

エビデンスをどう生かすか

分子標的薬等を例として

2012/07/07 CSP-HOR年会 東京

例題提示

臨床シナリオ

54歳女性(閉経後) 職業:腫瘍内科医, 臨床腫瘍学会専門医
2009.7(51歳時) 乳癌手術(温存術+センチネルリンパ節生検)
病理結果
浸潤径2.0cm, pN0(センチネル 0/1), NG3, ly1, v0,
ER-, PgR-, HER2 score 0,
術後はAC(アドリアシン+エンドキサン)4コース, 温存後照射

2012.7
術後3年目のCT検査にて, 肝S3,S4に1.5cm, 2cmの転移巣,
頭部を含め, その他に転移は認めなかった。
自覚症状はなし, 肝機能, 腎機能は正常, 腫瘍マーカーの上昇もない。

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF BREAST CANCER
日本乳癌学会
乳癌診療ガイドライン

● HER2陰性転移・再発乳癌に対して化学療法は勧められるか a.一次化学療法
改訂日: 2011/09/01 CQID: 101701 薬物療法

推奨グレード	A	アンスラサイクリンおよびタキサン無治療の転移・再発乳癌に対する一次化学療法として, アンスラサイクリンまたはタキサンを含む治療が強く勧められる。
	B	アンスラサイクリンおよびタキサン無治療の転移・再発乳癌に対する化学療法は, 二次化学療法に準じて行うことが勧められる (※CQ101702参照)。

● HER2陰性転移・再発乳癌に対して化学療法は勧められるか b.二次化学療法
改訂日: 2011/09/01 CQID: 101702 薬物療法

推奨グレード	B	一次化学療法として使用されたアンスラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤のうち, 使用されなかったどちらかの薬剤が転移・再発乳癌に対する二次化学療法として勧められる。
--------	---	-------------------------------------------------------------------------------------

私:「術後にアンスラサイクリンを使用しています。
まずはタキサン系薬剤を試してみましょう。」

患者:「大腸がんの領域では, 化学療法にアバスタチンを併用するのが標準的です。
乳がんでも保険適応になったと聞いたのですが,
タキサンに併用はしないのですか?」

私:「...」

Clinical Question: 臨床上の課題

転移・再発乳がんの一次化学療法(タキサン)に,
アバスタチンを併用して投与することの臨床的意義は何か?
Evidence Based Medicine (EBM) の手法に従い検証する。

EBM実践の5ステップ 5A

- ステップ0: 患者の評価 [Assess your patient](#)
- ステップ1: 問題の定式化(PECO) [Ask clinical/research question](#)
- ステップ2: 問題についての情報収集 [Acquired best evidence](#)
- ステップ3: 得られた情報の批判的吟味 [Appraise the evidence](#)
- ステップ4: 情報の患者への適応 [Apply evidence to patient care](#)
- ステップ5: ステップ1-4の評価

問題の定式化: PECO (PICO)

- P: Patient 対象はなにか。
- E: Exposure/Intervention 介入はなにか。
- C: Comparison 比較はなにか。
- O: Outcome 結果はなにか。

ステップ1, 問題の定式化: PECO (PICO)

Patient: 54歳, 女性. PS0.
乳癌術後3年目, 肝転移2個, 症状なし
ER-, PgR-, HER2陰性.

Exposure: タキサン系薬剤にアバスチンを併用

Comparison: タキサン系薬剤のみ投与

Outcome: アバスチン併用のリスクとベネフィット

治療を選択する上で重要な情報

例えば, 治癒率?, 全生存期間, 副作用, 健康関連QOL
経済性, 腫瘍の縮小化効果や無増悪期間は?

