

A bevazicumab kezelés hatékonysági vizsgálata áttétes emlőrákos betegekben két finanszírozási technika összehasonlításában

Az AVAREG tanulmány interim analízisének előzetes eredményei

Dr. habil. Dank Magdolna, Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika

Egy olyan hazai vizsgálatot mutatunk be, melynek külön érdekessége, hogy a társadalombiztosítás által a gyakorlatban alkalmazott különböző finanszírozási formák hatása is mérhető volt áttétes emlőrákos betegek kezelése során. Elsővonalban alkalmazott paclitaxel-bevacicumab kombinációval kapott eredményeinket úgy mutatjuk be, hogy közben kitekintést teszünk és összevetjük a törzskönyvezési vizsgálat, illetve egyéb közlemények adataival. Következtetésünk: kellő gondossággal történő betegkiválasztás mellett a nemzetközi irodalomban leírt klinikai eredmények nemcsak hogy elérhetőek, hanem egy jól kiválasztott célcsoport esetében még jobb eredmények is adódhatnak, ahogy az a mi esetünkben történt.

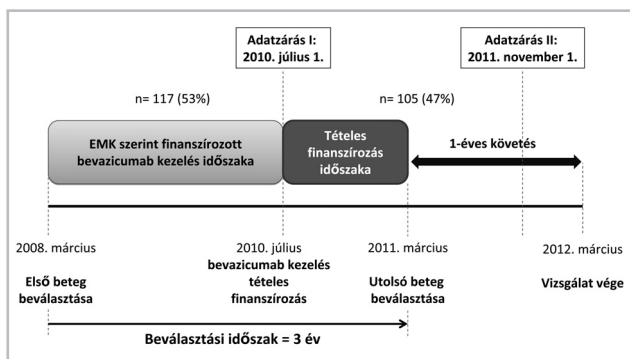
We present a Hungarian non-observational trial, which has the particularity to compare the impact on the efficacy of different types of financing technique of the Hungarian Health Insurance Found for the treatment of metastatic breast cancer. The data was compared to international data based on the result of registration trial and other international studies. Our conclusion is that if the enrollment is well stratified, the results will be comparable to data coming from the literature. We would like to emphasise that a special subgroup has even achieved better outcome.

Az AVAREG tanulmány egy Magyarországon lefolytatott többközpontú, egykarú, megfigyeléses vizsgálat áttétes emlőrákos betegekben a bevazicumab kezelés klinikai előnyének felmérésére. A vizsgálatban részt vevő kollégákat cikkünk végén soroltuk fel. Jelenleg az interim analízis adatai állnak rendelkezésre.

A vizsgálat protokollja alapján 300 beteg bevonását terveztük, végül 222 beteg adatait tudtuk elemezni.

Ki kell emelni azt a speciális körülményt, hogy a vizsgálat során a betegek bevazicumab kezeléséhez történő hozzájárítása megváltozott, mivel kezdetben közigazgatási eljárás keretében működött, ún. egyedi méltányosság kérelem (EMK) alapján volt elérhető a betegek számára, később ezt a finanszírozási formát a tételes elszámolás rendszere váltotta fel (1. ábra).

Mivel az EMK eljárásban a betegek életkora 65 év alatt volt, az átlagéletkor 43 évnél adódott, ami jelentősen (13 évvel) kevesebb, mint a törzskönyvezési III. fázisú vizsgálatban volt (ECOG E2100) [1].



1. ábra
Az AVAREG vizsgálat lefolyása

Ki kell térni az AVAREG tanulmány vizsgálóinak betegkiválasztási gyakorlatára is, amit a kiváló teljesítmény státuszú (ECOG PS 0) betegek csaknem 80%-os aránya jellemez. Ez a gondos eljárás garantálta, hogy a betegek jól tolerálták a kezelés során adódó mellékhatásokat. A betegek közel háromnegyede posztmenopauzában volt, ami érdekes, ha összevetjük az átlagéletkorral (1. táblázat).

