

Первая научно-практическая конференция
«Клинические испытания лекарственных средств в Украине»
2 – 3 ноября 2006 года

Конечные
несуррогатные и суррогатные точки
в клинических испытаниях
лекарственных средств

Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Заинтересованы обе стороны

- Для специалистов в области клинических испытаний
 - Планирование (выбор) конечных точек определяет дизайн, результаты, и, в конце концов, доверие к результатам клинических испытаний лекарственных средств
- Для практикующих врачей
 - Планирование (выбор) конечных точек определяет качество клинического диагноза, и, в конечном итоге, качество лечения пациента просто потому, что *qui bene diagnosciunt, bene curat*

Основные термины

- Клинические испытания
- Маркеры
 - Типы маркеров
 - Клинические
 - Биологические
 - Валидность маркеров
- Конечные точки
 - Уровень
 - Популяционные
 - Индивидуальные
 - Тип
 - Основные (клинические, несуррогатные)
 - Замещающие (суррогатные)
 - Система (несуррогатных и суррогатных) конечных точек

Клинические испытания

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

Маркеры, типы маркеров

- Маркеры – признаки (симптомы и синдромы), объективно отражающие уровень здоровья человека, состояние и исходы имеющего у него место естественного и патологического биологического процесса и связанных с ним функциональных и морфологических реакций и/или фармакологического ответа на врачебные вмешательства
- Типы маркеров
 - *Клинические*
 - *Биологические*

Клинические маркеры

- Клинические маркеры – клинические признаки (как правило синдромы), объективно отражающие уровень здоровья человека, состояние и исходы имеющего у него место естественного и патологического биологического процесса и связанных с ним функциональных и морфологических реакций и/или фармакологического ответа на врачебные вмешательства
- Примеры: *качество жизни; активность, стадия и исходы естественного и патологического биологического процесса; класс функциональных нарушений вовлеченных в процесс органов и систем, др.*

Биологические маркеры

- Биологические маркеры - измеряемые и поддающиеся количественному определению объективные биологические индикаторы естественного и патологического биологического процесса и/или фармакологического ответа на терапевтические вмешательства на разных уровнях организменной и социальной (популяции) интеграции
- Примеры: *риск заболеть, психические нарушения, состояние морфологических структур (наиболее часто медицинские изображения) и физиологических функций, характеристики патологического процесса (лабораторные, биохимические, иммуноферментные показатели, др.), распределение фенотипа специфических генов в популяции, присутствие в тканях биологических субстанций, др.*

Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharm and Ther. 2001;69:89-95. в нашей редакции

Требования к биологическим маркерам

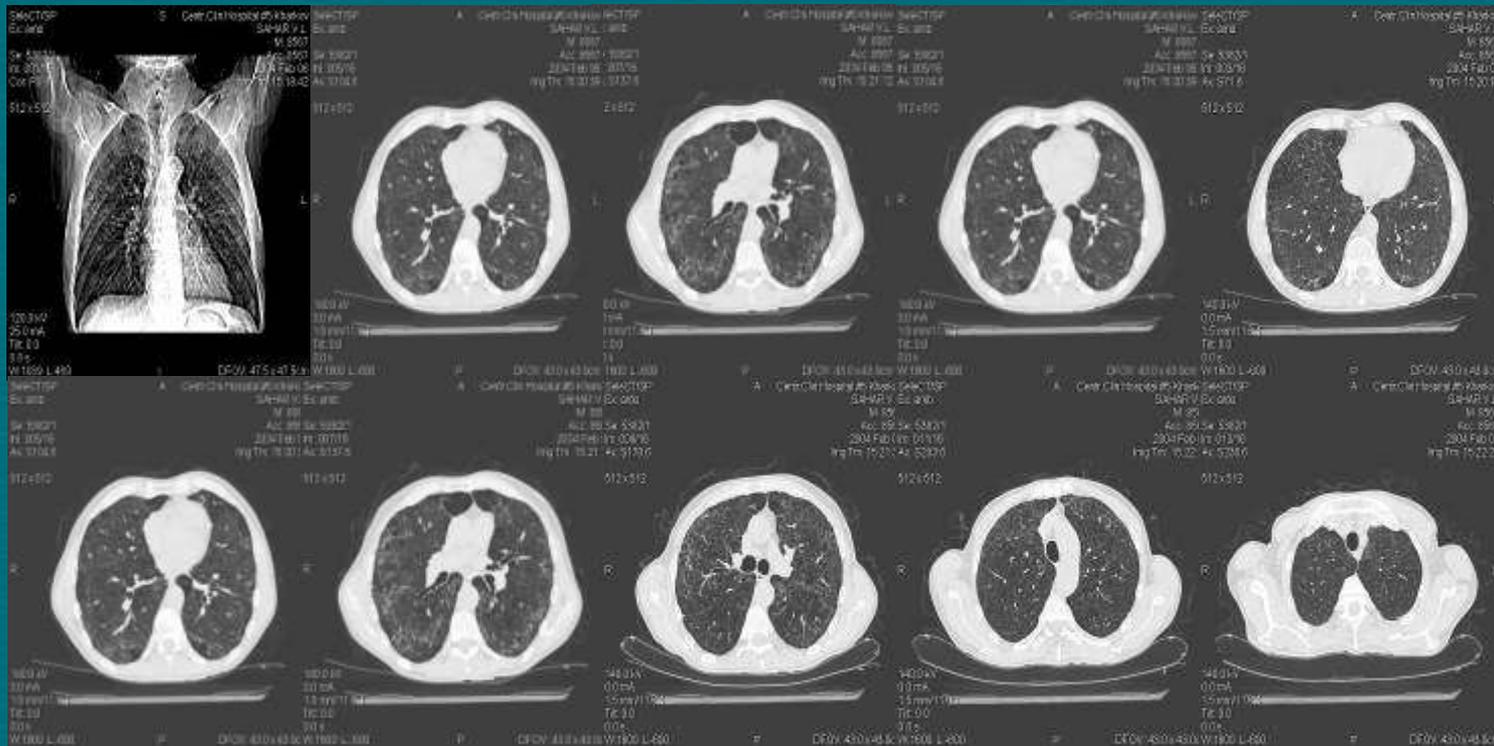
- специфичность (изображение легких, эозинофилы в биоптате)
- валидность (бронхиальная гиперреактивность, эозинофилы в мокроте)
- проксимальность (объем форсированного выдоха, утренний пик экспираторного потока)
- практичность (оксид нитрата, экскреция лейкотриенов с мочой)

