

Vpliv toksičnosti zdravljenja na izračun ESMO-MCBS Impact of drug toxicity on calculation of ESMO-MCBS

doc. dr. Matos Erika, dr. med.^{1,2}, Kaja Cankar, dr. med.^{1,2}, Lina Tarja Marčec, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izveček

ESMO-MCBS (angl. Magnitude of Clinical Benefit Score) je standardiziran, splošni, validiran točkovnik, s katerim ocenimo pričakovano klinično korist novih zdravil za zdravljenje solidnih rakov s statistično pomembnimi pozitivnimi rezultati kliničnih preizkušanj. Medtem ko pri zdravilih za zdravljenje z namenom ozdravitve toksičnost pri oceni sploh ni upoštevana (Obrazec 1), je le-ta vključena v izračun pri zdravilih za zdravljenje razsejane bolezni (Obrazci 2). Vpliv toksičnosti pa razlikuje glede na primarni cilj raziskave.

Ključne besede: protirakava zdravila, biostatistika, ESMO-MCBS

Abstract

ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Score) is a standardized, general, validated score that is used to assess the expected clinical benefit of new drugs for the treatment of solid cancers with statistically significant positive results of clinical trials. While toxicity is not taken into account at all in the evaluation for curative drugs (Form 1), it is included in the calculation for drugs for the treatment of disseminated disease (Forms 2). The impact of toxicity, however, varies depending on the primary objective of the research.

Keywords: anticancer drugs, biostatistics, ESMO-MCBS

1. Uvod

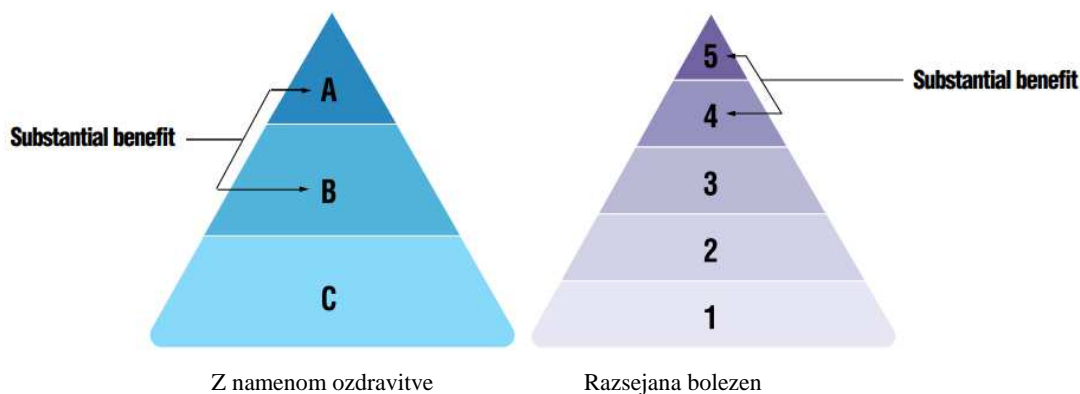
ESMO-MCBS (angl. Magnitude of Clinical Benefit Score) je standardiziran, splošni, validiran točkovnik, s katerim ocenimo pričakovano klinično korist novih zdravil s statistično pomembnimi pozitivnimi rezultati kliničnih preizkušanj. Oblikovan je bil leta 2015 (v1.0) z namenom lažjega in bolj objektivnega odločanja pri odobritvi novih zdravil za uporabo v redni klinični praksi, hitrejše dostopnosti učinkovitih zdravil in zmanjšane neenakosti v dostopnosti do novih zdravil med Evropskimi državami. Oblikovan je bil le za zdravila, ki so v uporabi za zdravljenje solidnih rakov. Prva posodobitev točkovnikov je bila opravljena v letu 2017.

2. Praktična uporaba

Trenutno je v uporabi 5 različnih obrazcev, ki so v grobem razdeljeni na obrazec za oceno **zdravil za zdravljenje z namenom ozdravitve**, angl. curative therapies (Obrazec 1) ter na obrazce za oceno **zdravil za zdravljenje razsejane bolezni** (Obrazci 2a, b, c, 3). Obrazec 2 izberemo glede na primarni cilj kliničnega preizkušanja zdravila, 2a za izračun ocene za zdravila s primarnim ciljem celokupnega preživetja (OS), obrazec 2b za zdravila s primarnim ciljem preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), 2c pa za raziskave s primarnim ciljem, ki ni OS ali PFS (lahko zmanjšana toksičnost, kakovost življenja (QoL), objektivni odgovor (ORR), drugo). Obrazec 3 je namenjen oceni učinka zdravil brez primerjalne skupine, ki so večinoma namenjena zdravljenju redkih rakov in rakov z zelo omejenimi možnostmi učinkovitega zdravljenja. Obrazec 3 je bil dodan ob prvi posodobitvi točkovnika. Obrazci so prosto dostopni na spletni strani ESMO: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>.

