

Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях

Ягудина Р.И., Чибиляев В.А.

*Кафедра организации лекарственного обеспечения с курсом фармэкономике
ММА им. И.М. Сеченова, Москва*

Для оценки эффективности медицинского вмешательства используются специальные критерии, называемые точками клинической эффективности. Различают конечные и суррогатные точки. Конечные точки являются достоверными индикаторами эффективности медицинского вмешательства. Исследования с применением конечных точек в роли критериев эффективности дают наиболее объективные результаты, однако особенности измерения конечных точек значительно усложняют проведение исследования. Суррогатные точки основаны на биомаркерах и могут быть сравнительно легко измерены, они используются в качестве замены для конечных точек. Выбор суррогатных точек является сложной задачей, т. к. адекватность замены определяет достоверность получаемых результатов. В данной статье рассматриваются основные аспекты использования конечных и суррогатных точек, а также приводятся примеры их применения в различных областях медицины.

Ключевые слова: критерии эффективности, биомаркер, конечная точка, суррогатная точка, валидация, клинические испытания.

Введение

Ситуация, наблюдаемая в мировой экономике на сегодняшний день, вынуждает к ограничению финансирования даже таких приоритетных отраслей, как здравоохранение. Одним из способов контроля медицинских расходов является анализ экономической эффективности лекарственных препаратов и технологий, осуществляемый посредством фармакоэкономических методов, наиболее часто употребляемым из которых является анализ «затраты-эффективность». Этот метод анализа, позволяющий соотносить расходы на лечение с его эффективностью, проводится на основе результатов контролируемых рандомизированных исследований. Важным этапом этих исследований является выбор специальных критериев (точек), с помощью которых оценивается эффективность медицинского вмешательства, что позволяет сделать вывод о целесообразности его применения в клинической практике. Таким образом, в правильном выборе точек клинической эффективности оказываются заинтересованными четыре стороны:

1. Специалисты в области клинических испытаний, т. к. выбор точек определяет дизайн, результаты, и, в конце концов, доверие к результатам клинических испытаний лекарственных средств и технологий;
2. Специалисты в области фармакоэкономики, т. к. фармакоэкономические исследования основаны на методах анализа, включающих использование результатов клинических испытаний;

3. Практикующие врачи, т. к. от выбора точек зависит выбор терапевтической стратегии, и, в конечном счете, качество лечения пациента;

4. Пациенты, т. к. они больше всех заинтересованы в получении максимально эффективного и экономически выгодного лечения. Однако существует ряд трудностей, с которыми приходится сталкиваться при планировании точек клинической эффективности в исследовательской работе. Адекватный выбор конечных точек подразумевает получение с их помощью объективной оценки эффективности медицинского вмешательства. Так, например, отдаленные результаты могут не подтвердить заключения об эффективности лечения, сделанного на основании анализа прямых клинических эффектов исследуемого вмешательства. Лечение препаратом, снижающим артериальное давление, не всегда приводит к уменьшению риска инсульта и преждевременной смерти (что, например, выяснилось про верапамил). Таким образом, при выборе точек клинической эффективности необходимо учитывать такие факторы, как специфика медицинского вмешательства, особенности и характер течения заболевания, значимость точки для пациента и т. д., поэтому выбор точек клинической эффективности при проведении клинических и фармакоэкономических исследований является достаточно трудоемкой задачей, которую, тем не менее, необходимо решить для получения результатов, заслуживающих доверия. Данная статья посвящена основным аспектам использования точек клинической эффективности.

Обзор литературы

1. Классификация точек клинической эффективности

Как уже говорилось выше, выбор критериев для оценки эффективности вмешательств является сложной задачей. В качестве критериев эффективности медицинского вмешательства при проведении комплексного клинико-экономического анализа могут использоваться:

1. Прямые клинические эффекты (сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства – снижение артериального давления, прирост гемоглобина и т.п.; устранение симптомов и синдромов заболевания; потеря или восстановление функций);
2. Опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.);
3. Изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие медицинского вмешательства (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);

4. Изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни – QALY)

Предпочтительным считается оценка эффективности с использованием критериев 3-й и 4-й групп, которые могут быть отнесены к конечным точкам [3]. Однако использование таких критериев, как смертность, выживаемость, продолжительность жизни требует длительного периода проведения исследования и сопряжено со значительными финансовыми затратами, поэтому при определенных условиях конечные точки могут быть заменены на суррогатные (1-я и 2-я группа). Суррогатные точки могут быть сравнительно легко измерены, поэтому их использование значительно ускоряет процесс исследования и снижает затраты на его проведение. Сравнительная характеристика видов точек клинической эффективности представлена в таб. 1 [28].

Таким образом, конечные точки являются более значимыми для пациента, поэтому их применение предпочтительно при проведении исследований. Суррогатные точки менее значимы для пациента, но более просты в измерении и позволяют ускорить исследовательский процесс, что сохраняет интерес к ним, как к возможной альтернативе конечным точкам. Рассмотрим подробнее следующие ключевые понятия: биомаркер, конечная точка, суррогатная точка.