がんの臨床研究で評価されるべきアウトカムとは - 1996年, ASCOのガイドラインより-

SPECIAL ARTICLE

Outcomes of Cancer Treatment for Technology Assessment and Cancer Treatment Guidelines

Adopted on July 24, 1995 by the American Society of Clinical Oncology*

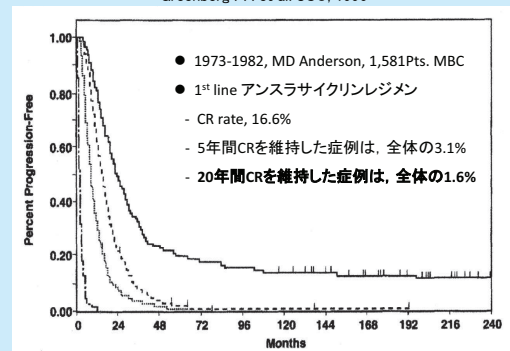
- 明らか
↑
臨床的意義
↓
検討課題
- 患者アウトカム
 - 生存率, 生存期間
 - 健康関連QOL (Patient Reported Outcome: PRO)
 - 副作用, 毒性 (客観的指標, PRO)
 - 経済性
 - 腫瘍アウトカム
 - 腫瘍縮小率, 無増悪生存期間 など(客観的指標)
 - バイオマーカー, 腫瘍マーカーなど(客観的指標)

* 単一指標の評価は不適切, 複数エンドポイントが重要

転移・再発乳がんの現状

転移乳がんは治るのか?

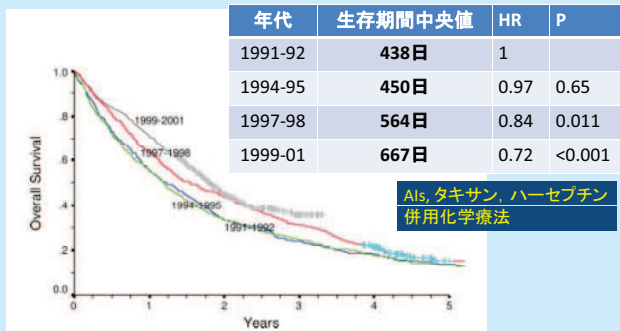
Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer
Greenberg PA et al. JCO, 1996



12

しかし転移乳がんの予後は, 年代とともに改善している

カナダ, 転移乳がんコホートより



Chia SK et al. Cancer, 110, 2007 13

転移乳がん Goal of therapy

- 現状では治癒は困難
- 生存期間の延長
- 症状のコントロール
- Quality of Lifeの維持や改善

Disease of the Breast, 4th edition,

14

問題の定式化: 治療効果

Patient: 54歳, 女性. PS0.
乳癌術後3年目, 肝転移2個, 症状なし
ER-, PgR-, HER2陰性.

Exposure: タキサン系薬剤にアバスチンを併用

Comparison: タキサン系薬剤のみ投与

Outcome: 全生存期間の延長効果

ステップ2: 問題についての情報収集 Acquired best evidence

ECOG 2100試験: NEJM, 2007

ORIGINAL ARTICLE

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

AVADO試験: JCO, 2010

VOLUME 28 NUMBER 20 JULY 10 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer

RIBBON-1試験: JCO, 2011

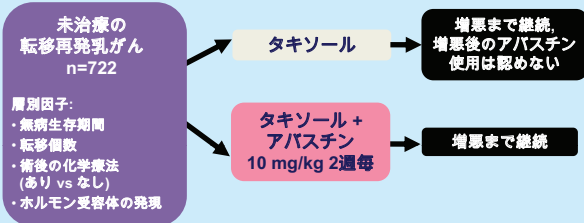
VOLUME 29 NUMBER 10 APRIL 1 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer

ECOG 2100試験: 非盲検, 第Ⅲ相, 無作為化比較試験



- 主要評価項目: PFS (無増悪生存期間)
- その他の評価項目: ORR (奏効率), OS (全生存期間), quality of life, safety (安全性)

Miller et al. NEJM 2007

E2100: 治療効果の比較

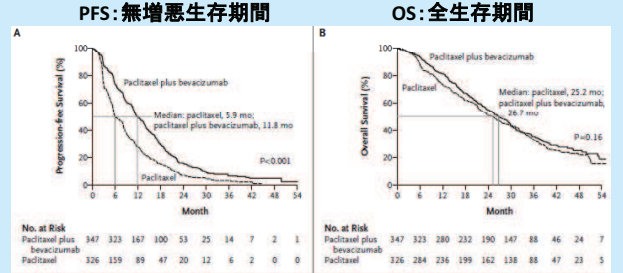
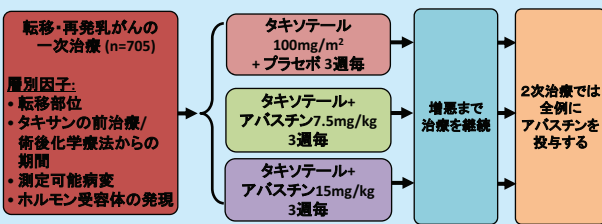


Figure 2. Survival Analyses. Progression-free survival (Panel A) and overall survival (Panel B). Analyses including all patients assigned to treatment.

