

## **Nowa metoda porównywania skuteczności różnych leków badanych w odrębnych próbach klinicznych (*mixed treatment comparison*)**

*A new method for comparison of efficacy of drugs evaluated in distinct clinical trials (mixed treatment comparison)*

Podstawową trudność w porównywaniu różnych leków stanowi mała liczba lub brak badań bezpośrednio porównujących różne leki (tzw. *head-to-head studies*). Wynika to z faktu, że skuteczność leków jest podobna, zależna od wielu czynników, a prawie wszystkie choroby reumatyczne są w swojej naturze niejednorodne. Dlatego do celów rejestracji leków wykonywane są badania skuteczności (i bezpieczeństwa) leków, porównujące nowy lek z tradycyjnym – tzw. komparatorem (lekiem porównawczym) – lub z *placebo* (co budzi niekiedy wątpliwości etyczne). Dzięki temu dysponujemy dużą liczbą wiarygodnych badań porównujących nowe leki (np. leki biologiczne) z metotreksatem, a niewiele ogłoszono badań porównujących bezpośrednio dwa leki biologiczne lub więcej takich leków.

W ostatnich latach wypracowano technikę analizy pośredniej, umożliwiającą porównanie dwóch lub więcej leków, które nie były badane we wspólnym badaniu. Jest to metoda nazwana po angielsku *Mixed Treatment Comparison* (w skrócie MTC), czasami zwana *Mixed Treatment Indirect Comparison*, co w wolnym przekładzie można określić jako porównywanie różnych sposobów leczenia.

Założeniem tej metody jest to, że dwa (lub więcej) oceniane leki były badane w odrębnych badaniach, ale badana choroba była ta sama, badane populacje były porównywalne, oceniano ten sam „punkt końcowy” (lub wskaźnik poprawy) i, co ważne, grupa odniesienia (*placebo* lub „komparator”) były identyczne. Po spełnieniu tych warunków przeprowadzona jest analiza (MTC), którą przedstawię na przykładzie.

Porównywalne lub podobne grupy chorych w odrębnych badaniach były leczone lekami A, B i C. W każdym z badań skuteczność działania leku oceniano w ten sam sposób (np. jako odsetek chorych, u których stężenie białka C-reaktywnego (CRP) było mniejsze niż 10 mg/l) i każdy z leków porównywano z tym samym lekiem odniesienia (lub *placebo*).

Dla analizy przyjmujemy, że lek A powoduje zmniejszenie stężenia CRP u 40% chorych, a lek odniesienia w tym samym badaniu tylko u 10%. W innym badaniu lek B powodował zmniejszenie stężenia CRP u 60% badanych, a lek odniesienia u 20%. W kolejnym badaniu lek C zmniejszył stężenie CRP aż u 80% badanych, a lek odniesienia u 40%. Uzyskane wyniki bezpośrednio nie dają się porównać.

W pierwszym etapie analizy MTC wyliczymy stosunek skuteczności leku badanego do leku odniesienia. I tak, dla leku A będzie to – 4 (40 : 10), dla leku B – 3 (60 : 20), a dla leku C – 2 (80 : 40). Jednocześnie jednak stwierdzamy, że skuteczność leku odniesienia (tego samego w każdym badaniu) była bardzo różna (10%, 20%, 40%). Był to ten sam lek (lub *placebo*), a więc możemy dla wszystkich trzech badań wyliczyć średnią (ze względu na to, że w badaniach może być różna liczebność grupy odniesienia powinna to być tzw. średnia ważona). W naszym hipotetycznym przykładzie, przyjmując dla uproszczenia tę samą liczebność grup odniesienia, skuteczność tzw. komparatora wyniesie: 23% [(10 + 20 + 40)/3]. Mając średnią (czyli wspólną) skuteczność leku odniesienia, możemy wyliczyć dającą się porównać skuteczność leków A, B i C. I tak, skuteczność leku A jest 4 razy większa niż „komparatora” i wynosi 92% (4 × 23), leku B jest 3 razy większa, tj. 69% (3 × 23), a leku C tylko 46% (2 × 23). W ten sposób uzyskujemy ocenę pośredniego porównania leków, które nie były badane razem (*head-to-head study*).

Przedstawiona metoda jest ciekawym (i nowym) narzędziem oceny leków. Należy jednak uświadomić sobie jej ograniczenia. Część badań nowych leków jest tworzona w sposób niezapewniający pełnej porównywalności z badaniami innych leków. Badania te dobrze dokumentują skuteczność (i bez-

pieczeństwo), nie dają się jednak zestawić ze sobą w pełny sposób. Kluczowym wskaźnikiem dla omawianej metody jest „uśredniona grupa odniesienia”. W wielu badaniach choroby na reumatoidalne zapalenie stawów stanowią grupę leczoną tylko metotreksatem. Skuteczność metotreksatu w tej grupie zależy nie tylko od dawki leku i czasu leczenia, ale także od wielu innych, nawet nie zawsze dających się dobrze określić czynników (np. stosowanie glikokortykosteroidów, wyjściowa aktywność choroby itd.). Dlatego istotnym i interesującym problemem jest rozrzut skuteczności leczenia lekiem odniesienia. Te różnice mogą znacznie zmieniać wynik porównania metodą MTC.

Wracając do podanego wyżej hipotetycznego przykładu, lek A był 4 razy bardziej skuteczny niż lek odniesienia (40% poprawy u leczonych lekiem A, 10% u leczonych lekiem odniesienia). Jeżeli z zestawienia różnych prób okazałoby się, że uśredniona dla wszystkich analizowanych badań skuteczność leku odniesienia wynosiłaby 30% (a nie 23% jak w podanym przykładzie), to zgodnie ze sposobem liczenia skuteczności metodą MTC lek A byłby skuteczny u 120% chorych ( $4 \times 30\%$ ), co jest oczywistym nonsensem, będącym nierealnym wynikiem wyliczenia matematycznego. Sprawia to, że posługując się metodą MTC, trzeba mieć świadomość jej ograniczeń i faktu, że jest to metoda pośrednia. Nie ma jednak innej metody dla porównań leków niebadanych razem, toteż metoda MTC jest istotnym krokiem naprzód. Może jej wyniki będą zachętą do podejmowania badań bezpośrednich porównujących dwa (lub więcej) leki.

*Eugeniusz J. Kucharz*