

29 november 2007, Kiev, Ukraine
GCP seminar, in Russian

Nonsurrogate and surrogate end point in clinical trials

Yabluchanskyi M.
(Iabluchanskyi Mykola)
Kharkiv National VN Karazin' University

29 ноября 2007, Киев, Украина

GCP семинар (Good Clinical Practice - Надлежащая Клиническая Практика)

Конечные несуррогатные и суррогатные точки В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ

Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Основные термины

- Клинические испытания
- Конечные точки
 - Уровень
 - Популяционные
 - Индивидуальные
 - Тип
 - Основные (клинические, несуррогатные)
 - Замещающие (суррогатные)
 - Система (несуррогатных и суррогатных) конечных точек
- Конечные суррогатные точки в клинических испытаниях антибактериальных лекарственных средств

Клинические испытания

сдвиг с популяционного на индивидуальный уровень

Предварительно спланированные исследования безопасности, эффективности и/или оптимальных доз назначения (если возможно) одного и более диагностических, терапевтических или профилактических лекарственных средств, оборудования и технологий, отобранных в соответствии с заранее установленными критериями приемлемости

Важные замечания

Клинические испытания до последнего времени носили популяционно-ориентированный характер

Клинические испытания сегодня все более ориентируются на результаты у конкретного пациента

Конечные точки

ищите различия между популяционными и индивидуальными

- Конечная точка - мера исхода, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства
- Примеры:
 - Популяционные: *выживаемость, смертность, частота осложнений,*
 - Индивидуальные: *улучшение качества и увеличение продолжительности жизни, облегчение клинических симптомов и синдромов (разрешение патологического процесса, восстановление нарушенных структур и функций), выздоровление, смерть, др.*

Конечные точки основные (несуррогатные) и замещающие (суррогатные)

- несуррогатная –основанная на клинических маркерах (синдромах, отражающих уровень здоровья , состояние и исходы естественного патологического биологического процесса и связанных с ним реакций на врачебные вмешательства)
- Суррогатная –основанная на биологических маркерах (измеряемых объективных биологических индикаторах исследуемого процесса и/или фармакологического ответа на врачебные вмешательства)

Примеры

- несуррогатные : *качество жизни, исход патологического процесса, осложнения, класс функциональных нарушений вовлеченных в процесс органов и систем, осложнения, исход (для выздоровления, жизни), др.*
- суррогатных: *результаты измерений структурных и функциональных признаков биологических маркеров, используемых как заместительные для клинически значимых точек, являющихся мерой самочувствия, функционирования и выживаемости пациента.*

Валидность конечных суррогатных точек

- **Валидные** – имеющие доказательства объективного отражения исследуемого физиологического, патологического, токсикологического, фармакологического или клинического явления и измеренные в системе аналитического теста с качественными характеристиками
- **Неустановленной валидности** - построенные на общем соглашении в медицинском или научном сообществе
- **Вероятной валидности** - не достигающие статуса неустановленной валидности в силу того, что определяющие их значение данные представлены одной какой-либо компанией и не подвергались публичной оценке

Woodcock J. Presentation regarding the FDA Document entitled, Draft Guidance for Industry: Pharamcogenomic Data Submission. 13 November 2003. в нашей редакции

Быть осторожными с конечными суррогатными точками

- Суррогатные точки являются в результате измерений
- Всякий метод измерений имеет погрешности
 - погрешность измерений
 - погрешность вычислений
 - погрешность аппроксимации (приближения)
- Суррогатные конечные точки есть некоторая количественная мера оцениваемого явления, но не само явление

Три основных критерия суррогатных конечных точек

(в соответствии с предложением AstraZeneca для ингаляционных лекарственных средств)

- это должны быть клинические измерения;
- Эти клинические измерения должны статистически соотноситься с клиническими исходами
- Эти клинические измерения должны отражать причинные механизмы клинических исходов в соответствии с современными знаниями

Edsbacker S. Pharmacodynamic testing for orally inhaled drugs: corticosteroids. Submitted to FDA on 24 April 2000.