Objective Response Rate (腫瘍の縮小効果が得られた割合)

タキソール単独群 : 21.2%
 アバスチン併用群 : 36.9% p < 0.001 Miller KD et al. NEJM 2007

AVADO試験: プラセボコントロール2重盲検試験

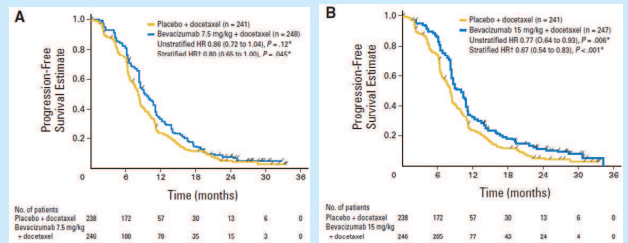


主要評価項目: PFS (無増悪生存期間)

副次的評価項目: 奏効率, 奏効期間, 全生存期間, quality of life

Pivot et al. JCO 2010

AVADO試験: 治療効果 (PFS) の比較



15mg/kg併用群で約2か月無増悪生存期間が延長した
 プラセボ群 = 8.2カ月
 アバスチン併用(7.5mg/kg) = 9.0カ月
 アバスチン併用(15mg/kg) = 10.1カ月

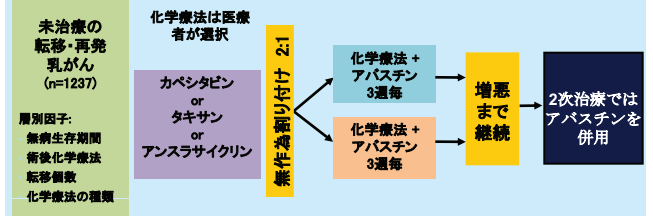
AVADO試験: その他の治療効果を比較

End Point	Placebo + Docetaxel (n = 241)	Bevacizumab	
		7.5 mg/kg + Docetaxel (n = 248)	15 mg/kg + Docetaxel (n = 247)
TTF			
HR v placebo		0.90	0.80
95% CI		0.75 to 1.08	0.67 to 0.96
P v placebo		.24*	.02*
Median, months	6.6	7.7	8.0
OS			
Patients alive			
No.	108	118	116
%	44.8	47.8	47.0
HR v placebo		1.05	1.03
95% CI		0.81 to 1.36	0.7 to 1.33
P v placebo		.72	.85
Median, months	31.9	30.8	30.2
1-year survival, %	76	81	84
No. of patients still at risk	178	195	201
P v placebo		.20	.02
Response*			
Overall response rate, %	46.4	55.2	64.1
P v placebo		.07*	<.001*

全生存期間に差はなかった
 プラセボ群 = 31.9カ月
 アバスチン併用(7.5mg/kg) = 30.8カ月
 アバスチン併用(15mg/kg) = 30.2カ月

Pivot et al. JCO 2010

RIBBON-1試験デザイン: プラセボコントロール2重盲検試験



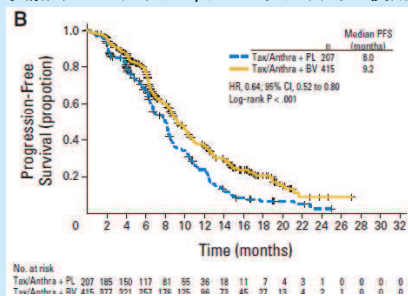
主要評価項目: PFS (無増悪生存期間)