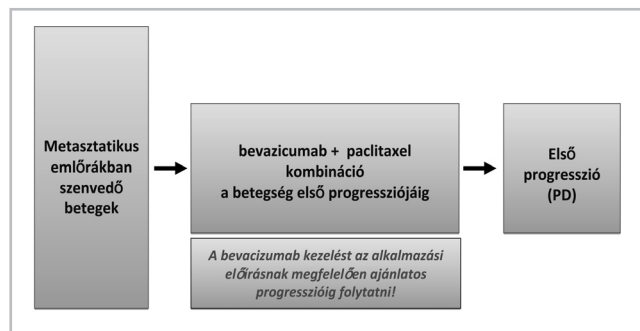
	bevazicumab + paclitaxel kombinációban részesült betegek, n (%)
Teljes betegszám, n	222
Életkor, év (átlag)	43
Testtömeg, kg (átlag)	65,7
ECOG státusz	
ECOG PS 0	163 (76,9%)
ECOG PS 1	42 (18,9%)
ECOG PS 2	7 (3,2%)
Menopauza státusz	
Postmenopauza, n (%)	155 (70,5%)
Premenopauza, n (%)	54 (24,5%)
Perimenopauza (2 éven belül), n (%)	11 (5%)

1. táblázat
Kiindulási betegjellemzők

A magyarországi rákstatistikákban szomorú tényként megjelenő adat az emlőrák első észlelésekor diagnosztizált előrehaladott stádium magasabb aránya. Ezt a tendenciát az AVAREG vizsgálat adatai is alátámasztják, miszerint a betegek 23%-a a diagnózis felállításakor már a IV. stádiumba tartozott, azaz távoli (az esetek közel háromnegyed részében parenchímás) áttétellel rendelkezett.

Prediktív és prognosztikus tényező a hormonreceptor és HER2 státusz. A betegek közel fele az ún. tripla negatív csoportba tartozott (49,5%!), azaz nem volt kimutatható sem

ösztrogén, sem progeszteron, sem pedig HER2 receptor túl-expresszió. Ez azt jelenti, hogy a vizsgálatba egy rosszabb prognózisú betegcsoport került beválasztásra, akiknél a klasszikus célzott terápia (antiösztrogén, anti-aromatáz szer), illetve HER2-gátló kezelés nem volt adható, viszont a ligand-kötő monoklonális antitestként ható, az érújdonképződést gátló bevacizumab mégis egy hatásos, célzott terápia ellátást tett lehetővé.



2. ábra AVAREG kezelési protokoll

A 2. ábrán bemutatjuk a kezelés menetét, melyet a finanszírozási körülmények is befolyásoltak. Az EMK keretében kezelt betegeknél a paclitaxel csak hetente volt adható, míg később a 3 heti adagolás is engedélyezett volt. A páciensek 75 %-a heti, 25 %-a háromheti paclitaxel medikációt kapott.

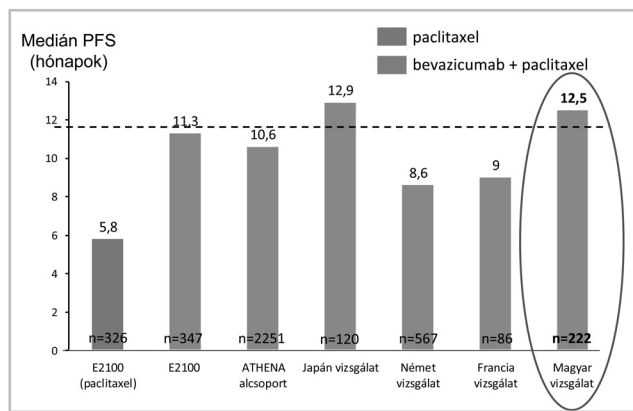
Az alábbiakban a hatékonysági adatokat ismertetjük. Ez az első olyan publikáció Magyarországon, ahol egyazon terápiával két különböző finanszírozási rendszerben elért eredmények kerülnek összevetésre (egyelőre interim analízist végeztünk, az adatzárás 2011. november 1-én történt, a medián követési időtartam 15 hónap volt).

