



# Lékový registr – YONDELIS

stav registru k datu 14.3. 2011



### Odborná garance

Prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., doc. MUDr. Jindřich Fínek, CSc.; doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

### **Analytická zpráva byla zpracována z dat pracovišť zapojených do projektu Yondelis:**

Masarykův onkologický ústav v Brně, MUDr. Mária Zvaríková

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, MUDr. Michal Vočka

Fakultní nemocnice v Motole, MUDr. Stanislav Batko

Fakultní nemocnice Plzeň, MUDr. Jana Dreslerová

Krajská nemocnice Liberec, MUDr. Pavel Pavlov Lazarov

Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, prim. MUDr. Milan Lysý, MUDr. Jana Pukyová

Fakultní nemocnice Hradec Králové, Zdeňka Ptáčková

Nemocnice Jihlava, MUDr. Věra Benešová

### **Analýzu zpracovali:**

MUDr. Vít Kandrnal; RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.; Mgr. Zbyněk Bortlíček; RNDr. Daniel Klimeš; doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

*Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity*

Projekt Yondelis byl zahájen v lednu 2011 s cílem získat základní epidemiologické informace o pacientech se sarkomy měkkých tkání, o standardních postupech léčby a výsledcích léčby přípravkem trabectedin v běžné klinické praxi. Odbornou garanci nad projektem převzala Česká onkologická společnost ČSL JEP. Projekt reprezentativně pokrývá síť komplexních onkologických center, která se systematicky zabývají léčbou sarkomů měkkých tkání.

Do databáze byly retrospektivně zařazeny všechny záznamy o pacientech u kterých byla diagnóza potvrzena a u kterých byla zahájena standardní léčba včetně léčby přípravkem trabectedin v období 2008 – 2010. Záznamy byly do databáze ukládány konsekutivně. Sběr dat byl plně anonymizovaný a nijak neovlivnil lékařem zvolené léčebné schéma či dostupnost léčby pro pacienty. Léčba i frekvence sledování byla zcela v kompetenci lékaře, který zaznamenával do databáze informace o výsledcích a případných nežádoucích účincích.



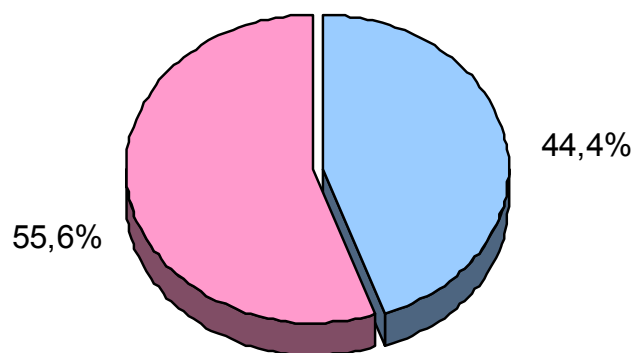
# 1. Charakteristika pacientů

- Věk a pohlaví pacientů
- Rizikové faktory
- Funkční kapacita pacienta před zahájením farmakologické léčby

# 1.1 Věk a pohlaví pacientů

N = 45

## Pohlaví



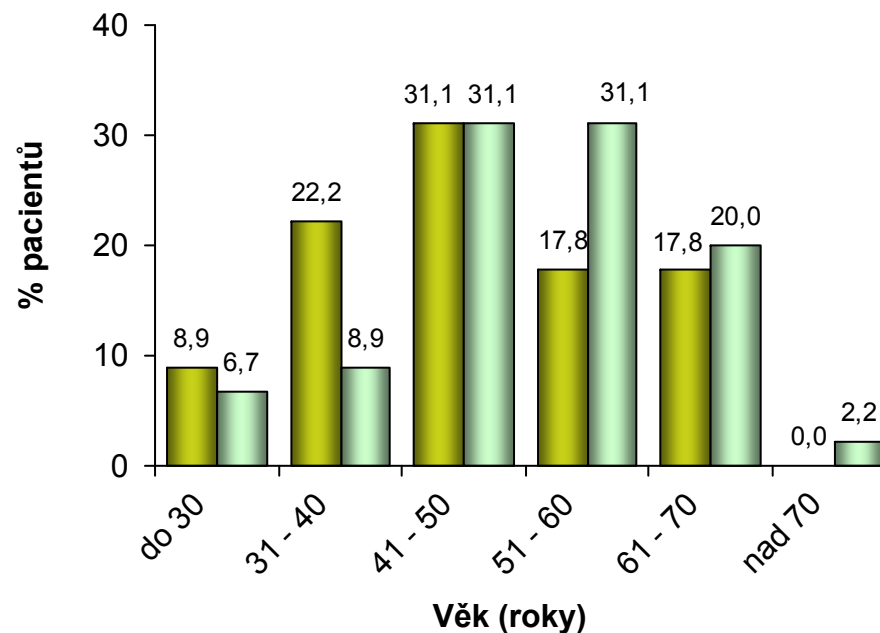
Muži N = 20  
 Ženy N = 25

## Věk pacientů

■ Věk při DG    ■ Věk při zahájení léčby trabectedinem

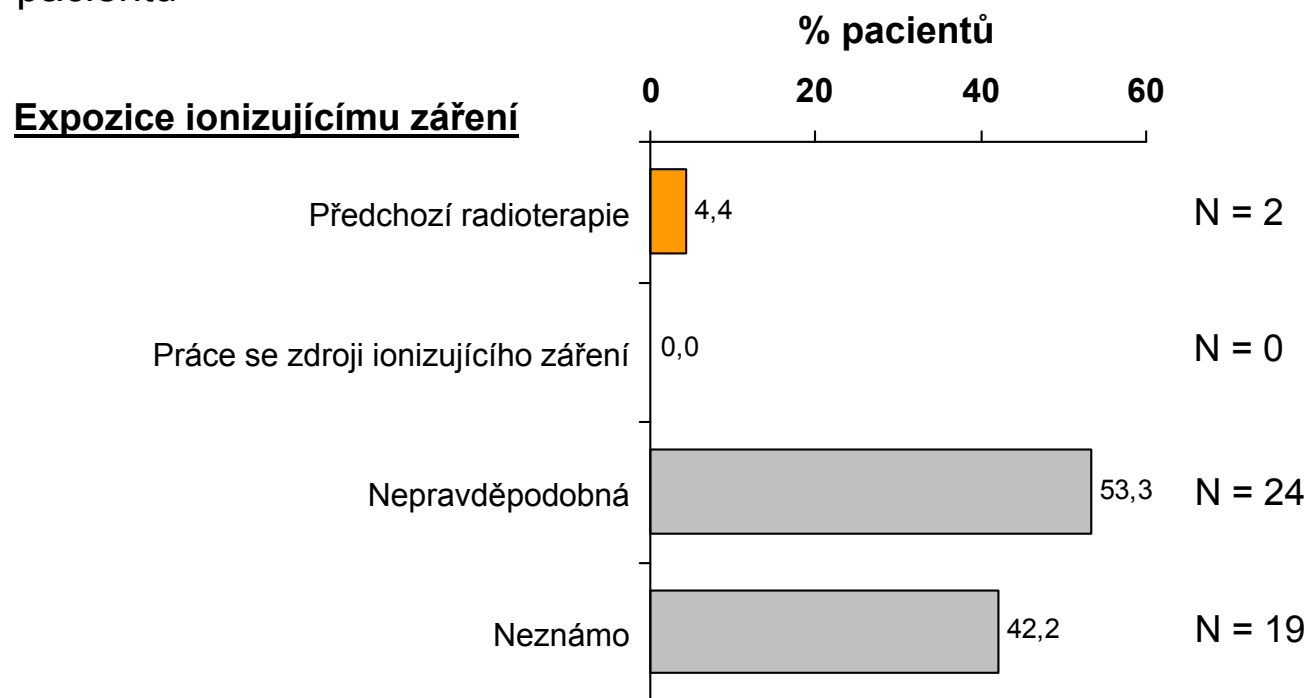
	Věk při DG	Věk při zahájení léčby trabectedinem
N	44*	45
Průměr	47 let	50 let
Medián	47 let	51 let
Min – Max	21 – 70 let	23 – 72 let

