

# ZÁKLADNÍ TYPY PARAMETRŮ HODNOCENÝCH V KLINICKÝCH STUDIÍCH V ONKOLOGII

## PRIMARY END-POINTS IN CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY

DEMLOVÁ R.

ODDĚLENÍ KLINICKÝCH HODNOCENÍ, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

**Souhrn:** Cílem tohoto sdělení je přiblížení a výklad jednotlivých parametrů hodnocení účinnosti v klinických studiích v onkologii, zvážení vhodnosti jejich použití v exploračních nebo konfirmačních studiích a zamýšlení se nad problémy plánování klinických studií v případě nové, tzv. cílené biologické léčby.

**Klíčová slova:** explorační studie, konfirmační studie, response rate, doba do progresu, přežití, kvalita života

**Summary:** This article will review commonly used clinical trial end-points and describe their potential advantages or disadvantages in exploratory or confirmatory clinical trials in oncology. This review also discusses the problems with study design in case of new targeted biological therapy.

**Key words:** exploratory trials, confirmatory trials, response rate, time to progression, survival, quality of life

Účinnost nového léčiva nebo nové léčebné kombinace včetně průkazu bezpečnosti musí být před jeho registrací a uvedením na trh prokázána v rozsáhlých kontrolovaných studiích, které jsou naplánovány a prováděny v souladu se všemi celosvětově uznávanými pravidly pro provádění klinických hodnocení. O těchto pravidlech i dalších náležitostech kolem klinických hodnocení pojednávají další články uvedené v tomto supplementu. Výsledkem takto naplánovaných studií by pak mělo být jednoznačné definování cílové skupiny pacientů, pro kterou má nová léčba největší přínos, zhodnocení bezpečnostního profilu včetně uvedení očekávaných nežádoucích účinků léčiva a vyhodnocení poměru přínosu a rizik při použití nového léčiva v širší klinické praxi.

Celý proces klinického hodnocení je tradičně dělen na IV fáze, přičemž fáze I - III předcházejí případné registraci léčiva. Z hlediska informačního lze studie méně tradičně rozdělit na studie popisné, explorační a studie konfirmační.

*Explorační studie* nemusejí vycházet z testované hypotézy, mohou být vedeny retrospektivně nebo prospektivně, mohou ale nemusí srovnávat dvě nebo více skupin. Informace získané z těchto exploračních fází klinického výzkumu pak mohou přispět a často i výrazně napomoci zhodnocení efektu i bezpečnosti nového léčiva. Toto se ukazuje velmi přínosné zejména v posledních letech, tedy v době zavádění nových cílených molekul neboli tzv. biologické léčby nádorů, kdy je se zvyšuje potřeba odhalit ty „správné“ prediktivní faktory a biologické markery pro účinek takto působícího léčiva. Faktum zůstává, že průkazné závěry lze pak učinit až na základě optimalizovaných randomizovaných konfirmačních studií, které jsou také uznávány všemi regulačními orgány při závěrečném posuzování nového léčiva.

*Konfirmační studie* představují kontrolovaný optimalizovaný systém založený na srovnání různých léčebných postupů, v onkologických studiích většinou současného standardního a experimentálního ramene léčby. Protokolem studie jsou pak dána veškerá pravidla provedení klinického hodnocení včetně uvedení primárního cíle studie (s vhodnými cílovými parametry), definováním skupiny vhodných pacientů (neboli sub-

jektů klinického hodnocení, použijeme-li správnou terminologii), definováním nulové hypotézy, statistické analýzy a léčebného plánu včetně sběru dat.

Následující text by měl být věnován především jednotlivým cílovým parametrům, které se objevují jak v exploračních, tak i konfirmačních klinických studiích [1,5,6].