Kazalniki, ki so vključeni v oceno so odvisni od vrste obrazca. Na izračun ocene vplivajo OS, PFS oz. preživetje brez bolezni (DFS), razmerje obetov (HR), ORR, QoL, toksičnost. Zaradi razlike v ceni zdravil med državami, le ta v izračun ocene ni vključena.

Zdravila za zdravljenje z namenom ozdravitve prejmejo oceno od A-C, zdravila za zdravljenje razsejane bolezni pa od 5-1. Ocena A ali B in ocena 5 ali 4 pomeni, da ima zdravilo pomembno klinično korist in bi morala biti dostopna vsem bolnikom v Evropi (Slika 1).



Slika 1

Uporaba ESMO-MCBS v onkologiji je široka. Ocena lahko služi kot orodje, ki oblikovalcem javnega zdravstvenega sistema pomaga pri pripravi načrta za smotrno porabo javnih sredstev. Je temelj pri oblikovanju kliničnih smernic, podpora pri kliničnem odločanju in izbiri optimalnega zdravljenja. V pomoč je urednikom, strokovnim ocenjevalcem in komentatorjem pri preučevanju kliničnega pomena izsledkov raziskav iz randomiziranih kliničnih študij, kohortnih študij in metaanaliz s statistično pomembnimi pozitivnimi ugotovitvami, služi pa tudi kot orodje, ki spodbuja k strukturiranemu in objektivnemu pristopu pri interpretaciji podatkov kliničnih raziskav.

Vpliv toksičnosti zdravila na izračun ocene se razlikuje glede na izbrani obrazec. Pri zdravilih za zdravljenje z namenom ozdravitve toksičnost pri oceni ni upoštevana (Obrazec 1). Kar pa je po našem mnenju pomanjkljivost točkovnika. Kot primer prikazujemo zdravilo neratinib, ki se uporablja pri adjuvantnem zdravljenju HR+HER2+ raka dojke (ExteNET trial), pri bolnik, ki niso dosegli popolnega patološkega odgovora po neoadjuvantnem zdravljenju in so predhodno že prejeli enoletno dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom. Zdravilo ima oceno ESMO-MCBS A, kar pomeni, da ima pomembno klinično korist. Oceno A je prejelo na podlagi >5% izboljšanja preživetja po ≥ 3 letih (9,2 % po 8 letih). Odobreno je bilo s strani FDA (julij 2017) in EMA (julij 2018). Glede na rezultate raziskave gre za zelo toksično zdravilo. Pri 94% bolnikov, zdravljenih z zdravilom, se je pojavila driska, kar v 39 % stopnje 3. 27% bolnikov je zaradi hudih neželenih učinkov z zdravilom prenehalo. V opisanem primeru gre sicer za reverzibilen, obvladljiv neželeni učinek, pri nekaterih zdravilih z enako oceno pa so le ti lahko resni, dolgotrajni in lahko pretehtajo klinično korist. Zato bi bila vključitev toksičnosti v izračun ocene tudi na tem mestu potrebna.

Pri zdravilih za zdravljenje razsejane bolezni je pri izračunu toksičnost upoštevana, vendar se, glede na primarni cilj, vpliv toksičnosti razlikuje. Pri primarnem cilju OS (Obrazec 2a) se končna ocena zviša za 1 točko, če ima novo zdravilo v primerjavi s standardnim zdravljenjem manj toksičnosti stopnje 3-4, višja toksičnost pa na končno oceno ne vpliva. Primer je zdravilo pembrolizumab, pri zdravljenju razsejanega ne-drobnoceličnega raka pljuč (KEYNOTE-10). Na podlagi izboljšanja OS za 1,9 meseca (HR 0,71 (0,58-0,88)), je zdravilo prejelo 4 točke, pri končni oceni pa je ocenjen s 5 (+1 točka zaradi zmanjšane toksičnosti G 3/4 - 13/16% (2mg/10mg) proti 35%).