1.1. Биологические маркеры

Биологический маркер (биомаркер) – измеряемый и поддающийся количественному определению объективный индикатор естественного и патологического биологического процесса и/или фармакологического ответа на терапевтические вмешательства на разных уровнях организменной и популяционной интеграции [4]. В качестве биомаркеров могут использоваться характеристики патологического процесса (лабораторные, иммуноферментные, биохимические показатели и др.), состояния морфологических структур (наиболее часто – медицинские изображения), распределение фенотипа специфических генов в популяции, присутствие в тканях биологических субстанций и т. п. [2]. Для биологических маркеров характерны следующие свойства:

- A. Специфичность – предпочтительно, чтобы биомаркер являлся индивидуальной характеристикой конкретного патологического процесса и не был подвержен влиянию других процессов, протекающих в организме, или каких-либо внешних факторов;
- B. Заменяемость – мониторинг исследуемого процесса, как правило, может осуществляться с помощью нескольких равнозначных биомаркеров, например утренний пик экспираторного потока и объем форсированного выдоха при облитерирующих заболеваниях легких;
- C. Практичность – наличие четкой однозначной методики измерения позволяет упростить использование биомаркеров и снизить вероятность возникновения погрешностей;
- D. Валидность – является самой важной характеристикой для биомаркеров, используемых в клинических испытаниях. Валидными называются биомаркеры, имеющие доказательство

объективного отражения исследуемого физиологического, патологического, токсикологического, клинического явления и измеренные в системе аналитического теста с качественными характеристиками. Также выделяют группу биомаркеров неуставленной валидности, доказательство которых построено на общем соглашении в медицинской и научной практике, и биомаркеров вероятной валидности, не подвергавшихся публичной оценке [4].

Необходимо отметить, что любой биологический маркер является результатом измерений, а всякий метод измерений имеет погрешность. Погрешность может быть обусловлена методом измерений, либо связана непосредственно с ошибками измерений, в том числе в связи с психофизиологическими особенностями личности исследователя. Также следует учитывать, что биомаркер есть некая количественная мера явления, но не само явление.

1.2. Конечные точки

Конечная точка – мера исхода, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства. Конечные точки обладают высокой значимостью для пациента, так как являются объективным отражением уровня здоровья человека, а также характеризуют состояние и исходы имеющегося у него патологического и естественного биологического процесса и связанных с ним функциональных и морфологических реакций и/или фармакологического ответа на врачебные вмешательства. Различают 2 уровня конечных точек: популяционный и индивидуальный [2].

- Конечные точки популяционного уровня отражают эффект медицинского вмешательства в масштабах популяции. Примеры: заболеваемость, смертность, развитие осложнений и др.
- Конечные точки индивидуального уровня используются для оценки эффективности медицинского вмешательства у конкретного пациента. Примеры: качество жизни, исход патологического процесса (разрешение, переход в подострое состояние, хронизация), класс функциональных нарушений вовлеченных в процесс органов и систем и др.

Следует сказать, что результаты исследований с использованием конечных точек популяционного уровня носят статистический характер и не отражают индивидуальных реакций, поэтому в последние годы наблюдается тенденция в сторону совместного использования точек обоих уровней для обеспечения максимальной объективности и достоверности результатов исследований.

1.3. Суррогатные точки

Суррогатная (замещающая) точка – мера исхода, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства у конкретного пациента, основанная на биологических маркерах [2]. Иначе говоря, суррогатные точки являются результатами измерений структурных и функциональных признаков биологических маркеров, используемыми как заместительные для клинически значимых точек. Использование

Вид точки	Предлагаемая суррогатная точка		Целевая клиническая точка	Конечная точка
Расшифровка	Биомаркер или клиническая точка, предназначенная для замены конечной точки		Клиническая точка, обладающая высокой значимостью для пациента, но необязательно отражающая продолжительность и качество жизни	Клиническая точка, непосредственно отражающая продолжительность и качество жизни
	Биомаркер	Клиническая точка		
Примеры	уровень ЛПНП	боль в груди	инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, абсолютная выживаемость	Количество продленных лет качественной жизни
Значимость для пациента	неочевидны для пациента	очевидны для пациента → очевидны и значимы для пациента		
Направленность	критерий, ориентированный на болезнь → критерий, ориентированный на пациента			

Таблица 1. Сравнительная характеристика точек клинической эффективности

суррогатных точек основывается на предположении о том, что изменения биологических маркеров, произошедшие в результате медицинского вмешательства, могут предопределить изменения конечных точек. Необходимым условием для этого является установление связи между суррогатными и конечными точками, для чего разрабатываются специальные руководства, подробнее о которых будет изложено далее. Основными критериями суррогатных точек являются [1]:

1. Простота выявления;
2. Частота событий выше, чем у конечных точек;
3. Наличие теоретической и эпидемиологической связи с патофизиологией заболевания;
4. Наличие связи с реальными конечными точками;
5. Параллелизм в обратном развитии с конечными точками.