Accessed 29 April 2004. в нашей редакции

Конечные точки

в оценке результатов клинических влияний

- **Трехбалльная качественная шкала:**
 - **Отрицательный** результат клинического влияния
 - **Отсутствие** клинического влияния
 - **Положительный** результат клинического влияния
- Допускается детализация, например, для отрицательного – осложнения, с их градацией, и смерть

Суррогатные конечные точки в оценке патологических состояний

- **Активность и направление развития патологического состояния** – уровень значений, скорость и направление изменений специфических суррогатных точек (активность ферментов, содержание биологических активных маркеров, значения показателей специфических функций, изменение размеров, формы, и других свойств патологических изменений, регистрируемых методами визуализации, др.)
- **Особенности структурных изменений вовлеченных в патологический процесс органов и систем** – специфические биомаркеры функциональных и морфологических нарушений (дыхательной, сердечной, мозговой, почечной, и т.д. недостаточности)

Две ипостаси суррогатных конечных точек

- Собственно **суррогатная** конечная точка (уровень натрийуретического пептида крови, содержание С-реактивного протеина)
- Детерминанта **несуррогатной** конечной точки (уровень натрийуретического пептида крови как один из критериев функционального класса сердечной недостаточности, содержание С-реактивного протеина как мера активности воспалительного процесса)

Золотой стандарт конечных точек

- Принято золотым стандартом считать выживаемость пациентов. При этом выделяют плюсы и минусы стандарта
 - Плюсы - золотой стандарт конечной точки в больших клинических исследованиях
 - Минусы - требуются годы, в большинстве случаев декады лет, пока не будет установлено, кто выжил, и кто умер
- Замечание – важна не выживаемость, но качественная выживаемость в смысле долгой качественной жизни

«Золотого стандарта» оценки клинического исхода нет; для качественных результатов оценки вмешательств при клинических испытаниях необходимо формировать систему несуррогатных и суррогатных показателей, определяющих качественную выживаемость пациента на индивидуальном уровне

И все же суррогатные конечные точки

- 1991 Эпидемия СПИД, 1-й суррогатный маркер исходов – количество CD4 лейкоцитов (благодаря маркеру внедрен для лечения ВИЧ диданозин)
- 1992 Ускоренно введенное правило вывода на рынок новых лекарств или биологически активных средств на основе адекватных и хорошо контролируемых исследований, подтверждающих, что последние влияют на конечные суррогатные точки- FDA's Accelerated Approval Rule с критериями:
- 1996 Отчет FDA «Обновление регуляции лекарственных средств против рака» (FDA report, Reinventing the Regulation of Cancer Drugs) - ускоренное внедрение лечения рака по верифицированным данным об уменьшении опухоли
- 1997 Акт модернизации FDA (FDA Modernization Act (FDAMA)) - по влиянию продуктов на клинические конечные точки и суррогатные конечные точки возможно предсказывать клиническую пользу
- 1997 Консультативный комитет FDA – лекарства против СПИД (FDA Advisory Committee – AIDS Drugs) - внедрен вторичный суррогатный маркер РНК ВИЧ для ускорения клинических испытаний новых методов лечения ВИЧ
- 1998 Руководство FDA по быстрому методу (FDA Guidance on Fast Track) - правила по внедрению лекарств для лечения серьезных или жизнеопасных заболеваний, не имеющих достаточных методов
- 1998 Внедрение новых методов лечения рака для выводимых на рынок лекарственных препаратов

*По Surrogate Markers Vs. Biological Markers: Different Roles in Drug Approval
Raymond A. Huml, MS, DVM, RAC, Robert P. Ryan, PhD, and Deborah Zarcone, RAC June 2004: Cancer*

Система несуррогатных и суррогатных конечных точек, почему?

- Человек неделим в физическом, психическом, социальном
- Человек неделим в здоровье и болезни
- Человек неделим в пато- и саногенетическом
- Основа неделимости – целостность человеческого организма
- Проблемы большинства болезней в нарушениях этой целостности

Следствие – необходимость формирования системы несуррогатных и суррогатных конечных точек, отражающих эту целостность

Непротиворечивая система (несуррогатных и суррогатных) конечных точек

- **Необходимость:** выбранное множество точек должно обеспечивать системную оценку общего состояния здоровья пациента, включая качество жизни, особенности регуляторных систем и метаболических путей, патологического процесса и структурных (функциональных и морфологических изменений) вовлеченных в него органов и систем
- **Достаточность:** выбранное множество точек не должно быть избыточным, т.е. переопределять оценку состояния здоровья пациента
- **Минимизация финансовых потерь:** из двух эквивалентных по достижимому результату оценки приоритет отдается конечной точке, измерение которой связано с меньшими финансовыми потерями