K tomu, abychom byli schopni vyhodnotit účinnost nového léčiva nebo nové kombinace léčiv již v dřívější fázi klinického hodnocení a odhadnout tak jeho nebo jejich biologický efekt již v samém počátku klinického zkoušení, používáme při plánování protokolu klinické studie tzv. „surrogate endpoints“, říkejme jim jakési *zástupné nebo náhradní cílové parametry*. Zhodnocením těchto parametrů bychom měli být schopni predikovat klinický přínos nového léčiva, přičemž musíme mít stále na paměti, že závěrečné hodnocení celkového přínosu daného léčiva či nové léčebné kombinace musí vycházet z přísně naplánované konfirmační studie, nebo používá známější terminologii, ze srovnávací studie III. fáze.

### Response Rate (RR)

Nejčastěji používaným parametrem ve smyslu „surrogate endpoint“ je tzv. Response Rate (RR). Response Rate je možno definovat jako procentuální dosažení kompletních nebo parciálních odpovědí na podávanou léčbu, a to v protokolu předem definovaných časových intervalech. Obecně lze říci, že Response Rate je považován za vhodný parametr při objektivizaci protinádorové aktivity, neboť spontánní regrese nádoru je výjimečná a zmenšení nebo vymizení nádoru pak lze jednoznačně přičíst léčebnému efektu podávané léčby.

Při hodnocení odpovědí jsou v klinických studiích nyní nejčastěji používána tzv. RECIST kriteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), o kterých bude pojednáno v samostatném sdělení. Stejně jak u WHO kriterií i RECIST kriteria rozlišují kompletní a parciální odpověď (Complete Response, Partial Response - CR, PR), stabilizaci onemocnění (Stable Disease -SD) a progresi (Progression - PD). Response Rate je tedy definován jako procento kompletních nebo parciálních odpovědí (CR + PR), stabilizace onemocnění není hodnoceno jako odpověď [2].

Nevýhodou hodnocení tohoto parametru mohou být nepřesnosti při použití různých radiodiagnostických metod nebo častěji spíše nepřesnosti při radiologickém čtení a měření odpovědi, zejména pokud se jedná o multicentrické studie. Stále častěji se tak v klinických studiích objevuje role tzv. centrálního radiologa a role nezávislé hodnotící komise (Independent Radiological Review Committee), jejichž závěry jsou pro vyhodnocení odpovědi určující. Nezbytností je pak zasilání všech radiologických nálezů, což samozřejmě navyšuje administrativu a také finanční náklady na studii.

Neméně důležitým parametrem je také doba trvání odpovědi, která přináší komplexnější pohled ve srovnání s izolovaným nahlížením na samotný Response Rate. Opět je nutno zmínit, že doba trvání odpovědi je závislá na četnosti hodnocení odpovědi nádoru, respektive na časových intervalech mezi jednotlivými hodnoceními (v klinických studiích nejčastěji 8-12 týdnů). Při srovnávání výsledků různých studií je na tuto skutečnost nutno pamatovat!

### **TTP ( Time to Progression)**

V konfirmačních studiích v onkologii je často jako primární srovnávaný parametr používán tzv. Time to Progression - doba do progresu onemocnění. Výhodou tohoto parametru je především to, že jej lze sledovat v kratším časovém období než je tomu u parametru celkového přežití. Oproti celkovému přežití rovněž není jeho výsledek ovlivněn nebo zkreslen podáním druhé, případně další linie léčby. Faktem ale zůstává, že přesné určení doby do progresu onemocnění je vždy určitým odhadem, neboť k aktuální progresi dochází mezi dvěma plánovanými hodnoceními, nikoliv přesně v den provedeného vyšetření, při kterém byla progresie zaznamenána. Z toho také vyplývá, že četnost jednotlivých vyšetření, respektive jejich časový odstup opět mohou tento sledovaný parametr ovlivnit. Je zcela zásadní, aby jednotlivá vyšetření byla v obou srovnávaných ramenech léčby plánována naprosto stejně a je třeba opět podotknout, že je nutno si tuto skutečnost uvědomit při srovnávání výsledků různých studií. Precizní hodnocení klade vysoké nároky na samotné provedení daného vyšetření (nejčastěji CT nebo MRI), zhodnocení nálezů a nutnost dodržení vždy stejné vyšetřovací metody po celou dobu sledování konkrétního pacienta. Z tohoto důvodu je také tento parametr, tedy TTP, označován za časově i finančně nejnáročnější parametr, zejména ve srovnání s parametrem přežití.

