Η πανδημία έχει επηρεάσει την κλινική έρευνα στην ογκολογία

Media: ΘΕΣΣΑΛΙΑ **Page:** 25 **Published at:** 10-03-2021

Author: **Surface:** 1055.67 cm² **Circulation:** 0

Subjects:

Η πανδημία έχει επηρεάσει την κλινική έρευνα στην ογκολογία

ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρύτανη του ΕΚΠΑ

Τα δεδομένα που δείχνουν σημαντική μείωση σε νέες κλινικές δοκιμές για φάρμακα κατά του καρκίνου και βιολογικές θεραπείες κατά τη διάρκεια της πανδημίας υπογραμμίζουν περαιτέρω τον αντίκτυπο που έχει ο COVID-19 στην έρευνα στον τομέα της ογκολογίας. Μια σύγκριση των κλινικών δοκιμών που ξεκίνησαν μεταξύ Ιανουαρίου και Μαΐου 2020, χρησιμοποιώντας πληροφορίες από τη βάση δεδομένων Medidata Enterprise Data Store διαπίστωσε αυτή τη δραματική μείωση σε σύγκριση με τα προηγούμενα 5 χρόνια. Πιο συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης 40 μηνών, ξεκίνησαν 1440 κλινικές δοκιμές φάσης 1-4 στο πεδίο της ογκολογίας, σε 91 χώρες. Από αυτές τις κλινικές δοκιμές, οι 1249 ξεκίνησαν τα χρόνια πριν από την πανδημία, αλλά μόλις 191 από τότε ξεκίνησε η πανδημία. Περαιτέρω υπολογισμοί, με βάση αναλύσεις από μήνα σε μήνα έδειξαν 60% μείωση σε σύγκριση με την περίοδο πριν από την πανδημία. Τα αποτελέσματα αυτά δημοσιεύθηκαν απο ερευνητές στις ΗΠΑ στο JAMA Network Open. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ευστάθιος Καστρίτης και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) (https://mdimop.gr/covid19/). Ο επικεφαλής της μελέτης δήλωσε ότι το 29% των παρεμβατικών κλινικών σε παγκόσμιο επίπεδο που χρηματοδοτούνται από τη φαρμακευτική βιομηχανία και αφορούν ογκολογικά φάρμακα ή βιολογικούς παράγοντες βρίσκονται στην πλατφόρμα που χρησιμοποίησαν για την ανάλυση. Τα στοιχεία όμως εγείρουν ανησυχίες για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για τον καρκίνο. Επίσης επισημαίνουν ότι έχει ήδη αναφερθεί ελάττωση στους ρυθμούς ένταξης ασθενών. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι δεν επηρεάζονται μόνο οι νέες κλινικές δοκιμές αλλά και οι κλινικές δοκιμές που ήδη διεξάγονταν όταν ξεκίνησε η πανδημία.

Οι σημαντικές προκλήσεις και δυσκολίες όσον αφορά στην υποστήριξη των υφιστάμενων κλινικών δοκιμών έχουν επισημανθεί από διάφορους οργανισμούς. Τον Ιούλιο του 2020, μια έρευνα της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) διαπίστωσε ότι οι κλινικές δοκιμές είχαν σταματήσει ή έχουν αλλάξει οι προτεραιότητες. Στις αρχές του 2021, η ASCO δημοσίευσε μια έκθεση με τίτλο «Road to Recovery», καθορίζοντας πέντε στόχους για την επανέναρξη της κλινικής έρευνας, συμπεριλαμβανομένου του σχεδιασμού πιο ρεαλιστικών και αποτελεσματικών κλινικών δοκιμών, τη μείωση του κανονιστικού και γραφειοκρατικού φόρτου και τη βελτίωση της προσβασιμότητας στις κλινικές δοκιμές. Όπως αναφέρουν οι επικεφαλής της ASCO δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι παρατηρείται μείωση στην έναρξη νέων κλινικών δοκιμών, και τα αποτελέσματα της εργασίας συμβαδίζουν με άλλες εργασίες που δείχνουν μείωση κατά 50% στην ένταξη ασθενών στις κλινικές δοκιμές κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας. Φαίνεται ότι η ένταξη ασθενών σε κλινικές δοκιμές έχει αρχίσει να ανακάμπτει καθώς τα κέντρα στα οποία διεξάγονται προσαρμόζονται σε νέους τρόπους εργασίας, ακόμη και όταν οι νέες περιπτώσεις COVID-19 έχουν αυξηθεί για άλλη μια φορά σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένων των ΗΠΑ και σε ολόκληρη την Ευρώπη. Όπως αναφέρουν ερευνητές, αυτή η πανδημία θα τελειώσει αλλά ο καρκίνος θα είναι ακόμα εδώ. Η κλινική έρευνα έπρεπε να εστιαστεί στην αντιμετώπιση της πανδημίας αλλά θα πρέπει να επανέλθει στην έρευνα για τον καρκίνο το συντομότερο δυνατό.