Требования к конечным точкам и их системам

■ Решение задач

- Доказательство безопасности (установление возможного вреда) потенциального лекарственного средства
- Подтверждение эффективности (медицинской пользы) потенциального лекарственного средства

■ Свойства

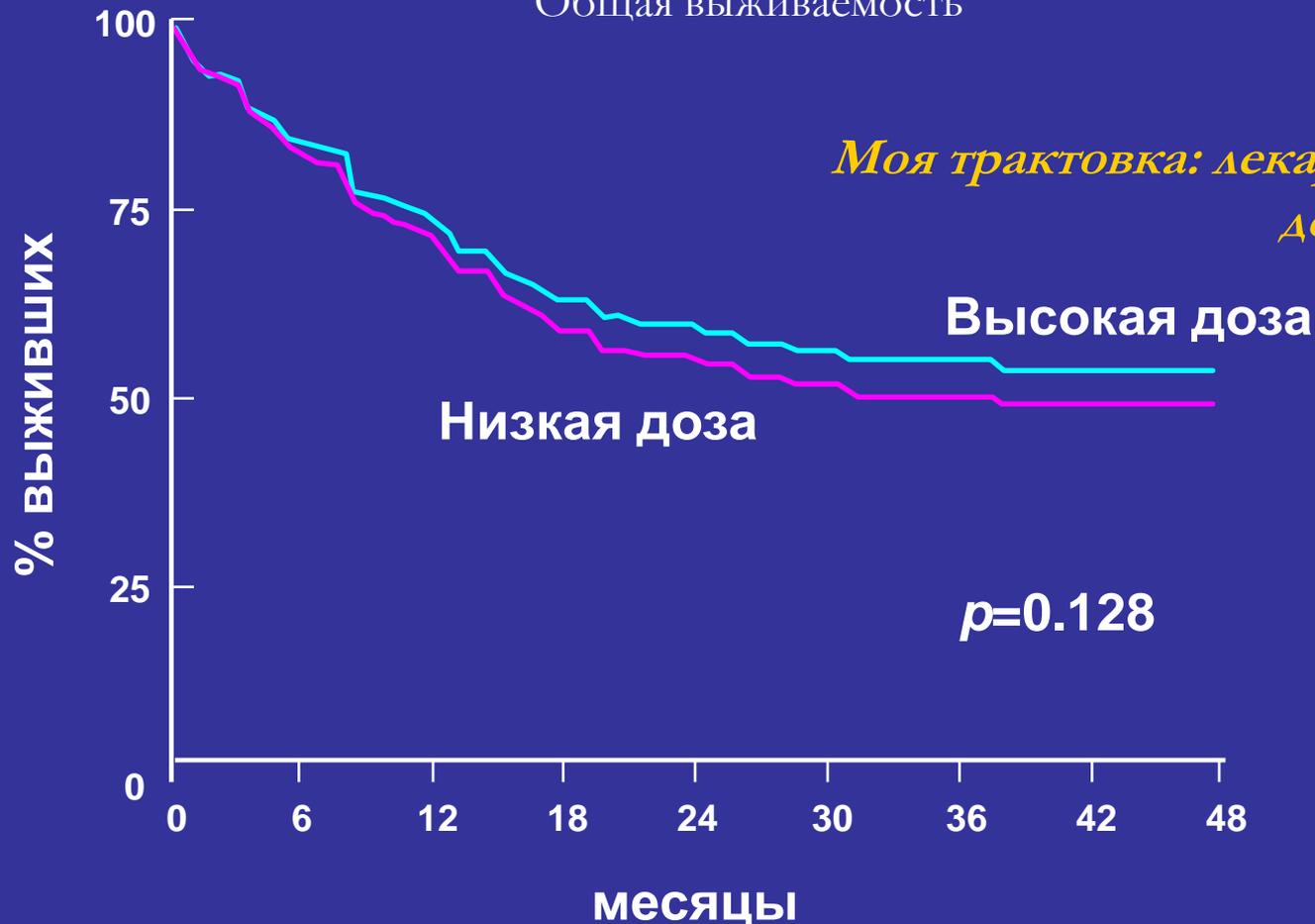
- Измеряемость, **воспроизводимость измерений** – четкое выполнение протокола
- Чувствительность, специфичность
- Установление дозозависимых эффектов
- Простота определения