Problém v onkologických studiích může nastat také v tom, co vlastně považujeme nebo „klinicky cítíme“ jako progresi onemocnění. Protokolem studie podle RECIST kritérií popisovaných v jiné kapitole tohoto suplementa je to jednoznačně objevení se nové léze nebo minimálně 20% progresu měřitelných lézí. V klinické praxi se však můžeme setkat s dalšími „příznaky“ pravděpodobné progresu onemocnění, ať již například posunem v nádorových markerech, objevením se nové metabolické aktivity při stále dostupnějším PET vyšetření nebo i klinických známkách jako zhoršení celkového Performance Status či objevení se nebo zhoršení symptomů souvisejících s primárním nádorem nebo jeho metastázami. Toto jsou klinické situace, se kterými většinou protokol studie nepracuje, nicméně není možno s nimi nepočítat.

Pokud se při následné statistické analýze prokáže statisticky signifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění v jednom ze srovnávaných ramen, bereme tento výsledek jako průkazný. Trošku složitější je to pak s převedením „statistické významnosti“ do „významnosti klinické“. Je otázkou, zda například 8-týdenní prodloužení doby do progresu onemocnění přináší jasný klinický benefit pro asymptomatického pacienta léčeného s paliativním záměrem, nemluvě o finanční nákladnosti nových léčiv.

### **OS (Overall Survival), DFS ( Disease-Free Survival)**

Prodloužení přežití u pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím nádorem je v konfirmačních stu-

diích, srovnávajících dvě ramena léčby, považováno za „nejprokazatelnější“ cílový parametr. Srovnatelným parametrem v případě adjuvantní léčby je pak prodloužení přežití bez známek onemocnění (disease-free survival).

Oba patří mezi parametry, které se dají vyhodnotit zcela přesně, a to i bez ohledu na jednotlivá měření nádorových ložisek. Současně je možno říci, že patří mezi parametry, které jsou schopny jednoznačně vyhodnotit případný poměr rizika a benefitu při zavádění nového léčiva do klinické praxe. Na druhou stranu však není možno nezmínit i nevýhody použití tohoto parametru jako primárního hodnoceného cíle. Nejzávažnějším negativním argumentem je především ovlivnění celkového přežití následnými léčebnými postupy. Příkladem, je-li nové léčivo srovnáváno se standardní léčbou v první linii metastazujícího nádoru kolorekta, pak je celkové přežití v obou srovnávaných ramen ovlivněno druhou, případně dalšími liniemi léčby. Protokoly klinických studií se snaží řešit tento problém tzv. zkřížením (cross-over) obou ramen léčby po zaznamenané progresi, což následně umožňuje vyhodnotit skutečný přínos nového léčiva i v ovlivnění celkového přežití.

Přežití je parametr, jehož sledování je závislé na čase. Obecně jsou analýzy tohoto typu nazývány „time-to-event analyses“, neboť po určitou dobu sledování (tzv. follow-up time) zaznamenáváme postupně rostoucí počet hodnocených událostí. Definicí významných parametrů hodnocených analýzou přežití v onkologii přináší tabulka 1. V závislosti na typu onkologické diagnózy a klinickém stádiu onemocnění může ovšem doba sledování nutná pro zachycení většího počtu událostí představovat měsíce až roky. Dostáváme se tak do problému s průběžným hodnocením přežití, neboť rozhodneme-li se hodnotit přežití v nějakém konkrétním bodě, nebude čas nastání hodnocené události znám pro všechny zařazené subjekty. V konkrétním čase trvání studie získáváme jednak subjekty, u kterých již událost proběhla a její čas je znám, a subjekty bez události, dále pokračující ve studii - doba sledování těchto případů je k datu analýzy brána jako cenzorovaná („censored times“).