Эталон биологических маркеров

Компьютерная томография - синдром Картагенера

Билатерально, диффузно, с преобладанием в базальных отделах и субплеврально, фиброзные изменения с уплотнением междольковых перегородок, стенок бронхов, местами с наличием цилиндрических бронхоэктазов. Мозаичность легочной паренхимы за счет чередования участков сохраненной ткани и пониженной пневматизации по типу «матового стекла». Трахея свободно проходима, не смещена. Медиастинальные лимфоузлы не увеличены.

Заключение: картина фиброзирующего процесса



Валидность маркеров

- **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 биологическими маркерами

- Биологические маркеры получаются в результате измерений
- Всякий метод измерений имеет погрешности
 - погрешность измерений
 - погрешность вычислений
 - погрешность аппроксимации (приближения)
- Биологические маркеры есть некоторая количественная мера оцениваемого явления, но не само явление

Конечные точки

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

Конечные точки *популяционный уровень*

- Конечная точка - мера исхода на популяционном уровне, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства
- Примеры: *выживаемость, смертность, вероятность развития осложнений, др.*

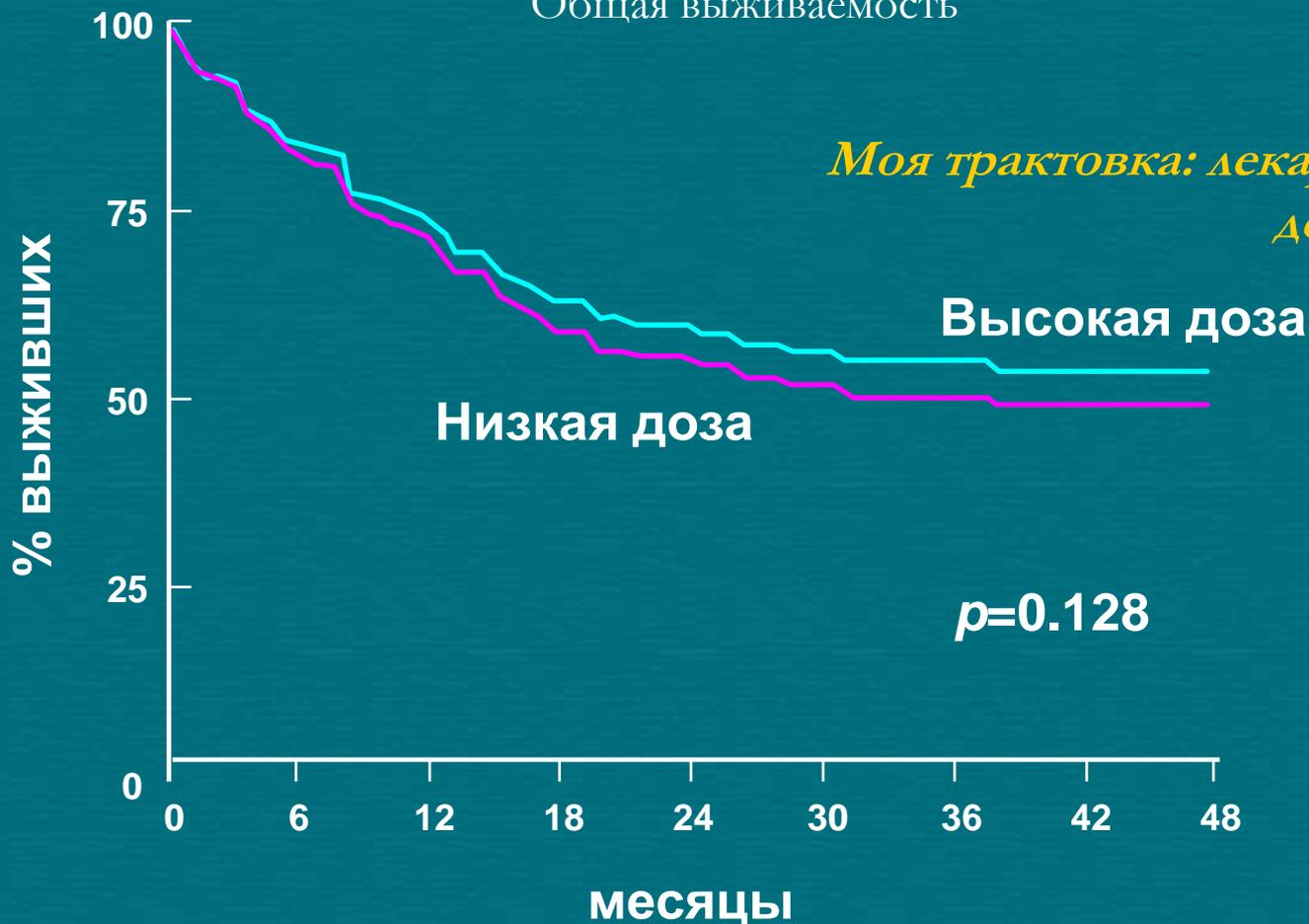
Замечание

*Носит статистический характер,
не отражает индивидуальных реакций,
в последние годы тренд в сторону использования
в системе с конечными точками индивидуального уровня*

Клинические испытания

Утилитарное каждый волен трактовать по своему

ATLAS - Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival
Общая выживаемость



Конечные точки *индивидуальный уровень*

- Конечная точка - мера исхода, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства у конкретного пациента
- Примеры: *качество жизни, исход патологического процесса (разрешение, переход в подострое течение, хронизация), класс функциональных нарушений вовлеченных в процесс органов и систем, осложнения, исход (для выздоровления, жизни), др.*

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

Конечные точки

основные/ несуррогатные

