

Klinično preizkušanje novih vrst zdravljenja v onkologiji - zahtevamo več!

Boštjan Šeruga

Izveček

V randomiziranih kliničnih raziskavah faze III (RKR), ki jih vse pogosteje sponzorirajo k dobičku naravnane farmacevtske družbe, raziskovalci primerjajo nova protirakava zdravljenja s standardnimi. Če se v RKR novo zdravljenje izkaže za učinkovitejše, je običajno odobreno za uporabo v vsakodnevni klinični praksi. V vlogi zdravstvenih strokovnjakov smo dolžni kritično vrednotiti nova zdravljenja in zahtevati preglednost njihovih prikazanih koristi. Z možnostjo dostopa do protokolov kliničnih raziskav, na podlagi katerih so nova zdravljenja odobrena za uporabo, in z nepristranskim poročanjem o njihovih škodljivih učinkih lahko dodatno izboljšamo preglednost prikazanih koristi novih protirakavih zdravljenj. Raziskovalci in sponzorji bi morali pogosteje opravljati posodobljene in sekundarne analize RKR, saj so lahko vir dodatnih pomembnih izsledkov.

Uvod

Že pred približno 30 leti so priznani onkologi opozorili, da lahko le nepristransko predstavljeni izsledki iz dobro načrtovanih in opravljenih randomiziranih kliničnih raziskav faze III (RKR) vodijo v napredek in kakovostno oskrbo onkoloških bolnikov (1). V zadnjem desetletju smo bili priča hitremu kliničnemu razvoju številnih novih protirakavih zdravljenj, kar pa prinaša tudi veliko izzivov. Klinične raziskave v onkologiji vedno pogosteje sponzorirajo k dobičku naravnane farmacevtske družbe, katerih glavni cilj je, da regulatorna telesa (npr. EMA [angl. European Medicines Agency] in FDA [angl. U.S. Food and Drug Administration]) registrirajo ta zdravljenja, posledično pa je njihov cilj dobiček. Poleg registracije novega protirakavega zdravljenja je v interesu raziskovalcev in sponzorjev tudi čimprejšnja objava izsledkov RKR v strokovni reviji z visokim faktorjem vpliva. Objavljeni izsledki o učinkovitosti in varnosti novega zdravljenja so za onkologe navadno glavno vodilo pri njegovi uporabi v vsakodnevni klinični praksi. Žal pa objave izsledkov RKR v strokovnih revijah neredko vsebujejo nepopolne ali celo zastarane informacije. V vlogi zdravstvenih strokovnjakov bi morali zahtevati preglednost prikazanih koristi novih zdravljenj, ki bi zmeraj morale biti pomembne za bolnika. Medtem ko je raziskovalcem v bazični znanosti dostop do izvornih podatkov (angl. raw data) opravljenih raziskav omogočen še pred objavo izsledkov v strokovnih revijah, s čimer je zagotovljena preglednost (2), večina izvornih podatkov iz RKR navadno ostane v lasti sponzorjev RKR, zato širši strokovni javnosti niso prosto dostopni za ponovne ali nadaljnje analize. V prispevku razpravljam o možnostih izboljšanja preglednosti prikazanih koristi novih protirakavih zdravljenj in o pomenu sekundarnih analiz RKR.

Dostop do protokolov kliničnih raziskav

Bolniki z rakom, ki sodelujejo pri preizkušanju novih zdravljenj v RKR, so navadno zelo skrbno izbrani. Zadostiti morajo številnim vključitvenim in izključitvenim merilom, zato lahko niso reprezentativni za bolnike, ki jih srečujemo v vsakodnevni klinični praksi. Obstaja torej nevarnost, da koristi novih zdravljenj, predstavljenih v RKR, v vsakodnevni klinični praksi ne dosegamo. Protokoli kliničnih raziskav vsebujejo vse podrobnosti o zasnovi in izvedbi raziskave, vendar v objavah kliničnih raziskav z večino teh podatkov ne razpolagamo. Medtem ko so npr. merila za sodelovanje v kliničnih raziskavah vedno zelo jasno in izčrpno navedena v protokolih kliničnih raziskav, so v objavah RKR navadno opisana zelo skopo. Poleg tega je v protokolih kliničnih raziskav podrobno opisan tudi postopek aplikacije/izvedbe protirakavega zdravljenja. Do pred kratkim so bili protokoli kliničnih raziskav dostopni samo urednikom in recenzentom pri uglednih strokovnih revijah, kjer so navadno objavljeni izsledki pomembnih RKR. V marcu 2011 pa so uredniki pri Journal of Clinical Oncology sprejeli odločitev, da mora biti bralcem z objavo vsake randomizirane klinične raziskave faze II in III zagotovljen tudi dostop do tistih delov protokola klinične raziskave, ki vsebujejo najpomembnejše informacije: do vključitvenih in izključitvenih meril, sheme in načrta zdravljenja, vključno s podrobnostmi o aplikaciji zdravljenja, informacij o merjenju učinka zdravljenja, razlogov za zgodnjo prekinitve zdravljenja ter ciljev raziskave in opisa celotne statistične analize (3).