Přežití lze srovnávat například u dvou nebo více experimentálních skupin pacientů v určité studii nebo i v rámci jednoho souboru pacientů tříděného na podskupiny. V druhém případě hovoříme o tzv. stratifikaci souboru, stratifikované analýze přežití a parametr dělicí soubor pacientů na podskupiny je nazýván stratifikační faktor. Mezi významné stratifikační faktory v onkologii patří klinické stádium, TNM klasifikace, věk nebo výsledky předchozí léčby.

Podrobněji se lze o analýze přežití informovat například v práci Altman, 1991 [3].

### **Quality of Life (QoL)**

Častým parametrem hodnoceným v konfirmačních studiích bývá také zhodnocení kvality života. Prospektivně získané informace o kvalitě života získané přímo od pacienta jsou velmi cenné, neboť přináší jeho vlastní pohled na případný klinický benefit podávané léčby, ať již hodnocením symptomů onemocnění, případných nežádoucích účinků spojených s léčbou nebo ovlivněním běžných denních aktivit. Hodnocení kvality života je samozřejmě velmi komplikovanou záležitostí, neboť je ovlivněno subjektivními pohledy jednotlivých pacientů. Současně bývá často ovlivněno stupněm compliance pacienta, není výjimkou, že řada informací v dotaznících zůstává nevyplněna. Kvalita života jako hodnocený parametr by měla být použita pouze u prospektivně plánovaných, randomizovaných a zaslepených studiích tak, aby se minimalizovalo případné bias.

Všechny předchozí popsané hodnocené parametry, používané v exploračních nebo konfirmačních studiích, lze zjednodušeně označit jako parametry tradiční, používané v onkologických studiích již dlouhou dobu. V posledních několika letech se do klinického zkoušení dostala řada nových léčiv, tzv. „tar-

geted“ molekuly, působících cíleně na struktury na buněčné nebo molekulární úrovni. Může se jednat příkladem o malé molekuly ovlivňující kinázové podjednotky růstových receptorů, monoklonální protilátky nebo antisense oligopeptidy. Nejedná se tedy o klasicky cytotoxicky působící léčiva tak, jak jsme byli zvyklí u dlouhodobě zaužívaných cytostatik. Všechna tato nová léčiva vyžadují již z principu jejich mechanismu účinku i pozměněný přístup k definování těch nejvhodnějších cílových parametrů, které by v klinických studiích s těmito léčivy vedly k tomu nejspříhodnějšímu zhodnocení jejich efektu včetně odhalení určitých prediktivních markerů, které by nás vedly k použití tohoto nového léčiva u „správneho pacienta ve správnou dobu“. O léčbě „šité na míru“ už toho bylo hodně řečeno, hodně popsáno, nicméně řada otázek zůstává stále nedořešena. Jednou z nich je také potřeba nového přístupu v designování klinických studií u tohoto typu léčby [4].

Kdybychom postupovali v tradičním pojetí rozdělení studií do jednotlivých fází, pak by pravděpodobně v první fázi klinického zkoušení mělo být cílem definovat dávku nebo koncentraci léčiva, která vede k maximálně účinné inhibici cílového receptoru, nikoliv dosažení maximálně tolerované dávky na základě hodnocení toxicity. Ve fázi II bychom měli být schopni správně vyhodnotit účinnost nového léčiva, přičemž použití klasického endpointu response rate se nejeví jako nejvhodnější už proto, že řada těchto léčiv nepůsobí zmenšením masy nádorů. Nové léčivo by mělo být schopno ovlivnit a změnit biologické chování vlastního nádoru a v klinické studii bychom pak měli hodnotit zejména vhodné biomarkery, navíc pouze v populaci pacientů, u kterých se jeví použití nového léčiva jako vhodné (například na základě stanovení exprese daného receptoru). Designování konfirmačních studií III. fáze tak, abychom potvrdili jednoznačný klinický přínos nového léčiva, zůstává stále velkou výzvou.