\* U jednoho pacienta není uveden věk při diagnóze



## 1.2 Rizikové faktory

N = 45 pacientů

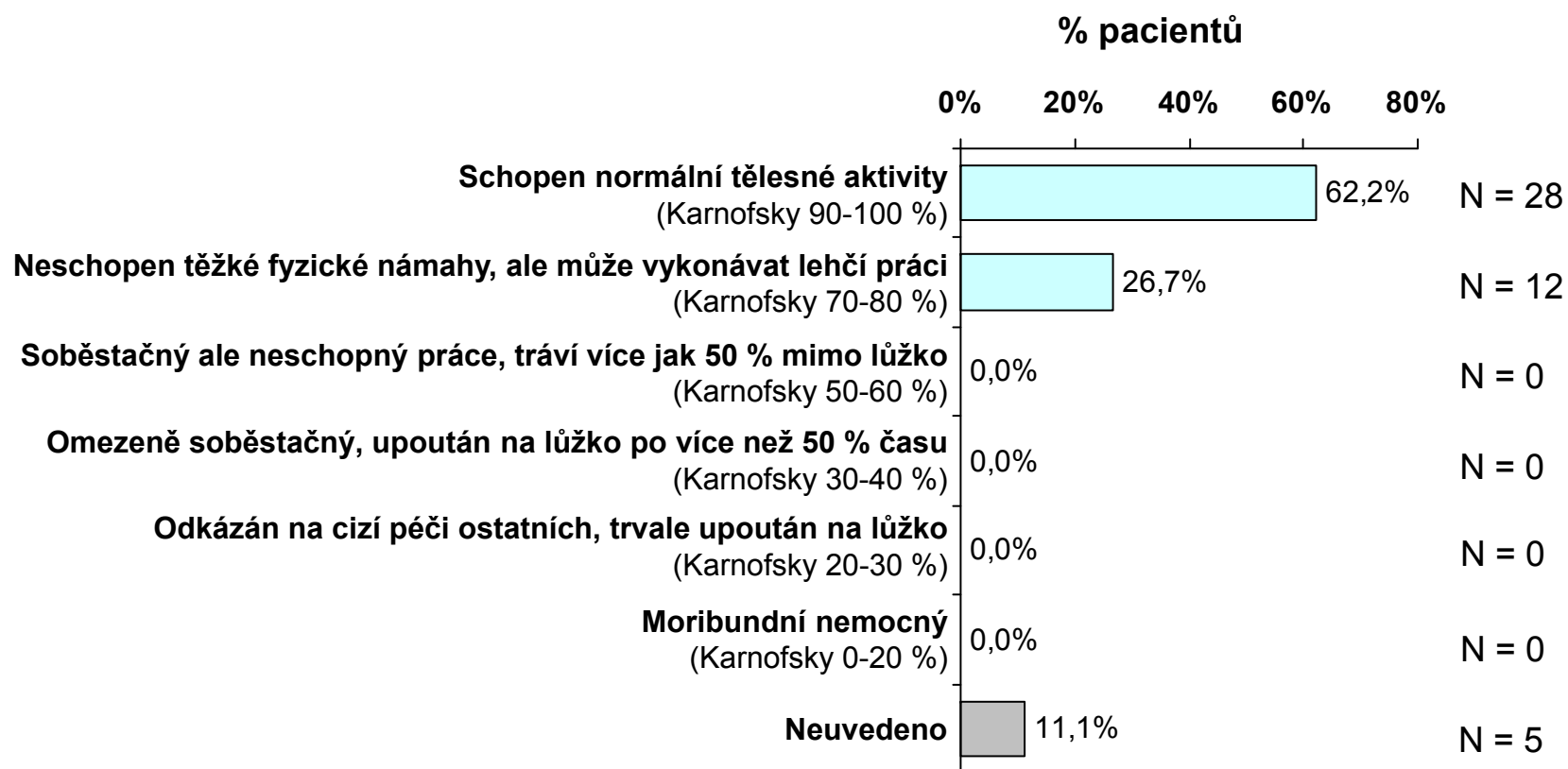


**U žádného z 45 pacientů nebyl prokázán či sledován další ze sledovaných rizikových faktorů:**

- Genetický syndrom
- Expozice chemickým karcinogenům
- Chronický lymfedém
- Jiný rizikový faktor

## 1.3 Funkční kapacita pacienta před zahájením farmakologické léčby

N = 45 pacientů



U pěti pacientů není uvedena funkční kapacita pacienta před zahájením farmakologické léčby.

- Sarkomy měkkých tkání (C48, C49) obecně představují relativně vzácnou formu nádorových onemocnění. Dle dat z národního onkologického registru (1) byla incidence zaznamenaných případů v letech 2000 až 2008 v rozmezí 3.26 – 3.59 případů na 100.000 obyvatel a rok. Z hlediska incidence není zásadní rozdíl v populaci mužů a žen. V databázi Yondelis mírně převažovaly ženy (55.6%) nad muži (44,4%).
- Průměrný věk při stanovení diagnózy u pacientů sledovaných v databázi Yondelis byl 47 let (medián 47 let). V České republice je toto onemocnění spíše typické pro věkovou skupinu 50-70 let (1).
- Dva ze čtyřiceti sledovaných pacientů podstoupili v období před stanovením diagnózy sarkomu radioterapii, která je obecně uznávaným rizikovým faktorem vzniku sarkomů měkkých tkání (2). U ostatních pacientů nebyl zaznamenán jakýkoliv rizikový faktor.
- Snahou České onkologické společnosti je koncentrovat léčbu pacientů se sarkomy měkkých tkání do komplexních onkologických center (KOC), která mají s léčbou tohoto onemocnění zkušenost. Jenom tak může být zaručena správná indikace léčby u pacientů, jejichž věk, stádium onemocnění a celkový zdravotní stav zaručují maximální léčebný efekt.



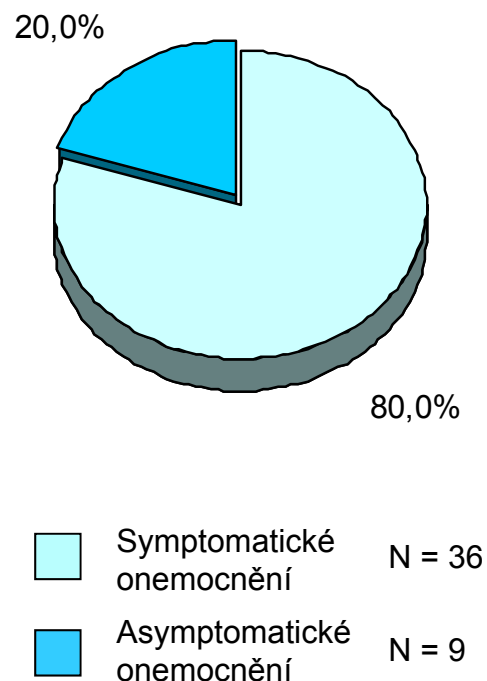


## 2. Anamnestické údaje

- První příznaky
- MKN klasifikace nádoru
- Lokalizace a největší rozměr nádoru v době diagnózy
- Histologický typ nádoru
- Vyšetření provedené pro potvrzení diagnózy
- Druhá malignita u pacienta
- Operace / jiný intervenční výkon a její typ
- Rozsah onemocnění v době operace a charakter výkonu
- Grade a stadium onemocnění v době operace

## 2.1 První příznaky onemocnění

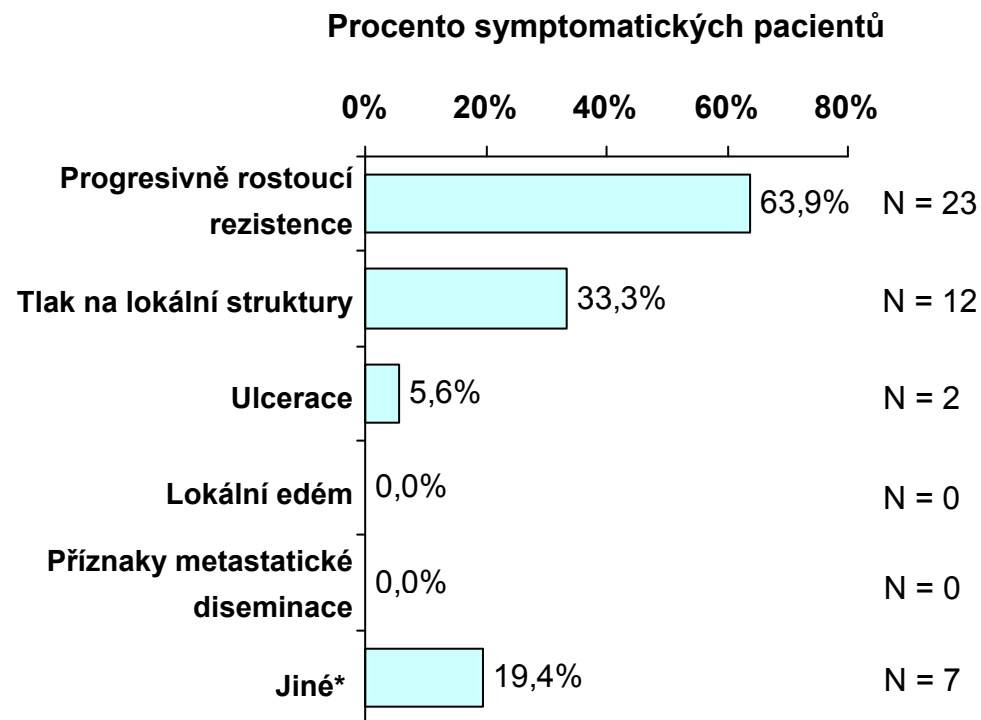
N = 45 pacientů



N = 36 pacientů se symptomatickým onemocněním

Součet neodpovídá počtu pacientů se symptomatickým onemocněním, protože jeden pacient mohl mít více prvních příznaků.

