

# Vývoj nových léčiv u solidních nádorů – změna pohledu na optimální design klinických studií

## The Current Development of New Drugs for Solid Tumors – Change of View on the Optimal Design of Clinical Trials

Demlová R.

Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Pokroky a nové poznatky v molekulární biologii, dostupnost a využitelnost nových preklinických i klinických technologií typu microarrays, proteomik nebo nových zobrazovacích metod a intenzivní výzkum v oblasti cílených léčiv s sebou přinášejí rovněž nutnost posunu úvah v rámci stávající metodologie plánování a uspořádání klinických studií. Je již zcela jasné, že posun od konvenční chemoterapie směrem k nové generaci tzv. molekulárně cílené protinádorové léčby nutně vyžaduje změnu konceptu „klasického pojetí“ uspořádání klinických studií. Toto platí zejména pro počáteční fáze klinických hodnocení, tzv. fáze I a II, kdy je potřeba najít optimální biologickou dávku hodnoceného léčiva, definovat skupinu pacientů, kteří mohou z případné léčby profitovat, a to ideálně včetně prediktivních markerů, a rozhodnout, zda je hodnocené léčivo vhodné k monoterapii nebo zda existuje přidaná hodnota v rámci synergického efektu s některým z klasických chemoterapeutik.

Fáze I klinických studií tradičních cytotoxicky působících látek je založena na tzv. „dose-finding“ strategii, tedy nalezení maximálně tolerované dávky. Koncept se odvíjí od hodnocení bezpečnostních dat, tedy sledování nežádoucích účinků a jejich korelaci s farmakokinetickými parametry u subjektů hodnocení, jejichž počet bývá relativně malý (20–60 pacientů). V tomto případě musí platit koncept, že terapeutický efekt lé-

čiva a jeho toxicita jsou založeny na stejném mechanismu účinku. Tento předpoklad nemusí platit pro molekulárně cílená léčiva. Tato léčiva mají obecně mnohem širší terapeutický index, předpokládaný terapeutický mechanismus účinku se může lišit od mechanismu vzniku nežádoucích účinků léčiva (tzv. off-target effects), ke svému účinku mohou vyžadovat např. prolongované podávání relativně nižších dávek, a zejména působí spíše cytostaticky než významně cytotoxicky; nemusí tedy nutně působit časné zmenšení nádoru, což může činit problém při volbě klasických parametrů jako response rate (RR) nebo progression-free survival (PFS) v následných fázích II.

V rámci časné fáze klinického hodnocení cílené léčby se jako mnohem smysluplnější jeví nalezení tzv. „optimální biologické dávky“ vztahující se k dané signální dráze, receptoru nebo obecně k danému „drug target“. Toto však vyžaduje mnohem extenzivnější propojení preklinické a následně časné fáze klinického hodnocení ve smyslu validace preklinického modelu, nalezení optimální inhibiční koncentrace a s tím související začlenění analyticky validované metody pro vyhodnocení stupně modulace cílené dráhy.

V rámci fáze II hodnocení klasických chemoterapeutik je často primárním cílem studie prvotní hodnocení účinnosti ve vztahu k danému histologickému typu nádoru. Antitumorózní efekt je stan-



MUDr. Regina Demlová, Ph.D.  
Oddělení klinických hodnocení  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: demlova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2011

dardně hodnocen dle objektivních kritérií typu RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) [1] při použití konvenčních zobrazovacích metod, nejčastěji CT. Objektivní odpověď nádoru na léčbu (objective response rate – ORR) však nemusí být ideální pro hodnocení nových cílených molekul. Cílená léčba může v zásadě vést k několika variantám efektu léčiva. V případě efektivní léčby může: a) vést ke zmenšení masy nádoru u většiny léčených pacientů, tak jako např. imatinib u gastrointestinálních stromálních nádorů [2], b) působit zmenšení tumoru pouze u určité subpopulace léčených pacientů, např. EGFR TKI a někteří pacienti s NSCLC [3], nebo c) působit ve smyslu stabilizace tumoru a zabránění jeho další progresi, jako např. podání bevacizumabu v monoterapii u nádorů prsu, ledvin nebo ovaria [4,5]. V tomto případě se jako vhodnější parametr jeví doba do progresse onemocnění nebo přežití bez zaznamenané progresse (time to progression – TTP, progression free survival – PFS).

„Randomised discontinuation design“ – U léčiv způsobujících přednostně stabilizaci nádoru a zabraňujících jeho další progresi je někdy využit koncept tzv. RDT (randomised discontinuation trial) [6]. Pacienti jsou v úvodní fázi studie léčeni hodnoceným léčivem, a to ve stejné dávce a stejném dávkovém intervalu. V rámci re-stagingu po iniciální fázi dochází k následné randomizaci do několika skupin, a to dle výsledku srovnání s měřením ložisek před zahájením terapie. Vhodným příkladem takto uspořádané studie je hodnocení sorafenibu u pacientů s metastatickým renálním karcinomem. V této RDT open-label studii byl sorafenib podáván všem zařazeným pacientům, a to v úvodní fázi po dobu 12 týdnů v dávce 400 mg dvakrát denně. Po 12 týdnech došlo k hodnocení odpovědi na léčbu a pacienti byli následně zařazeni do jedné ze tří skupin: a) pacienti se zmenšením nádoru o více než 25 % (36 % pacientů), b) pacienti se změnou v rozsahu  $\pm$ 25 % ve srovnání s baseline (34 % pacientů) a c) pacienti s progresí o více než 25 % (25 % pacientů). Pacienti ve skupině b), tedy ti se stabilizovaným onemocněním, byli následně randomizováni do dvou větví – sorafenib, nebo placebo. V této skupině pak bylo po dalších 12 týdnech a novém hodnocení odpovědi na léčbu celkově bez progresse onemocnění 50 % pacientů léčených sorafenibem a pouze 18 % pacientů, kteří dostávali placebo [7]. Tato studie pak vedla k následně prováděné konfirmační studii fáze III, hodnotící efekt sorafenibu ve druhé linii léčby metastatického renálního karcinomu, s následným FDA (Food and Drug Administration) schválením sorafenibu u této diagnózy.

