

**Krzysztof Krzemieniecki¹, Andrzej Deptała², Kazimierz Drosik³, Maria Litwiniuk⁴,
Wojciech Rogowski⁵**

¹Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

³Oddział Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii

⁴Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie

Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o.

Proposal of defining colorectal cancer subpopulation potentially recommended to bevacizumab treatment. Statement of clinical oncology Advisory Board at Roche Polska Sp. z o.o.

Wstęp

Leczenie przerzutowego raka jelita (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) grubego uległo radykalnej zmianie na przestrzeni dwóch ostatnich dekad. W latach 80. poprzedniego stulecia dysponowano 5-fluorouracyłem, za pomocą którego można było uzyskać w najlepszym wypadku roczne przeżycie całkowite. Kolejne nowe leki pozwalały na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz stopniowo wpływały na poprawę czasu

przeżycia. Obecnie przerzutowego raka jelita grubego coraz częściej postrzega się jako chorobę przewlekłą z możliwością uzyskania mediany przeżycia powyżej 2 lat za sprawą włączenia do terapii leków ukierunkowanych molekularnie.

Bewacyzumab jest jednym z leków, dzięki którym osiągnięto kolejny postęp w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Niestety koszt terapii stanowi element utrudniający jej powszechne stosowanie w wielu krajach. Brak jasnych, zwalidowanych czynników predykcyjnych dla leku jeszcze bardziej pogarsza sytuację. Mimo to panuje pogląd, że u chorych z rozsiały rakiem jelita grubego, bez przeciwwskazań do terapii bewacyzumabem, powinno się rozważać jego zastosowanie [1].

Mimo jednoznacznych korzyści klinicznych z zastosowania bewacyzumabu w omawianym wskazaniu wciąż nie wiadomo, czy jest to postępowanie efektywne pod względem kosztów i czy istnieje potrzeba przeprowadzenia badania ze szczegółową analizą farmakoekonomiczną. Mimo braku takich jednoznacznych danych *Medicare*, największy ubezpieczyciel w

Adres do korespondencji:

dr med. Krzysztof Krzemieniecki

Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego CMUJ

ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków

Tel./faks: +48 (12) 424 89 10

e-mail: krzemieniecki@plusnet.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej

2009, tom 5, nr 1, 16–19

Copyright © 2009 Via Medica

ISSN 1734-3542

www.opk.viamedica.pl

Stanach Zjednoczonych, refunduje terapię bewacyzumabem [2].

Analizując dostępne dane pochodzące z badań klinicznych, profil toksyczności bewacyzumabu, a także coraz większe doświadczenie własne, można próbować zdefiniować grupę chorych, którzy mogliby odnieść największe korzyści kliniczne przy możliwie najmniejszej toksyczności. Kierując się tą koncepcją, członkowie Grupy Doradczej zastosowali negatywne (wykluczające) czynniki predykcyjne, co pozwoliło na istotne zredukowanie liczby chorych, którym można byłoby rekomendować terapię bewacyzumabem. Jest to próba stworzenia kompromisu pomiędzy szerokimi wskazaniami rejestracyjnymi a realną sytuacją w Polsce. Należy jednak pamiętać, że negatywny proces selekcjonowania chorych wiąże się z ryzykiem wykluczenia pewnej grupy chorych, u których możliwe byłoby uzyskanie odpowiedzi na leczenie bewacyzumabem. Niniejsza rekomendacja będzie ewoluowała w miarę poznawania kolejnych pozytywnych czynników predykcyjnych, które w sposób bardziej precyzyjny pozwolą na wyłonienie beneficjentów leczenia ukierunkowanego molekularnie w tej grupie chorych.