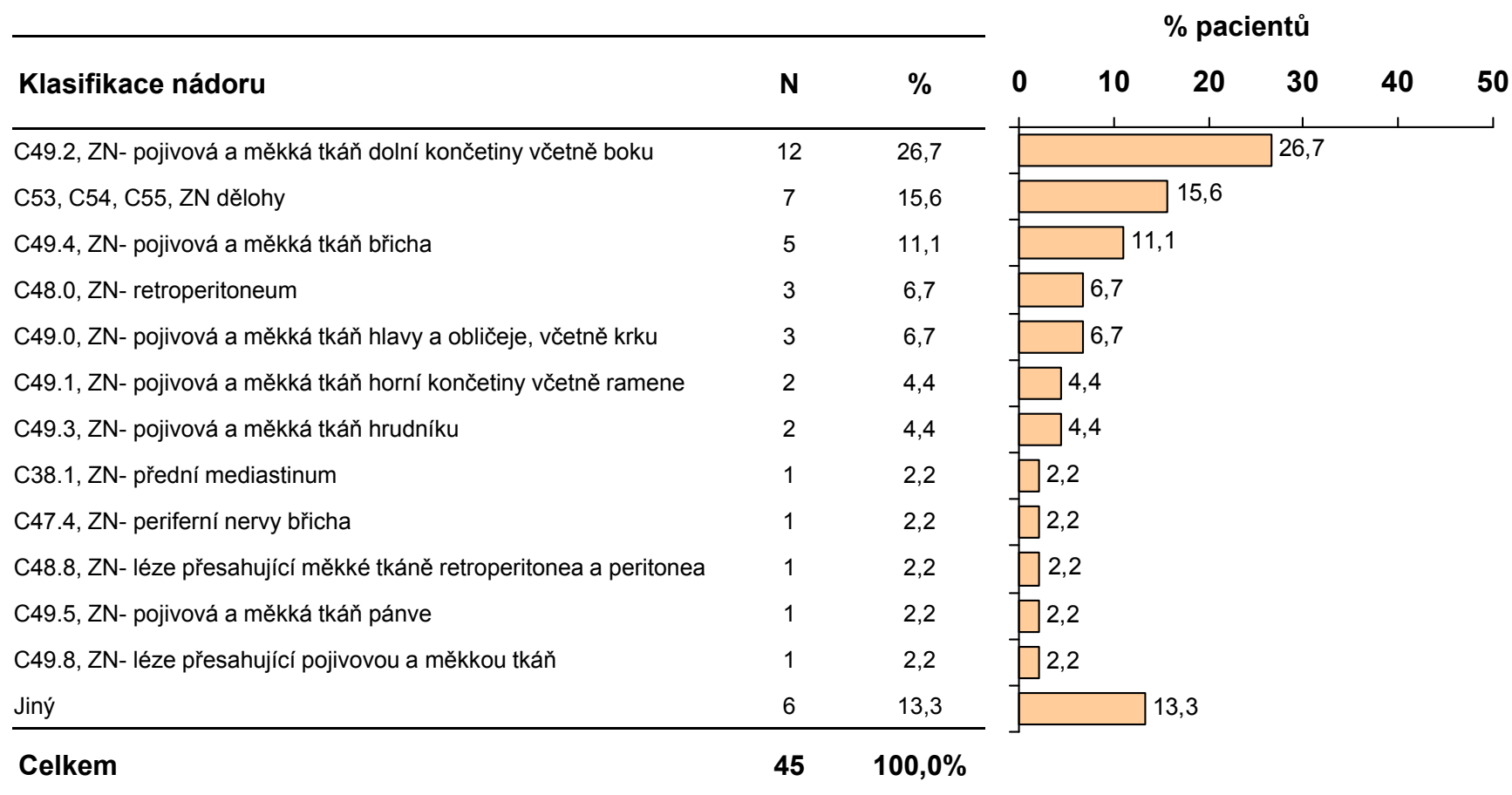
Procento pacientů z daným prvním příznakem je počítáno pouze ze symptomatických pacientů.



\* V kategorii jiné byly zaznamenány tyto příznaky: gynekologické krvácení (N=3), dušnost (N=2), bolesti břicha (N=1) a bolest (N=1).

## 2.2 Klasifikace nádoru (MKN-10)

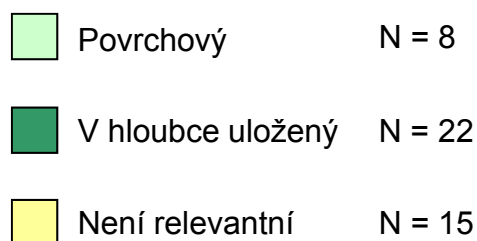
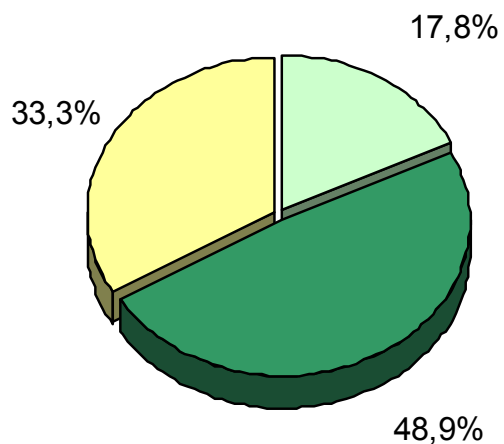
N = 45 pacientů



V kategorii jiné bylo zaznamenáno následujících šest možností: C348, C549, cystosarkoma phylloides, leiomyosarkom v jaterní biopsii, střevo, blíže nespecifikováno.

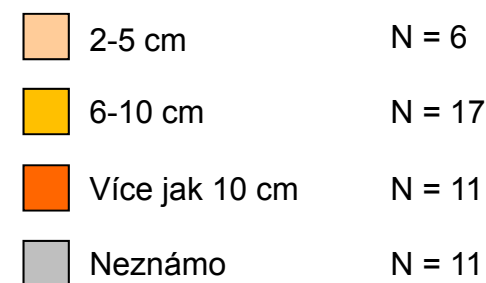
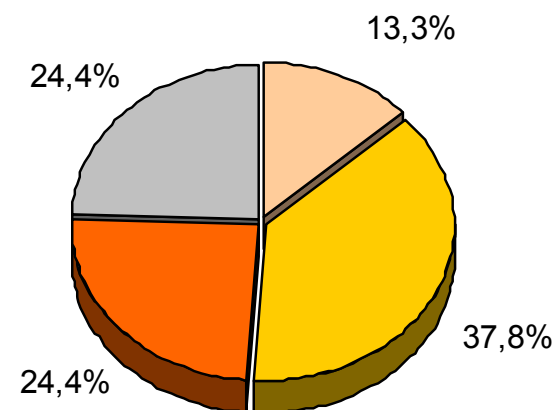
### Lokalizace nádoru ve vztahu k superficiální fascii

N = 45 pacientů



### Největší rozměr nádoru v době diagnózy

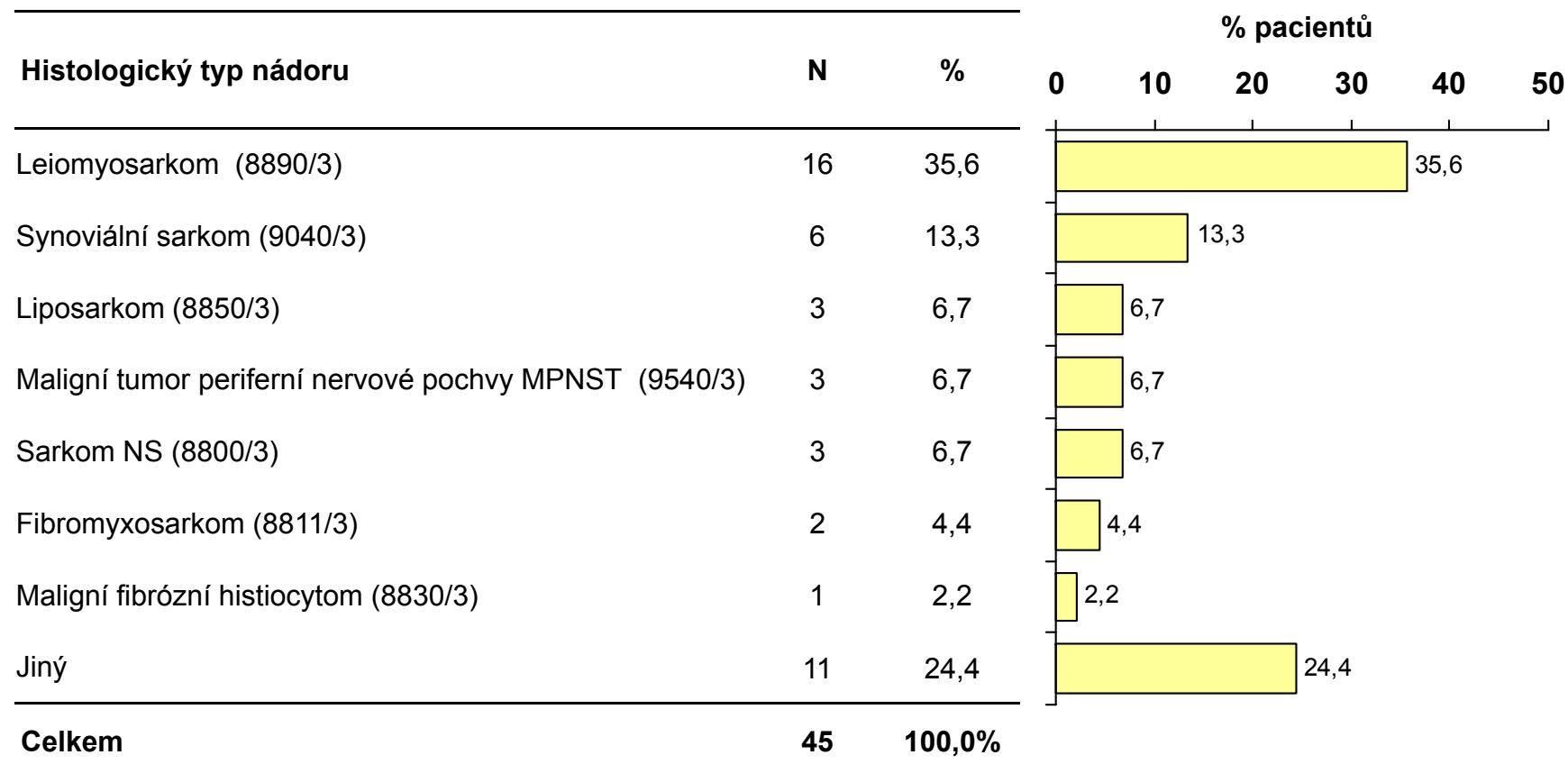
N = 45 pacientů



- U většiny pacientů (80%) byla diagnóza stanovena v době, kdy se onemocnění projevvalo výraznou symptomatologií. Mezi nejfrekventovanější příznaky patřily progresivní rezistence a tlak na okolní struktury v oblasti dolních končetin, břicha, retroperitonea a malé pánve. Nádory se méně často vyskytovaly v oblasti obličeje, krku, horní končetiny, v dutině hrudní a mediastinu.