Как уже отмечалось, использование суррогатных точек имеет ряд преимуществ: простота измерения, возможность сократить объем и продолжительность исследования, которые позволяют в значительной степени снизить затраты на проведение таких исследований. Однако нельзя забывать, что для получения достоверных результатов необходимо доказать связь как между самими суррогатной и конечной точками, так и между их изменением в результате медицинского вмешательства.

2. Использование суррогатных и конечных точек в фармакоэкономических исследованиях

Схематично использование точек клинической эффективности в фармакоэкономических исследованиях может быть представлено следующим образом (Рисунок 1) [29]:

В качестве источника информации для проведения фармакоэкономического анализа эффективности медицинского вмешательства чаще всего используется мета-анализ результатов контролируемых рандомизированных исследований. Если в исследованиях, выбранных для мета-анализа, в качестве критериев эффективности использовались суррогатные точки, то осуществляется валидация – доказательство существования специфической связи между суррогатными и конечными точками, а также

измеряется количественное выражение этой связи. Однако на практике медицинское вмешательство, вызывающее изменение суррогатной точки, может не оказывать эффекта на конечную точку, даже при условии установленной связи между этими точками. Можно назвать следующие наиболее характерные причины подобного несоответствия [10]:

1. Суррогатная точка основана на биомаркере, который изменяется, также как и конечная точка, под действием патологического процесса, но лежит вне механизма действия патологического процесса на конечную точку (Рисунок 2). Например, показатели уровней онко-маркеров РЭА (раковоэмбриональный антиген) и ПСА (простатоспецифический антиген) колеблются аналогично с изменением риска заболеваемости/смертности. Однако само по себе изменение уровня онко-маркеров не является звеном патологического процесса, в результате которого происходит изменение конечной точки.
2. Суррогатная точка отражает только один из нескольких путей развития патологического процесса, вызывающего изменение конечной точки, в результате чего влияние медицинского вмешательства на конечную точку может быть недо- или переоценено (Рисунок 3). Так, множественность факторов риска развития инфаркта миокарда при артериальной гипертензии обуславливает необходимость использования системы суррогатных точек для получения наиболее достоверных результатов (АД, гипертрофия левого желудочка, функциональное состояние сосудов и др.)
3. Медицинское вмешательство может обладать эффектами, независимыми от основного терапевтического эффекта, влияние которых на конечные точки зачастую не учитывается (Рисунок 4). В качестве примера можно привести исследование антиаритмических препаратов – флекаинида и энкаинида [8]. Как известно, аритмия является основным фактором риска преждевременной сердечной смерти. В ходе исследования оба препарата эффективно устранили аритмию, однако изменение конечной точки не совпало с прогнозом – абсолютная выживаемость снизилась. Позже было установлено, что противоположный эффект медицинского вмешательства на конечную точку

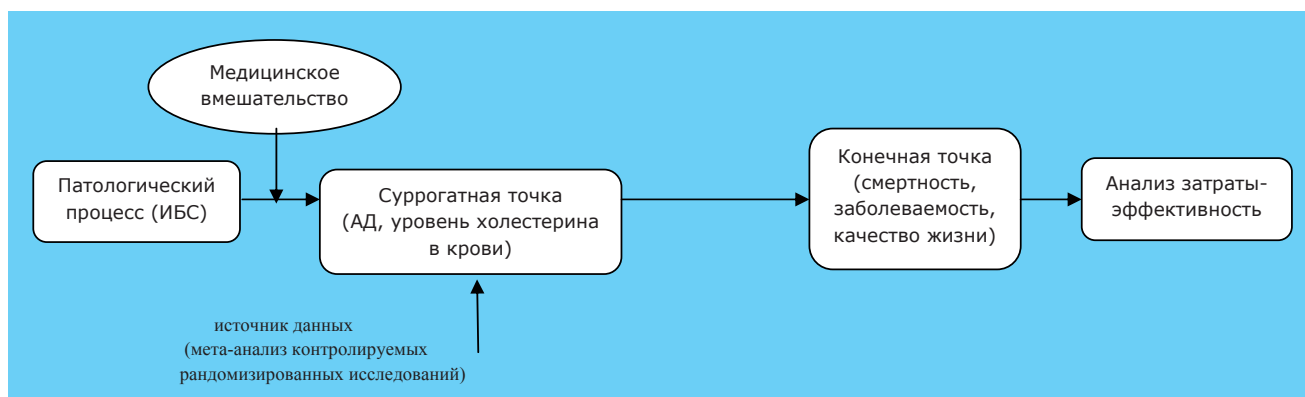


Рисунок 1. Использование точек клинической эффективности в фармакоэкономических исследованиях