Analiza dostępnych danych klinicznych i doświadczeń własnych

- Lokalizacja guza pierwotnego:** okrężnica (C18), zgięcie esico-odbytnicze (C19) i odbytnica (C20) nie powinna stanowić kryterium wyboru pacjentów do leczenia bewacyzumabem. Pomimo różnic w zakresie współczynnika ryzyka (HR, *hazard ratio*) dla okrężnicy i odbytnicy w badaniu Hurwitza (odpowiednio: HR = 0,74 oraz HR = 0,47) duża różnica pod względem liczebności podgrup nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do różnicy skuteczności bewacyzumabu w zależności od lokalizacji guza pierwotnego.
 - Linia leczenia** — uwzględniając mechanizm działania leku oraz liczbę dostępnych badań, wydaje się zasadne ograniczenie stosowania bewacyzumabu u pacjentów w I linii leczenia uogólnionego raka jelita grubego i/lub odbytnicy.
 - Bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie czy irynotekanie?** — uwzględniając fakt, że wyniki badań z zastosowaniem bewacyzumabu z chemioterapią opartą na irynotekanie (Hurwitz) są lepsze niż z chemioterapią opartą na oksaliplatynie (Saltz), można wykorzystać ten element w podejmowaniu decyzji terapeutycznej.
- Pacjenci leczeni w I linii bardzo często są czynni zawodowo, a działania niepożądane po zastosowaniu oksaliplatyny (przede wszystkim polineuropatia) są dla nich szczególnie uciążliwe. Połączenie bewacyzumabu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie mogłoby być ograniczone do przypadków wystąpienia przeciwwskazania do zastosowania irynotekanu.
 - Uzasadnione jest ograniczenie stosowania bewacyzumabu wyłącznie do podgrupy pacjentów, u których możliwe jest **zastosowanie 2-lekowych schematów chemioterapii**, ponieważ są to najczęściej pacjenci w dobrym stanie ogólnym.
 - Kryteria prognostyczne według Köhna** [stężenie fosfatazy zasadowej, leukocytów oraz stan ogólny według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)] prawdopodobnie nie mają zastosowania w leczeniu celowanym. Nie rekomenduje się ich użycia podczas wyboru subpopulacji chorych leczonych bewacyzumabem.
 - Liczba lokalizacji przerzutów** odległych (1 vs. > 1) — nie rekomenduje się zastosowania tego kryterium do zdefiniowania szukanej subpopulacji chorych.
 - Lokalizacja miejsc przerzutowych** (wątroba vs. płuco) — nie rekomenduje się zastosowania tego kryterium.
 - Kryterium wieku oraz płci** pacjentów — nie rekomenduje się zastosowania żadnego z nich.
 - Usunięcie guza pierwotnego** — z doniesień naukowych [rejestr *Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety* (BRiTE)] wynika, że nieusunięty guz pierwotny zwiększa ryzyko wystąpienia perforacji jelita lub krwawienia podczas leczenia bewacyzumabem. Uwzględniając ten fakt, rekomenduje się włączanie do populacji pacjentów leczonych tym lekiem wyłącznie chorych z usuniętym guzem pierwotnym. Wymóg ten nie powinien być brany pod uwagę w przypadku leczenia indukcyjnego potencjalnie resekcyjnych przerzutów do wątroby.
 - Nie rekomenduje się zastosowania **stabilizacji choroby** jako kryterium zakończenia leczenia. Wynika to zarówno z biologii raka jelita grubego, jak i niedoskonałości kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST).
 - Uwzględniając mechanizm działania leku rekomenduje się **stosowanie bewacyzumabu** przynajmniej do **progresji choroby** lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
 - Wyniki analizy subpopulacji pacjentów w badaniu Hurwitza w zależności od **statusu genu K-Ras** (bewacyzumab działa zarówno w przypadku genu pra-

widłowego, jak i zmutowanego) nie dają podstaw do wykorzystania tego kryterium w doborze pacjentów do leczenia bewacyzumabem.

