

# - Surrogate Endpoints

## שימוש בתוצאים חלופיים באונקולוגיה

האם הרשויות הרגולטוריות מאשרות תרופות על סמך תוצאות עם משמעות קלינית אמיתית?

### נועה גורדון

דוקטורנטית במחלקה לניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב ומתאמת מחקר בכירה ביחידה למחקרים קליניים, מכון דוידוף לחקר הסרטן, המרכז הרפואי רבין



18 ביולי 2018 הודיע ה-FDA, מינהל התרופות והמזון האמריקאי, על אישור התרופה Kisqali (Ribociclib) לשימוש כטיפול בשילוב עם fulvestrant בחולות סרטן שד גרורתי עם רצפטורים חיוביים להורמונים. אישור זה ניתן על סמך תוצאות של שיפור הזמן הציוני ללא התקדמות מחלה מ-12.8 חודשים בורוע הביקורת שכללה טיפול ב-fulvestrant בלבד, ל-20.5 חודשים בורוע המחקר.

זהו האישור הראשון שניתן במסגרת תכנית פיילוט חדשה שה-FDA השיק, בהמשך למאמציו לייעול תהליכי אישור והורדת חסמים. התכנית החדשה, הנקראת Real-Time Oncology Review, מאפשרת לרגולטור להעריך את נתוני המחקרים התומכים בבקשה לאישור התרופה באופן כמעט מיידי לאחר סיום איסוף הנתונים ונעילת מסדי הנתונים של המחקר הקליני ועוד טרם ההגשה הרשמית של הבקשה. ה-FDA יכול לתת הכוונה מראש לחברת התרופות באשר לאופן האנליזה הרצוי, כך שיינתן מענה לסוגיות הרגולטוריות החשובות. בסופו של דבר המטרה היא שהערכה הכללית תינתן באופן יעיל וקצר יותר.

בשנים האחרונות גוברת הביקורת על כך שאופן העבודה של ה-FDA סבוך ולא יעיל וכי קיימים חסמים ביורוקרטיים רבים מדי בדרך לאישור תרופות חדשות. דרישות הולכות וגוברות

לייעול הביורוקרטיה הביאו ליוזמות שונות לקיצור תהליכים ולהורדת הנטל. ב-FDA קיימים מספר מסלולים מקוצרים בהליך אישור תרופות. Priority Review מוגדר כמסלול הערכה בעדיפות גבוהה, המקצר את לוחות הזמנים מעשרה חודשים לשישה חודשים, תוך שמירה על הסטנדרטים הרפואיים והמרעיים של תהליך ההערכה. מסלול Fast track מיועד למחלות המוגדרות כמסכנות חיים ומאפשר שיתוף פעולה ומשוב הדוקים יותר בין חברת התרופות והרשות הרגולטורית לאורך תהליך הפיתוח וההערכה ועד קבלת האישור, למען קיצור תהליך. אפשרות נוספת היא סימון התרופה כ-"Breakthrough Therapy". סימון זה יכול להינתן על סמך תוצאות ראשוניות משמעותיות ומספק בנוסף ליתרונות ה-Fast track, ייעוץ והכוונה אינטנסיביים. לבסוף, בשנים האחרונות הולך ורווח תהליך אישור מואץ - Accelerated-Approval. תהליך זה נועד למצבים שבהם ייתכן שיחלוף זמן ממושך עד שיתבהר האם יש ערך קליני משמעותי לטיפול. בסיטואציות כאלו הרגולציה מתירה שימוש בתוצאים חלופיים ובכך מאפשרת אישור בלוחות זמנים סבירים.

שימוש בתוצאים חלופיים, או Surrogate Endpoints, יכול לחסוך זמן משמעותי בתהליך פיתוח של תרופה ואמור לשמש כתוצא ביניים

עד זמינות התוצאות לגבי התוצא הרפויטיבי, שעבורו קיימת משמעות קלינית אמיתית. כך למשל, במקום לאשר תרופה על סמך מחקר קליני שבודק זמן לאירוע קרדיוסקולרי או תמותה, הרשות הרגולטורית יכולה לאשר שימוש אלטרנטיבי במדר של רמות LDL ברם. עבור טיפול אונקולוגי לדוגמה, במקום לבחון את זמן ההישרדות הכוללת, ייעשה שימוש במדר של זמן ללא התקדמות מחלה. התועלת בטיוב הרגולציה ברורה: המחקרים הקליניים מגיעים לתוצאות בזמן קצר יותר, תרופות מאושרות בקצב מהיר יותר ולחולים מתאפשרת גישה לאופציות טיפוליות חדשות.

