

## **Vrzel v učinkovitosti in toksičnosti v kontroliranih in vsakodnevni okolščini** **Efficacy-effectiveness gap**

izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### **Izveček**

Randomizirane klinične raziskave (RCT) ter sistematični pregledi in metaanalize, ki temeljijo na RCT, so vir dokazov najvišje kakovosti v medicini. RCT je zunanje veljavna (angl. externally valid), če izsledke iz RCT lahko posplošimo na populacijo bolnikov, ki jo zdravimo v realnem svetu oziroma v vsakodnevni okolščini. Raziskave kažejo, da je preživetje bolnikov z rakom, ki prejemajo sodobna protirakava zdravila v vsakodnevni klinični praksi, pogosto krajše kot preživetje bolnikov, ki so ta ista zdravila prejeli v RCT. Poleg tega je bolnikom v realnem življenju pogosteje potrebno nižati odmerke zdravil, pogosteje utrpijo resne toksične zaplete in pogosteje so zaradi teh zapletov hospitalizirani kot bolniki v RCT. Populacijske raziskave temeljijo na povezovanju registrov raka z različnimi administrativnimi podatkovnimi bazami. So ključ do kakovostnih podatkov iz vsakodnevnega življenja in so lahko podlaga za izboljšanje zdravstvene oskrbe bolnikov v prihodnosti.

**Ključne besede:** vrzel v učinkovitosti, zunanja veljavnost raziskave, populacijska raziskava

### **Abstract**

Randomized clinical trials (RCTs) and systematic reviews and meta-analyses based on RCTs are the source of the highest quality evidence in medicine. An RCT is externally valid if the results from the RCT can be generalized to the patient population treated in the real world or in everyday circumstances. Research shows that the survival of cancer patients receiving modern anticancer drugs in daily clinical practice is often shorter than the survival of patients receiving these same drugs in RCTs. In addition, real-life patients require dose reductions, suffer serious toxic complications more often, and are hospitalized for these complications more often than patients in RCTs. Population surveys are based on linking cancer registries with various administrative databases. They are the key to quality data from everyday life and can be the basis for improving patient care in the future.

**Keywords:** effectiveness gap, external validity of research, population research

## **1. Uvod**

Randomizirane klinične raziskave (RCT) ter sistematični pregledi in metaanalize, ki temeljijo na RCT, so vir dokazov najvišje kakovosti v medicini. RCT je zunanje veljavna (angl. externally valid), če izsledke iz RCT lahko posplošimo na populacijo bolnikov, ki jo zdravimo v realnem svetu oziroma v vsakodnevni okolščini. Raziskave kažejo, da je preživetje bolnikov z rakom, ki prejemajo sodobna protirakava zdravila v vsakodnevni klinični praksi, pogosto krajše kot preživetje bolnikov, ki so ta ista zdravila prejeli v RCT.

## **2. Z dokazi podprta medicina**

Randomizirane klinične raziskave (RCT) ter sistematični pregledi in metaanalize, ki temeljijo na RCT, so vir dokazov najvišje kakovosti v medicini. Čeprav je količina podatkov, ki jih dobimo iz drugih tipov kliničnih raziskav (npr. opazovalnih kliničnih raziskav) relativno večja kot količina podatkov iz RCT, so le

ti bolj podvrženi različnim oblikam pristranskosti. V samo izvedbo kliničnih raziskav in interpretacijo rezultatov se poleg naključne napake, ki je običajno neizogibna, lahko prikradejo tudi sistematske napake. V RCT se sistematskim napakam lahko v veliki meri izognemo z randomizacijo in slepljenjem. Randomizacija omogoči, da sta primerjani skupini izhodiščno primerljivi glede na znane in neznanе zavajajoče spremenljivke (*angl.* confounders). Odstranimo tudi tako zavedno kot nezavedno pristranskost pri izbiri vzorca (*angl.* selection bias). Primerjani skupini v RCT se tako razlikujeta le v intervenciji, ki jo preskušamo. Ker se izid, ki nas zanima (npr. napredovanje bolezni), običajno zgodi potem, ko so bolniki že bili deležni intervencije, lahko v RCT zanesljivo sklepamo tudi o vzročnosti. Pa vendar, ali dokazi o učinkovitosti in varnosti določenega protirakavega zdravila, ki jih pridobimo iz RCT, zadostujejo za vsakodnevno klinično prakso, kjer ta ista zdravila predpisujemo?

