

Klinický registr TULUNG

Špelda S.¹, Skříčková J.², Bortlíček Z.³, Hejduk K.³, Pešek M.⁴, Zatloukal P.⁵, Kolek V.⁶, Salajka F.⁷, Koubková L.⁸, Tomášková M.², Grygárková Y.⁶, Havel L.⁵, Hrnčiarik M.⁷, Zemanová M.⁹, Sixtová D.¹⁰, Roubec J.¹¹, Čoupková H.¹, Košatová K.¹²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

² Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno

³ Institut biostatistiky a analýzy LF a PřF MU, Brno

⁴ Klinika nemocí plicních a TBC, FN Plzeň

⁵ Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka, Praha

⁶ Klinika plicních nemocí a TBC, FN a UP Olomouc

⁷ Plicní klinika, FN Hradec Králové

⁸ Plicní klinika FN Motol, Praha

⁹ Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

¹⁰ Plicní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice

¹¹ Klinika plicních nemocí a TBC FN Ostrava

¹² Nemocnice Na Homolce, Praha

Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je v ČR převážně diagnostikován ve stavu pokročilého onemocnění. Přes 60 % pacientů obou pohlaví je diagnostikováno v pokročilých stádiích III nebo IV, v nichž již většinou není možný radikální operační výkon, a prognóza je tedy vysoce nepříznivá. V současné době jsou pro léčbu NSCLC k dispozici léky ze skupiny cytostatik i léky biologicky cílené léčby, jejichž účinnost dává předpoklad delšího přežití při splnění určitých kritérií. Současná diagnostika NSCLC se již nemůže opírat pouze o základní typizaci (NSCLC vs SCLC) bez bližší specifikace. Nutná je přesná morfologická klasifikace NSCLC a zařazení do jednotlivých podtypů (adenokarcinom, velkobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom). Nezbytnou součástí je i genetické testování.

Klinický registr umožňuje prezentovat, jak jsou v České republice podávány preparáty, které mají stanovenou úhradu pro léčbu NSCLC v pneumoonkologických centrech. Jsou to bevacizumab, erlotinib, gefitinib, pemetrexed. Základní data nemocných léčených výše uvedenými preparáty jsou zadávána do registru TULUNG, což je společný projekt České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu bio-

statistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně.

Pemetrexed (Alimta) patří mezi cytostatika. Jedná se o antifolát působící současně na více enzymatických cílů („multitargeted antifolate“), který inhibuje syntézu jak purinů, tak pyrimidinů. Pemetrexed demonstroval svoji účinnost v monoterapii pokročilého NSCLC, a to jak v léčbě první, tak druhé linie. Přípravek Alimta je od roku 2008 v České republice registrován a kategorizován pro podávání v centrech pro léčbu 2. linie NSCLC a v kombinaci s platinovým derivátem pro léčbu neresekabilního maligního pleurálního mezoteliomu bez předchozí chemoterapie. Od 1. 10. 2010 je v ČR tento přípravek v kombinaci s cisplatinou registrován a kategorizován i pro 1. linii léčby pokročilého bronchogenního adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu.

Erlotinib (Tarceva) je inhibitor tyrozinkinázy EGFR. Erlotinib byl v době, kdy neexistoval v České republice jiný inhibitor tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), podáván s dobrým výsledkem i v 1. linii a data byla publikována. Úhradu má stanovenou pro léčbu NSCLC všech morfologických typů ve 2. linii a 3. linii.

Gefitinib (Iressa) je také inhibitorem tyrozinkinázy EGFR. V České republice je od února 2011 stanovena úhrada pro