## 2.4 Histologický typ nádoru

N = 45 pacientů



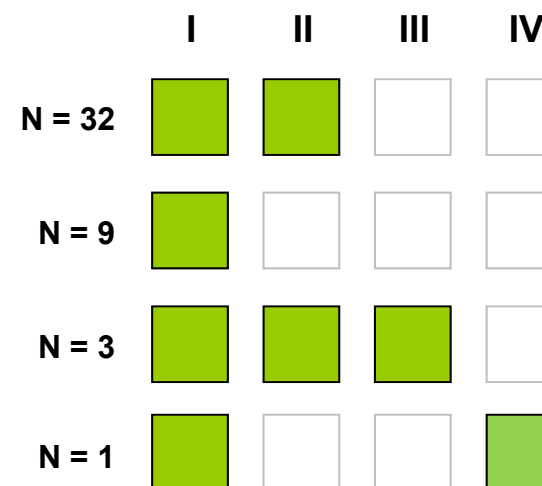
V kategorii jiné bylo zaznamenáno následujících 10 možností: endometriální stromální sarkom (N=2), desmoplastický tumor z malých kulatých buněk (N=1), alveolární sarkom (N=1), cystosarkoma phylloides (N=1), high grade pleiomorfní sarkom (N=1), mixoidní liposarkom (N=1), nediferencovaný pleomorfní sarkom (N=1), pleiomorfní liposarkom (N=1), sklerozující epiteloidní fibrosarkom (N=1), stromální sarkom (N=1) .

## 2.5 Potvrzení diagnózy

N = 45 pacientů

Potvrzení diagnózy		N (%)
I	Histopatologicky	45 (100,0%)
II	Imunohistochemicky	35 (77,8%)
III	Molekulárně cytogenetickým vyšetřením (FISH, QF-PCR, atd.)	3 (6,7%)
IV	Jiné*	1 (2,2%)

### Zaznamenané kombinace provedených vyšetření



Vyšetření provedeno     Vyšetření neprovedeno

\* V kategorii jiné byla zaznamenána možnost:  
2x reoperace, TRT (N=1)

Všechny diagnózy byly potvrzeny histopatologicky.  
Zároveň 35 (77,8%) diagnóz bylo potvrzeno jak histologicky tak imunohistochemicky.

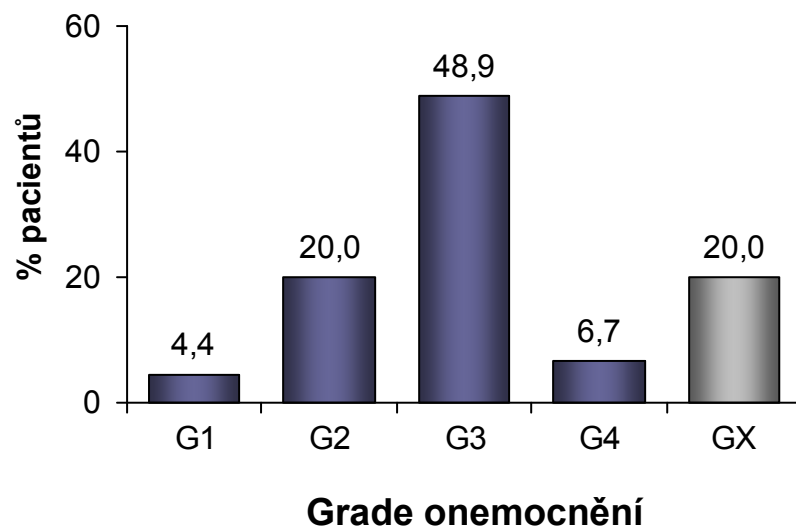
- Určení histologického typu nádoru je další z klíčových podmínek pro správnou volbu léčebného algoritmu. Vzhledem k tomu, že sarkomy měkkých tkání jsou poměrně heterogenní a mnohdy obtížně diagnostikovatelnou skupinou nádorů, řada autorů doporučuje doplnění histologického a imunohistologického vyšetření dalšími vyšetřeními jako jsou například molekulárně cytogenetické vyšetření (4). Doporučováno je též druhé čtení na specializovaných pracovištích, které se systematicky věnují diagnostikou a léčbou sarkomů (3).
- Dle SPC a 12. vydání Základů cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění (5) je léčba přípravkem trabectedin indikována u sarkomů měkkých tkání, především u liposarkomu, leiomyosarkomu případně synovialosarkomu.
- U všech léčených pacientů byl hodnocen histologický typ nádoru a stádium onemocnění což svědčí o snaze jednotlivých KOC postupovat podle doporučení České onkologické společnosti a zároveň poskytnou pacientům adekvátní péči.

Prosím navrhněte úpravu textu, děkuji VK



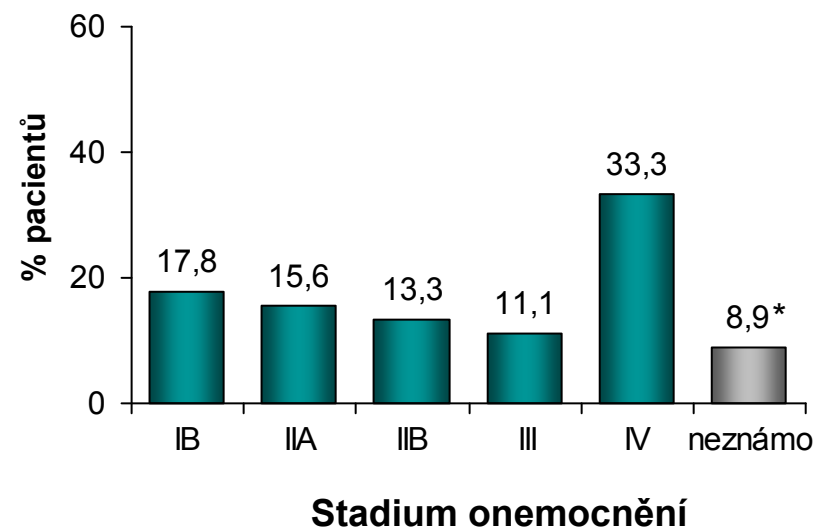
### Grade onemocnění v době operace

N = 45 pacientů



### Stadium onemocnění v době operace

N = 45 pacientů

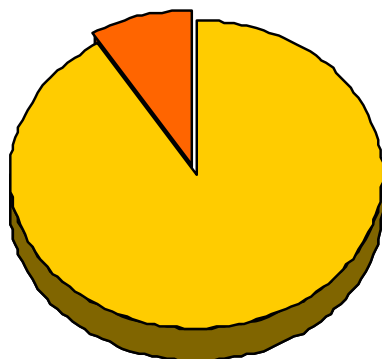


\* U 4 pacientů nebyla provedena operace a tito pacienti nemají uvedeno stadium v době operace.