■ Системность

- Полнота
- Непересекаемость
- Финансовая обоснованность

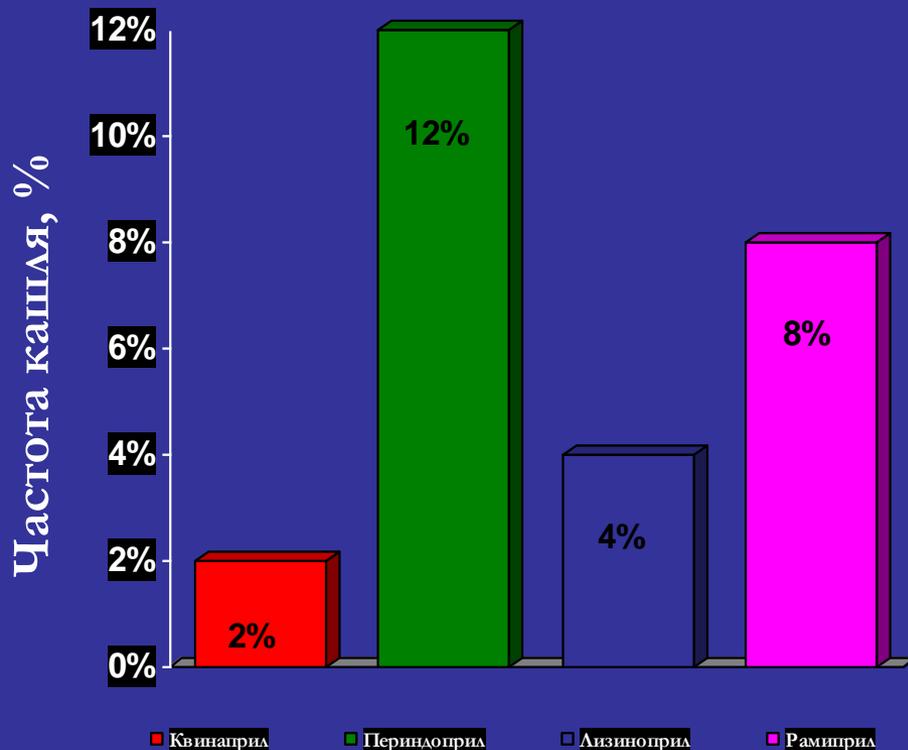
Несуррогатные конечные точки *проблема интерпретации существует везде*

ATLAS - *Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival*
Общая выживаемость



Суррогатные конечные точки

проблема интерпретации существует везде



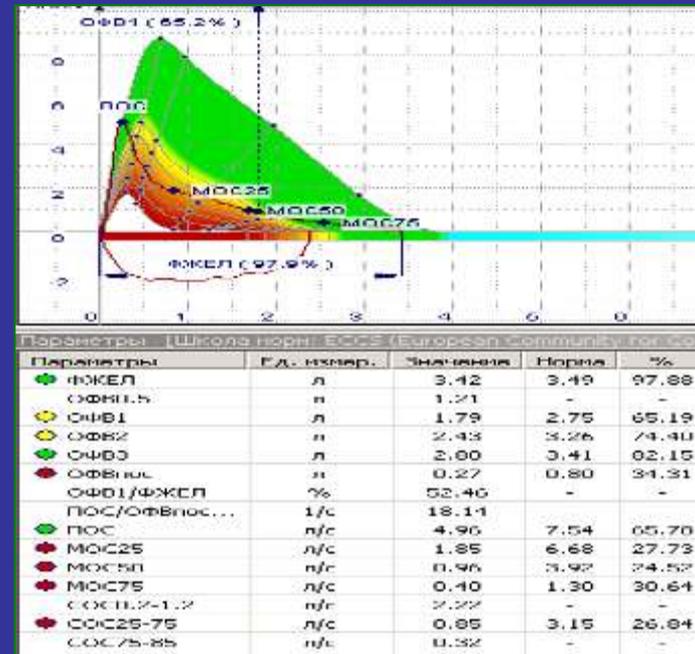
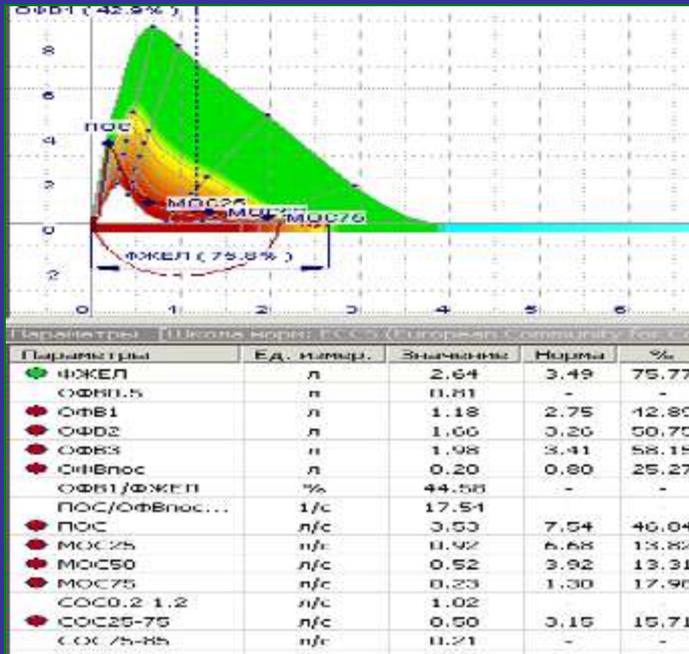
Ингибиторы АПФ и кашель:

- *Роль его количества случая – индивидуальных реакций пациента*

Суррогатные конечные точки

проблема интерпретации существует везде

Вы доверяете чужим измерениям?

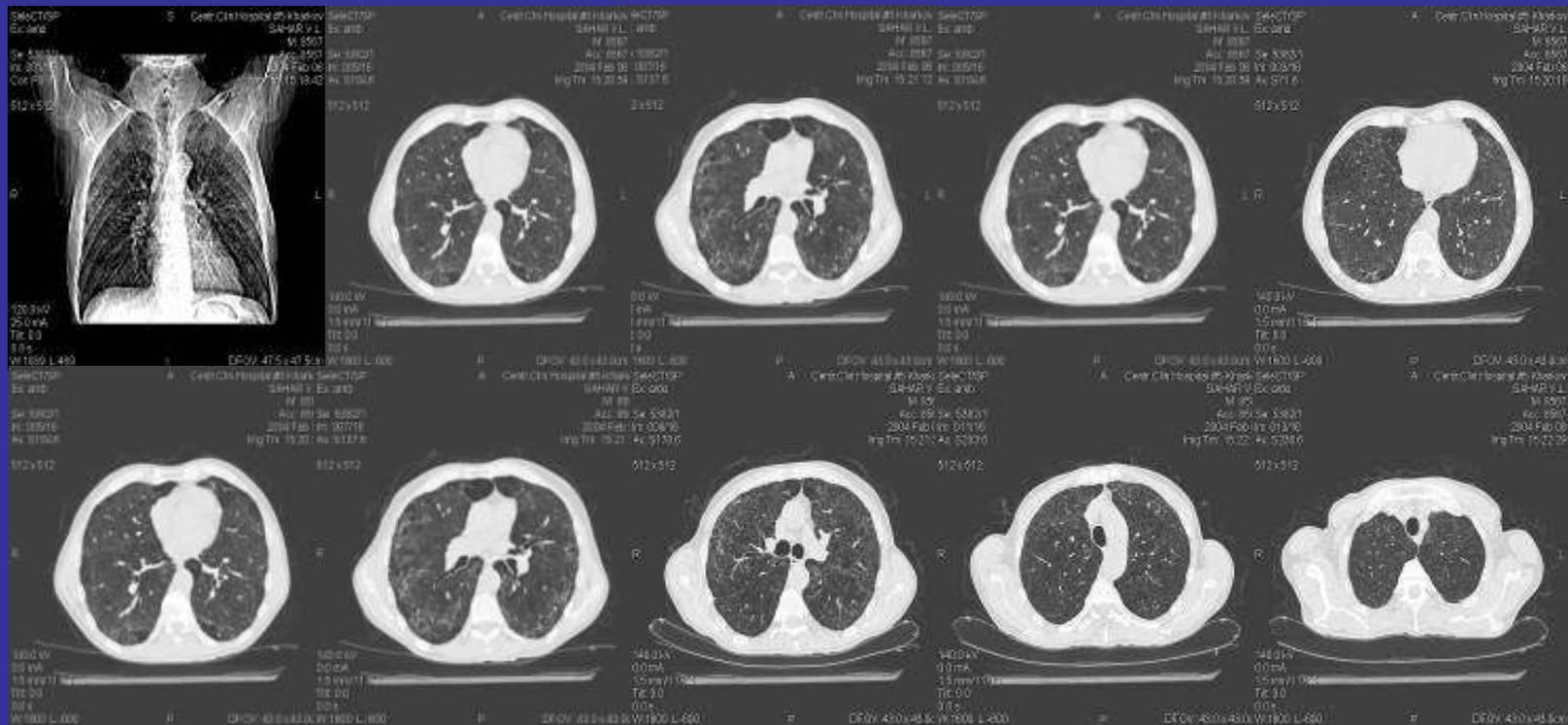


- Не верьте даже своим интерпретациям: конечные суррогатные точки могут отражать совсем не то, на что вы делаете ставку
- Слева и справа один пациент в разные дни. Слева в пробе с беродуалом прирост ОФВ1 – 3% и справа 22%, слева, получается, – ХОЗЛ и справа – БА. Так может быть?

Эталон суррогатных конечных точек проблема интерпретации существует везде

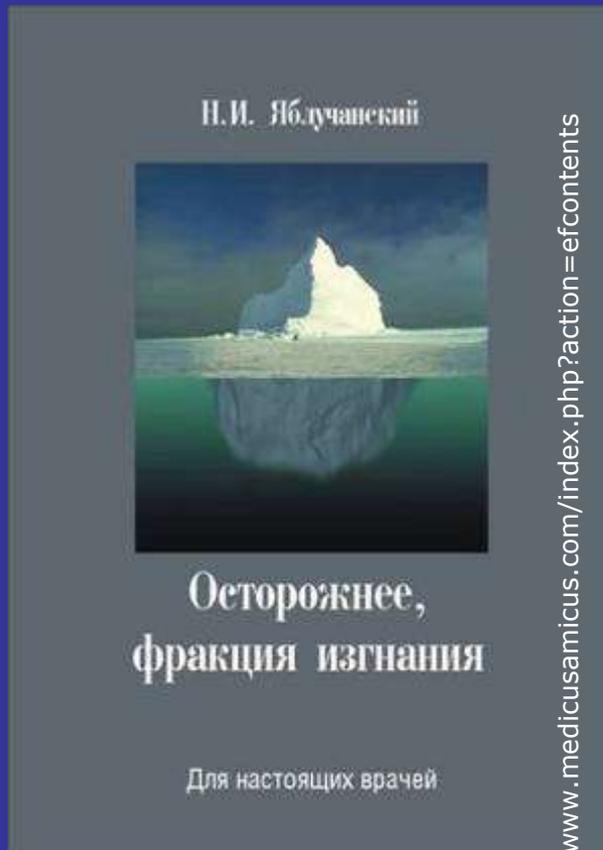
Компьютерная томография:

- Заключение: картина фиброзирующего процесса. Синдром Картагенера



«Надводная» и «подводная» составляющие суррогатных точек

Вы доверяете чужим измерениям?



- Суррогатная точка - айсберг
- У айсберга две части
 - Для поклонников – надводная
 - Для противников – подводная
- «Золотая середина» - айсберг как явление

Правильно оценивайте суррогатные точки!

ОСНОВНОЙ ИНСТИНКТ

- Система из необходимого и достаточного числа (несуррогатных и суррогатных) конечных точек
- Рациональное сочетание популяционных и индивидуальных конечных точек
- Предпочтение валидным суррогатным конечным точкам
- Четыре составляющие системы конечных точек
 - Популяционные конечные точки
 - Индивидуальные клинические точки организменного уровня
 - Индивидуальные клинические точки, отражающие биологический и патологический процесс
 - Индивидуальные клинические точки, отражающие морфологическое и функциональное состояние вовлеченных в биологический и патологический процесс органов и систем
- Минимизация финансовых затрат на систему конечных точек

Узелки для (из) клинических испытаний

- В жизни неделимый пациент с болезнью и сильной психофизиологической и социальной начинкой
- На состояние здоровья и болезнь сильный пресс генетических факторов и среды
- В ведении пациента необходимо учитывать все стороны болезни и здоровья в их неделимости
- В понимании пациента, его здоровья и болезни, в достижении высоких результатов врачебных вмешательств важное место системному подходу
- Этот подход сегодня становится основой клинических испытаний
- Ключевое место в подходе принадлежит правильному пониманию и использованию несуррогатных и суррогатных конечных (клинических) точек