תחום האונקולוגיה הוא אחד התחומים המתפתחים במהירות מסחררת בעשורים האחרונים. במקביל לפריצות הדרך המדעיות הרבות בהבנת המנגנונים הביולוגיים שמניעים את התהליך הסרטני, יש האצה בקצב האישור של תרופות אונקולוגיות חדשות ושל תרופות קיימות בהתוויות נוספות. תרופות אונקולוגיות רבות מאושרות במסלולים המזורזים שמציעות הרשויות הרגולטוריות. עם זאת, עדיין קשה לזהות תוצאים חלופיים שמשקפים באופן מיטבי את התועלת שיפיק חולה עם מחלה גרורתית. ייתכן שהסטנדרטים אפילו הולכים ויורדים.



במחלה גרורתית מתקדמת, מטרת הטיפול העיקרית היא שיפור ההישרדות הכוללת אך בשנים האחרונות נעשה שימוש נרחב בתוצאים חלופיים של שיעור

תגובה (Response Rate - RR) והישרדות ללא התקדמות מחלה (Progression Free Survival - PFS) כתוצאים העיקריים (Primary Endpoint) במחקרים

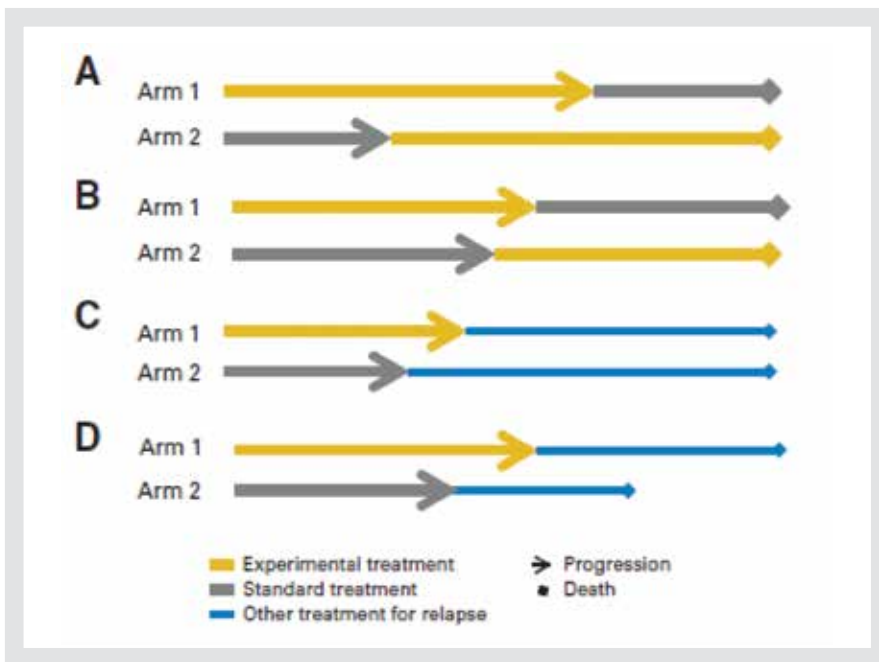
## מהו זמן ללא התקדמות מחלה ומדוע הוא לא מנבא הישרדות