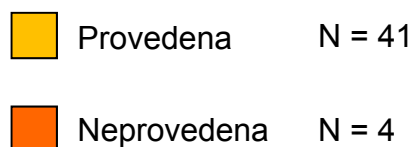
### Operace / intervenční výkon

N = 45 pacientů

8,9%



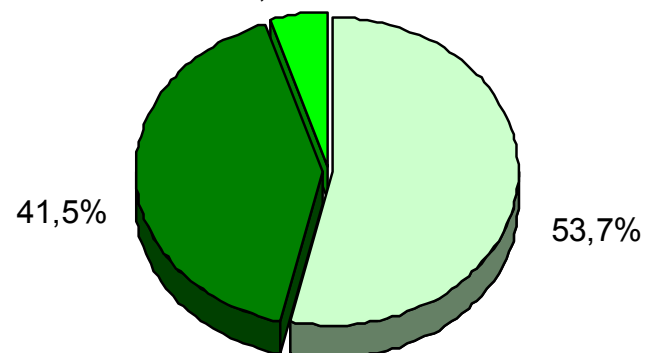
91,1%



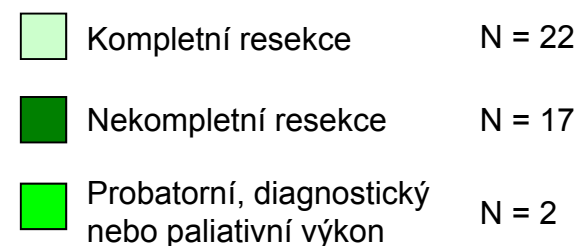
### Typ operace / intervenčního výkonu

N = 41 provedených operací

4,9%



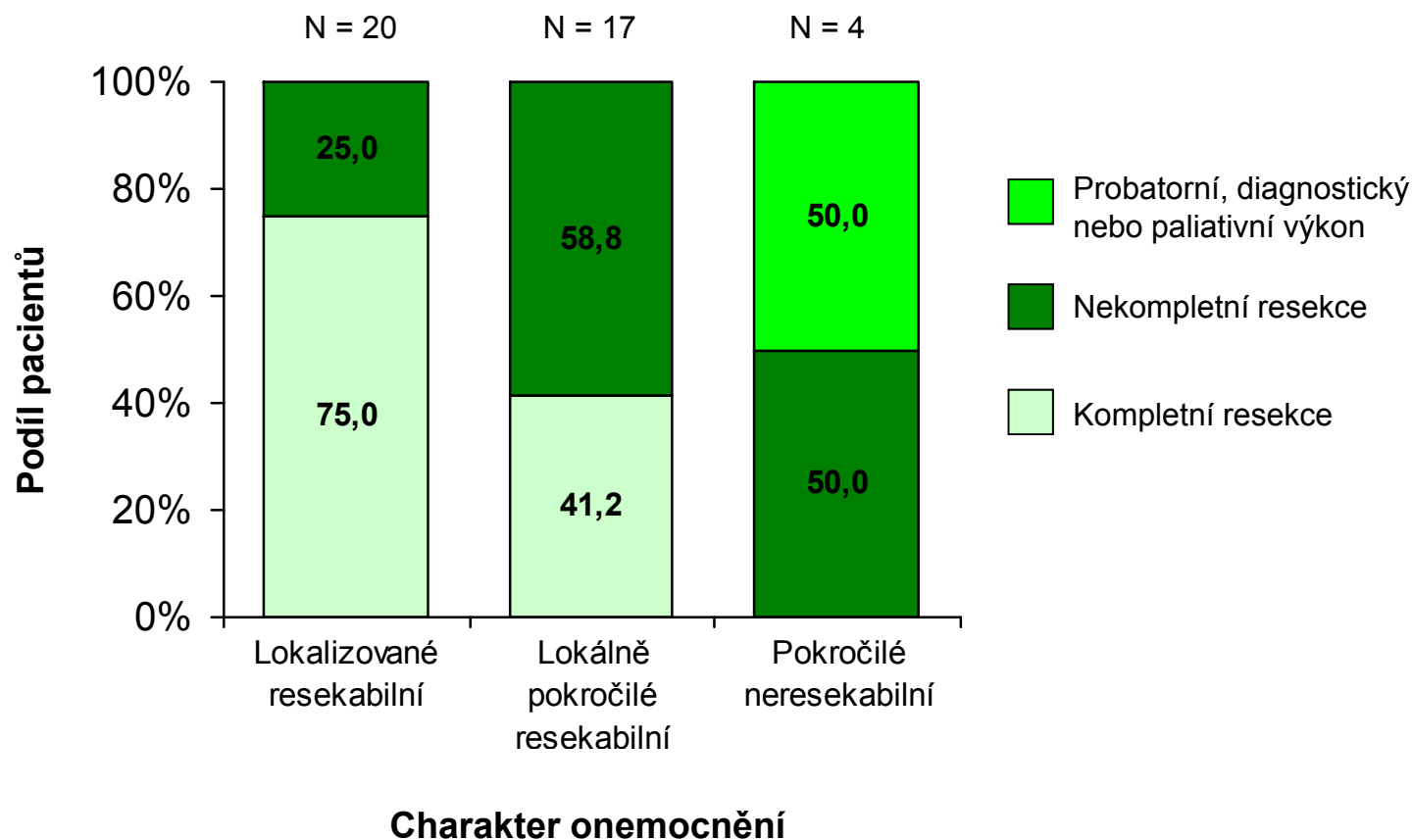
53,7%



U 4 pacientů nebyla operace provedena. Ve dvou případech tomu bylo kvůli příliš pokročilému onemocnění, v jednom případě kvůli umístění nádoru. U posledního případu nebyl důvod specifikován.

## 2.8 Rozsah onemocnění v době operace a charakter výkonu

N = 41 provedených operací



- Jedním z klíčových parametrů, na základě kterého je doporučen léčebný postup je velikost nádoru v době stanovení diagnózy, případně v době operace (2,3). V našem případě bylo 62.2% sarkomů větších než 5cm z toho 24.4% větších než 10cm (měřen největší rozměr nádoru).
- U 53.7% pacientů byla provedena kompletní resekce, u 46,4% resekce nekompletní či probatorní, diagnostický či paliativní výkon. U 8.9% pacientů nebylo přistoupeno k chirurgické léčbě.
- Úspěšnost provedených zákroků do značné míry korespondovala s velikostí nádorového ložiska. V případě, že bylo na základě předoperačního vyšetření ložisko posouzeno jako lokalizované a resekabilní, úspěšnost resekce dosahovala 75%. V případě lokálně pokročilých nádorů byla úspěšnost resekce podstatně nižší.

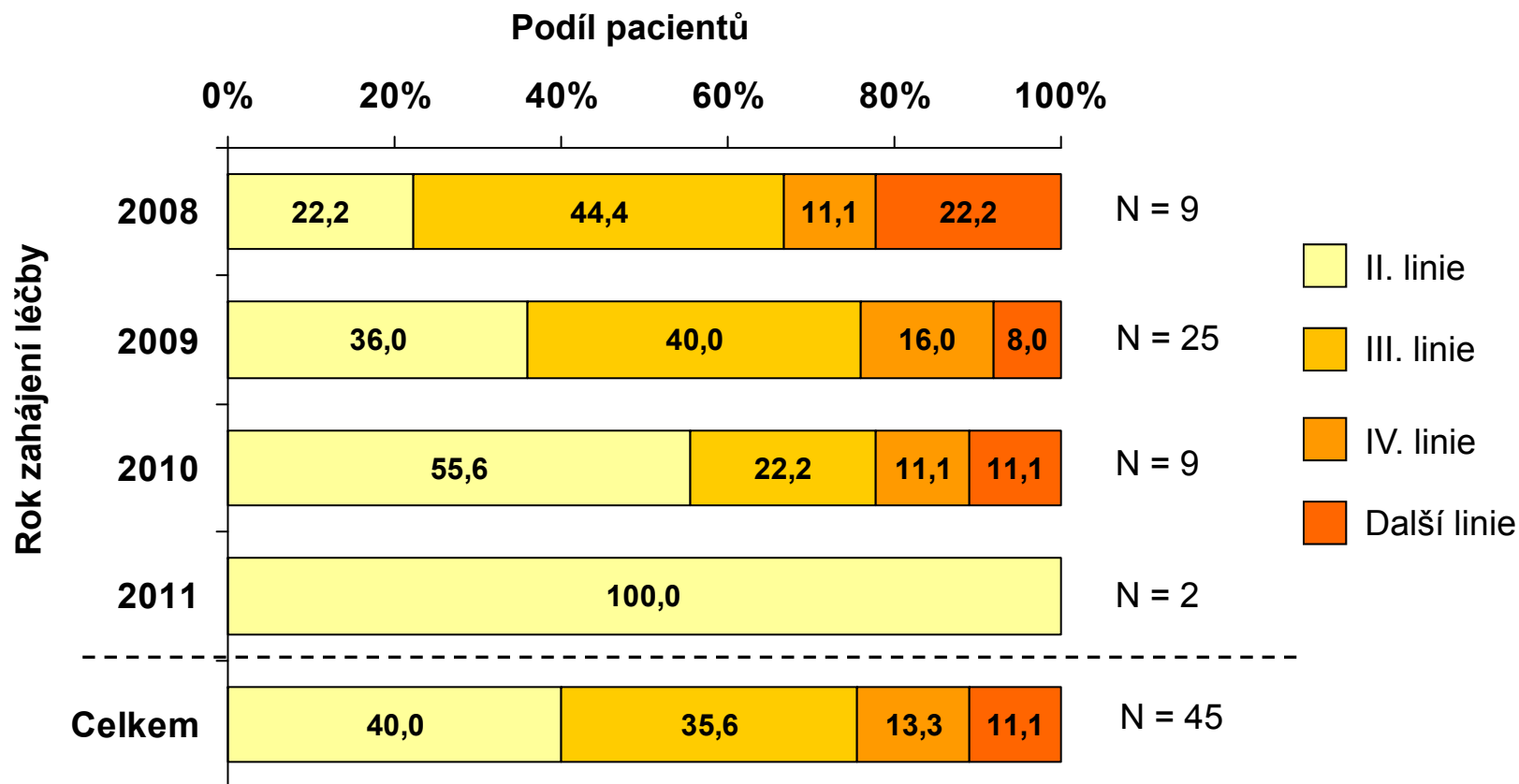


## 3. Léčba trabectedinem

- Linie léčby podání trabectedinu
- Funkční kapacita pacienta při zahájení léčby trabectedinem
- Stadium onemocnění
- Stav léčby a důvod jejího ukončení

### 3.1 Linie zahájení léčby trabectedinu

N = 45  
pacientů



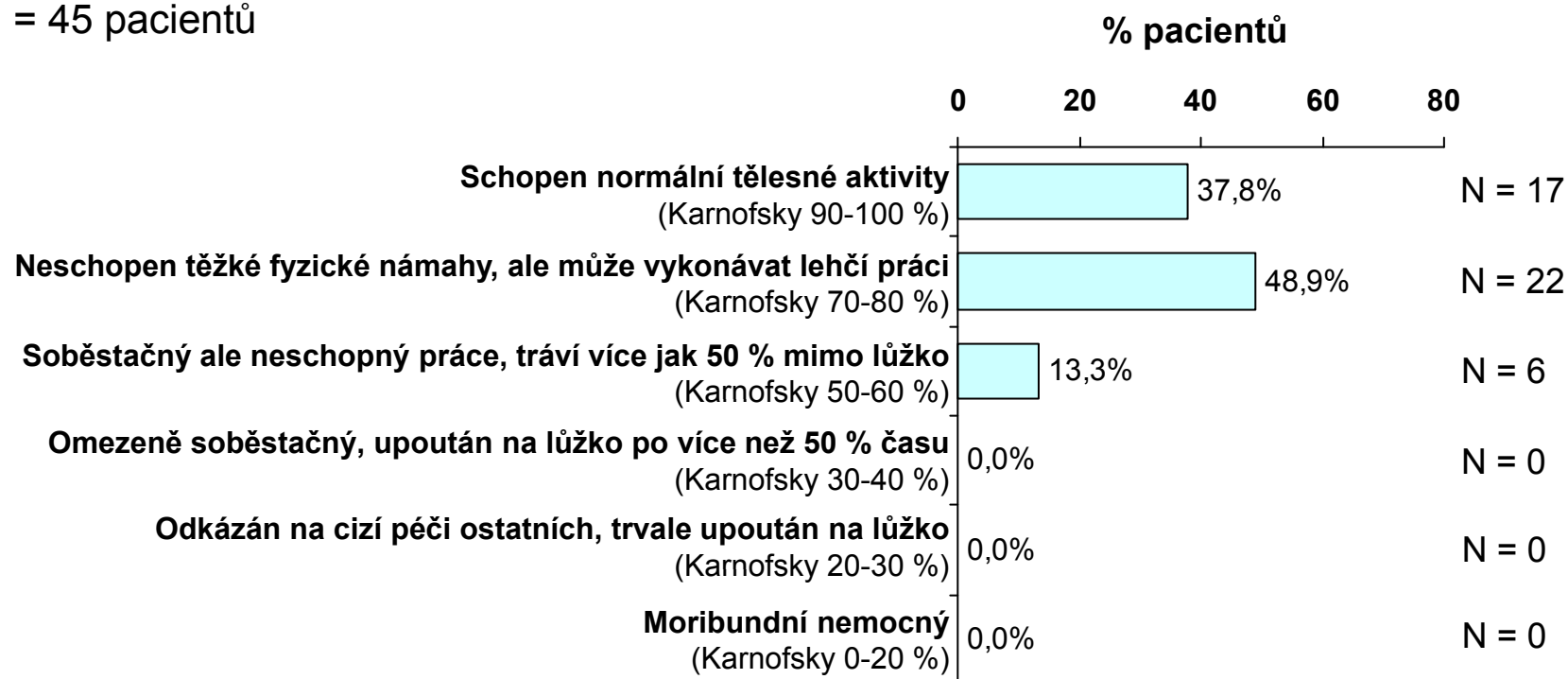
U jednoho pacienta jsou zaznamenány dvě linie léčby trabectedinem, přičemž první z nich je ukončena k datu zahájení. Tato linie nebyla uvažována a do sumarizace byla zahrnuto až druhé podání.