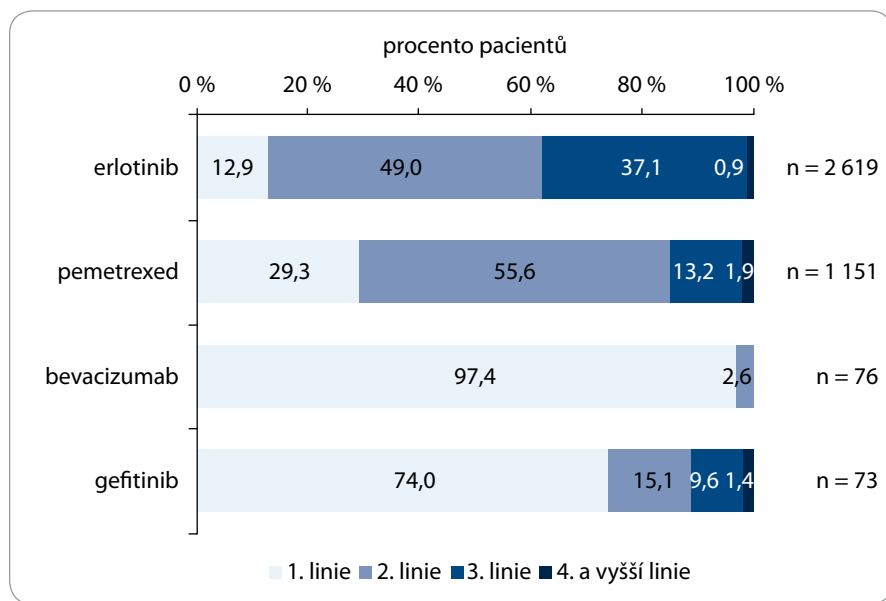


MUDr. Stanislav Špelda

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: spelda@mou.cz

léčbu v 1. linii. Před podáním je nutný průkaz přítomnosti mutace genu pro EGFR. Mutace se vyšetřuje z DNA získané z nádorové tkáně (buď z primárního nádoru nebo metastázy). Data z četných klinických studií zřetelně dokládají, že mutace EGFR se vyskytuje jen u menšiny nemalobuněčných karcinomů. Výskyt této mutace se liší mezi jednotlivými nádorovými subtypy (nejčastější je u adenokarcinomu).

Bevacizumab (Avastin) je preparát, který byl jako první v České republice registrován pro léčbu nemocných s NSCLC v 1. linii dle morfologické diagnózy. Jedná se o monoklonální protilátku, která blokuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR). V klinických studiích byla prokázána účinnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u nemocných s pokročilým nedlaždicobuněčným NSCLC již v 1. linii v kombinaci s konvenční chemoterapií. V České republice



Graf 1. Použití jednotlivých preparátů v liniích léčby.

je tento preparát indikován pro léčbu NSCLC od 1. 3. 2010, a to pro nemocné s adenokarcinomem.

Soubor nemocných

V pneumoonkologických centrech bylo od roku 2005 do 17. 9. 2012 léčeno výše uvedenými preparáty a úplný záznam v registru TULUNG má 3 466 nemocných s NSCLC. Pro analýzu byli vybráni ti nemocní, kteří splňují následující podmínky: byli léčeni pemetrexedem, bevacizumabem, gefitinibem či erlotinibem, a mají korektně vyplněny tyto parametry: pohlaví, datum narození, anamnézu kouření, histologický a/nebo cytologický typ primárního nádoru, PS v době zahájení léčby, datum zahájení léčby.

Výsledky

Nejvíce úplných záznamů je v registru o nemocných s NSCLC léčených erlotinibem – 2 619. V léčbě 1. linie byl užít u 339 nemocných, v léčbě 2. linie u 1 284 nemocných, v léčbě 3. linie u 972 nemocných a u 24 pacientů ve 4. a vyšší linii. Druhým nejčastěji používaným preparátem je pemetrexed –

celkem 1 151 nemocných s úplným záznamem. Tento antimetabolit byl použit v 1. linii u 337 nemocných, ve 2. linii u 640, ve 3. linii u 152 a ve 4. linii u 22 nemocných. Celkem 74 pacientů má záznam o léčbě bevacizumabem v 1. linii. Gefitinibem bylo léčeno a úplný záznam v registru má celkem 73 pacientů, přičemž u 54 nemocných se jednalo o léčbu v 1. linii, u 11 pacientů ve 2. linii, u 7 nemocných ve 3. linii, ve 4. linii byl tento přípravek podán jedenkrát (graf 1).

Závěr

Výsledky analýzy z registru TULUNG se v řadě aspektů liší od údajů získaných v rámci randomizovaných kontrolovaných studií a jejich interpretace je podmíněna určitými limity. Nepochybně se zde, jako u všech dat získaných za podobných podmínek, uplatňuje tzv. „selection bias“, které však na druhou stranu věrně ilustruje používání nákladné léčby v podmínkách běžné praxe a výsledky generované prostřednictvím takového „selektivního“ přístupu. V některých parametrech je odlišnost od publikovaných výsledků

randomizovaných kontrolovaných klinických studií dána kromě odlišné populace i pravděpodobně méně striktní metodologií, týkající se například hodnocení dosažené léčebné odpovědi, potažmo délky přežití bez progresu. S opatrností musíme interpretovat četnost výskytu nežádoucích účinků při léčbě. Zatímco v klinických studiích jsou pacienti aktivně dotazováni na výskyt i relativně málo závažných nežádoucích příhod, v reálné klinické praxi se obvykle zaznamenávají pouze evidentně s léčbou související závažnější laboratorní toxicity, neočekávané nežádoucí účinky nebo takové příznaky, na které si pacient spontánně stěžuje. Z hlediska metodologie je relativně nejméně zranitelným parametrem celkové přežití, které je nicméně v každém případě ovlivněno složením sledované populace a dalšími případnými liniemi léčby. I přes výše uvedené nedostatky je jasně patrné, u jakých nemocných byl jaký preparát podáván a jak často, což lze velmi dobře využít při jednání v rámci odborných společností i v rámci jednání s plátcí péče.

Literatura

1. Ginsberg RJ. Lung Cancer. London: BC Decker Hamilton 2002.
2. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. J Thorac Oncol 2008; 3(12): 1468–1481.
3. Sculier JP, Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 2009; 33(4): 915–930.
4. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al. Randomized, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, 25(18S): Abstract LBA7514.
5. Scagliotti GV, Park K, Patil S et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: A risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009; 45(13): 2298–2303.
6. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Phase III, randomised, open/label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS). Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 8): LBA2.