במחלה גרורתית מתקדמת, מטרת הטיפול העיקרית היא שיפור ההישרדות הכוללת (Overall Survival - OS) ואיכות החיים (Quality of life - QoL). אך בשנים האחרונות, נעשה שימוש נרחב בתוצאים חלופיים של שיעור תגובה (Response Rate - RR) והישרדות ללא התקדמות מחלה (Progression Free Survival - PFS) כתוצאים העיקריים (Primary Endpoint) במחקרים. ככל שהשימוש בתוצאים אלה תופס תאוצה, הולכת ומתבססת התפישה שרחיית התקדמות מחלה היא מטרה ראויה, גם אם הטיפול אינו מאריך חיים. תוצא חלופי הוא מדר שחייב לעמוד בשני קריטריונים. הוא צריך להיות במתאם עקבי לתוצא הרפיניטיבי והוא צריך לשקף את גודל האפקט או את מידת התועלת הקלינית של התוצא הזה. כדי לבחון אם אפשר להשתמש באופן גורף בתוצא חליפי מסוים, יש צורך במחקרי ולידציה שיבחנו האם התוצא החליפי אכן מנבא את התוצא הרפיניטיבי, אותו אנחנו באמת רוצים למדוד. ולידציה היא בדרך כלל מטה-אנליזה של כמה מחקרים שמתמקדים באותו תרחיש טיפולי. באונקולוגיה, באופן ספציפי, ולידציה צריכה להתמקד בסוג הסרטן המסוים (סרטן מעי גס מול סרטן ריאות), במערך הטיפולי ובקו הטיפול המסוים (טיפול במטרת ריפוי מחלה מקומית או הארכת חיים במחלה גרורתית), בסוג הפעילות הביולוגית של התרופה (טיפול כימותרפי מול טיפול ביולוגי ממוקד) ועוד.

מחקרי ולידציה מעטים בלבד הראו קורלציה עקבית בין תוצא חלופי לתוצא הישרדות כוללת. כמעט כל המחקרים שהראו קורלציה היו על אוכלוסיות מחקר עם מחלה מקומית ומערך טיפולי בהתוויה של ריפוי. במחלה גרורתית, מלבד טיפולי קו ראשון בסרטן המעי הגס, לא קיים אף מערך טיפולי שמראה תוצאות של ניבוי משמעותי באופן עקבי<sup>(1)</sup>.

מדוע, אם כן, טיפולים שמראים שיפור בזמן ללא התקדמות מחלה, לא מצליחים להראות שיפור בהארכת חיים? Booth ו-Eisenhauer סקרו במאמר שפורסם ב-Journal of Clinical Oncology כמה הסברים אפשריים<sup>(2)</sup>. ראשית, ההגדרה של התקדמות מחלה, לפי קריטריונים רדיולוגיים הרווחים במחקרים קליניים, היא עלייה של יותר מ-20% בסכום מדידת הגרורות. ייתכן שהשינויים האלה קטנים מדי בכדי להשפיע על מהלך המחלה והישרדות הכוללת. שנית, בתכנון המחקר הקליני

**תמונה 1.** ארבעה תרחישים אפשריים להישרדות לאחר התקדמות המחלה (SPP - Survival post-progression)



מתוך 36 טיפולים שאושרו על ידי ה-FDA על סמך תוצאי ביניים בשנים 2008-2012, רק חמישה טיפולים (14%) הדגימו תוצאות חיוביות. 18 (50%) לא הראו יעילות בסופו של דבר לגבי OS ולגבי 13 התרופות האחרות טרם פורסמו תוצאות, גם לאחר זמן מעקב חציוני של 4.4 שנים



המחקרי, כאשר הטיפול החדש זמין בשוק לשימוש סטנדרטי. בסיטואציות כאלו, גם אם היה יתרון ב-PFS, הוא לא מתבטא ב-OS, כי גם זרוע הטיפול וגם זרוע הביקורת נחשפות לאותו הטיפול, אם כי בתזמון שונה. בתרחיש C יש יתרון קטן לזרוע הטיפול ב-PFS, אך יתרון זה יכול להימחל בתועלת שיספקו טיפולים שניתנים לאחר התקדמות המחלה והציאה מהמחקר. רק בתרחיש D מתורגם היתרון ב-PFS ליתרון ב-OS וככל שמהלך המחלה לאחר ההתקדמות ארוך יותר, קטן הסיכוי שנקבל תוצאות שדומות יותר לתרחיש D.

### הצורך בתוצאים משמעותיים קלינית

למרות שכל שיפור בטיפול בחולי סרטן הוא מבורך לכשעצמו, רבים מהטיפולים המאושרים מציעים שיפור שולי בהארכת חיים, אם זו בכלל נמדדת. האם הסטנדרטים הצטמצמו לשיפורים

הגרנדמלי המבוקר, גודל המדגם נמצא בקשר הפוך לריבוע גודל ההברל או הדלתא שאותה רוצים לגלות. ההברל מתייחס לתוצא הראשי, ואם התוצא הראשי הוא תוצא חלופי, ייתכן כי גודל המדגם אינו גדול מספיק כדי לגלות הברל משמעותי סטטיסטית לגבי התוצא הרפיניטיבי, שהוא בדרך כלל תוצא משני במחקר.