Η επικεφαλής κλινικής έρευνας στο Cancer Research UK (στο Ηνωμένο Βασίλειο) εξήγησε ότι στην αρχή της πανδημίας στις αρχές του 2020, το 95% των κλινικών δοκιμών για καρκίνο σταμάτησαν. Ακολούθησε μια συντονισμένη προσπάθεια για την επανεκκίνηση των κλινικών μελετών αλλά και πάλι υπάρχει περιορισμένη δυνατότητα για έναρξη νέων. Το πιθανότερο είναι ότι θα χρειαστεί λίγος καιρός ακόμα πριν ξεκινήσουν νέες μελέτες με τους προ-πανδημίας ρυθμούς, αν και σε ορισμένα κέντρα (περιορισμένα όμως σε αριθμό) έχουν ξεκινήσει ήδη νέες κλινικές δοκιμές. Τουλάχιστον στο ΗΒ υπάρχουν σημαντικές διαφορές σε εθνικό επίπεδο ως προς τους τρόπους αντιμετώπισης της κρίσης από τα διαφορετικά κέντρα κλινικών μελετών, ενώ φυσικά παρατηρείται και στο ΗΒ το παγκόσμιο πρόβλημα της αργής και περιορισμένης ένταξης ασθενών στις υπάρχουσες μελέτες. Επίσης, η σημαντική ελάττωση των εσόδων σε οργανισμούς όπως το Cancer Research UK έχει σαν αποτέλεσμα ο οργανισμός να σχεδιάζει μείωση των δαπανών για έρευνα από 400 εκατομμύρια σε 250 εκατομμύρια λίρες. Οι υπεύθυνοι αναφέρουν ότι το πρώτο πράγμα που έκαναν ήταν μια γρήγορη επισκόπηση των κλινικών μελετών που υποστηρίζουν ώστε να είναι σίγουροι ότι οι κλινικές δοκιμές που ήδη έχουν ξεκινήσει ή θα ξεκινήσουν είναι ακόμα εφικτό να ολοκληρωθούν. Κάποιες από τις μελέτες θα χρειαστούν περισσότερο χρόνο για να ολοκληρωθούν, μερικές από αυτές μπορεί να χρειάζονται περισσότερα χρήματα για να ολοκληρωθούν, και μερικές μπορεί να μην μπορέσουν να ολοκληρωθούν καθώς δεν θα είναι εφικτό να φτάσουν στα καταληκτικά σημεία είτε ένα ολοκληρώσουν σε εύλογο χρόνο την ένταξη ασθενών. Ωστόσο, συνεχίζει να υπάρχει ένα πνεύμα συγκρατημένης αισιοδοξίας. Ο οργανισμός Cancer Research UK εξακολουθεί να χρηματοδοτεί κλινικές έρευνες και γίνεται προσπάθεια για την καλύτερη ενσωμάτωση των κλινικών μελετών στο δίκτυο του Εθνικού Συστήματος Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου, επανεξετάζονται συμβάσεις και γενικά γίνεται προσπάθεια να καταργηθούν τα εμπόδια που επιβραδύνουν τις κλινικές δοκιμές.