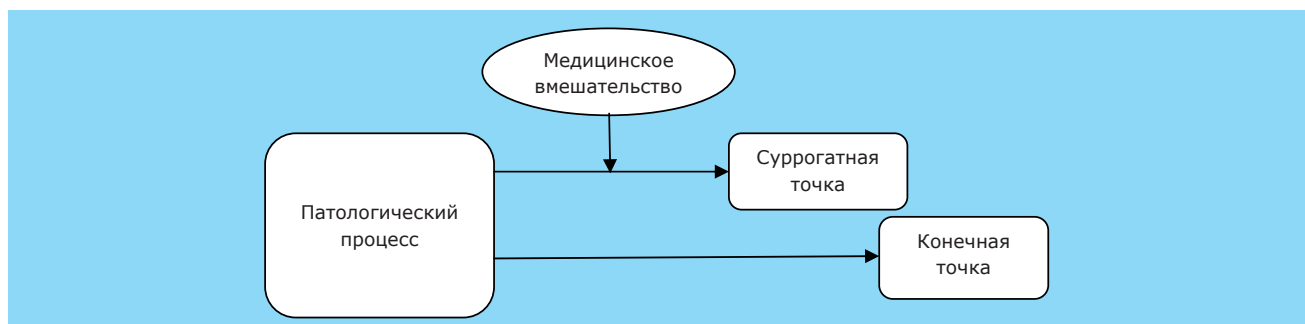


Рисунок 2. Пример нерационального выбора суррогатной точки – суррогатная точка находится вне пути воздействия патологического процесса на конечную точку

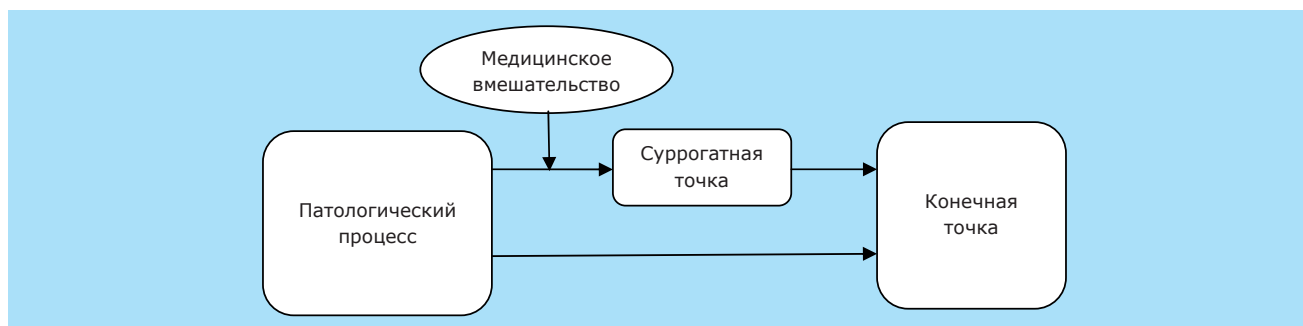


Рисунок 3. Пример нерационального выбора суррогатной точки – суррогатная точка отражает только один из нескольких механизмов патологического процесса

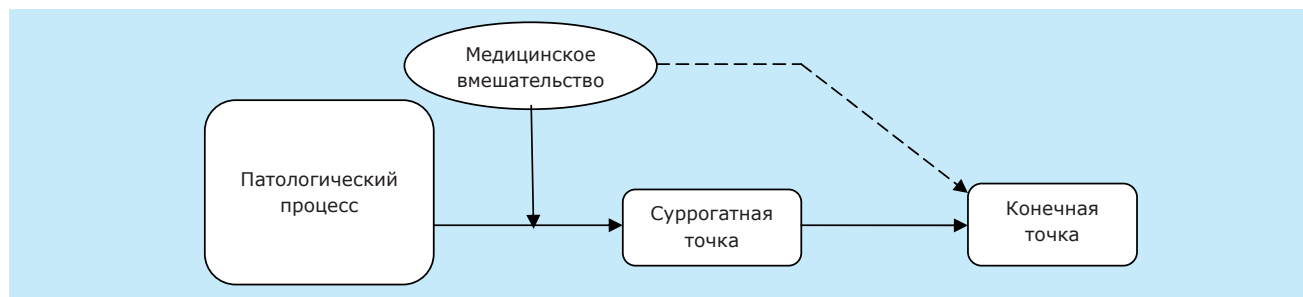


Рисунок 4. Пример нерационального выбора суррогатной точки – суррогатная точка охватывает не все эффекты медицинского вмешательства

обусловлен побочным действием препаратов, возможность которого повлиять на результаты была ошибочно оценена исследователями как незначительная.

Достоверность результатов исследований, проводимых с заменой (трансформацией) конечных точек на суррогатные, во многом зависит от качества валидации. Процесс валидации подразумевает как можно более подробное доказательство взаимосвязи не только самих конечных и суррогатных точек, но и их изменения в результате медицинского вмешательства. Кроме того, валидация включает оценку погрешностей, которые могут возникнуть при трансформации точек, а также их влияния на результаты исследования. Таким образом, валидация суррогатных точек является сложной задачей, от решения которой зависит объективность полученных результатов. Существуют различные подходы к осуществлению валидации, один из которых описан далее.

