

# Cena, kterou platíme za pokrok: meta-analýza rizik nově schválených protinádorových léčiv

Dr. Claudia Vollbracht ve spolupráci s odbornou redakcí Edukafarm

Za posledních 20 let americký úřad **Food and Drug Administration** schválil přibližně 150 nových léčiv určených pro léčbu rakoviny. Většina schválení nových léčiv pro léčbu pokročilých solidních nádorů byla podložena výsledky randomizovaných klinických studií III. fáze, ve kterých se prokázalo zvýšení míry přežívání. I navzdory tomu zvýšení však zůstává většina pokročilých nádorových onemocnění neléčitelná a každé zlepšení přežívání nebo zpomalení progresu onemocnění by mělo být porovnáno proti možným negativním účinkům léčby a z nich vyplývajícimu snížení kvality života. Informace o toxicitě léčiv jsou však v těchto randomizovaných klinických studiích často omezené.

I když u všech nových léčiv probíhají v časných fázích klinických studií testy toxicity a snášenlivosti, tyto studie jsou obvykle malé a dokážou odhalit pouze nejčastější toxické účinky. Většina registračních studií obvykle není navržena tak, aby dokázala odhalit rozdíly v kvalitě života nebo toxicitě. Navíc je řada protinádorových léčiv schvalována i na základě menších, nerandomizovaných nebo dokonce nezasklepených studií, které nemusí být schopné odhalit detailně toxické účinky.

Příkladem mohou být postmarketingově zaznamenané nárůsty mortality související s léčbou bevacizumabem, zvýšená kardiovaskulární morbidita po inhibitech aromatáz nebo zvýšené riziko kardiopulmonálního selhání u cetuximabu, které vůbec nebyly v registračních studiích zaznamenány. Je proto velmi důležité snažit se co nejvíce zaznamenávat všechny toxické účinky zjištěné po dokončení III. fáze klinických studií.

Tato práce představuje meta-analýzu bezpečnosti a tolerance léčby na základě publikovaných informací o velkých randomizovaných klinických studiích použitých pro registraci nových protinádorových léčiv u FDA v letech 2000 - 2010.

Celkově bylo do meta-analýzy zařazeno 38 studií, které byly podle charakteru účinku léčiva a designu studie rozděleny do 4 skupin:

- A: cílená léčba samotná oproti placebo nebo nejlepší podpůrné léčbě
- B: cílená léčba samotná oproti necílené systémové protinádorové léčbě

C: cílená léčba kombinovaná s necílenou systémovou protinádorovou léčbou oproti samotné necílené protinádorové léčbě

D: chemoterapeutická léčiva

Cílem meta-analýzy bylo kvantifikovat rozdíly v četnosti úmrtí způsobených toxicitou, přerušení léčby a nežádoucích účinků 3. a 4. stupně oproti kontrolním ramenům, které u protinádorové léčby obvykle v klinických studiích představuje existující standard péče.

## Úmrtí v důsledku toxických účinků

Při souhrnném srovnání všech studií se u nových léčiv prokázalo významně vyšší riziko úmrtí v důsledku toxických účinků (OR 1,4; 95% CI 1,15 – 1,70;  $p < 0.001$ ) oproti kontrolním skupinám. Největší zvýšení rizika úmrtí bylo pozorováno ve skupinách C a D (OR 1,72; 95% CI 1,18 – 2,51 resp. 1,18 – 2,51;  $p < 0.001$ ).

## Přerušení léčby

Při souhrnném srovnání všech studií se u nových léčiv prokázalo významně vyšší riziko přerušení léčby (OR 1,33; 95% CI 1,22 – 1,45;  $p < 0.001$ ) oproti kontrolním skupinám. Neplatilo to však pro všechny skupiny srovnávaných postupů, při porovnání samotné cílené léčby proti necílené systémové protinádorové léčbě se zjistilo nižší riziko přerušení léčby (OR 0,50; 95% CI 0,38 – 0,66;  $p < 0.001$ ).

## Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně

Při souhrnném srovnání všech studií se u nových léčiv prokázalo významně vyšší riziko nežádoucích účinků 3. a 4. stupně (OR 1,52; 95% CI 1,35 – 1,71;  $p < 0.001$ ) oproti kontrolním skupinám. Platí to především pro nežádoucí účinky jiné než hematologické. Riziko vzniku hematologických nežádoucích účinků (trombocytopenie, anemie) bylo u nových léčiv nižší při srovnání s chemoterapií. Proti očekávání bylo ve studiích se specificky cílenými

léčivými zjištěno vyšší riziko nežádoucích účinků než ve studiích s méně specifickými léčivými.

Tato analýza ukázala, že většina nově schválených protinádorových léčiv je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí z toxických příčin, přerušení léčby i nežádoucích účinků, a to dokonce i při srovnání se starými chemoterapeutickými postupy.

Selekční kritéria registračních klinických studií přitom obecně vedou k výběru pacientů v lepším zdravotním stavu a s méně komorbiditami, než s jakými se následně setkáváme u postregistračního používání. To vede samozřejmě k zlepšení poměrů účinnosti a toxicity, při použití na reálném vzorku pacientů však může být pravděpodobnost toxických účinků mnohem vyšší. Navíc jsou léčiva používána lékaři s menšími zkušenostmi, než mají investigátoři, což vede k dalšímu navýšení rizika.

I když se obecně u cílených léčiv předpokládá nižší toxicita, kromě hematologické toxicity a přerušení léčby se to oproti starší chemoterapii nepotvrdilo. Z důvodu prodlouženého přežívání se navíc doba užívání nových léčiv prodlužuje, což vede ke zvýšení rizika kumulativní toxicity. Léčba při setrvávající progresi onemocnění by vždy měla pokračovat, jen pokud nedochází ke snížení kvality života nebo míry přežívání v důsledku toxických účinků.

Tato analýza má samozřejmě určitá omezení. Zaprvé je založena na publikovaných souhrnných výsledcích klinických studií, ne na originálních datech pacientů. Za druhé, ve sledovaných skupinách léčby byla zahrnuta léčiva s různými mechanismy účinku, léčiva nebyla hodnocena jednotlivě. Za třetí, použita byla pouze data z klinických studií vedoucích k registraci, posouvá směrem k léčivům s příznivějším poměrem účinnosti a toxicity. Všechny studie byly navíc navrženy s cílem prokázat účinnost jako primární endpoint, zaznamenané toxické účinky proto mohou být metodicky podceněné.

Nová protinádorová léčiva se tak obecně vyznačují lepší účinností, ale také vyšší toxicitou. Jejich použití proto nelze paušalizovat, ale vždy by měla být volena s ohledem na individuální stav pacienta. Jakékoliv zlepšení účinnosti by mělo být vždy porovnáno s možnými toxickými účinky a zhoršením kvality života.