Φαίνεται ότι υπάρχουν σημάδια ανάκαμψης και ότι η φαρμακευτική βιομηχανία αρχίζει να μαθαίνει πώς να εργάζεται σε αυτόν τον νέο κόσμο, μετά την πανδημία. Οι νέες κλινικές δοκιμές σε μεγάλο βαθμό έχουν προσαρμοστεί σε αυτήν την πραγματικότητα, και τελικά είναι πιθανό να βελτιωθεί η ικανότητά μας να διεξάγουμε αποτελεσματικές κλινικές δοκιμές που θα ελαχιστοποιούν την ταλαιπωρία για τους ασθενείς.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΜΑ) γνωμοδότησε θετικά για τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων για την πρόληψη της σοβαρής COVID-19

Η επιτροπή για τα ανθρώπινα φάρμακα του ΕΜΑ (CHMP) ολοκλήρωσε την ανασκόπηση των δεδομένων της σχετικά με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων bamlanivimab και etesevimab για τη θεραπεία ασθενών με COVID-19. Ο Οργανισμός κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το bamlanivimab και το etesevimab μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί για τη θεραπεία επιβεβαιωμένης COVID-19 σε ασθενείς που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι όμως διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου COVID-19 και σοβαρών επιπλοκών από αυτή. Ο Οργανισμός εξέτασε επίσης τη χρήση του bamlanivimab σαν μονοθεραπεία και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπευτική επιλογή, παρά τα το γεγονός ότι δεν υπάρχουν θετικά δεδομένα σχετικά με τα οφέλη της μονοθεραπείας. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ευστάθιος Καστρίτης και Θάνος Δημόπουλος (Πρύτανης ΕΚΠΑ)(https://mdimop.gr/covid19/) συνοψίζουν αυτά τα δεδομένα.

Ο ΕΜΑ έκανε τις συστάσεις του μετά από μια ανασκόπηση των δεδομένων σχετικά με αυτά τα αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων ποιοτικών δεδομένων και δεδομένων από μια μελέτη που εξέτασε τα αποτελέσματα της μονοθεραπείας και της συνδυαστικής θεραπείας σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19 που δεν χρειάζονταν συμπληρωματικό οξυγόνο. Παρόλο που τα δεδομένα σχετικά με τα οφέλη της μονοθεραπείας δεν είναι τόσο ισχυρά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο συνδυασμός μείωσε το ιϊκό φορτίο (δηλαδή την ποσότητα ιού στο πίσω μέρος της μύτης και του λαιμού) περισσότερο από ότι το εικονικό φάρμακο (placebo). Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι ο συνδυασμός αλλά και η μονοθεραπεία είχαν σαν αποτέλεσμα σε λιγότερες ιατρικές επισκέψεις και εισαγωγές σε νοσοκομείο που να σχετίζονται με την COVID-19.

Όσον αφορά στην ασφάλεια, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ή μέτριες. Ωστόσο, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων) είναι πιθανές και οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τα φάρμακα υπό ιατρική παρακολούθηση.

Το bamlanivimab και το etesevimab είναι αμφότερα μονοκλωνικά αντισώματα. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε μια συγκεκριμένη δομή (που ονομάζεται αντιγόνο). Το bamlanivimab και το etesevimab έχουν σχεδιαστεί για να προσκολλώνται στην πρωτεΐνη- ακίδα του SARS-CoV-2 σε δύο διαφορετικές θέσεις. Όταν τα αντισώματα αυτά είναι προσκολλημένα στην ακίδα, τότε ο ιός δεν μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα του σώματος.

Η θετική γνωμοδότηση του ΕΜΑ βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό στα αποτελέσματα πρόσφατα δημοσιευμένων μελετών (JAMA. 2021;325(7):632-644) που εξέτασαν την επίδραση της μονοθεραπείας με bamlanivimab και της συνδυαστικής θεραπείας με bamlanivimab και etesevimab όσον αφορά στο ιϊκό φορτίο του (SARS-CoV-2) σε ήπιας ή μέτριας βαρύτητας COVID-19. Η μελέτη BLAZE-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 2/3 στις ΗΠΑ, που ενέταξε μη νοσηλευόμενους ασθενείς (N = 613) με επιβεβαιωμένη λοίμωξη SARS-CoV-2 και οι οποίοι είχαν ένα ή περισσότερα ήπια έως μέτριας βαρύτητας συμπτώματα.

