

liệu trình mỗi 3 tuần, kéo dài đến 6 liệu trình; hoặc điều trị như trên phối hợp với Avastin 15mg/kg truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của liệu trình mỗi 3 tuần. Sau khi hoàn tất 6 liệu trình với hoá trị liệu carboplatin-paclitaxel hoặc vào lúc phải ngưng sớm hóa trị liệu, bệnh nhân trong nhánh dùng Avastin+carboplatin-paclitaxel vẫn tiếp tục được dùng Avastin đơn trị mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển. Có 878 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào trong hai nhánh của thử nghiệm này. Trong suốt quá trình nghiên cứu, trong số những bệnh nhân được điều trị theo phác đồ của thử nghiệm có 32,2% (136/422) bệnh nhân được dùng Avastin từ 7-12 lần và 21,1% (89/422) bệnh nhân được dùng Avastin từ 13 lần trở lên. Kết cuộc chính của thử nghiệm này là khoảng thời gian sống thêm. Kết quả được trình bày ở Bảng 7

Bảng 7: Kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu E4599

	Nhánh 1 Carboplatin/Paclitaxel	Nhánh 2 Carboplatin/ Paclitaxel + Avastin 15mg/kg mỗi 3 tuần
Số lượng bệnh nhân	444	434
Thời gian sống thêm		
Trung vị (tháng)	10,3	12,3
Tỷ số nguy hại		0,80 (p=0.003) Khoảng tin cậy 95% (0,69; 0,93)
Thời gian sống bệnh không tiến triển		
Trung vị (tháng)	4,8	6,4
Tỷ số nguy hại		0,65 (p<0,0001) Khoảng tin cậy 95% (0,56, 0,76)
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ		
Tỷ lệ (%)	12,9	29,0 (p<0,0001)

BO17704

Nghiên cứu BO17704 là một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, mù đôi so sánh giữa Avastin và giả dược khi dùng phối hợp với cisplatin và gemcitabin để điều trị cho những bệnh nhân NSCLC, không phải tế bào vảy, tiến triển khu trú, di căn hoặc tái phát mà không được điều trị với hóa trị liệu trước đó. Kết cuộc chính của nghiên cứu này là thời gian sống bệnh không tiến triển. Những bệnh nhân đã được điều trị ngẫu nhiên với hóa trị có platin là cisplatin 80mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và gemcitabine 1250mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ mỗi 3 tuần, kéo dài đến 6 chu kỳ cùng với giả dược; hoặc cùng với Avastin 7,5mg hoặc 15mg/kg truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của chu kỳ mỗi 3 tuần. Trong nhóm dùng Avastin, bệnh nhân có thể được dùng Avastin đơn trị mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc khi xuất hiện độc tính nguy hiểm. Những kết quả của nghiên cứu này cho thấy rằng 94% (277/298) những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí đã được tiếp tục dùng bevacizumab đơn trị cho đến chu kỳ thứ 7. Kết quả về hiệu quả được trình bày ở Bảng 8

Bảng 8 Kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu BO17704

	Cisplatin/ Gemcitabine + giả dược	Cisplatin/ Gemcitabine + Avastin 7,5 mg/kg mỗi 3 tuần	Cisplatin/ Gemcitabine + Avastin 15 mg/kg mỗi 3 tuần
Số lượng bệnh nhân	347	345	351
Thời gian sống bệnh không tiến triển			
Trung vị (tháng)	6,1	6,7 (p = 0,0024)	6,5 (p = 0,0301)
Tỷ số nguy hại		0,75 [0,62;0,90]	0,82 [0,68;0,98]
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tối thiểu^a	20,1%	34,1% (p<0,0001)	30,4% (p=0,0023)

^a Những bệnh nhân có u đánh giá được lúc ban đầu.

Ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (mCRC)

BO17705 là một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, được tiến hành để đánh giá tính hiệu quả và an toàn của Avastin khi phối hợp với interferon alfa 2a (Roferon®) so với interferon alfa 2a đơn trị trong điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn. 649 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (641 bệnh nhân được điều trị) trong thử nghiệm này đều bị UTTBT dạng tế bào sẫm, tình trạng hoạt động theo Karnofsky (KPS) ≥ 70%, không có di căn đến hệ thần kinh trung ương và chức năng của thận chưa bị suy giảm. Interferon alfa 2a (x 3 lần mỗi tuần với liều khuyến dùng 9MIU) phối hợp Avastin (10mg/kg mỗi 2 tuần) hoặc giả dược đã được dùng cho đến khi bệnh tiến triển. Những bệnh nhân này lại được phân tầng theo quốc gia và theo thang điểm Motzer và người ta thấy rằng những nhóm được điều trị có sự cân bằng về những yếu tố tiên lượng. Tại thời điểm dữ liệu bị ngắt, có 505 biến cố đã xảy ra, 111 bệnh nhân vẫn được duy trì điều trị, 287 bệnh nhân được chấm dứt điều trị (ngưng điều trị trong thử nghiệm do biến cố bất lợi chiếm 12% ở nhóm dùng Interferon so với 28% ở nhóm dùng Interferon alfa 2a/Avastin) và 251 bệnh nhân tử vong. Sử dụng Avastin phối hợp với Interferon alfa 2a làm tăng đáng kể thời gian sống

không bệnh tiến triển và tỷ lệ đáp ứng khách quan với khối u (xem Bảng 9). Dữ liệu về tổng thời gian sống thêm chưa được hoàn tất vào thời điểm của phân tích tạm thời này. Đã quan sát thấy có xu hướng là tổng thời gian sống thêm được cải thiện khi dùng phối hợp Avastin với Interferon alfa 2a (p=0,0670).