ההסבר הרווח ביותר נתמך על ידי כך שניתוחים סטטיסטיים שונים הציעו שהקשר בין OS ו-PFS נחלש ככל שהישרדות לאחר התקדמות המחלה (SPP - Survival post-progression) ארוכה יותר. בתמונה מס' 1 מתוארים ארבעה תרחישים אפשריים של תוצאות PFS ו-OS של מחקר קליני מבוקר בעל שתי זרועות: זרוע התערבות (צהוב) וזרוע ביקורת (אפור). בתרחישים A ו-B מתבצע crossover בין זרועות הטיפול, לאחר התקדמות המחלה. ה-crossover יכול להיות כחלק מתכנית המחקר הקליני עצמה או לאחר סיום הטיפול

**טבלה 1.** אישור תרופות על ידי הרשויות הרגולטוריות מול ההנחיות של האיגודים המקצועיים האונקולוגיים (ASCO, ESMO) בדבר תוצאות בעלות משמעות קלינית

# Met guidelines <sup>a</sup>	Guidelines	# Indications	# Drugs	Period	Regulatory Agency	Source
30 (42%)	ASCO	71	45	2002–2014	FDA	Fojo et al, 2014 <sup>6</sup>
25 (53%) PFS	ASCO	47	28	2014–2016	FDA	Kumar et al, 2016 <sup>7</sup>
9 (19%) OS						
35 (51%)	ESMO	68	48	2009–2013	EMA	Davis et al, 2017 <sup>8</sup>
46 (44%)	ESMO	105	63	2006–2016	FDA	Tibau et al, 2018 <sup>9</sup>

<sup>a</sup> ASCO - 2.5–6 months and 20–30% gain in OS ; ESMO - score 5,4 or A

כקהילה, עלינו גם לדרוש את הגברת האכיפה על הדרישות להגשת אנליזות המשך לגבי פרופיל הבטיחות של התרופה, תוצאי איכות חיים והתוצא הרפניטיבי, כך שיתבהר אם יש ערך קליני אמיתי בטיפול החדש שאושר.

**ספרות**

- Prasad A, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of association between surrogate end points and survival in oncology. *JAMA Intern. Med.* 175(8):1389-1398, 2015.
- Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *J. Clin. Oncol.* 30(10):1030-1033, 2012.
- Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, Garrett-Mayer E, Herbst RS, Lilienbaum RC, Sima C, Venook AP, Gonen M, Schilsky RL, Meropol NJ, Schnipper LE. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J. Clin. Oncol.* 32(12):1277-80, 2014.
- Schnipper LE, Davidson NE, Wolins DS, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol.* 33(23):2563-2577, 2015.
- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann. Oncol.* 26: 1547–1573, 2015.
- Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics—The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 140(12):1225-1236, 2014.
- Kunar H, Fijo T, Mailankody S. An appraisal of clinically meaningful outcomes guidelines for oncology clinical trials. *JAMA Oncol.* 2(9):1238-1240, 2016.
- Davis C, Naci H, Gurrpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ.* 359:j4530, 2017.
- Tibau A, Molto C, Ocana A, Templeton AJ, Del Carpio LP, Del Paggio JC, Barnadas A, Booth CM, Amir E. Magnitude of Clinical Benefit of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration. *J Natl Cancer Inst.* 110(5):486-492, 2018.
- Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Intern Med.* 175(12):1992-4, 2015.

אונקולוגיות שונות. טבלה מס' 1 מסכמת את ממצאי המחקרים העיקריים שפורסמו. לכל היותר, רק מחצית מהתרופות המאושרות על ידי הרשויות הרגולטוריות עומדות בקווים המנחים שהאיגודים הציבו. עם זאת, בסקירה של Tibau ושותפים, עבור עמידה בסטנדרטים של ESMO, הראו החוקרים שיש עלייה באחוזי המחקרים שעומדים ביעדים עם הזמן.