2.1. Система оценки OMERACT

Подробная методика валидации суррогатных точек была разработана английской научной группой, входящей в международную исследовательскую организацию OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) [29]. Цель работы заключалась в создании схемы, позволяющей классифицировать суррогатные точки по силе доказательства их связи с конечными точками. Данная система представляет собой методику определения степени «доказательности» суррогатных точек, которая заключается

в оценке суррогатной точки по определенным критериям, объединенным в 4 блока, после чего ей присваивается один из пяти валидационных уровней в зависимости от количества набранных баллов. Кратко методика OMERACT scoring представлена в таб. 2.

Итоговое количество баллов, колеблющееся от 0 до 15, которое было набрано по результатам оценки, используется для определения уровня доказательства связи между конечной и суррогатной точками (от самого сильного – уровень 1, до самого слабого – уровень 5). Авторы данной методики предлагают считать возможным замену конечных точек только на суррогатные точки уровней 1 и 2 (набравшие 10 и более баллов). Таким образом, использование оценочной шкалы OMERACT, благодаря четким и однозначным критериям, позволяет формализовать подход к валидации суррогатных точек, повышая тем самым их качество.

3. Применение точек клинической эффективности в различных областях медицины

Как уже говорилось, от выбора критериев эффективности зависит объективность оценки медицинского вмешательства. На выбор точек клинической эффективности помимо прочих факторов значительное влияние оказывают специфические особенности патологического процесса, являющегося объектом терапии. Рассмотрим примеры выбора точек при проведении исследований в различных областях медицины.

Блок	Расшифровка	Баллы
Цель исследования	Истинная конечная точка, которая была заменена на суррогатную в ходе исследования	0 – 5
Дизайн исследования	Достоверность доказательства связи между конечной и суррогатной точками	0 – 5
Статистическая обоснованность	Выраженность связи между конечной и суррогатной точками и ее статистическое значение	0 – 5
Штрафы	Недостаток доказательств или наличие их опровержения (биологическое и эпидемиологическое)	-1 – -3

Таблица 2. Шкала оценки суррогатных точек по методике OMERACT

3.1. Кардиология

3.1.1. Аритмия

Использование желудочковой экстрасистолии в качестве суррогатной точки для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности является классическим примером неадекватной трансформации суррогатной точки. Как известно, аритмия почти в 4 раза увеличивает риск внезапной сердечной смерти. Этот факт послужил основанием для гипотезы о том, что устранение аритмии приведет к снижению смертности. Препараты флекаидин и энкаидин, обладающие доказанным антиаритмическим действием, были одобрены FDA (Food and Drug Administration, США) для использования пациентами с тяжелыми формами аритмий, угрожающими жизни. Ежегодно 200 тысяч пациентов принимали эти лекарственные средства, несмотря на отсутствие исследований, доказывавших связь между ослаблением аритмии и снижением смертности. Позже были проведены исследования CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [8], целью которых была оценка влияния вышеупомянутых препаратов на выживаемость пациентов, уже перенесших инфаркт миокарда и страдающих от аритмии. Первые результаты поразили исследователей: смертность в группе, получавшей лекарство, более чем в 3 раза превысила смертность в группе, получавшей плацебо; исследования были остановлены.

Рассмотрим еще один пример, демонстрирующий отсутствие связи между суррогатными и конечными точками. Хинидин используется для стабилизации синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. Результаты мета-анализа 6 рандомизированных исследований подтвердили способность хинидина нормализовать синусовый ритм (у 50% пациентов, получавших препарат, против 25% у пациентов, не получавших лечения), тем не менее, общая смертность выросла с 0,8% до 2,5% [5].

3.1.2. Сердечный выброс, ударный объем, стресс-тест

Характерными симптомами ХСН являются снижение сердечного выброса, одышка, ортопноэ, плохая переносимость физических нагрузок. Ежегодная смертность среди пациентов, страдающих ХСН, составляет от 20 до 40%. Для оценки эффективности лекарственных препаратов, применяемых при ХСН, в качестве суррогатных точек используют сердечный выброс и ударный объем, дополнительный контроль осуществляется с помощью стресс-теста, который является промежуточной точкой.

Одним из первых препаратов, использовавшихся для терапии ХСН, является милринон, способность которого увеличивать сердечный выброс и улучшать результаты стресс-теста была установлена в ходе клинических испытаний. Милринон, также как и дигоксин, является ионотропным агентом, стимулирующим силу сердечных сокращений. Так как у FDA имелись основания считать, что подобные лекарственные средства могут оказывать обратное действие, были проведены двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования [20], целью которых была оценка влияния лечения милриноном на смертность. Полученные результаты оправдали опасения FDA: смертность в группе, получающей препарат, превысила смертность в группе, получающей плацебо.

Еще один препарат, используемый при ХСН – флосеквинан – относится к группе вазодилататоров и уменьшает пост-нагрузку. Данный препарат одобрен FDA, так как при его применении наблюдалось улучшение результатов стресс-теста у пациентов, которые по каким-либо причинам не переносили другие терапевтические схемы, например, диуретики и и-АПФ. Однако результаты проспективных исследований применения флосеквинана продемонстрировали увеличение смертности, что потребовало изъять препарат с рынка [21].

