

Zaujímavosti zo zahraničnej literatúry

Pohľad Americkej spoločnosti klinickej onkológie: zvyšovanie latky pre klinické štúdie definovaním klinicky významných výsledkov

American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes
Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, Garrett-Mayer E, Herbst RS, Lilienbaum RC, Sima C, Venook AP, Gonen M, Schilsky RL, Meropol NJ, Schnipper LE.
J Clin Oncol. 2014;32(12):1277-1280.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 266

Abstrakt

Klinické štúdie obyčajne skúmali lieky alebo liekové režimy u pacientov vybraných pre štúdie predovšetkým na základe histológie nádoru a klinických charakteristík. Tento prístup, ak bol úspešný, príliš často viedol len k malému postupnému zlepšovaniu celkového prežitia (OS), čo pravdepodobne odráža vplyv liekov s primeraným účinkom v podskupine študijnej populácie, ktorá nie je ľahko identifikovateľná. Aj keď táto práca zlepšila životy nespočetných pacientov s nádorovým ochorením, bola pomalá, nákladná a empirická. V poslednom čase cieľné lieky podávané pacientom vybraným na základe spoľahlivých a biologicky relevantných biomarkerov priniesli značné zlepšenie výsledkov, ktoré rýchlo zmenili starostlivosť o pacienta pri viacerých typoch nádorových ochorení. Naša schopnosť identifikovať molekulárne ovládače nádorového ochorenia sa zlepšuje a je racionálny predpoklad, že vysokoefektívne, molekulárne cieľné režimy budú prichádzať k pacientom, ktorí môžu byť prospektívne identifikovaní ako tí, ktorí pravdepodobne budú mať z tejto liečby úžitok. Okrem toho, novšie spôsoby liečby, ako sú napríklad imunitná terapia a konjugáty protilátok a liekov, sa javia ako vysokoúčinné terapeutické postupy, ktoré poskytujú u pacientov zlepšenie výsledkov nad rámec toho, čo bolo dosiahnuté v minulosti. V tejto vyvíjajúcej sa paradigme by pacienti a lekári mali očakávať, že klinické štúdie budú navrhnuté tak, aby hľadali vo vybraných skupinách pacientov väčší prínos než bol dosahovaný v minulosti. Ako bolo vyjadrené v Programovom dokumente Americkej spoločnosti klinickej onkológie (ASCO) o výskume, tieto pokroky by nám mali umožniť realizáciu klinických štúdií, v ktorých môžu byť

dosiahnuté významné pokroky vo výsledkoch dosahovaných u našich pacientov, pričom môžu byť dosiahnuté s menším počtom účastníkov v štúdiách, t. j. v menších a „šikovnejších“ štúdiách. Na základe rýchleho pokroku v technológii analýzy genómu očakávame, že genomické testy použité na usmernenie liečby nádorových ochorení sa zlepšia nielen v senzitivite a špecificite, ale aj v znížení objemu potrebnej biologickej vzorky a že sa znížia aj náklady a čas vyšetrení, čo umožní ich široké využitie.

Komentár

Abstrakt jedného z mimoriadne významných článkov publikovaných tohto roku v JCO iba naznačuje, čo prináša ďalší text. ASCO, respektíve štyri pre tento účel ustanovené pracovné skupiny ASCO, totiž priniesli pohľad na dizajn klinických štúdií a aktuálnu definíciu ich zmysluplných cieľov. Primárnym cieľom zostáva celkové prežitie (OS), to však neznižuje hodnotu PFS (prežitia bez progresie ochorenia) a iných „náhradných“ cieľov štúdií, opodstatnených v určitých klinických situáciách (1). Aké sú teda podľa ASCO aktuálne zmysluplné či klinicky významné ciele nových štúdií pri najčastejších nádorových ochoreniach? Napríklad pri metastatickom „triple-negatívnom“ karcinóme prsníka by mala úspešná štúdia viesť k zlepšeniu dnešného mediánu OS 18 mesiacov (aspoň) o 4,5 až 6 mesiacov, spolu so súčasne zlepšeným HR oproti aktuálnej liečbe (0,75 – 0,80) a k zlepšeniu PFS o 3 – 5 mesiacov. Pri metastatickom skvamóznom karcinóme pľúc by úspešná štúdia mala zlepšiť dnešný medián OS 10 mesiacov o 2,5 – 3 mesiace so súčasným zlepšením HR oproti aktuálnej liečbe (na 0,77 – 0,80) a s PFS

zlepšením o 3 mesiace. Pri metastatickom ne-skvamóznom karcinóme pľúc, pri súčasnom mediáne OS 13 mesiacov, je očakávané zlepšenie o 3,25 – 4 mesiace (so znížením HR na 0,76 – 0,80) a zlepšením PFS o 4 mesiace. Pri karcinóme hrubého čreva, po zlyhaní všetkých liečebných možností (štandardnej 2. a 3. línie liečby) by sa mal zlepšiť medián OS z dnešných 4 – 6 mesiacov aspoň o 3 – 5 mesiacov so zvýšením miery prežitia 1 roku z 25 % na 35 % a medián PFS by sa mal predĺžiť o 3 – 5 mesiacov (1, 2). Čitatelia asi budú súhlasiť s tým, že ide o nie celkom ľahko dosiahnuteľné ciele. Aj ASCO pripúšťa, že štúdie s „menej ambicióznymi cieľmi, než sú tu uvedené, môžu mať tiež benefit pre individuálnych pacientov“. Napriek tomu ASCO verí, že akceptovanie výzvy, ktorú predstavujú navrhnuté zlepšenia výsledkov, dá väčšiu šancu na vývoj liekov, ktoré zmenia paradigmy liečby a poskytnú klinicky významné výsledky pre našich pacientov.

Literatúra

1. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol. 2014;32(12):1277-1280.
2. Stenger M. ASCO committee defines clinically meaningful goals for clinical trials in pancreas, breast, lung and colorectal cancer. ASCO Post. 2014; 5(8). Available from: <<http://www.ascopost.com/issues/may-15,-2014/asco-committee-defines-clinically-meaningful-goals-for-clinical-trials-in-pancreas,-breast,-lung,-and-colorectal-cancers.aspx>>.

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@snzobor.sk