Všichni pacienti podstoupili před nasazením trabectedinu alespoň jednu linii chemoterapie.

- SPC, stejně tak jako aktuální doporučení České onkologické společnosti (5) předpokládají, že v indikovaných případech bude léčba trabectedinem zahájena v druhé linii (po selhání AMD/IFO) případně v linii první, při kontraindikaci podání AMD/IFO. V individuálních případech je zvažováno zahájení terapie v liniích pozdějších.
- V kohortě sledovaných pacientů byla léčba zahájena ve II. linii u 40% pacientů. Ve 35,6% případů byl trabectedin nasazen v linii třetí a v 24,4% v linii čtvrté, či další.
- Během tříletého sledování je patrný měnící se trend zahájení léčby trabectedinem. Zatímco v roce 2008, kdy získal registraci a dostupnost přípravku byla omezená, byl trabectedin nasazován převážně ve třetí či další linii. V roce 2010 již byla léčba trabectedinem zahájena u 55,6% pacientů v rámci druhé linie. **Tato skutečnost značně komplikuje následnou analýzu přežití a determinuje dosažitelné výsledky.**

## 3.2 Funkční kapacita pacienta při zahájení léčby trabectedinem

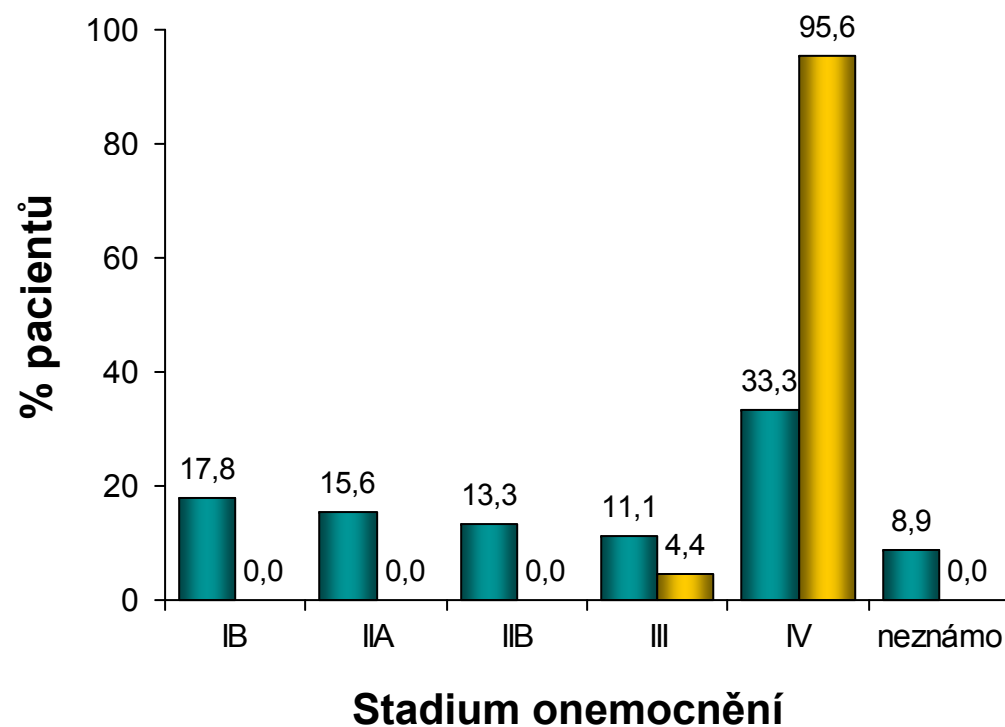
N = 45 pacientů





### 3.3 Srovnání stadií onemocnění

N = 45 pacientů

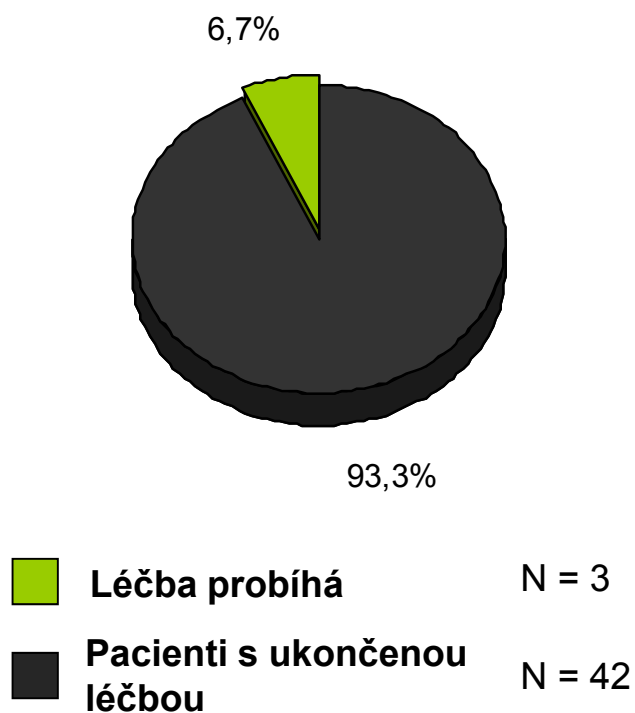


	Stadium v době operace	Stadium při zahájení léčby trabectedinem
Stadium IB	8 (17,8%)	0 (0,0%)
Stadium IIA	7 (15,6%)	0 (0,0%)
Stadium IIB	6 (13,3%)	0 (0,0%)
Stadium III	5 (11,1%)	2 (4,4%)
Stadium IV	15 (33,3%)	43 (95,6%)
Neznámo	4 (8,9%)	0 (0,0%)

### 3.4 Stav léčby a důvod jejího ukončení

N = 45 pacientů

#### Stav léčby



#### Důvody ukončení léčby trabectedinem

	N	%
Progrese onemocnění	31	73,8
Odmítnutí pacientem	2	4,8
Komorbidity	1	2,4
Jiný*	5	11,9
Nevyplněno	3	7,1
<b>Celkem</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

\* Kategorie jiné není v datech blíže specifikována.

- V době zahájení léčby trabectedinem byla naprostá většina pacientů ve velice dobrém fyzickém stavu (Karofsky 100-70), pouze 13.3% pacientů nebylo schopno těžší fyzické námahy a vyžadovalo častější odpočinek na lůžku a to i přesto, že 95,6% z nich měli v té době již pokročile stádium onemocnění (stádium IV).
- **Hlavními důvody ukončení léčby byla progresse onemocnění (73.8%), což potvrzuje snahu KOC držet se doporučení SPC. V době, kdy proběhla analýza dat, léčba pokračovala pouze u 6.7% pacientů.**