Несмотря на то, что величина сердечного выброса и ударного объема, а также результат стресс-теста являются объективными характеристиками состояния пациента с ХСН, их использование в

качестве суррогатных точек ограничено, так как положительные изменения соответствующих биомаркеров, индуцированные медицинским вмешательством, не позволяют с достаточной вероятностью предполагать снижение общей смертности. Тем не менее, перечисленные показатели являются клинически-значимыми, поэтому их улучшение может служить основанием для благоприятного прогноза [11].

3.1.3. Уровень холестерина

Считается, что повышенный уровень общего холестерина, его фракций и триглицеридов в крови является одним из самых сильных факторов риска внезапной сердечной смерти, однако в научных кругах до сих пор не остывают споры о связи снижения уровня липидов в крови и уменьшения общей смертности. Некоторую ясность в этот вопрос внесли результаты мета-анализа, проведенного американским ученым Дж. Гордоном [15]. В мета-анализ были включены 50 рандомизированных контролируемых исследований различных медицинских вмешательств, направленных на снижение уровня холестерина, таких как диета, гормоны, фибраты, секвестранты желчных кислот, статины. Среднее снижение уровня холестерина, обусловленное эффектом медицинского вмешательства, составило 10%, тогда как смертность в результате сердечных событий снизилась на 9%. Но несмотря на это, эффект данной группы медицинских вмешательств на общую смертность оказался противоположным, так как смертность, не связанная с сердечными событиями, выросла на 24%, в результате чего общая смертность увеличилась на 1%. Таким образом отрицательное влияние медицинских вмешательств на общую смертность нивелировало их положительное действие на смертность в результате сердечных событий.

Первым препаратом, снижающим уровень холестерина, и использование которого доказано уменьшало общую смертность, стал симвастатин. В ходе исследования у пациентов, страдающих от стенокардии или перенесших инфаркт, при приеме симвастатина наблюдалось снижение уровня холестерина на 25%, при этом по результатам исследования общая смертность снизилась на 30%. Несмотря на то, что в случае симвастатина снижение уровня холестерина индуцировало снижение общей смертности, способность снижать холестерин не является достаточным доказательством эффективности медицинского вмешательства. Без использования общей смертности в качестве конечной точки эффективность таких групп препаратов, как гормоны и фибраты, оказывающих выраженное гиполипидемическое действие, была бы оценена неадекватно [25].

3.1.4. Артериальное давление

Артериальная гипертензия (АГ) является еще одним сильным фактором риска внезапной сердечной смерти. Установлено, что снижение АД на 1 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение риска сердечного приступа на 10%, а также уменьшение смертности в результате сердечных событий на 5%. По результатам одного из первых подробных исследований антигипертензивной терапии, проведенного в 1979 г. [9], использование ступенчатой схемы лечения, начинавшейся с приема диуретиков, позволило снизить общую смертность в исследуемой группе пациентов со средней степенью АГ на 17%. Результаты ряда других исследований также демонстрировали эффективность методики, заключающейся в снижении АД за счет применения малых доз диуретиков, что подтверждалось увеличением выживаемости и снижением риска инфаркта миокарда [23].

Необходимо заметить, что во многих странах для того, чтобы лекарственное средство было одобрено к использованию, достаточно доказательства его эффективности в отношении суррогатных точек. Так, в США в 80-х годах прошлого века более половины пациентов с АГ стали использовать препараты 2 новых классов: и-АПФ и блокаторов кальциевых каналов (БКК), т. к. те эффективно снижали АД и обладали менее выраженными побочными

эффектами по сравнению с препаратами, традиционно применяемыми для лечения АГ – диуретиками и бета-адреноблокаторами. Парадокс состоит в том, что использование вышеупомянутых препаратов в 30 раз дороже традиционной терапии, однако какие-либо доказательства влияния терапевтических схем с использованием БКК и и-АПФ на снижение смертности в результате сердечных событий отсутствуют. Некоторое время назад были проведены рандомизированные исследования эффективности БКК, результаты которых использовались в мета-анализе [14,24]. Было установлено, что нежелательные эффекты, присущие данной группе препаратов, негативно влияют на их эффективность, что выразилось в увеличении риска развития инфаркта миокарда. Использование антигипертензивных препаратов, не обладающих доказанной эффективностью в отношении конечных точек, могло увеличить ежегодные затраты США на лечение АГ на 2,5 миллиарда долларов.

Таким образом, снижение АД может быть использовано в качестве надежной суррогатной точки при оценке эффективности схем лечения АГ, основанных на применении диуретиков. Тем не менее, при оценке новых антигипертензивных препаратов, механизм действия которых изучен не полностью, применение АД в качестве суррогатной точки не гарантирует объективности конечных результатов, как это было показано на примере БКК [11].