13. **Rokowane przeżycie** kandydatów do leczenia bewacyzumabem powinni wynosić **> 3 miesiące**.
14. Sugerowane **choroby towarzyszące**, które powinny wykluczać zastosowanie terapii bewacyzumabem:
- niepoddające się kontroli nadciśnienie tętnicze;
 - czynna choroba zakrzepowo-zatorowa;
 - przebyty w ciągu ostatniego roku incydent naczyniowo-mózgowy, przemijające niedokrwienie mózgu i zawał serca;
 - zastoinowa niewydolność serca lub obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej wartości przyjętej za prawidłową.

Analiza liczebności chorych, którzy mogliby wymagać zastosowania bewacyzumabu w Polsce

- I. Statystyka CRC (na podstawie z Krajowego Rejestru Nowotworów na 2006 rok):
- liczba zachorowań:
 - a) mężczyźni:
 1. C18 — 4090
 2. C19 — 396
 3. C20 — 3075
 - b) kobiety:
 1. C18 — 3758
 2. C19 — 299
 3. C20 — 2006
 - liczba zgonów:
 - a) mężczyźni:
 1. C18 — 3330
 2. C19 — 97

3. C20 — 1387

b) kobiety:

1. C18 — 3061

2. C19 — 84

3. C20 — 1006

— łączna liczba zachorowań na raka jelita grubego i/lub odbytnicy: 13 624.

II. Procentowy udział pacjentów należących do zdefiniowanej powyżej grupy (na podstawie badania *Synovate Healthcare*):

— stadium IV (mCRC) — 58%. Liczba pacjentów: 7900 + 1000 (estymacja pacjentów z przerzutami po leczeniu uzupełniającym) = 8900 pacjentów z mCRC;

— I linia leczenia stadium IV (mCRC) — 65%. Liczba pacjentów: 65% × 8900 = 5785;

— odsetek pacjentów leczonych w I linii mCRC schematem zawierającym iryrotekan (z 5-FU) — 19%. Liczba pacjentów: 19% × 5785 = 1099.

III. Ostateczna liczba pacjentów leczonych w I linii mCRC schematem zawierającym iryrotekan (ok. 1100) powinna zostać pomniejszona o:

— pacjentów z nieusuniętym guzem pierwotnym (estymacja na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych — 20%);

— pacjentów w złym stanie ogólnym (ECOG > 1);

— pacjentów z zastoinową niewydolnością serca;

— pacjentów z czynną chorobą zakrzepowo-zatorową;

— pacjentów po przebyciu w ciągu ostatniego roku incydencie naczyniowo-mózgowym, przemijającym niedokrwieniu mózgu i zawale serca.

Ze względu na trudności w pozyskaniu precyzyjnych danych statystycznych dotyczących pacjentów wymienionych w punkcie III, przyjęto, że określoną powyżej liczbę pacjentów należy pomniejszyć o mniej więcej 1/3, co umożliwia estymację ostatecznej liczby pacjentów, u których mógłby zostać zastosowany bewacyzumab w

Tabela 1. Podział czynników rekomendacyjnych

Table 1. Recommendation factors

Rekomenduje się	Nie rekomenduje się
Linia leczenia (pierwsza)	Status genu <i>K-Ras</i>
Rodzaj dołączanej chemioterapii (2-lekowa oparta na iryrotekanie)	Kryteria prognostyczne według Köhna
Usunięcie guza pierwotnego	Liczba lokalizacji przerzutów
Choroby towarzyszące	Lokalizacja miejsc przerzutowych
	Wiek oraz płeć pacjentów
	Lokalizacja guza pierwotnego (C18–C20)

połączeniu ze schematem zawierającym irynotekan w I linii leczenia mCRC: 760.

Podsumowanie

Na podstawie analizy dostępnego materiału klinicznego oraz własnych doświadczeń zaproponowano podział czynników rekomendacyjnych — tabela 1.

Piśmiennictwo

1. Engstrom P.F. Systemic therapy for advanced or metastatic colorectal cancer: National Comprehensive Cancer Network guidelines for combining anti-vascular endothelial growth factor and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies with chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 18S–22S.
2. Chale J.L. Clinical use of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 23S–30S.