**סיכום**

כאמור, במחלה שאינה ברת ריפוי, תוצאים משמעותיים קליניים הם שיפור ההישרדות הכוללת OS ושיפור איכות החיים QoL, אך במציאות שבה קיים לחץ גדול לאפשר טיפולים חדשניים לחולים, יותר ויותר תרופות מאושרות על סמך תוצאים חליפיים.

כיוון שתוצאים אלה מוגדרים כתוצאי ביניים, היינו מצפים שבסופו של דבר נקבל את התשובה לגבי יעילות הטיפול האמיתי, אך תוצאות אלו מאחרות להתפרסם. גם כאשר הן מתפרסמות, טיפולים שכבר אושרו ממשיכים להיות בשימוש נרחב, למרות שהם לא נותנים ערך קליני אמיתי. כך למשל Kim ו-Prasad הדגימו שמתוך 36 טיפולים שאושרו על ידי ה-FDA על סמך תוצאי ביניים בשנים 2012–2008, רק חמישה טיפולים (14%) הדגימו תוצאות חיוביות. 18 (50%) לא הראו יעילות בסופו של דבר לגבי OS ולגבי 13 התרופות האחרות טרם פורסמו תוצאות, גם לאחר זמן מעקב חציוני של 4.4 שנים<sup>10</sup>. אין ספק שכלל הגורמים המעורבים במרחב הפיתוח התרופתי – התעשייה, הקלינאים, החולים ואף הציבור הכללי – צריכים לדרוש יותר מהגופים הרגולטורים בכל הקשור לזירוז תהליכים והורדת הסמים לאישור תרופות, כך שיגיעו לחולים הזקוקים להם בזמן המהיר ביותר. אולם, זירוז התהליכים לא יכול להיות על חשבון הורדת הסטנדרטים המרעיים.

מינוריים מדי ביעילות הטיפולים? האם מרחב פיתוח התרופות האונקולוגיות מפסיק לעודד חדשנות אמיתית?

האיגודים לאונקולוגיה קלינית נדרשו למשימה. האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה קלינית (ASCO) פרסם במרץ 2014 יעדים שהוגדרו על ידי קבוצות עבודה שהוקמו לצורך העניין<sup>3</sup>. תוצאים משמעותיים קלינית הוגדרו כשיפור של לפחות 2.5–6 חודשים ו-30%–20% בהישרדות מול הטיפול הסטנדרטי<sup>3</sup>. היעדים הוגדרו באופן מכוון כצנועים ככל האפשר, מתוך הכרה שסטנדרטים שאפתניים יותר יהיו בלתי ניתנים להשגה. הגדרות אלו היו את הבסיס לסולם מדידה שפרסם ASCO שנה מאוחר יותר, של הערך שנותנים טיפולים לצורך דירוג בקבלת החלטות (Value Framework)<sup>4</sup>. הסולם כולל התייחסות ליעילות הטיפול, הרעילות וכמובן למחיר. בסולם זה ניתן, בין השאר, ציון בין 1 ל-5 לכל טיפול חדש, בהשוואה לטיפול הסטנדרטי הקיים, לפי התועלת הקלינית שהוא נותן. בשקלול נותנים משקל גבוה יותר לטיפולים שמשפרים OS על פני תוצאים חליפיים אחרים. ב-2015, קבוצת עבודה של האיגוד האירופאי לאונקולוגיה קלינית (ESMO), בראשותו של פרופ' נתן צ'רני, פרסמה גם היא סולם מדידה הנקרא ESMO-MCBS (magnitude of clinical benefit scale)<sup>5</sup>. הסולם נותן ציון לכל טיפול בין A ל-C לטיפולים שמטרתם ריפוי ובין 0 ל-5 לטיפולים שמטרתם הארכת חיים. הציונים משקללים גם את התועלת הקלינית וגם את השיפור באיכות החיים. שימוש בתוצא חליפי שאינו OS מאפשר קבלת ציון מקסימלי של 3 בלבד.

בהמשך לפרסום הקריטריונים השונים, מספר קבוצות חוקרים בדקו את ההתאמה בין היעדים שהוצעו לבין הנתונים שעל פיהם אושרו תרופות