3.2. Онкология

Целью исследований различных методик превентивной терапии раковых заболеваний является поиск наиболее эффективных способов снижения заболеваемости раком среди пациентов, находящихся в группах риска. Одним из примеров подобных исследований является исследование эффективности применения финастерида для химиопрофилактики при раке простаты. Если принять за конечную точку снижение общей смертности, то объем исследования, необходимый для наблюдения эффекта медицинского вмешательства, должен составить более 50 тысяч пациентов. Для уменьшения числа участников в качестве суррогатной точки в исследованиях использовался результат биопсии, подтверждающий рак простаты. Биопсия делалась через 7 лет после начала исследования или раньше в случае прогрессирования заболевания. Необходимо заметить, что финастерид вызывает уменьшение объема и изменение структуры простаты, в результате чего увеличивается вероятность ложноположительных результатов биопсии. Согласно результатам исследований финастерид снижал частоту негативных результатов биопсии, при этом его действие на суррогатную точку не повлияло каким-либо образом на конечную точку, т.е. смертность не изменилась. Тем не менее, финастерид продолжает активно применяться для превентивной терапии рака простаты, несмотря на то, что его единственными подтвержденными эффектами являются снижение либидо и развитие импотенции [13].

В оценке эффективности медицинских вмешательств, направленных на лечение раковых заболеваний, особенно рака груди и прямой кишки, основной суррогатной точкой принято считать уменьшение размеров опухоли или, другими словами, опухолевый ответ. Выделяют 3 уровня выраженности опухолевого ответа: полный опухолевый ответ (полное отсутствие опухоли на МРТ), частичный опухолевый ответ (уменьшение размера опухоли на 50% и более) и отсутствие опухолевого ответа. Несмотря на то, что размер опухоли является объективной характеристикой патологического процесса, использование опухолевого ответа в качестве суррогатной точки не всегда ведет к получению достоверных результатов. Например, результаты исследований комбинированного приема фторурацила-5 и лейковорина продемонстрировали значительное повышение частоты полного и частичного опухолевого ответа в группе, получающей комбинацию препаратов, по сравнению с группой, получавшей один фторурацил-5, однако смертность в обеих группах осталась одинаковой [19].

3.3. Психиатрия.

Выбор конечных точек для объективной оценки эффективности медицинских вмешательств в психиатрии особенно затруднителен. Зачастую для того, чтобы индуцировать изменения в состоянии пациента требуется проведение терапии более 2 недель. Другой проблемой является то, что в основе оценочных шкал, используемых в исследованиях, лежат психометрические принципы вместо патофизиологических, в результате чего снижается объективность оценки. Решение этих и других проблем было возложено на суррогатные точки, однако даже сегодня количество биомаркеров, используемых в исследованиях, которые могли бы служить объективной характеристикой патологического процесса, крайне мало [26].

Характерными симптомами аффективного расстройства являются депрессии, мании, резкая смена настроения, в тяжелых случаях возможно развитие маниакально-депрессивного синдрома. Биомаркеры, являющиеся четкими и однозначными характеристиками аффективного расстройства, отсутствуют, поэтому в качестве суррогатных точек для оценки эффективности антидепрессантов используются показатели, не являющиеся прямыми индикаторами патологического процесса: изменение уровня кортиколиберина, характеристики *rapid-eye-movement* фазы сна (REM-фаза), а также активация лимбической системы, диагностируемая с помощью МРТ. Большинство депрессивных состояний сопровождается повышенным образованием кортиколиберина, поэтому снижение уровня кортиколиберина может свидетельствовать об эффективности антидепрессивного действия исследуемого препарата. Другим фактором риска развития депрессии являются изменения в REM-фазе сна: происходит уменьшение интервалов между REM-фазами, а также учащение движений глазного яблока во время REM-сна. Результаты ряда исследований доказали, что применение препаратов, нормализующих REM-сон (стимуляторы серотонинергической и норадренергической систем), позволяет уменьшить симптоматические проявления аффективного расстройства, тем самым подтверждая наличие связи между суррогатной и конечной точками [27].

Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что не существует «золотого стандарта» точек клинической эффективности [2]. Условно за абсолютный показатель эффективности медицинского вмешательства принимается увеличение выживаемости среди пациентов, однако и его нельзя считать универсальным. Так, зачастую более адекватным подтверждением эффективности медицинского вмешательства служит увеличение продолженных лет качественной жизни (QALY), так как такой метод оценки может более соответствовать целям проводимой терапии. Таким образом, выбор конечных и суррогатных точек для конкретного исследования требует индивидуального подхода и зависит от множества факторов: особенности патологического процесса, цели и задачи проводимой терапии, специфика исследуемого вмешательства и др. Также следует помнить, что от выбора точек во многом зависит дизайн исследования и достоверность ожидаемых результатов. Получение максимально объективных результатов достигается использованием системы из достаточного числа конечных и суррогатных точек, которая позволит провести комплексную оценку всех эффектов вмешательства. При использовании одних суррогатных точек следует отдавать предпочтение валидным биомаркерам, большое внимание должно уделяться установлению связи между суррогатной точкой и конечной точкой, для замены которой она используется, а также количественному выражению этой связи. Наиболее надежным подтверждением наличия связи между суррогатной и конечной точками считается мета-анализ множественных рандомизированных исследований. Тем не менее, выбор суррогатных точек при планировании исследования до сих пор является сложной задачей, для решения которой все еще не разработано идеального алгоритма.