Predstavitev škodljivih učinkov novih zdravljenj

Skrb vzbuja dejstvo, da o škodljivih učinkih novih sistemskih protirakavih zdravljenj v objavah RKR pogosto ne poročajo dovolj. O redkih, vendar potencialno resnih škodljivih učinkih lahko v RKR ne poročajo dovolj zato, ker niso zaznani; ali pa so zaznani, vendar raziskovalci o njih ne poročajo. Obstaja možnost, da resni škodljivi učinki v RKR niso zaznani zaradi (i) omejene velikosti vzorca klinične raziskave, (ii) izbranih značilnosti vključenih bolnikov, ki niso reprezentativni za splošno populacijo bolnikov in (iii) kratkega časa sledenja v raziskavi, ki onemogoča zaznavo poznejših škodljivih učinkov zdravljenja. Še več, RKR navadno nimajo dovolj statistične moči, da bi zaznale statistično značilne razlike v pogostosti redkih, vendar resnih škodljivih učinkov protirakavih zdravljenj (4). Rakavi bolniki so lahko ogroženi, če klinični zdravniki niso seznanjeni z možnimi redkimi, vendar resnimi škodljivimi učinki zdravljenja. Dokazali smo, da 39 % vseh resnih neželenih učinkov in 39 % potencialno smrtnih neželenih učinkov, povzročenih z nedavno odobrenimi 12 tarčnimi zdravili, ki so navedeni v posodobljenih temeljnih značilnostih teh zdravil, nikoli ni bilo opisanih v objavah ustreznih registracijskih RKR (5). Ti škodljivi učinki so lahko pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti v splošni onkološki praksi, ki lahko ogrozi koristi

novih protirakavih zdravljenj, predstavljenih v RKR. Raziskovalci v RKR o zaznanih resnih neželenih učinkih lahko tudi ne poročajo, kar je etično sporno. O nenadni srčni smrti, ki se je pojavila pri 2 % bolnikov, zdravljenih s cetuksimabom, v registracijski RKR pri raku glave in vratu npr. niso poročali (6). Klinični zdravniki so bili opozorjeni na ta resni škodljivi učinek šele, ko se je pojavil kot opozorilo najvišje stopnje (angl. black box warning) v temeljnih značilnosti zdravila pri FDA. V primarni objavi so raziskovalci poročali, da »nobena smrt ni bila povezana s cetuksimabom« (6). Ta izjava je v nasprotju s pojavom nenadne srčne smrti v prvotnih temeljnih značilnostih zdravila (7).

Čeprav so resni škodljivi učinki v skupni populaciji preučevanih bolnikov lahko redki, se lahko pogosteje pojavljajo v dozjetnejših podskupinah bolnikov. Leta 2008 so raziskovalci klinične raziskave ATAC (angl. Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) npr. poročali, da število ishemičnih srčno-žilnih dogodkov pri ženskah z zgodnjim rakom dojke, zdravljenih z anastrozolum, ni bilo bistveno večje od tistega pri ženskah, zdravljenih s tamoksifenom (4,2 % vs. 3,6 %) (8). Kljub temu je istega leta FDA dodal opozorilo v temeljne značilnosti anastrozola, da je 465 žensk z znano ishemično srčno boleznijo, ki so bile vključene v raziskavo ATAC, imelo večje tveganje za pojav novih ishemičnih srčnih dogodkov, če so bile zdravljene z anastrozolum, kot pa če so bile zdravljenje s tamoksifenom (17 % vs. 10 %, absolutna razlika 7 %). Rezultate analize post hoc v podskupini bolnikov v RKR je treba interpretirati pazljivo, vendar bi morali biti klinični zdravniki seznanjeni s potencialno resnimi in smrtnimi škodljivimi učinki v ranljivih podskupinah bolnikov. Čeprav so raziskovalci opravili to podanalizo na zahtevo licenčne avtoritete, o teh rezultatih niso poročali v znanstveni literaturi. Posledično smo izvedli metaanalizo objavljenih podatkov iz RKR, ki so preučevale dopolnilno hormonsko zdravljenje pri raku dojke, in pokazali, da imajo ženske, zdravljene z zaviralci aromataze, v primerjavi z ženskami, zdravljenimi s tamoksifenom, statistično značilno povečano tveganje za razvoj srčno-žilnih dogodkov (OR [angl. Odds Ratio] 1,26, $p < 0,001$) (10). Čeprav je bila v skupni populaciji žensk razlika med skupinama majhna (4,2 % vs. 3,4 %; absolutna razlika 0,8 %), je v skupini, ki ima povečano tveganje za razvoj ishemične srčno-žilne bolezni, lahko večja. Medtem ko so bili podatki o kardiotsičnosti cetuksimaba in anastrozola očitno posredovani FDA in so zato o njih poročali tudi v temeljnih značilnostih obeh zdravil, v znanstveni literaturi niso bili nikoli objavljeni. Ko so take analize izvedene na zahtevo licenčnih avtoritet, bi morali biti izsledki raziskave objavljeni tudi v znanstveni literaturi.