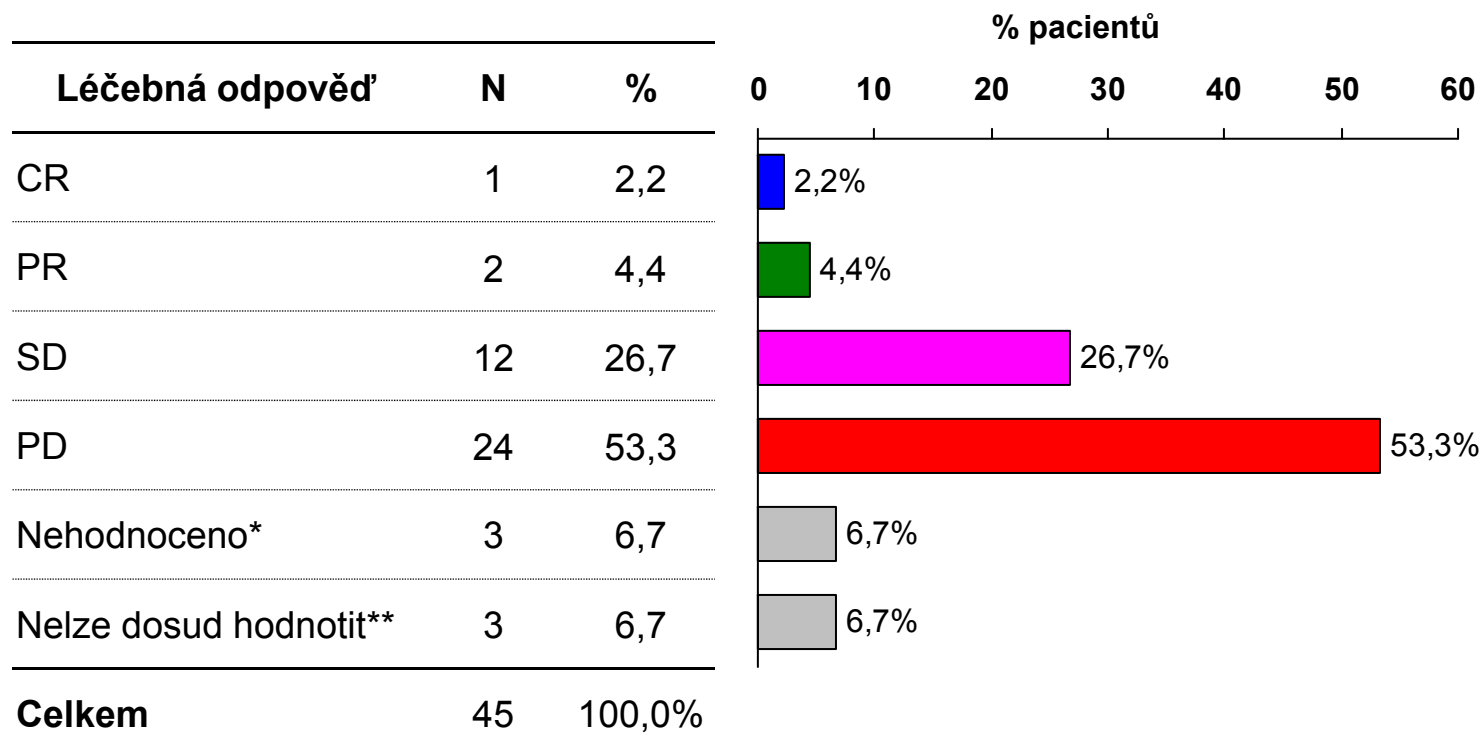


## 4. Výsledky léčby

- Nejlepší dosažená léčebná odpověď
- Nežádoucí účinky
- Počet cyklů a celková délka léčby
- Celková dávka
- Současný stav pacienta
- Celkové přežití a přežití bez známek progresu

## 4.1 Nejlepší dosažená léčebná odpověď na léčbu trabectedinem

N = 45 pacientů

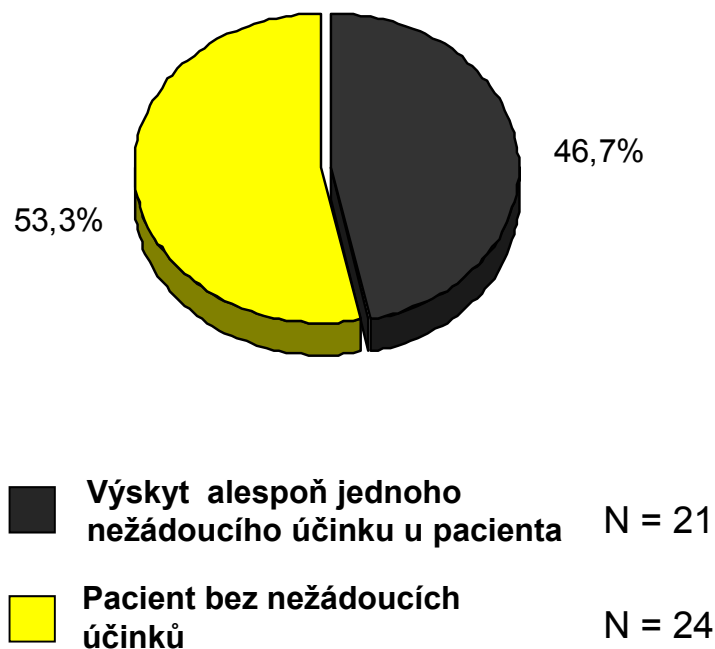


\* U dalších tří pacientů nebyla nejlepší léčebná odpověď hodnocena.

\*\* U tří pacientů léčba stále probíhá, tedy nelze hodnotit nejlepší dosaženou léčebnou odpověď.

### Výskyt NÚ v průběhu léčby

N = 45 pacientů



### Počty pacientů s daným nežádoucím účinkem

	N	% pacientů
Neutropenie	13	28,9
Elevace jaterních enzymů	12	26,7
Snížení renálních funkcí	2	4,4
Anémie	1	2,2
Trombocytopenie	1	2,2
Jiné*	3	6,7

Součet neodpovídá počtu pacientů s výskytem nežádoucího účinku, protože u jednoho pacienta mohlo dojít k výskytu více NÚ.

Pouze u dvou pacientů byl zaznamenán nežádoucí účinek, který splňoval kritéria závažné nežádoucí příhody.

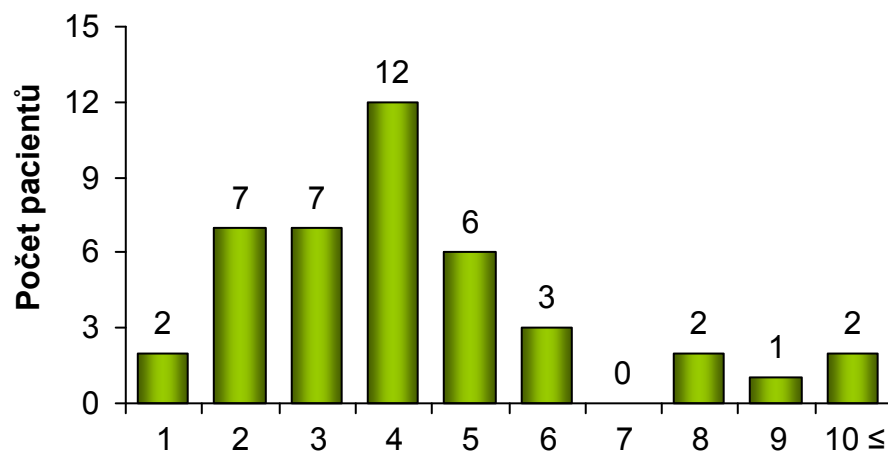
\* V kategorii jiné byly zaznamenány tyto nežádoucí účinky: pancytopenie (N=1), periferní polyneuropatie (N=1) a těžká nauzea (N=1).

- Přesto, že u významného procenta pacientů byla léčba zahájena později než bylo běžné v randomizovaných klinických studiích, došlo u 33.3% pacientů ke stabilizaci onemocnění (CR, PR, SD).
- Z výsledků publikovaných Georgem D. Demetrim (6) je patrné, že u pacientů léčených trabectedinem jsou nezávažné nežádoucí účinky relativně časté, byly pozorovány u 75.8% případů. Ve 4.6% případů bylo nutno léčbu přerušit a v 5% případů nežádoucí účinek vedl k hospitalizaci.
- V registru Yondelis byly systematicky zaznamenávány nežádoucí účinky přípravku. Nežádoucí účinek byl zaznamenán u 46.7% pacientů, pouze ve dvou případech (4.3%) splnil kritéria závažného nežádoucího účinku. Nežádoucí účinky nebyly důvodem ukončení léčby.
- Z léčby trabectedinem nejvíce profituje skupina pacientů, která reaguje pozitivně na léčbu (CR, PR, SD), v průběhu léčby nedochází k závažnějším nežádoucím účinkům a pacienti tak mohou na léčbě setrvat delší dobu.

## 4.3 Počet cyklů léčby a celková délka léčby

N = 42 pacientů s ukončenou terapií

### Počet absolvovaných cyklů

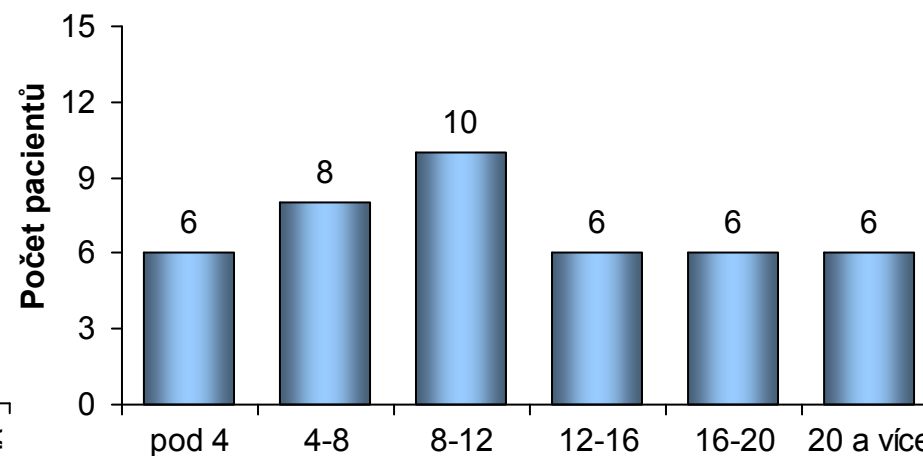


### Počet absolvovaných cyklů

N	41*
Průměr	4 cykly
Medián	4 cykly
Min – Max	1 – 10 cyklů

\* U 1 pacienta není uveden počet absolvovaných cyklů.