Další z oblastí, která vyžaduje změnu konceptu a tradičního pohledu na hodnocení léčebné odpovědi molekulárně cílené léčby, jsou zobrazovací metody. Pokroky ve funkčním zobrazování nádorů již dnes předčí standardně používaná kritéria, a to nejen v klinických studiích, ale i ve standardní onkologické praxi. V současnosti stále nejpoužívanější

tradiční RECIST kritéria hodnocení odpovědi solidních nádorů, využívající konvenční zobrazovací techniky, jsou zřejmě již nedostačující, nicméně kombinovaná PET/CT kritéria nejsou stále k dispozici. Současně je nutno zmínit, že mimo fludeoxyglukózu (FDG) jsou vyvíjena i nová PET radiofarmaka, která mohou napomoci vizualizaci specifických buněčných nebo molekulárních drah, jejich role v hodnocení účinnosti a predikce odpovědi na léčbu však není podrobně vyhodnocena ani standardizována. V nové éře molekulární terapie se jeví jako velmi nálehavá nutnost vypracování nových kritérií pro hodnocení účinnosti této léčby, a to pomocí novějších a modernějších zobrazovacích technologií [8]. I jejich použití však vyžaduje ověření konceptu v správně uspořádaných klinických studiích hodnotících nové metodiky.

Kromě cílené molekulární protinádorové léčby je v klinickém výzkumu stále více prostoru věnováno také protinádorové imunoterapii a vývoji nové generace „protinádorových vakcín“. Na rozdíl od klasické chemoterapie, která působí přímo na nádorovou masu, je efekt imunoterapie zprostředkovan působením na vlastní imunitní systém pacienta. Změnou kinetiky a stimulací buněčné imunitní odpovědi může dojít k následnému promítnutí těchto procesů do postupných změn velikosti nádoru nebo k ovlivnění celkového přežití pacientů. Ve srovnání s hodnocením efektu chemoterapie je hodnocení efektu imunoterapie principiálně odlišné a vyžaduje svůj specifický přístup. V období mezi lety 2004–2009 byla z iniciativy konzorcium nádorové imunoterapie při Cancer Research Institute ve spolupráci s řadou partnerských výzkumných organizací zahájena tvorba nových postupů a redefinice principů a primárních cílů při plánování imunoterapeutických klinických studií [9]. Nově vzniklé doporučení je kombinací klinických a současně laboratorních parametrů, které je nutno zvažovat při vyhodnocení efektu léčby, a lze ho velmi zjednodušeně formulovat ve třech základních bodech: a) vy-

hodnocení buněčné imunitní odpovědi na základě laboratorních výsledků, které ovšem mohou podléhat významné variabilitě, je tedy nutná harmonizace interpretace výsledků zejména s ohledem na velké multicentrické studie, b) upravení RECIST kritérií při hodnocení velikosti nádorů, a to specificky pro imunoterapii tzv. immune-related response criteria – irRECIST, která již byla publikována, c) úprava statistické interpretace výsledků, zejména opoždění v úvodním rozevření Kaplan-Meier křivek při hodnocení přežití v randomizovaných studiích, vyžadující alternativní statistické modely hodnotící hazard ratio (HR) jako funkci času a umožňující popsat rozdíly v obou ramenech před a po oddělení jednotlivých křivek. Tato doporučení mohou napomoci zlepšení nástrojů pro hodnocení efektu nádorové imunoterapie, a poskytnout tak základ pro správně uspořádané a hodnocené komparativní studie III. fáze.

## Literatura

1. Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205–216.
2. Sharma SV, Gajowniczek P, Way IP et al. A common signaling cascade may underline “addiction” to the Src, BCR-ABL and EGF receptor oncogenes. *Cancer Cell* 2006; 10(5): 425–435.
3. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomised trial. *JAMA* 2003; 290(16): 2149–2158.
4. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomised trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody for metastatic renal carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.
5. Rugo HS. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 1): 43–49.
6. Kopec JA, Abrahamowicz M, and Esdaile JM. Randomised discontinuation trials: utility and efficiency. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 959–971.
7. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM et al. Phase II placebo-controlled randomised discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505–2513.
8. Gutierrez ME, Kummur S, Giaccone G. Next generation oncology drug development: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(5): 259–265.
9. Hoos A, Eggermont MA, Janetzki S et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(18): 1388–1397.