副次的評価項目: 奏効率, 全生存期間, 1年生存率, 安全性

Robert NJ et al. JCO 2011

RIBBON-1試験: 治療効果 (PFS) の比較

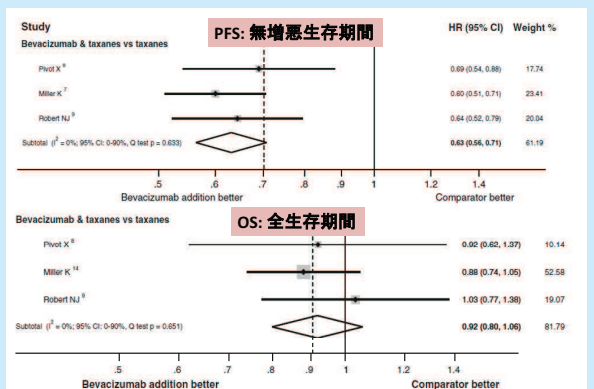
化学療法としてタキサン/アンスラサイクリン使用群



- * 無増悪生存期間が約1か月延長した
- * 全生存期間, 1年生存率に差はなかった

Robert NJ et al. JCO 2011

Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials



Valachis A et al. Breast Cancer Res Treat (2010) 122:1-7

アバスチン併用による治療効果の要約

● 生存期間の延長効果はない

ただし、3試験の主要評価項目は無増悪生存期間
(無増悪生存期間=病気の進行、もしくは死亡までの期間)

● 無増悪生存期間の有意な延長効果が示されている。

E2100: 約6カ月, AVADO:約2カ月, RIBBON-1:約1カ月

● 腫瘍の縮小効果が高くなる

E2100: 21.2% vs 36.9%, AVADO: 46.4% vs 64.1%

問題の定式化: 副作用

Patient: 54歳, 女性, PS0.
乳癌術後3年目, 肝転移2個, 症状なし
ER-, PgR-, HER2陰性.

Exposure: タキサン系薬剤にアバスチンを併用

Comparison: タキサン系薬剤のみ投与

Outcome: 副作用

E2100試験: 副作用の比較

Table 3. Treatment-Related Toxic Effects.^a

Effect	Paclitaxel plus Bevacizumab (N=345)		Paclitaxel (N=346)		P Value
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
	percent				
Allergic reaction	3.0	0.3	2.6	0.3	
Neutropenia	0	0	0.3	0	
Anemia	0.3	0	0	0	
Thrombocytopenia	0	0	0	0.3	
Febrile neutropenia	0.5	0.3	0	0	
Infection	8.8	0.5	2.9	0	<0.001
Fatigue	8.8	0.3	4.6	0.3	0.04
Nausea	3.3	0	1.2	0	
Vomiting	2.7	0	2.0	0	
Stomatitis	1.1	0	0.3	0.3	
Anorexia	0.5	0.3	0.3	0	
Increased aspartate aminotransferase	1.4	0	0.6	0	
Sensory neuropathy	23.0	0.5	17.1	0.6	0.05
Arthralgia	2.7	0.5	1.4	0	
Myalgia	1.6	0.5	1.2	0	
Hypertension	1.4	0.3	0	0	<0.001
Thrombosis or embolism	1.6	0.5	0.6	0.9	
Cerebrovascular ischemia	0.8	1.1	0	0	0.02
Left ventricular dysfunction	0.8	0	0	0.3	
Ascites	0.5	0	0	0	
Gastrointestinal perforation	0.5	0	0	0	
Headache	2.2	0	0	0	0.008
Proteinuria	2.7	0.8	0	0	<0.001

Bevacizumab群

で増加する毒性

* 感染症

* 倦怠感

* 知覚障害

* 高血圧

* 脳血管虚血

* 頭痛

* 蛋白尿

AVADO試験: 副作用の比較

Table 3. Grades 3 to 4 Adverse Events of Special Interest

Adverse Event	Placebo + Docetaxel (n = 231)		7.5 mg/kg + Docetaxel (n = 252)		15 mg/kg + Docetaxel (n = 247)	
	No.	%	No.	%	No.	%
All	72	31.2	93	36.9	94	38.1
Neutropenia	40	17.3	50	19.8	49	19.8
Febrile neutropenia	28*	11.3	38	15.1	40*	16.2
Venous thromboembolic event	7*	3.0	4	1.6	3	1.2
Hypertension	3	1.3	2	0.8	11	4.5
Bleeding event	2	0.9	3	1.2	2*	0.8
Fistula/abscess	1	0.4	2	0.8	1	0.4
Gastrointestinal perforation	2	0.9	1	0.4	0*	0
Wound-healing complication	2	0.9	1	0.4	1	0.4
CHF	0	0	3	1.2	0	0
Proteinuria	0	0	2	0.8	5	2.0
Arterial thromboembolic event	0*	0	0	0	2	0.8

Abbreviation: CHF, congestive heart failure.
*Plus one grade 5 event.