Bảng 9 Kết quả hiệu quả trong nghiên cứu BO17705

	Interferon + giả dược	Interferon + giả dược
Số lượng bệnh nhân	322	327
Thời gian sống không bệnh tiến triển		
Trung vị (tháng)	5,4	10,2
Tỷ số nguy hại		0,63 (giá trị p < 0,0001)
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (%)		
ở những bệnh nhân có u đánh giá được		
n	289	306
Tỷ lệ đáp ứng	12,8 %	31,4 % (giá trị p < 0,0001)

AVF2938:

Đây là thử nghiệm lâm sàng pha II ngẫu nhiên, mù đôi nhằm đánh giá Avastin 10mg/kg dùng trong chu kỳ mỗi 2 tuần so với cùng liều Avastin dùng phối hợp với erlotinib 150mg hàng ngày để điều trị bệnh nhân ung thư tế bào thận di căn dạng tế bào sẫm. Tổng cộng có 104 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị trong nghiên cứu này, 53 bệnh nhân được dùng Avastin 10mg/kg mỗi 2 tuần cùng với giả dược, 51 bệnh nhân được dùng Avastin 10mg/kg mỗi hai tuần cùng với erlotinib 150mg hàng ngày. Phân tích kết cuộc chính của thử nghiệm này cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm dùng Avastin + giả dược so với nhóm dùng Avastin + Erlotinib. (trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển là 8,5 tháng so với 9,9 tháng). Có 7 bệnh nhân trong mỗi nhóm đã đạt được đáp ứng khách quan.

3.2 Các đặc tính dược động học

Dược động học của bevacizumab được mô tả trên những bệnh nhân có các loại khối u đặc khác nhau. Những liều được thử nghiệm là 0,1-10mg/kg mỗi tuần trong nghiên cứu pha I; 3-20mg/kg mỗi 2 tuần hoặc mỗi 3 tuần trong nghiên cứu pha II; 5mg/kg (mỗi 2 tuần) hoặc 15mg/kg mỗi 3 tuần trong nghiên cứu pha III. Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, bevacizumab được sử dụng theo đường truyền tĩnh mạch.

Như đã được ghi nhận ở các kháng thể khác, dược động học của bevacizumab được biểu thị rõ qua mô hình kiểu hai khoang. Nhìn chung, trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, bevacizumab có đặc điểm là có độ thanh thải thấp, thể tích giới hạn ở khoang trung tâm (Vc) và thời gian bán thải dài. Điều này giúp cho nồng độ của bevacizumab trong huyết tương ở mức đạt mục tiêu điều trị có thể được duy trì trong các loại chu kỳ điều trị (ví dụ như dùng một lần mỗi 2 tuần hoặc dùng một lần mỗi 3 tuần).

Trong phân tích dược động học theo quần thể, không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của bevacizumab liên quan đến tuổi tác (không có sự tương quan giữa độ thanh thải bevacizumab và độ tuổi của đối tượng nghiên cứu [trung vị của độ tuổi là 59, với bách phân vị thứ 5 và thứ 95 của độ tuổi là 37 đến 76])

Nồng độ albumin thấp và phosphatase kiềm cao, nói chung, là biểu thị độ trầm trọng của bệnh và gánh nặng của khối u. Độ thanh thải Bevacizumab cao hơn khoảng 20% ở những đối tượng hoặc có nồng độ albumin huyết thanh thấp hoặc có nồng độ phosphatase kiềm cao, khi so sánh với những đối tượng điển hình có giá trị albumin và/hoặc phosphatase kiềm trung bình.

3.2.1 Phân bố

Giá trị điển hình của thể tích khoang trung tâm (Vc) lần lượt là 2,66l và 3,25l trên đối tượng nữ và nam, giá trị này nằm trong phạm vi đã được xác định cho IgG và các kháng thể đơn dòng khác. Sau khi điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể, những đối tượng là nam có Vc lớn hơn (+22%) những đối tượng là nữ.

3.2.2 Chuyển hoá

Đánh giá chuyển hoá bevacizumab ở thỏ sau một liều truyền tĩnh mạch 125l-bevacizumab đã cho thấy đường biểu diễn chuyển hoá của nó cũng tương tự như đường biểu diễn có thể xảy ra với một phân tử IgG tự nhiên không gắn VEGF.

3.2.3 Đào thải

Dược động học của bevacizumab là một đường tuyến tính theo sự biến thiên của liều dùng từ 1,5 đến 10mg/kg/tuần.

Về trung bình, độ thanh thải bevacizumab là 0,207l/ngày đối với nữ và 0,262l/ngày đối với nam. Sau khi điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể, đối tượng nam giới có độ thanh thải bevacizumab cao hơn (+ 26%) đối tượng nữ. Theo mô hình kiểu hai khoang thời gian bán hủy đầu (α) là 1,4 ngày cho cả hai giới; và thời gian bán hủy cuối (β) ước chừng là 20 ngày cho đối tượng nữ điển hình và 19 ngày cho đối tượng nam điển hình.