Tabulka č. 1 \*/

Parametr	Definice
<b>Celkové přežití (Overall survival, OS)</b>	Časový interval mezi randomizací pacienta a smrtí. Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Analýza může být dle okolností omezena pouze na pacienty s určitou příčinou smrti (primární onemocnění, jiné).
<b>Bezpříznakové přežití (disease-free survival, relaps-free survival, DFS)</b>	Časový interval mezi randomizací pacienta a prvním projevem další aktivity nemoci (relaps) nebo úmrtím. Hodnocení se týká pouze pacientů, kteří dosáhli komplexní remise. Pacienti v kompletní remisi, kteří zemřou před projevem aktivity choroby, jsou plně hodnoceni k datu úmrtí. Smrt pacienta ještě před relapsem je v tomto parametru brána jako projevená událost („event“) a ovlivňuje profil přežití. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy.
<b>Doba do progresse (progression-free interval, time to progression, TTP)</b>	Časový interval mezi randomizací pacienta a progresí onemocnění. Pacienti, kteří zemřou před projevem progresse jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez progresse onemocnění jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Při hodnocení TTP nemusí pacient žít zcela bez příznaků choroby, na rozdíl od DFS může být například ve stavu stabilizovaného onemocnění.
<b>Interval přežití bez příznaků nemoci (Disease free interval, DFI)</b>	Časový interval mezi randomizací pacienta a relapsem. Týká se pouze pacientů v kompletní remisi. Pacienti, kteří zemřou před projevem relapsu jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy.
<b>Jakýkoli „time-to-event“ interval (event-free survival, EFS)</b>	Protokolárně specifické parametry přežití, které definují různé události („events“) ve vývoji pacienta. Při definici je třeba dbát na způsob zařazení pacientů zemřelých bez projevu této události, při zařazení půjde o hodnocení přežití, při cenzorování těchto pacientů půjde o hodnocení časového intervalu k dané události.
<b>Sumarizované časové intervaly</b>	
<b>Doba trvání kompletní remise</b>	Časový interval mezi randomizací pacienta a projevem aktivity nemoci (relaps). Tato charakteristika je vyhodnocována pouze pro pacienty, kteří po určité léčebné fázi dosáhli kompletní remise. V případě celkového hodnocení pacienta, který prošel více fázemi léčby, například při relapsech onemocnění, je možné hodnotit celkovou sumární dobu setrvání v kompletní remisi.
<b>Doba trvání odpovědi</b>	Stejný parametr jako doba trvání kompletní remise, je pouze definičně rozšířen na pacienty s kompletní i částečnou remisí onemocnění.
<b>Výše uvedené definice obsahují vždy jako vstupní datum pro hodnocení pacienta randomizací v rámci klinické studie. Pro běžnou klinickou praxi bez konfirmačních protokolů toto datum nahrazuje datum zahájení primární léčby, případně účelově jiné datum závažného zlomu ve vývoji léčby pacienta (např. datum transplantace kostní dřeně, apod.). Blíže viz též [8].</b>	

\*/ převzato : L. Dušek, Analýza klinických dat v onkologii

#### Literatura :

- Schilsky R.L. End Points in Cancer Clinical Trials and the Drug approval Process, Clin Cancer Res Vol. 8:935-938, 2002
- EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (1996). A Practical Guide to EORTC Studies. Therass E P. (editor in chief), 227p., EORTC Data Center, Brussels, Belgium. ISBN 2-930064-06-4.
- Altman D.G. (1991) Practical Statistics for Medical Research. 611p., Chapman and Hall, London.

- Korn E.L., Arbuck S.G., Pluda J.M., Simon R., Kaplan R.S., Christian M.C. Clinical Trial Design for cytostatic agents - are new approaches needed? J Clin Oncol, 19:265-272, 2001
- Pazdur R. Response Rate, Survival and Chemotherapy Trials. Journal of the NCI, 19: 1552-1553, 2000.
- Holland J.F. Clinical Trials in Cancer. Clinical Cancer Research, 3: 2585-2586, 1997.