高血圧, 蛋白尿が若干増加

副作用の要約

● タキサン単独の副作用

- 白血球減少, 脱毛, 口内炎など
- タキソールでは知覚性末梢神経障害: G3-4, 約20%
- タキソテルでは浮腫: G3-4, 約3%

● アバスチンを併用した場合

- 高血圧: G3-4, 約5-15%
- 蛋白尿: G3-4, 約3%
- 頭痛: G3-4, 約2%

[G (Grade) 3, 4の副作用: 治療の中止や処置が必要な副作用]

問題の定式化: 健康関連QOL

Patient: 54歳, 女性, PS0.
乳癌術後3年目, 肝転移2個, 症状なし
ER-, PgR-, HER2陰性.

Exposure: タキサン系薬剤にアバスチンを併用

Comparison: タキサン系薬剤のみ投与

Outcome: 健康関連QOL

問題の定式化: 健康関連QOL

Patient: 54歳, 女性, PS0.
乳癌術後3年目, 肝転移2個, 症状なし
ER-, PgR-, HER2陰性.

Exposure: タキサン系薬剤にアバスチンを併用

Comparison: タキサン系薬剤のみ投与

Outcome: 健康関連QOL

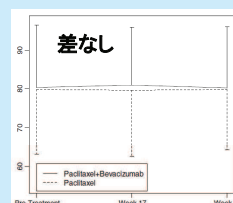
E2100: HRQL

Breast Cancer Res Treat
DOI 10.1007/s10549-011-1725-6
CLINICAL TRIAL

Survival-adjusted health-related quality of life (HRQL)
among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel
plus bevacizumab versus paclitaxel alone: results from Eastern
Cooperative Oncology Group Study 2100 (E2100)

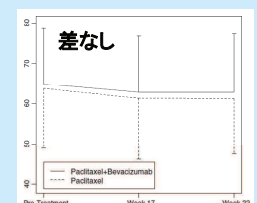
David Cella · Madin Wang · Lynn Wagner ·
Kathy Miller

FACT-General



身体+機能+心理+社会

Trial Outcome Index (TOI)



身体+機能+乳がん特異尺度

E2100: HRQOL調査票, 欠測率

Reason	Baseline		17 Weeks		33 Weeks	
	PB (%)	P (%)	PB (%)	P (%)	PB (%)	P (%)
<i>Random (ignorable)</i>						
Pt refusal		2 (0.6)	3 (0.9)	6 (1.9)	3 (0.9)	9 (2.8)
Pt did not show for appt.			2 (0.6)	4 (1.2)	3 (0.9)	4 (1.2)
Staff error or unavailable	5 (1.5)	9 (2.8)	27 (7.8)	38 (11.8)	33 (9.6)	34 (10.5)
Not required			3 (0.9)	1 (0.3)	6 (1.7)	3 (0.9)
Other	5 (1.5)	7 (2.1)	6 (1.8)	22 (6.8)	29 (8.4)	29 (9.0)
Unknown	3 (0.9)	2 (0.6)	8 (2.3)	16 (5.0)	27 (7.8)	28 (8.7)
<i>Non-random (not ignorable)</i>						
Pt deemed too ill			6 (1.8)	2 (0.6)	7 (2.0)	6 (1.8)
Pt expired			10 (2.9)	10 (3.1)	20 (5.8)	33 (10.2)
Total	13 (3.9)	20 (6.1)	65 (19.0)	99 (30.7)	128 (37.1)	146 (45.1)

