

NEUROLOGIA

Porównania pośrednie mają ograniczoną wartość

W jakim stopniu lekarze kierują się wynikami analiz pośrednich przy wyborze terapii? Jakie parametry należy uwzględnić, aby takie analizy były najbardziej wiarygodne? Zapytaliśmy o to prof. dr hab. n. med. Katarzynę Kotulską-Jóźwiak z Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

Czy podejmowanie decyzji terapeutycznych lub wyciąganie wniosków na podstawie analiz pośrednich, między innymi analiz MAIC, w chorobach rzadkich jest właściwe?

Chciałabym podkreślić, że każde porównanie jest wartościowe i każdemu warto się przyjrzeć. W chorobach rzadkich, zwłaszcza w przypadku wprowadzania nowych terapii we wcześniej nieuleczalnych schorzeniach, bardzo rzadko mamy do czynienia z porównaniami bezpośrednimi leków w ramach badań klinicznych. Porównania pośrednie mogą zatem czasami uzupełniać tę lukę, ale należy pamiętać, że mają ograniczoną wartość, jeśli różnią się populacje badanych pacjentów oraz punkty końcowe. W przypadku rdzeniowego zaniku mięśni (*spinal muscular atrophy* – SMA) należy wspomnieć jeszcze o jednym uwarunkowaniu, znacznie ograniczającym możliwość wykorzystania porównań leków w praktyce klinicznej. W Polsce program lekowy jest dość ograniczający, jeśli chodzi o wybór terapii. Mamy bardzo wyraźne wskazania, dla kogo jest przeznaczona terapia nusinersenem (najszerza grupa pacjentów), dla kogo terapia doustna rysydylamem i dla kogo terapia genowa lekiem onasemnogen abeparwowek. W znacznym stopniu są to wskazania odmienne. W zasadzie jedyna dowolność i możliwość wyboru terapii istnieje w części przypadków w zakresie terapii genowej, gdzie u niektórych pacjentów można zastosować bądź nusinersen, bądź terapię genową. Z kolei wykorzystanie rysydylamu jest możliwe tylko wtedy, gdy istnieją trudności w podaniu nusinersenu lub przeciwwskazania do jego stosowania. Warto wspomnieć jeszcze o jednym zjawisku, które widzimy bardzo wyraźnie w wynikach leczenia pacjentów w polskim programie lekowym. Najwcześniej włączone do leczenia grupy obejmowały najczęściej chorych pacjentów, często długo już chorujących. Pacjenci włączani w ostatnim czasie do terapii to zwykle świeżo zdiagnozowane przypadki. Wyraźnie widać różnice nie tylko w ich stanie wyjściowym, lecz także

w skuteczności leczenia, co odzwierciedla udowodnione twierdzenie o wyższej skuteczności wcześniejszego leczenia. To stwarza dodatkową trudność przy porównaniach, ponieważ trzeba uwzględnić także kryterium czasu i dostępności terapii. Co ważne, ta trudność dotyczy również grup pacjentów leczonych tym samym lekiem.

Jakie czynniki – zdaniem pani profesor jako eksperta w leczeniu SMA – należałoby wziąć pod uwagę podczas próby porównania skuteczności terapii stosowanych w tej chorobie?

Przede wszystkim należałoby uwzględnić populację pacjentów, którzy są leczeni. Nie tylko wiek, typ SMA, liczbę kopii genu *SMN2*, które są oczywiście czynnikami bardzo łatwymi do sprawdzenia, lecz także stopień zaawansowania choroby i czas jej trwania od wystąpienia pierwszych objawów do momentu, w którym terapia została włączona. To są czynniki, które wydają się w największym stopniu wpływać na wynik leczenia i powinny być brane pod uwagę. Druga rzecz to mierniki skuteczności, tzn. punkty końcowe w badaniach czy w praktyce klinicznej. Znaczący to, że powinniśmy mieć do dyspozycji tę samą skalę, ten sam czas obserwacji, te same parametry, na które będziemy patrzeć, porównując skuteczność różnych terapii.

Jaki wpływ na wyniki dotyczące przeżycia lub przeżycia wolnego od zdarzenia w badaniu ENDEAR ma włączona do niego populacja pacjentów?

Badanie ENDEAR było pierwszym badaniem w SMA typu 1, czyli w bardzo ciężkiej postaci choroby, w której objawy występują u niemowląt do 6. miesiąca życia i w naturalnym przebiegu ponad 90 proc. pacjentów wymaga włączenia wentylacji mechanicznej bądź umiera do 2. roku życia. Niewątpliwie na wyniki tego badania miały wpływ wiek pacjentów i stopień zaawansowania choroby przed włączeniem leczenia. W tym przypadku były to dzieci z objawami choroby, a wiemy już, że rozpoczęcie leczenia jeszcze przed wystąpieniem



Fot. PAP/Jacek Turczyk

objawów jest zdecydowanie najbardziej skuteczne. W związku z tym u pacjentów mających objawy spodziewamy się nieco gorszych efektów niż u pacjentów w okresie przedobjawowym. Obecnie w Polsce powszechnie wykonuje się diagnostykę w kierunku SMA w ramach badań przesiewowych noworodków. Diagnozujemy SMA bardzo wcześnie, w większości przypadków właśnie w przedobjawowej fazie choroby, więc w praktyce klinicznej spodziewam się lepszych wyników niż opisane w raportach z badania ENDEAR.

Czy można rzetelnie porównać badania FIREFISH i ENDEAR, biorąc pod uwagę opisane różnice pomiędzy nimi?

To zależy od tego, w jaki sposób to porównanie się wykona. Należy podkreślić, że niestety w badaniach FIREFISH i ENDEAR nie zastosowano takich samych parametrów, co pozwoliłoby łatwo taką analizę przeprowadzić. Oczywiście wszyscy bardzo tego żałujemy, bo chcielibyśmy wiedzieć, jaką skutecznością i jakim bezpieczeństwem charakteryzuje się każdy z badanych leków. Być może dzięki temu można by wskazać w grupie pacjentów z SMA takich, dla których bardziej skuteczne byłoby leczenie rysydylamem, i takich, którzy bardziej skorzystają z terapii nusinersenem. Mam jednak nadzieję, że w przyszłości będziemy mieć do dyspozycji nowe badania i porównania nie tylko z badaniami klinicznymi, lecz także z codziennej praktyki. Coraz więcej krajów wykonuje badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA, w związku z czym będziemy mogli porównać efekty leczenia podjętego wcześniej niż w badaniach klinicznych i to zarówno u pacjentów mających objawy, jak i w okresie przedobjawowym. Przygotowujemy takie dane również na podstawie polskiego programu lekowego, który jest jednym z najlepiej działających na świecie, a w połączeniu z powszechnym badaniem przesiewowym noworodków oferuje polskim pacjentom optymalne obecnie możliwości terapii SMA.

Rozmawiała Agata Misiurewicz-Gabi

”

Porównania pośrednie w chorobach rzadkich, w tym w SMA, mają ograniczoną wartość, jeśli różnią się populacje badanych pacjentów, punkty końcowe oraz zastosowane skale oceny. Aby dokonywać analizy porównawczej skuteczności, powinniśmy mieć do dyspozycji tę samą skalę, ten sam czas obserwacji i te same parametry

”

Polski program lekowy jest jednym z najlepiej działających na świecie, a w połączeniu z powszechnym badaniem przesiewowym noworodków oferuje polskim pacjentom optymalne obecnie możliwości terapii SMA