Az összes betegre vonatkozóan a medián PFS (progression free survival, azaz progresszió-mentes túlélés) 12,5 hónapnak adódott. Ha ezt összevetjük a törzskönyvezési vizsgálat adataival, ahol ez a mutató 11,3 hónap, látható, hogy a magyar adatok valamivel kedvezőbbek. Érdekesnek és érdemesnek találtuk a PFS adatokat a vizsgálat során működő kétféle finanszírozási mód alapján képzett alcsoportokban is elemezni. A kezdeti EMK időszakban a medián PFS 9,8 hónap volt, míg a tételes finanszírozás időszakában ez jelentősen, mintegy 14,5 hónapra emelkedett. Mindez arra irányítja a figyelmünket, hogy a gondos kliniku-si betegbeválasztás és az új finanszírozás adta szigorú kontroll megléte akár jelentősen javíthatja egy adott terápia hatásosságát a klinikai gyakorlatban. Ennek azért látjuk fontosságát, mert az onkológiai kezeléseket a jövőben nagyrészt a célzott, illetve biológiai terápiák fogják alkotni, melyek költsége jelentős. A finanszírozó jogosan várja el a minél hatékonyabb felhasználást, ami a betegek számára a lehető legkedvezőbb tumorválaszt eredményezi.

Mindamellet még egy dologra szeretnénk felhívni a figyelmet. Lehetőségünk adódott a receptor státusz alapján is elemezni az adatainkat. A tripla negatív csoportban az EMK

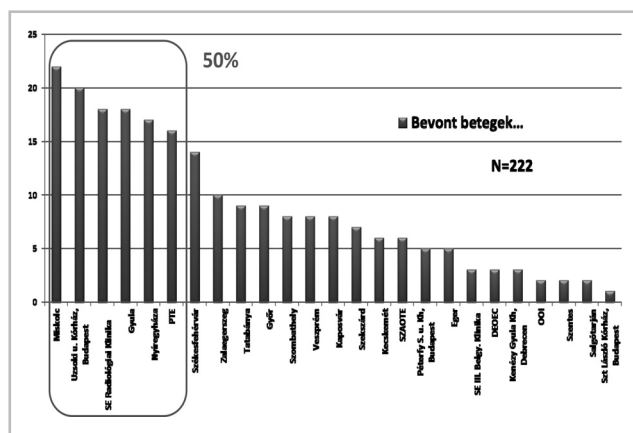
időszak alatt a PFS 8,4 hónap, a tételes finanszírozás alatt pedig 11,2 hónap volt. A nem tripla negatív esetekben az EMK korszak PFS-e 15,6 hónap volt, a tételes korszakról jelenleg még nem tudunk nyilatkozni, ami azt jelenti, hogy a kezelések még folyamatban vannak.

A 3. ábrán egy ún. „cross trial” összevetés formájában összegeztük azon vizsgálatoknak az adatait, melyben bevacizumab-paclitaxel kombinációt adtak emlőrákos betegeknek. Természetesen az ábra csak fenntartásokkal informatív, hiszen az egyes vizsgálatok körülményei eltérőek voltak. Ennek ellenére jól látható, hogy a magyar adatok megállják a helyüket a nemzetközi összehasonlításban, és itt ki kell emelni az AVAREG vizsgálat betegszámának (n=222) kellő robusztusságát is [1-4].



3. ábra bevacizumab – paclitaxel első vonalban

A vizsgálatban 24 centrum vett részt országosan (a betegbeválasztásban való részvételüket a 4. ábrán láthatjuk). A vizsgálat végső eredményeinek ismertetése 2012 végén vagy 2013 elején várható.



