

Registry biologické léčby: od zkoumání vzácných nežádoucích účinků k hodnocení léčebných strategií

Doc. MUDr. Jakub Závada, Ph.D.

Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha

V současné době medicíny založené na důkazech je přisuzováno nejvyšší postavení v hierarchii klinické evidence intervenčním experimentům ve formě randomizovaných klinických studií a jejich meta-analýzám. Randomizované klinické studie ale mají řadu omezení – pro řešení některých otázek nejsou vhodné (například proto, že zkoumané subjekty nebo události jsou příliš vzácné, horizont zkoumání příliš dlouhodobý) nebo prakticky použitelné (finanční či etická omezení) a jejich závěry nelze často jednoduše generalizovat na širší populaci pacientů. Observační studie proto mají své nezastupitelné místo ve vědeckém fundamentu pro klinické rozhodování. Zavedení biologických chorobu modifikujících léků (bDMARDs) do terapie zánětlivých revmatických onemocnění přineslo zásadní změnu jak pro revmatologické pacienty, tak pro celý obor revmatologie a národní zdravotní systémy. Přestože iniciální randomizované klinické studie přinesly základní informace o účinnosti a krátkodobé bezpečnosti bDMARDs pro pečlivě selektované pacienty, řada otázek (týkajících se dlouhodobé bezpečnosti, rizika vzácnějších komplikací, reálné účinnosti a nákladové efektivity bDMARDs v běžné klinické praxi, definování optimálních léčebných strategií atd.) přesahovala rámec této metodiky klinického výzkumu. V řadě zemí proto dala akademická obec a národní revmatologické společnosti podnět k vzniku dlouhodobých prospektivních observačních lékových studií ve formě registrů biologické léčby, které měly za cíl vytvořit rámec pro dlouhodobou monitoraci bezpečnosti a účinnosti biologické léčby v reálné klinické praxi. V přednášce bych tento koncept rád ilustroval na příkladu 3 našich analytických studií.

V klinickém programu testování inhibitoru IL-6 tocilizumabu u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) byl zachycen zvýšený výskyt případů gastrointestinální perforace (GIP). Cílem práce (1) bylo pokusit se pomocí dat sbíraných v rámci Britského registru biologické léčby (BSRBR-RA) kvantifikovat riziko vzniku GIP spojené s užíváním inhibitorů TNF (TNFi) oproti konvenčním chorobu modifikujících léků (csDMARD) u pacientů s RA. Po korekci k řadě podstatných vstupních charakteristik pomocí propensity skóre (PS) a k průběžné dávce glukokortikoidů jsme nezjistili statisticky významné zvýšení rizika u pacientů léčených TNFi oproti kontrolní kohortě: HR 1,6 (95% CI 0,4 až 6,0), ale potvrdili jsme významně zvýšené riziko vzniku GIP u pacientů souběžně užívající glukokortikoidy: HR 2,9 (95% CI 1,5 až 5,4).

Standardem léčby TNFi je používání fixní dávky jak v indukční, tak udržovací léčbě. V běžné klinické praxi se ale po dosažení dlouhodobé remise někdy dávky TNFi redukuje, nebo se TNFi přerušují. Cílem práce (2) bylo porovnat účinnost, bezpečnost a nákladovou efektivitu standardní a individuálně de-eskalované dávky TNFi u pacientů s ankylozující spondylitidou (AS) po dosažení nízké aktivity onemocnění. Jednalo se o prospektivní observační studii provedenou v rámci registru ATTRA v jednom centru. Strategii snižování dávky TNFi zvolili ošetřující lékaři bez předem specifikovaného protokolu. Porovnali jsme jednorocní výsledky léčby a nákladovou efektivitu u PS-matchovaných pacientů, kteří byli léčeni buď sníženými, nebo standardními dávkami TNFi. Výsledky naší studie ukázaly, že v průběhu 1 roku se použití individuálně přizpůsobených snížených dávek TNFi bylo podobně účinné, ale podstatně méně nákladné ve srovnání se standardním dávkováním při udržení nízké aktivity a zachování fyzické funkce u pacientů s AS po dosažení stavu neaktivního onemocnění. Deeskalační přístup nám umožnil ušetřit více než třetinu nákladů za 1 rok a léčit více pacientů v rámci předem stanoveného finančního rozpočtu.

Léčba k cíli (T2T) je široce uznávanou strategií pro pacienty s RA. Tento koncept zahrnuje pravidelnou monitoraci pacientů s RA, kvantitativní hodnocení aktivity onemocnění pomocí vhodného kompozitního skóre a adekvátní úpravu terapie s cílem dosáhnout nejpozději do 6 měsíců remise (REM) nebo alespoň nízké aktivity onemocnění (LDA). Primárním cílem práce (3) bylo posoudit, zda v běžné klinické praxi vede dodržování strategie T2T po nedosažení cíle (REM/ LDA) během prvních 6 měsíců cílené léčby k vyšší šanci na dosažení cíle léčby v době 12měsíční kontroly. Pacienti léčení podle zásad T2T měli 2,8× vyšší (95% CI: 1,4 až 5,8) pravděpodobnost dosažení REM/LDA při návštěvě ve 12. měsíci ve srovnání s pacienty, kteří se strategií T2T neřídili. V této prospektivní observační kohortové studii z reálné klinické praxe v ČR jsme prokázali, že dodržování strategie T2T významně zvyšuje šanci na dosažení REM/LDA, a potvrdili jsme tak superiority strategie T2T oproti rutinní péči v každodenní klinické praxi.

Na závěr zmíním možnosti analýz dat sdílených mezi registry, nebo standardizovaných na společný model.

Nejvýznamnější publikace:

1. **Závada J**, Lunt M, Davies R, Low AS, Mercer LK, Galloway JB, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium. The risk of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSRBR-RA. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):252-5. ISSN 0003-4967 IF₂₀₁₄ 10,377 Q1, D1 v revmatologii
2. **Závada J**, Uher M, Sisol K, Forejtová S, Jarošová K, Mann H, Vencovský J, Pavelka K. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. Ann Rheum Dis. 2016 Jan;75(1):96-102. ISSN 0003-4967 IF₂₀₁₆ 12,384 Q1, D1 v revmatologii
3. Nekvindová L, Vencovský J, Pavelka K, Horák P, Křístková Z, **Závada J**. Switching first-line targeted therapy after not reaching low disease activity within 6 months is superior to conservative approach: a propensity score-matched analysis from the ATTRA registry. Arthritis Res Ther. 2021 Jan 6;23(1):11. IF 5,156 Q1 v revmatologii