Литература

1. Шляхто Е. В., Конради А. О. Особенности клинических исследований в кардиологии// «Повышение качества клинических исследований лекарственных средств» – 20 марта 2006, Санкт-Петербург.
2. Яблучанский Н. И. Конечные несуррогатные и суррогатные точки в испытаниях лекарственных средств// «Клинические испытания лекарственных средств в Украине» – 3 ноября 2006, Киев.
3. Ягудина Р. И., Юсупова С. Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие// Москва, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003 – 64 с.
4. Biomarkers Definitions Working Group, Biomarkers and Surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework// Clinical Pharmacology & Therapeutics 2001; 69, 89–95
5. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials// Circulation. 1990; 82:1106-16.
6. Downing G.J. Biomarkers and surrogate endpoints: clinical research and applications// Amsterdam: Elsevier Scientific; 2000; 1-7.
7. Dumont GJ, de Visser SJ, Cohen AF, van Gerven JM. Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects// Br J Clin Pharmacol. 2005;59:495-510.
8. Echt S, Liebson PR, Mitchell LB, Peters R, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial// N Engl J Med. 1991; 324:781-8.
9. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242:2562-71.
10. Fleming T.R. Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process// Health Affairs, 24, no. 1, 2005; 67-78.
11. Fleming T.R., DeMets D.L., Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled?// Annals of Internal Medicine 125, 1996; 7:605–613.
12. Fleming TR. Evaluating therapeutic interventions: some issues and experiences (with discussion and rejoinder)// Statistical Science. 1992; 7:428-56.
13. Fleming TR. Surrogate markers in AIDS and cancer trials// Stat Med. 1994; 13:1423-35.
14. Furberg CD, Berglund G, Manolio TA, Psaty BM. Overtreatment and undertreatment of hypertension// J Intern Med. 1994; 235:387-97.
15. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM, ed. Contemporary Issues in Cholesterol Lowering: Clinical and Population Aspects. New York: Marcel Dekker; 1994.
16. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction// Arch Intern Med. 1989; 149:2694-8.
17. Herson J. The use of surrogate endpoints in clinical trials// Stat Med. 1989; 8:403-4.
18. Mitchell A. Transforming Surrogate Outcomes: An Australian review//6th annual meeting HTAI, 21-24 June 2009, Singapore.
19. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project// J Clin Oncol. 1992; 10:896-903.
20. Packer M, Carver JR, Rodehoffer R, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group// N Engl J Med. 1991; 325:1468-75.
21. Packer M, Rouleau J, Swedberg K, Pitt B, Fisher L, Klepper M, et al. Effect of Flosequinan on survival in chronic heart failure: preliminary results of the PROFILE study [Abstract]// Circulation. 1993; 88(Suppl 1):I-301.
22. Preliminary Report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med. 1989; 321:406-12.
23. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265:3255-64.
24. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Lemaitre R, Smith NL, et al. The risk of incident myocardial infarction associated with anti-hypertensive drug therapies [Abstract]// Circulation. 1996; 91:925.
25. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)// Lancet. 1994; 344:1383-9.
26. Staner L, Clinical Research: Surrogate Outcomes in Neurology, Psychiatry and Psychopharmacology// Dialogues in Clinical Neuroscience, 2006;8:345-352.
27. Staner L, Luthringer R, Le Bon O. Sleep disturbances in affective disorders. In: Pandi-Perumal SR, Monti JM, eds//Clinical Pharmacology of Sleep, Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2006:101-124.
28. Report from the Surrogate to the Final Outcome Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: a framework for evaluating proposed surrogate measures and their use to the submissions to PBAC, 24 Dec 2009.
29. Taylor R. The Use of Surrogate outcomes in Model-based Cost-effectiveness Analyses// 6th annual meeting HTAI, 21-24 June 2009, Singapore.

CLINICAL AND SURROGATE ENDPOINTS APPLICATION IN PHARMACOECONOMIC RESEARCHES

Yagudina R.I., Chibulyaev V.A.

Moscow Medical Academy¹, Moscow, Russia

Treatment effect estimation in clinical trials is based on using special efficacy criteria, named endpoints. There are 2 groups of endpoints: clinical endpoints and surrogate endpoints. Clinical endpoint is a characteristic or variable that reflects how patient feels, functions or survives. Trials, where clinical endpoints are used as efficacy criteria, provide the most objective results. However there are some complexities, related to features of clinical endpoints, which determine certain disadvantages for investigating procedure. Surrogate endpoint can be defined as a biomarker that is intended to substitute for a clinical endpoint. A surrogate endpoint is expected to predict treatment effect on clinical endpoint, based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic or other scientific evidence. Confidence in obtained results depends on adequacy of the represented substitute, thus great attention is given to the problem of choosing appropriate surrogate endpoints. This article overviews the main aspects of applying clinical endpoints and surrogate endpoints for assessment of treatment effect. It also includes examples, demonstrating usage of endpoints in different therapeutic areas.

Keywords: efficacy criteria, biomarker, clinical endpoint, surrogate endpoint, validation, clinical trial.