Opravljanje sekundarnih analiz

Raziskovalci poskušajo v sekundarnih analizah najti odgovor na novo raziskovalno vprašanje s pomočjo podatkov, ki so že zbrani v sklopu neke druge klinične raziskave. Čeprav se korist dodatnih, sekundarnih analiz poudarja že več kot 25 let, so še zmeraj redkost. S sekundarnimi analizami lahko pomembno vplivamo na klinično prakso. V onkologiji so se izsledki sekundarnih analiz izkazali pomembni za oceno prognoze rakave bolezni in pozne toksičnosti protirakavih zdravljenj. Sekundarna analiza podatkov, zbranih v Intergroup Trial INT-0089, je npr. pokazala povezavo med skupnim preživetjem in številom kirurško odstranjenih območnih bezgavk pri bolnikih s kolorektalnim rakom (11). Podobno

je sekundarna analiza Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9413 pokazala, da sočasna uporaba antiandrogen-skega zdravljenja in obsevanja medenice pri bolnikih z rakom prostate vodi v večjo pozno toksičnost, in sicer v urinarne in rektalne težave (12). Raziskovalce bi morali spodbujati ali od njih celo zahtevati, da opravljajo take sekundarne analize, saj lahko le tako dobimo klinično pomembne podatke.

Sklep

V vlogi zdravstvenih strokovnjakov bi morali zahtevati čim večjo preglednost prikazanih koristi novih protirakavih zdravljenj. Strokovni javnosti omogočen prost dostop do protokolov kliničnih raziskav zagotavlja preglednost izvedbe in analize RKR. S tem pa se poveča tudi verjetnost, da imajo bolniki, zdravljeni v vsakodnevni klinični praksi, enake koristi od novih zdravljenj kot bolniki, zdravljeni v sklopu RKR. Raziskovalci in sponzorji RKR so strokovno javnost dolžni stalno in nepristransko obveščati tudi o škodljivih učinkih novih protirakavih zdravljenj. Spodbujati bi morali tudi opravljanje posodobljenih oz. sekundarnih analiz RKR, saj so lahko pomembne za klinično prakso.

Viri

1. Tannock I, Murphy K. (1983) Reflections on medical oncology: An appeal for better clinical trials and improved reporting of their results. *J Clin Oncol* 1983; 1: 66–70.
2. Perou CM. Show me the data! *Nat Genet* 200129: 373.
3. Haller DG, Cannistra CA. Providing protocol information for Journal of Clinical Oncology readers: what practicing clinicians need to know. *J Clin Oncol* 2011; 29 (9): 1091.
4. Tsang R, Colley L, Lynd LD. Inadequate statistical power to detect clinically significant differences in adverse event rates in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. Jun 2009; 62 (6): 609–616.
5. Seruga B, Sterling L, Wang L, Tannock IF. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. *J Clin Oncol*. Jan 10; 29 (2): 174–185.
6. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. Feb 9 2006; 354 (6): 567–578.
7. US Food and Drug Administration Prescribing information for cetuximab. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125084s167lbl.pdf
8. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. Jan 2008; 9 (1): 45–53.
9. US Food and Drug Administration Prescribing information for anastrozole. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020541s024s025lbl.pdf
10. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*; 103 (17); 1299–1309.
11. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912–2919.
12. Taussky D, Bae K, Bahary JP, et al. Does timing of androgen deprivation influence radiation-induced toxicity? A secondary analysis of radiation therapy oncology group protocol 9413. *Urology* 2008; 72: 1125–1129.