	17週	33週
Pacli.+Bevacizum	19%	37.1%
Pacli.	30.7%	45.1%

33

患者さんへの説明

- 患者アウトカム(特に生存に関して)

- 治療により余命を延ばすことが期待できますが、治癒の確率は2%未満、平均的な余命は25-30か月です。
- アバスチンを併用した場合でも、余命に変わりはないようです。

- 腫瘍アウトカム

- 治療により腫瘍が半分まで縮小する確率は20-50%ですが、多くは一時的な効果で、平均6-8か月で病気が再び進行します。
- 併用した場合、腫瘍が半分まで縮小する確率が40-65%に高まり病気が進行するまでの期間が1-6か月延びます。
- 病気が進行した場合は、他の抗がん剤を試すことになります。

患者さんへの説明(続き)

- 患者アウトカム(毒性, 副作用, 主に客観的評価)

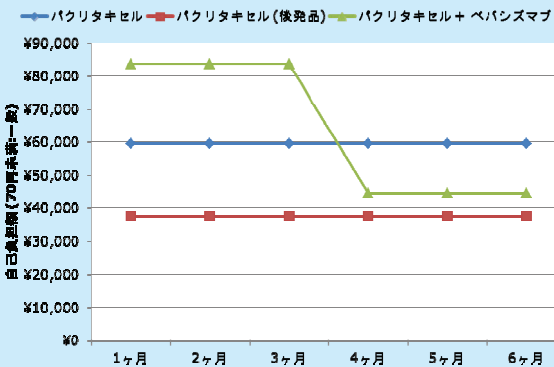
- 抗がん剤の一般的な副作用として、脱毛、白血球減少、口内炎など様々なものがあります。
- タキソールでは、生活に支障を来すしびれが約20%に生じます。
- タキソテールでは、高度なむくみが約2%に生じます。
- アバスチンを併用した場合、治療の中止や投薬が必要な高血圧が約5-15%、蛋白尿が約3%、頭痛が約2%に生じます。

- 患者アウトカム(主観的評価)

- 併用した場合でも、全般的な生活の質に変わりはないようです。

経済的負担の試算

体重	45kg					
体表面積	1.5m ²					
パクリタキセル投与量	135mg					
ベバシズマブ投与量	450mg					
【1サイクルあたり】						
薬名	用量	単価	個数	小計		
パクリタキセル	100mg	¥30,505	1	¥30,505		
	30mg	¥10,264	2	¥20,528		
パクリタキセル(後発品:最安値)	100mg	¥15,474	1	¥15,474		
	30mg	¥5,587	2	¥11,174		
ベバシズマブ	100mg	¥45,563	1	¥45,563		
	400mg	¥173,511	1	¥173,511		
(外来化学療法等の費用を1.5万円/サイクルとする)						
【4週あたり医療費】					医療費総額	3割負担額
パクリタキセル群 (days 1, 8, and 15)					¥198,099	¥59,430
パクリタキセル群 (後発品)					¥124,944	¥37,483
パクリタキセル + ベバシズマブ群 (days 1 and 15)					¥636,247	¥190,874
【高額療養費 (70歳未満)】						
	上位所得	一般	低所得	上位所得 (多数回)	一般 (多数回)	低所得 (多数回)
パクリタキセル	¥59,430	¥59,430	¥35,400	¥59,430	¥59,430	¥24,600
パクリタキセル (後発品)	¥37,483	¥37,483	¥35,400	¥37,483	¥37,483	¥24,600
パクリタキセル + ベバシズマブ	¥151,362	¥83,792	¥35,400	¥83,400	¥44,400	¥24,600
【70歳未満-一般】						
	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月
パクリタキセル	¥59,430	¥59,430	¥59,430	¥59,430	¥59,430	¥59,430
パクリタキセル (後発品)	¥37,483	¥37,483	¥37,483	¥37,483	¥37,483	¥37,483
パクリタキセル + ベバシズマブ	¥83,792	¥83,792	¥83,792	¥44,400	¥44,400	¥44,400



Discussion point

- 提供した情報に、かたよりはあるか？
- 提供した情報を、患者さんは理解できるか？
- 意思決定のために不足している情報はないか？
- 医療費制度と医療経済の問題
- あなたはアバスチンの併用を選択しますか？