### **3. Zunanja in notranja veljavnost RCT**

RCT je notranje veljavna (*angl.* internally valid), če se pri njenem načrtovanju in njeni izvedbi izognemo napakam oziroma pristranskostim in tako zagotovimo, da je opazovani učinek v RCT dejansko rezultat intervencije, ki smo jo preskušali. RCT je zunanje veljavna (*angl.* externally valid), če izsledke iz RCT lahko posplošimo na populacijo bolnikov, ki jo zdravimo v realnem svetu oziroma vsakodnevnih okoliščinah. Brez notranje je zunanja veljavnost RCT brezpredmetna. Vključitveni kriteriji za sodelovanje bolnikov v sodobnih RCT, ki jih večinoma sponzorira farmacevtska industrija, se sčasoma postopno zaostrujejo. To pomeni, da je zunanja veljavnost RCT resno ogrožena. Bolniki z rakom, ki jih srečujemo v vsakodnevni klinični praksi, so običajno starejši, imajo več pridruženih bolezni in slabši socialno-ekonomski status kot bolniki, ki sodelujejo v RCT.

### **4. Vrzel v učinkovitosti in toksičnosti v kontroliranih in vsakodnevnih okoliščinah**

V kakšni meri se bo učinkovitost in toksičnost določenega protirakavega zdravila pokazala oziroma izrazila v vsakodnevni klinični praksi je odvisno od več dejavnikov. Tako od onkologov kot tudi bolnikov je odvisno v kakšni meri se določeno protirakavo zdravilo predpisuje in uporablja v vsakodnevni klinični praksi. Do razlik v učinkovitosti in toksičnosti lahko tudi pride, ker so tako dizajni kliničnih raziskav v vsakodnevni klinični praksi kot tudi izidi, ki jih merimo v teh raziskavah, drugačni kot v RCT. Nenazadnje, potrebno je tudi upoštevati interakcije med biološkimi učinki zdravil in različnimi kontekstualnimi dejavniki v resničnem življenju. Raziskave kažejo, da je preživetje bolnikov z rakom, ki prejemajo sodobna protirakava zdravila v vsakodnevni klinični praksi, krajše kot preživetje bolnikov, ki so ta ista zdravila prejeli v RCT. Poleg tega je bolnikom v realnem življenju pogosteje potrebno nižati odmerke zdravil, pogosteje utrpijo resne toksične zaplete in pogosteje so zaradi teh zapletov hospitalizirani kot bolniki v RCT.

### **5. Kakovost raziskav v realnem svetu**

Analize kažejo, da je velika večina raziskav, ki preverjajo učinkovitost in varnost protirakavih zdravil v vsakodnevni klinični praksi nizke kakovosti. V glavnem gre za kohortne raziskave brez kontrolne skupine. Raziskovalci v 37% teh raziskav poročajo daljše in v 63% krajše preživetje kot je bilo preživetje bolnikov zdravljenih z istimi zdravili v RCT. Zaskrbljujoče je, da je verjetnost daljšega preživetja v kohortnih raziskavah, ki so nižje kakovosti. V zadnjem času je nekaj protirakavih zdravil bilo odobrenih le na osnovi izsledkov manjših nerandomiziranih kliničnih raziskav faze II. Izide iz teh kliničnih raziskav faze II so

primerjali s historičnimi kontrolami iz vsakodnevnega življenja, kar je problematično, saj je v tovrstnih primerjavah veliko tveganje za pristranskost.

## 6. Populacijske raziskave

V onkologiji potrebujemo kakovostne raziskave iz vsakodnevnega življenja, ki bodo podlaga za izboljšanje oskrbe bolnikov v vsakodnevem življenju in zdravstvenih politik. V populacijskih raziskavah naj bi v središču bili registri raka, ki so povezani z različnimi administrativnimi podatkovnimi bazami. Na primer, ESME (*angl.* Epidemiological Strategy and Medical Economics) projekt od leta 2008 vključuje bolnice z metastatskim rakom dojke v 18 francoskih onkoloških centrih. Ta projekt, v katerega je do leta 2017 bilo vključenih že več kot 20,000 bolnic omogoča pomemben vpogled v oskrbo bolnic z metastatskim rakom dojke v vsakodnevem življenju in v njihov izhod bolezni. Zaradi tveganja za različne oblike pristranskosti je za načrtovanje in izvedbo takih raziskav potrebna posebna previdnost in sodelovanje onkologov, epidemiologov in biostatistikov. Ustanavljanje kliničnih registrov raka v Sloveniji je korak v pravo smer, ki bo dolgoročno vodil v boljšo oskrbo bolnikov z rakom pri nas.

## Literatura

- Nordon C, Karcher H, Groenwold RHH, et al. The "Efficacy-Effectiveness Gap": Historical Background and Current Conceptualization. *Value Health* 2016; 19: 75-81.
- Green AK, Curry M, Trivedi N, et al. Assessment of Outcomes Associated With the Use of Newly Approved Oncology Drugs in Medicare Beneficiaries. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e210030.
- Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, et al. Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2021; 155: 136-144.
- Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 312-325.