Αρχικά εντάχθηκαν ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με bamlanivimab ή εικονικό φάρμακο (placebo) (17 Ιουνίου-21 Αυγούστου 2020) και ακολούθως εντάχθηκαν ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό bamlanivimab και etesevimab ή εικονικό φάρμακο (22 Αυγούστου-3 Σεπτεμβρίου). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μία εφάπαξ έγχυση bamlanivimab σε διαφορετικές δόσεις (700 mg, 2800 mg ή 7000 mg), τη συνδυαστική θεραπεία (2800 mg bamlanivimab και 2800 mg etesevimab) ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή του ιϊκού φορτίου του SARS-CoV-2 την ημέρα 11 (± 4 ημέρες) από την έγχυση του φαρμάκου. Επίσης υπήρχαν και άλλα προκαθορισμένα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που περιλάμβαναν επιπλέον μετρήσεις ιϊκού φορτίου, καταγραφές σχετικές με τα συμπτώματα των ασθενών και ένα μέτρο κλινικής έκβασης που αφορούσε στο ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία λόγω COVID-19, επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων ή θάνατο την ημέρα 29. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι διαφορές στη λογαριθμική μεταβολή του ιϊκού φορτίου την ημέρα 11 ήταν στατιστικά σημαντικές μόνο για τη συνδυαστική θεραπεία των δύο αντισωμάτων. Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία για COVID-19 ή επισκέφθηκαν το τμήμα επειγόντων ήταν 5,8% (9 συμβάντα) για το εικονικό φάρμακο, 1% (1 συμβάν) για τη δόση των 700 mg, 1,9% (2 συμβάντα) για τα 2800 mg, 2,0% (2 συμβάντα) για τα 7000 mg και 0,9% (1 συμβάν) για τη συνδυαστική θεραπεία. Αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές αντιδράσεις) σε 9 ασθενείς (σε 6 που έλαβαν bamlanivimab, 2 που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία και σε 1 στο εικονικό φάρμακο). Δεν σημειώθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σύμφωνα με την οδηγία τους ΕΜΑ, τόσο το Bamlanivimab ως μονοθεραπεία όσο και το bamlanivimab σε συνδυασμό με το etesevimab ενδείκνυται για τη θεραπεία επιβεβαιωμένης COVID-19 σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο για την COVID-19 και που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής COVID-19. Οι παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, καρδιαγγειακές παθήσεις συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, χρόνια πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, χρόνια νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένων αυτών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, χρόνια ηπατική νόσο, ανοσοκαταστολή (όπως ενεργό θεραπεία για καρκίνο, μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγών οργάνων, ανοσολογικές ανεπάρκειες, λοίμωξη με HIV (εάν δεν ελέγχεται η νόσος ή αν έχει εκδηλωθεί AIDS), δρεπανοκυτταρική αναιμία, θαλασσαιμία και παρατεταμένη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων).

Η συνιστώμενη δόση για το bamlanivimab σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (12 ετών και ηλικίας άνω των 40 κιλών) είναι μία εφάπαξ έγχυση 700 mg το συντομότερο δυνατόν μετά από ένα θετικό τεστ για SARS-CoV-2 και εντός 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Όταν το bamlanivimab χορηγείται μαζί με το etesevimab, τότε η συνιστώμενη δόση για το bamlanivimab και το etesevimab σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (12 ηλικίας και άνω, βάρους τουλάχιστον 40 kg) είναι μία εφάπαξ έγχυση 700 mg bamlanivimab και 1.400 mg etesevimab, και πάλι το συντομότερο δυνατόν μετά από ένα θετικό τεστ για SARS-CoV-2 και εντός 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.