4. ábra AVAREG vizsgálat: centrumok A vizsgálatban résztvevő centrumvezetők a betegbevonás sorrendjében: Dr. Révész János, Dr. Landherr László, Dr. Pikó Béla, Dr. Erfán József, Dr. Mangel László, Dr. Cseh József, Dr. Ruzsa Ágnes, Dr. Dombi Péter, Dr. Pintér Tamás, Dr. Csejtei András, Dr. Hornyák Lajos, Dr. Györfy Károly, Dr. Al-Farhat Yousuf, Dr. Pajkos Gábor, Prof. Dr. Kahán Zsuzsanna, Dr. Magyar Tamás (†), Dr. Somorjai Béla, Dr. Kocsis Judit, Prof. Dr. Szántó János, Dr. Árkosy Péter, Prof. Dr. Láng István, ifj. Dr. Kispál Mihály, Dr. Abdulfatah Bishr, Prof. Dr. Bodoky György

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
- [2] Smith et al. First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients. *Ann Oncol* 2011; 22(3):595-602
- [3] Masuda et al. Phase II study of bevacizumab (Bev) combined with weekly paclitaxel (wPac) as first-line therapy for Japanese patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer ASCO 2010 (*J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 1121))
- [4] Förster et al. Updated results from a large multicentre study of 1st-line bevacizumab combined with paclitaxel for HER2-negative metastatic breast cancer in routine oncology practice. *ESMO 2010* (*Ann Oncol* 2010; 21(suppl. 8):abstr 104-105)

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. habil. Dank Magdolna PhD osztályvezető (Semmelweis Egyetem ÁOK, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Klinikai Onkológiai Osztály), egyetemi docens

Tanulmányok: Semmelweis Orvostudományi Egyetem, általános orvosi diploma (1986, "Summa cum laude"); Kossuth Lajos Tudományegyetem,

mentálhigiénikus diploma (1999); Semmelweis Egyetem, PhD (2003); Semmelweis Egyetem, habilitáció (2010)

Szakképesítések: Belgyógyászat szakvizsga (1991); Klinikai onkológia szakvizsga (1993); Klinikai farmakológia szakvizsga (2004); Egészségügyi szakmenedzser (Szent István Egyetem, 2009); Jogi szakokleveles orvos (ELTE, 2011)

Szakmai gyakorlat: Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika (1986-1991); Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika (1991-től)

Oktatói tevékenység: Oktatóként részvétel a Semmelweis

Egyetem munkájában, tantermi előadások magyar és angol nyelven, rezidensképzésben való részvétel, PhD. alprogramvezető, TDK témavezető, klinikai szakorvosképzésben és szakvizsgáztatásban való részvétel.

Társasági tagságok, ahol vezetőszéki tag: MOT (Magyar Onkológusok Társasága); MAGYOT (Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Társasága); MSZT (Magyar Szenológiai Társaság); MSzMT (Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság);

Egyéb tagságok: ASCO (American Society of Clinical Oncology); EACR tagja (European Association for Cancer Research)

Szakfelügyeletben: 2005. szeptembere óta az ÁNTSZ irányítása alá tartozó Országos Szakfelügyeleti és Módszertani Központ országos klinikai onkológiai szakfelügyelő főorvosa

Folyóirat szerkesztőszéki tagság: LAM (Lege Artis Medicinæ); Proktologia; Journal WATCH; szakmai lektor; IME, Az egészségügyi vezetők szaklapja, rovatvezető; Magyar Onkológia, tanácsadó testületi tag

Idősgondozási Konferencia 2012 tavaszán

Idősgondozási konferenciát rendeztek 2012 áprilisában a Geriátriai és Gerontológiai Társaság, a Magyar Pszichiátriai Társaság támogatásával „**Idősek a határon: patológiás idősödés-életteni idősödés határán. Medikális-szociális-ápolási szféra határkérdései**” címmel.

A múlt évi nagy sikerű „Élettani idősödés patológiás idősödés határkérdései” konferenciát folytatva, az idei konferencia a következő kérdésekkel foglalkozott: diabetes, az időskor pszichiátriai és lélektani kérdései, proaktív idősödés, addiktológia, hipertónia, vénás elégtelenségek. Külön szekcióüléseken került megbeszélésre a szociális és ápolási ellátás elvi és gyakorlati kérdései (időskori abúzusok, az idős emberek méltósága, a szolgáltatások fejlesztése, a családok szerepe időskorban), illetve az, hogy a családok milyen támogatást kaphatnak a medikális, szociális és ápolási szféra részéről.

Szerk.