### Délka léčby



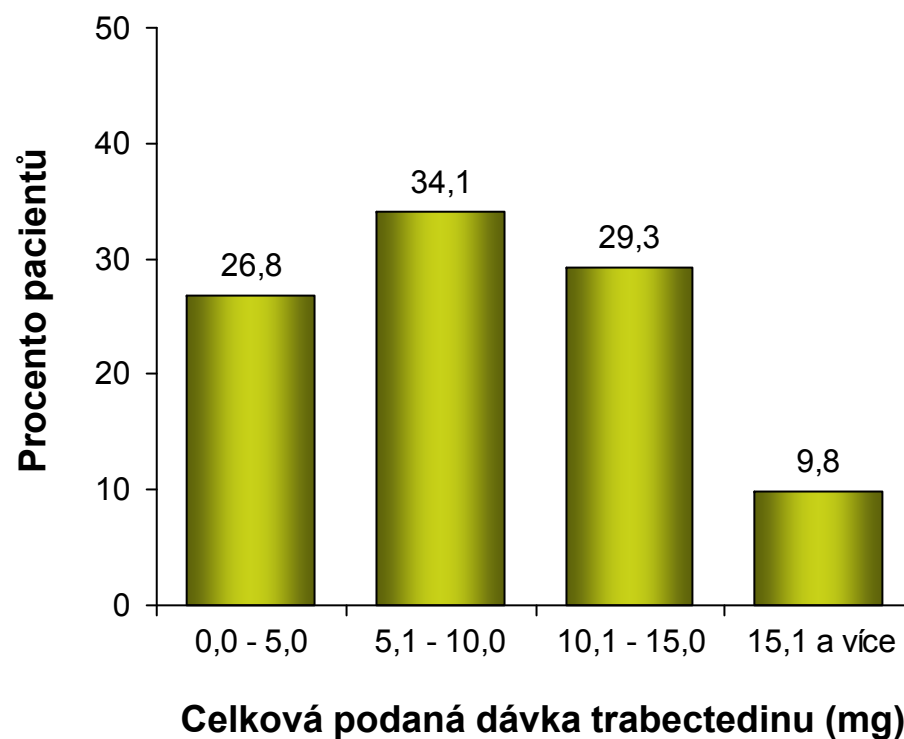
### Délka léčby (týdny)

N	42
Průměr	13 týdnů
Medián	10 týdnů
Min – Max	1 – 38 týdnů



## 4.4 Celková dávka trabectedinu

N = 42 pacientů s ukončenou terapií



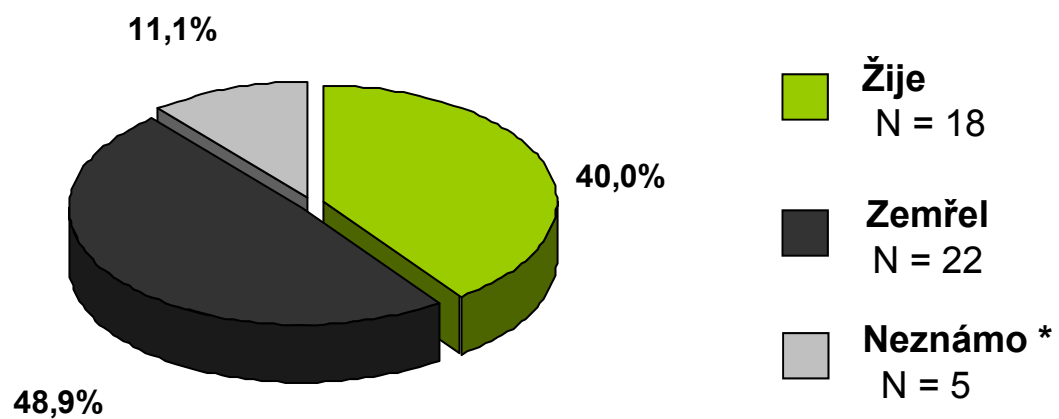
### Celková podaná dávka trabectedinu (mg)

N	41 *
Průměr	9,1 mg
Medián	8,8 mg
Min – Max	1,5 – 24,0 mg

\* U 1 pacienta není uvedena celková dávka trabectedinu.

## 4.5 Současný stav pacienta

N = 45 pacientů



\* V datech je zaznamenáno pět pacientů s ukončenou léčbou trabectedinem, kteří byli ztraceni ze sledování.

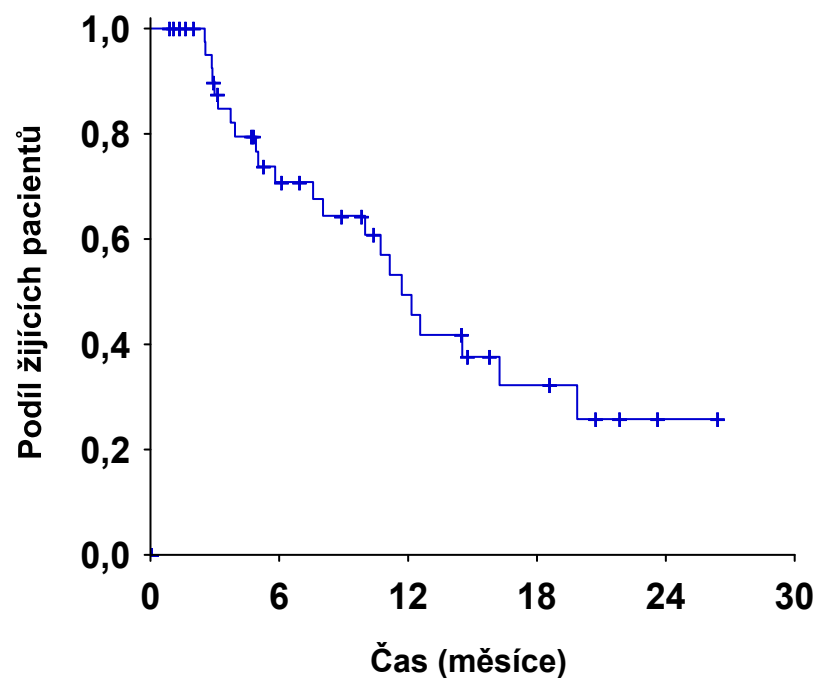
## 4.6 Celkové přežití a přežití bez známek progresse

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera. Celkové přežití i přežití bez známek progresse nezohledňuje značnou histologickou heterogenitu léčených sarkomů a mění se přístup k léčbě v průběhu sledovaného období (2008-2010).

N = 45  
pacientů

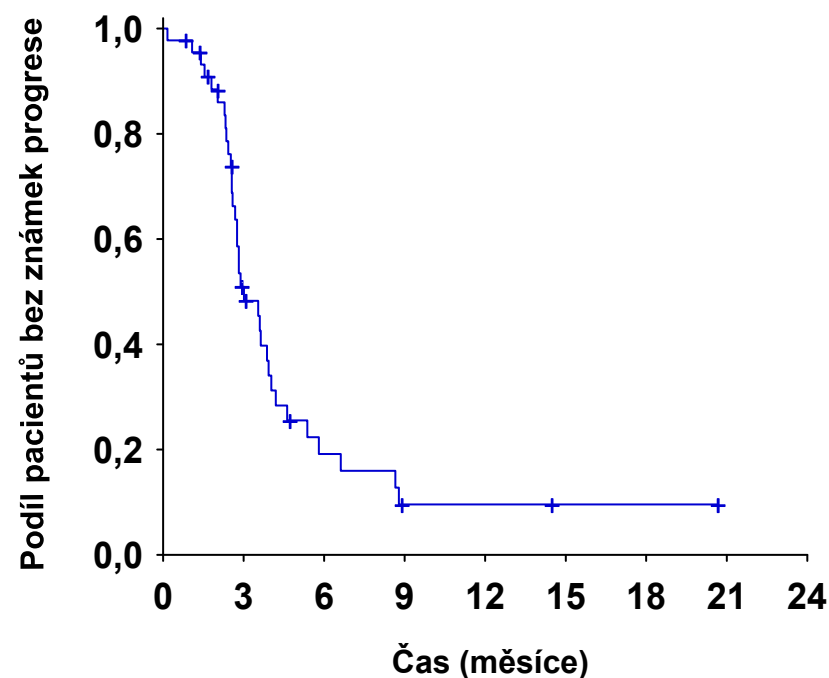
### Celkové přežití

<b>Medián OS (95% IS)</b>	11,7 měsíců (9,6; 13,8)
<b>12měsíční přežití (% , 95% IS)</b>	49,4% (31,7; 67,1)
<b>18měsíční přežití (% , 95% IS)</b>	32,3% (14,1; 50,4)



### Přežití bez známek progresse

<b>Medián PFS (95% IS)</b>	3,0 měsíců (2,4; 3,6)
<b>3měsíční přežití (% , 95% IS)</b>	48,4% (32,9; 63,9)
<b>6měsíční přežití (% , 95% IS)</b>	19,2% (6,1; 32,3)



- Přímé srovnání výsledků léčby u pacientů zařazených do databáze Yondelis a výsledků klinické studie vedené Georgem D. Demetrim (2) není možné. Jeho tým hodnotil výsledky léčby trabectedine podaným ve druhé linii u pacientů s pokročilým, nebo metastatickým liposarkomem či leiomyosarkomem . Analýza databáze Yondelis zohledňuje nejen pacienty, u kterých byl přípravek nasazen v linii druhé, ale též v liniích vyšších a u širšího spektra histologických typů sarkomů. S důvodů nízkého počtu analyzovaných záznamů (n=45) není možné hodnocení výsledků léčby u pacientů, u kterých byla léčba zahájena ve druhé linii a liniích vyšších.

Výsledky léčby u pacientů zařazených do databáze Yondelis:

- střední počet léčebných cyklů: 4 (min 1, max. 10)
- PFS 3,0 měsíce (2,4; 3,6)
- OS 11,7 měsíců (9,6; 13,8)

1. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUĐÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2011-4-27]. Dostupný z WWW: [http://www.epidemiologie.cz](#). Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861
2. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin. 2004;54:94-109
3. Casali PG, Blay JY; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 (Supl 5):v198-v203
4. Veselý, Karel. Histopatologická diagnostika nádorů měkkých tkání. Onkologie 2010; 4(5): 293–296
5. Rostislav Vyzula, *et al.* Základy cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Masarykům onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno. KAPCZ, s.r.o. 2011, ISBN 978-80-254-9142-3
6. *George D. Demetri, et al.* Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules.