



تصویب تسریع شده (Accelerated Approval)

مقدمه

نگرانی‌ها آن است که FDA فاقد سازگاری در کاربرد از استانداردهای اثبات شده است و این که انگیزه‌ها و رویه‌های موجود در حال حاضر برای به اتمام رساندن آزمایش‌های تأییدی با کیفیت بالا در یک بازه زمانی معقول، ناکافی است. از نقاط مختلف طیف، این نگرانی نیز وجود دارد که ممکن است بیماران دسترسی عادلانه‌ای به این داروها نداشته باشند، در حالی که برخی این سؤال را مطرح می‌کنند که آیا با توجه به سطح عدم اطمینان در مورد اثربخشی آن‌ها، قیمت بالای اکثر داروهای مورد تأیید از این طریق شایسته است؟

امروزه، پس از نزدیک به سه دهه تجربه، زمان مناسبی است که بتوان AAP و آنچه را که می‌توان برای تقویت آن انجام داد، بررسی کرد. هیچ گزینه اصلاح سیاست بدون جنبه‌های منفی بالقوه وجود ندارد و هدف این مقاله، تشریح مزایا و خطرات احتمالی گزینه‌های اصلی این سیاست در حد امکان است.

تصویب تسریع شده

در سال ۲۰۰۱، پس از کمتر از سه ماه بررسی، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) لحظه مهمی

طی دوران پاندمی کرونا، برخی از واکنش‌ها از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) یا اروپا (EMA) به صورت تسریع شده تصویب گردیدند. برخی از دوستان فکر می‌کردند که این مسیر فقط در دوران کرونا برقرار شده، در حالی که این مسیر، تقریباً از سه دهه پیش برای داروهای اونکولوژی و Orphan به کار می‌رفته است. تلاش برای ایجاد درک واضح تر از فرصت‌ها و چالش‌های ذاتی مسیر تصویب تسریع شده (Accelerated Approval Pathway: AAP) و ارزیابی تجزیه و تحلیل از خطرات و مزایای بالقوه طیف وسیعی از گزینه‌های اصلاحی است که سیاست‌گذاران ممکن است در تلاش برای تقویت AAP در حال حرکت به جلو، به آن‌ها توجه کنند. از سال ۱۹۹۲، برنامه تصویب تسریع شده FDA، درمان‌های مهم جدید را سریع‌تر از آنچه در فرآیند تصویب سنتی امکان‌پذیر بود، برای بیماران به ارمغان آورد که موفقیت‌های بسیاری وجود دارند و در کل مزایای آن برای بیماران قابل توجه است اما انتقادهایی نیز به وجود آمده است، از جمله این

اولین روش برای دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) اعطا کرد. هیجان در جامعه بیماران قابل لمس بود، اما این تصویب علی‌رغم اختلاف نظر شدید و غیرمعمول داخلی در FDA در مورد این که آیا این دارو توانایی نشان دادن احتمال معقول سود بالینی را دارد، تأیید شد. پس از تأیید آن، برخی از پرداخت‌کنندگان خصوصی شواهد را برای پوشش ناکافی دانستند و از پرداخت هزینه eteplirsen جلوگیری کردند، اگرچه رد کردن پوشش به طور معمول در دادخواست تجدیدنظر لغو شد. هزینه سالیانه دارو در عمل به صورت واقعی به بیش از ۱ میلیون دلار برای هر بیمار افزایش یافت و این دارو به سرعت به یک منبع درآمد پر فروش برای Sarepta تبدیل شد (۳). از نظر بسیاری، سنگ بنای این حماسه عدم پیگیری سازنده دارو در مورد شواهد پس از بازاریابی بوده است. به عنوان بخشی از تصویب سریع Sarepta توسط FDA، eteplirsen به‌مزه‌ار انجام مطالعاتی برای توصیف اثرات درمانی تا سال ۲۰۱۸ و تأیید مزایای درمان تا سال ۲۰۲۱ کرد (۴). این شرکت هیچ مطالعه‌ای را تا اواخر سال ۲۰۱۹ آغاز نکرد و تاکنون که بیش از چهار سال از تأیید سریع eteplirsen گذشته، هیچ مدرک دیگری در مورد اثربخشی یا ایمنی دارو در دسترس عموم قرار نگرفته است (۵). FDA، به نوبه خود، هیچ اقدامی علیه شرکت Sarepta انجام نداده و در واقع، تصویب‌های تسریع شده را در مورد داروی دوم و سوم DMD این شرکت را به ترتیب در سال ۲۰۱۹ و ۲۰۲۱ صادر کرده است (۶،۷).

تصویب تسریع شده یک مسیر بررسی FDA است که به منظور تسریع در مجوز داروهایی برای درمان‌هایی می‌باشد که در اثبات اثربخشی و ایمنی با چالش‌های ممنوع لجستیکی، امکان‌سنجی یا هزینه مواجه می‌شوند. ویژگی بارز تصویب تسریع شده، اتکا آن به نقاط انتهایی جانشین و اقدامات میانی

را در درمان سرطان رقم زد (۱). در آن سال FDA به صورت تسریع شده داروی مریلات ایماتینیب (Gleevec) را برای درمان بیماران مبتلا به سرطان خون مزمن میلوژنی که در بحران بلاست بودند یا به مرحله پیشرفته‌ای از بیماری رسیده بودند که دیگر بیماریشان به انترفرون پاسخ نمی‌داد، تصویب کرد. این نوع از تصویب در آن زمان به هیچ وجه معمول نبود. سه کارآزمایی که به عنوان پایه و اساس تصمیم‌گیری بودند، همه مطالعات تک بازو که میزان پاسخ سینتوزنتیک و خون‌شناسی و اقداماتی را که برای نقاط انتهایی اولیه سنتی، مانند بقای کلی (over-all survival) انجام شده بود، ارزیابی کردند (۲). دسترسی به دارو به این سرعت در توسعه یک دارو قمار بود. در صورت عدم اثرگذاری دارو یا اثبات عوارض جانبی غیرقابل قبول، بیماران و سیستم مراقبت‌های بهداشتی متحمل هزینه‌ها و عواقب زیادی می‌شدند اما احتمال عکس نیز بسیار زیاد بود. پیش‌آگهی در این مراحل بیماری وخیم بود و در غیر این صورت، بیماران مجبور می‌شوند ماه‌ها یا سال‌ها منتظر بمانند تا شواهد بیشتری درباره ایماتینیب به دست آید. تا سال ۲۰۰۳ مشخص شد که این قمار نتیجه داده است. FDA تأیید کامل را پس از مطالعات پیگیری داد که نشان می‌دادند میزان زنده ماندن پس از دو سال درمان ۹۰/۸ درصد می‌باشد (۱). این پیروزی فراتر از تصویب علمی بود، بیمارانی که قبل از تأیید کامل ایماتینیب، آن را دریافت کرده بودند، از دسترسی سریع به درمانی که استاندارد مراقبت شد، بهره‌مند شدند.

اگر موفقیت ایماتینیب به‌عنوان یک طرف تجربه با مسیر تصویب تسریع شده (AAP) باشد، انتهای دیگر آن را ممکن است در Eteplirsen یافت. FDA در سال ۲۰۱۶ این مجوز را به شرکت Sarepta Therapeutics برای ارایه این روش درمانی به‌عنوان

بررسی استاندارد با اصلاحیه‌های Kefauver-Harris در ۱۹۶۲ در قانون فدرال غذا، دارو و مواد آرایشی (FD&C) ایجاد شده است (۹). با این قانون، مسیر استاندارد FDA برای تصویب به یک توالی مرحله‌ای از کارآزمایی‌های بالینی برای تعیین مقدار مصرف بهینه و سپس، نشان دادن ایمنی و اثربخشی نیاز دارد. این استاندارد در دهه ۱۹۸۰ توسط طرفداران بیمار و سایر ذی‌نفعان به چالش کشیده شد، زمانی که افزایش مرگ و میر ناشی از اپیدمی HIV / AIDS از توسعه و تصویب درمان‌ها فراتر رفت. از نظر بسیاری از ناظران، استانداردهای FDA بسیار سفت و سخت بودند و برنامه‌های زمانی را برای تولید اپیدمی‌کننده ناکافی ایجاد می‌کردند (۱۰). این نگرانی‌ها و اعتراض‌ها باعث ایجاد تعدادی از قوانین نظارتی و قانونی شد و در سال ۱۹۹۲ به عنوان بخشی از این تغییر سیاست، FDA از مرجع نظارتی خود برای ایجاد AAP استفاده کرد. با این حال، ۲۰ سال طول کشید تا این برنامه در قانون به صورت مفصل ارایه شود. در سال ۲۰۱۲، کنگره قانون ایمنی و نوآوری FDA (FDASIA) را تصویب کرد، که نقش AAP را تقویت می‌کند در حالی که اضافه می‌نماید که نقاط پایانی جایگزین "احتمالاً منطقی" برای پیش‌بینی سود بالینی مطلوب درمان است (۱۱). این قانون همچنین این الزام را اضافه کرد که حامیان مالی این مطالعه، کارآزمایی‌های بالینی تأییدی کامل را انجام می‌دهند تا تأیید کنند که این دارو تأثیر مطلوبی بر نتیجه بالینی مورد نظر دارد (۸). بر اساس این قانون، به FDA این قدرت داده می‌شود تا تأیید داروهایی را که نمی‌توانند ایمنی و اثربخشی کافی را از طریق کارآزمایی‌های تأییدی نشان دهند، پس بگیرد اما برای تأیید اتمام کارآزمایی تأییدی یا لغو تأیید داروها در صورت عدم موفقیت در کارآزمایی‌های تأیید کننده از ایمنی یا اثربخشی دارو، اقدامات اجباری توسط FDA لازم نیست.

است که برای پیش‌بینی نتایج بالینی "احتمالاً منطقی" در نظر گرفته می‌شوند. داروهایی که دارای تصویب سریع هستند، هیچ اقدامی علیه شرکت Sarepta برای تأیید کارآیی و ایمنی آن‌ها و همچنین سایر ویژگی‌هایی که عدم اطمینان قابل توجهی دارند، به الزامات پس از بازاریابی نیاز دارند. اگرچه به طور رسمی از ویژگی‌های این مسیر نیست، بسیاری از داروهایی که از این طریق مرور می‌شوند نیز دارای شرایطی هستند که دوره بررسی را کاهش می‌دهد و تعاملات و جلسات با FDA را افزایش می‌دهد (۸). از آنجا که نقاط انتهایی جایگزین، عدم اطمینان در مورد اثربخشی و ایمنی دارو را افزایش می‌دهد، FDA شرط می‌کند که تصویب تسریع شده فقط برای درمان‌هایی اختصاص داده شود که:

- ۱- برای یک بیماری جدی، یک بیماری که همراه با تأثیر قابل توجهی بر عملکرد روزمره می‌باشد.
 - ۲- یک مزیت معنادار نسبت به درمان موجود ارایه دهد، که شامل موارد دیگر است: هیچ درمان دیگری وجود ندارد، یا سایر درمان‌ها وجود دارند، اما بخش عمده‌ای از بیماران پاسخ کافی به آن‌ها نشان نمی‌دهند.
 - ۳- اثری روی نقطه پایانی را که احتمالاً پیش‌بینی سود بالینی دارد، نشان دهد.
- اقدام با AAP می‌تواند به صلاح دید و توافق متقابل حامی مطالعه و FDA باشد. در این شرایط FDA می‌تواند تعیین کند که چه مدارکی برای تصویب تسریع شده نیاز دارد و این راهنمایی‌ها را به حامی مالی ارایه می‌دهد.
- AAP در سال ۱۹۹۲ به عنوان جایگزین انعطاف‌پذیرتر برای مسیر بررسی استاندارد تصویب دارو توسط FDA در آن زمان معرفی شد. الزامات

بازار خارج شده‌اند و ۱۹ داروی باقیمانده (۱۳،۱ درصد) بدون داشتن مدارکی به آن‌ها اجازه داده شده تا به سمت تأیید کامل بروند که به‌صورت میانگین ۹،۵ سال در بازار بوده‌اند.

بسیاری استدلال می‌کنند که با توجه به تعداد نسبتاً کمی از داروهایی که پس از کارآزمایی‌های تأییدی خارج شده‌اند، دیدگاه موفقیت AAP تقویت می‌شود. باید انتظار داشت که تا حدودی از داروهایی که تصویب تسریع شده دریافت می‌کنند، دچار شکست شوند. بنابراین، بسیاری از ذی‌نفعان معتقد هستند که تعادل تعداد داروهایی که به سمت تأیید کامل می‌روند، درمقابل داروهایی که خارج می‌شوند، شواهد بیشتری را نشان می‌دهد که AAP همان‌طور که در نظر گرفته شده کار می‌کند. نمونه‌های برجسته‌ای از داروهایی که کارآزمایی‌های تأییدی نامطلوب داشته‌اند، عبارتند از: بواسیزوماب (Bevacizumab) برای درمان سرطان پستان، ژفیتینیب (Gefitinib) برای بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول کوچک و اولاراتوماب (Olaratumab) برای بیماران مبتلا به سارکوم بافت نرم (۱۶).

با این حال، دیگران دلیل نگرانی را در همان داده‌های تبدیل تصویب می‌دانند. برخی این نگرانی را مطرح می‌کنند که استاندارد FDA برای حرکت از تصویب تسریع شده به تأیید کامل بسیار سخاوتمندانه است. به‌عنوان مثال، ائتلاف ملی سرطان پستان، استدلال می‌کند که FDA در تصمیمات خود برای تأیید کامل نیازی به شواهد قانع‌کننده‌ای از سوی بیمار ندارد (۱۷). کارآزمایی‌های تأییدی اغلب به کندی تحقق می‌یابند و حتی وقتی نتایج به دست می‌آیند، بسیاری از آن‌ها به دلیل عدم کور و تصادفی بودن، به طور نا امیدکننده‌ای مبهم هستند. در تجزیه و تحلیل چشم‌انداز بررسی ۲۵ سال تجربه با داروهای سرطانی از طریق AAP، صاحب نظران FDA مرورنتایج ۹۳

با شرحی که در قانون سال ۲۰۱۲ آمده، می‌توان هدف AAP را دسترسی سریع‌تر به درمان‌هایی دانست که مزایای قابل توجهی را به بیماران با شرایط جدی ارائه می‌دهند.

FDA تصویب تسریع شده را یک موفقیت می‌داند، دیدگاهی که بسیاری از اعضای جامعه بیمار با آن مشترک هستند (۱۴، ۱۳، ۱۲). یکی از عناصر مهم در این قضاوت، نرخ تبدیل مثبت تصویب کامل داروهایی است که در ابتدا از طریق AAP تأیید شده‌اند. از زمان معرفی مسیر تسریع شده، تقریباً سه دهه پیش، FDA بیش از ۲۵۳ مورد تصویب تسریع شده برای داروها صادر کرده است (۱۵). از این تعداد، ۱۰۶ مورد (۴۱/۹ درصد) مربوط به کاربرد داروهای Orphan و ۱۶۴ مورد (۶۴/۸ درصد) مربوط به مصرف در انکولوژی می‌باشد. همپوشانی معناداری نیز وجود داشت، ۸۰ مورد (۳۱/۶ درصد) تصویب‌ها مربوط به مصرف در انکولوژی با وضعیت Orphan بود.

در کل، ۱۲۵ دارو (۴۹،۴ درصد) از کل داروهای دریافت‌کننده تصویب تسریع شده، با زمان متوسط ۳،۲ سال، تصویب کامل را دریافت کرده‌اند. حامیان مالی، ۱۶ دارو (۶،۳ درصد) را خارج کرده‌اند. ۱۱۲ داروی باقیمانده (۴۴،۳ درصد) با میانگین ۱،۹ سال در بازار بوده‌اند.

هنگام استفاده از نرخ تبدیل به تصویب کامل به عنوان معیار "موفقیت" می‌توان از این مجموعه داده‌ها، نتیجه‌گیری متفاوتی انجام داد. اول، ممکن است مفید باشد که فقط داروهایی بررسی شوند که تقریباً پنج سال از زمان تأیید آن‌ها گذشته است، یک بازه زمانی سخاوتمندانه که طی آن می‌توان انتظار داشت کارآزمایی‌های تأییدی به پایان رسیده باشد. هنگامی که فقط به ۱۴۵ مورد تصویب AAP قبل از سال ۲۰۱۶ نگاه می‌شود، ۱۱۱ مورد (۷۶/۵ درصد) به تأیید کامل رسیده‌اند و ۱۵ مورد (۱۰/۳ درصد) از

طول تاریخ AAP، نمی‌تواند در مورد این که آیا دارو برای بیماران و سیستم بهداشتی خوب کار می‌کند، اتفاق نظر ایجاد کند. غیرمنتظره نیست که ذی‌نفعان و افراد مختلف در میان ذینفعان، دروس گوناگونی را در مورد این که AAP باید برای رفع بهتر تنش بین دسترسی زودهنگام، عدم اطمینان در مورد خطرات و منافع بیماران، هزینه‌ها و تأثیر بر نوآوری تغییر داده شود، پیدا می‌کنند.

بسیاری فکر می‌کنند AAP در اکثر موارد همان‌طور که در نظر گرفته شده کار می‌کند. کسانی که به دنبال اصلاح برنامه هستند، باید اهداف بهبود جنبه‌های AAP را بدون تضعیف مزایای آن متعادل کنند. برخی از صاحب نظران، ۱۰ تغییر سیاست بالقوه را شناسایی کرده‌اند که دارای برخی منطق‌ها به عنوان راه‌هایی برای تقویت AAP هستند (انشاءالله در مقاله آتی به آن‌ها می‌پردازیم). بعضی از آن‌ها بیشتر تئوری به نظر می‌رسند، اما همه این‌ها ممکن است به سیاست‌گذاران کمک کند تا تفکر خود را در درک مبادلات مربوط به هرگونه اصلاح سیاست، فراتر از مرزهای سنتی قرار دهند.

دکتر مجتبی سرکندی

مورد تصویب سریع برای درمان سرطان را بین سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۷ تشریح کردند. از این تعداد، فقط ۵۵ درصد کارآزمایی‌های تأییدی را با نتیجه ای که برای تأیید مزایایی که در ابتدای تصویب برای آن‌ها ارایه شده بود، به پایان رسانده‌اند.

یافته‌های مشابه از ارزیابی‌های دیگر پیشرفت از تصویب تسریع شده به تأیید کامل، به‌ویژه برای داروهای اونکولوژی تصویب شده براساس پیشرفت بدون بقا بدون شواهدی از بهبود بقای کلی پدید آمده است. تحقیقات وال استریت ژورنال در سال ۲۰۱۹ درباره تکمیل کارآزمایی‌ها نشان داد که در میان داروهای سرطانی که بین سال‌های ۲۰۱۵ و ۲۰۱۸ از طریق AAP تصویب شده بودند، ۸۸ درصد هنوز در زمان آن تحقیق، شواهدی از بهبود بقای کلی ارایه نداده‌اند. برای داروهایی که حتی قبلاً تصویب شده بودند، بین سال‌های ۲۰۱۴-۲۰۱۱، تعداد فاقد شواهد تأییدکننده تأثیر بر مرگ و میر هنوز ۴۴ درصد بود (۱۸). با این حال، بسیاری از این داروها تأیید کامل FDA را دریافت کردند، اغلب فقط بر اساس تأیید فواید PFS یا براساس فواید PFS که در کاربرد گسترده‌تر نشان داده شده است.

FDA همچنین به دلیل اجازه دادن به داروهای مورد تصویب AAP در بازار مورد انتقاد قرار گرفته است، علیرغم نتایج بعدی از کارآزمایی‌های تأییدی که هیچ تأثیری بر نتیجه بالینی اولیه ندارد. به عنوان مثال، FDA به بوسازوماب اجازه داد تا کاربرد خود را در مورد درمان گلیوبلاستوما متاستاتیک با وجود شواهد تأییدی نشان دهنده عوارض جانبی قابل توجه و عدم تأثیر بر بقای کلی، نگه دارد. در نهایت، ارزیابی داده‌ها در مورد تبدیل مصوبات تسریع شده به تأیید کامل در

منابع

در نگارش این مقاله از ۱۸ منبع استفاده شده است. علاقه‌مندان می‌توانند برای دریافت منابع با دفتر ماهنامه دارویی رازی تماس بگیرند.