Pri primarnem cilju PFS (Obrazec 2b) se pri končnem izračunu ocena zviša za 1 točko v kolikor je manj toksičnosti stopnje 3-4. V kolikor je prisoten en ali več resnih neželenih učinkov (navedeni v tabeli 1), pa se za končna ocena za eno točko zniža. Kot primer zdravila, ki je prejel nižjo oceno zaradi povečane toksičnosti, prikazujemo sorafenib za zdravljenje razsejanega na terapijo z jodom rezistentnega raka ščitnice (DECISION). Na podlagi dokazanega izboljšanja PFS za 5,0 mesecev (HR 0,59 (0,45-0,76)) je prejel oceno 3, ki pa se zniža za 1 točko zaradi povečane toksičnosti (>2% toksičnih smrti, >2% drugih resnih, ireverzibilnih ali dolgotrajnih toksičnih učinkov – sekundarni malignomi). Zdravilo je bilo odobreno za navedeno indikacijo odobreno s strani FDA (november 2013) in EMA (junij 2014), saj gre za vrsto raka, kjer so možnosti učinkovitega zdravljenja zelo omejene.

Podoben je primer erdafitinib, za zdravljenje razsejanega lokalno napredovalega ali razsejanega urotelijskega raka z znano FGFR3 ali FGFR2 genetsko alteracijo. Gre za redko obliko raka (Obrazec 3). Učinkovitost je bila preizkušana brez primerjalne skupine. Toksičnost na končno oceno vpliva in sicer se le ta zniža, v kolikor je več ali enako kot 30% NU stopnje 3 ali več. Na podlagi ORR (40%) je erdafitinib prejel oceno 3, ki se je znižala za eno točko zaradi povečane toksičnosti. Zdravilo je prejelo FDA odobritev leta 2019.

Pri primarnem cilju, ki ni OS ali PFS (toksičnost, QoL, ne-inferiornost, drugo) je pri izračunu ocene upoštevano samo opisno zmanjšanje toksičnosti in/ali izboljšanje QoL če je ob tem dosežena statistična ne-inferiornost zdravila ali superiornost v OS/PFS.

Seznam zdravil z oceno je prosto dostopen na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>.

Znižaj za 1 točko, če je eden ali več od spodaj navedenih:
Toksične smrti >2%
Kardiovaskularna ishemija >2%
Hospitalizacije zaradi toksičnosti >10%
Kronično srčno popuščanje <4%
Nevrotoksičnost stopnje 3 <10%
Hudi, nereverzibilni, dolgotrajni NU <2%

Tabela 1: Seznam neželenih učinkov, ki vplivajo na izračun

3. Zaključek

V vsakodnevni klinični praksi nam je ESMO-MCBS lahko v pomoč pri dilemah glede izbire optimalnega zdravljenja posameznega bolnika. Objektiviziranje klinične koristi novega zdravila (upoštevanje tako učinkovitosti zdravila kot njegove toksičnosti in vpliva na kakovost življenja) še vedno ostaja izziv. Poročanje tako toksičnosti kot QoL je v raziskavah kliničnega preizkušanja pogosto slabo in nenatančno, kar lahko »zavede« pri izboru optimalnega načina zdravljenja, »patient reported outcomes« pa so redko upoštevani. Obrazci so si med seboj precej različni, v smislu upoštevanja toksičnosti v končnem izračunu, kar je ena od pomanjkljivosti. Gre pa za razmeroma novo orodje, ob redni uporabi se kažejo njegove pomanjkljivosti, ki se bodo postopoma odpravljale ob naslednjih revizijah.

Literatura

- Cherny NI, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310. PMID: 28945867.

- Chan A, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021 Feb;21(1):80-91.e7. doi: 10.1016/j.clbc.2020.09.014. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33183970.
- Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26712084.
- Brose MS, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768112; PMCID: PMC4366116.
- Loriot Y, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):338-348. doi: 10.1056/NEJMoa1817323. PMID: 31340094.
- Del Paggio JC. Toxicity adjustment in the ESMO-MCBS: a gestalt approach? *Ann Oncol*. 2018 Feb 1;29(2):520-521. doi: 10.1093/annonc/mdx540. PMID: 28950299.
- ESMO-MCBS V1.1 evaluation forms, dostopno na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
- ESMO-MCBS Scorecards; dostopno na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>