- Основная/ несуррогатная конечная точка – мера исхода, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства у конкретного пациента, основанная на клинических маркерах
- Примеры: *качество жизни, исход патологического процесса (разрешение, переход в подострое течение, хронизация), осложнения, класс функциональных нарушений вовлеченных в процесс органов и систем, осложнения, исход (для выздоровления, жизни), др.*

Патологические состояния и ключевые несуррогатные конечные точки

- **Острые** - выздоровление, приобретение подострого течения, развитие осложнений, неблагоприятный исход
- **Подострые** – выздоровление, хронизация, развитие осложнений, неблагоприятный исход
- **Хронические** – частота и активность обострений, продолжительность ремиссий, развитие осложнений, неблагоприятный исход

Конечные точки *замещающие/суррогатные*

- Замещающая/суррогатная конечная точка – мера исхода, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства у конкретного пациента, основанная на биологических маркерах. Считается, что индуцированные вмешательствами изменения биологических маркеров отражают изменения клинически значимых точек.
- Примеры: *результаты измерений структурных и функциональных признаков биологических маркеров, используемых как заместительные для клинически значимых точек, являющихся мерой самочувствия, функционирования и выживаемости пациента.*

Temple RJ. Background document for Joint Advisory Committee Meeting of 18 November 2003, Issues related to the role of brain imaging as an outcome measure in Phase III trials of putative drugs for Alzheimer's Disease. в нашей редакции

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

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, как, например, внутриглазное давление при глаукоме, изменение размеров, формы, и других свойств патологических изменений, регистрируемых методами визуализации, др.)
- Особенности структурных (функциональных и морфологических изменений) вовлеченных в патологический процесс органов и систем – специфические биомаркеры функциональных и морфологических нарушений (дыхательной, сердечной, мозговой, почечной, и т.д. недостаточности)

Золотой стандарт конечных точек

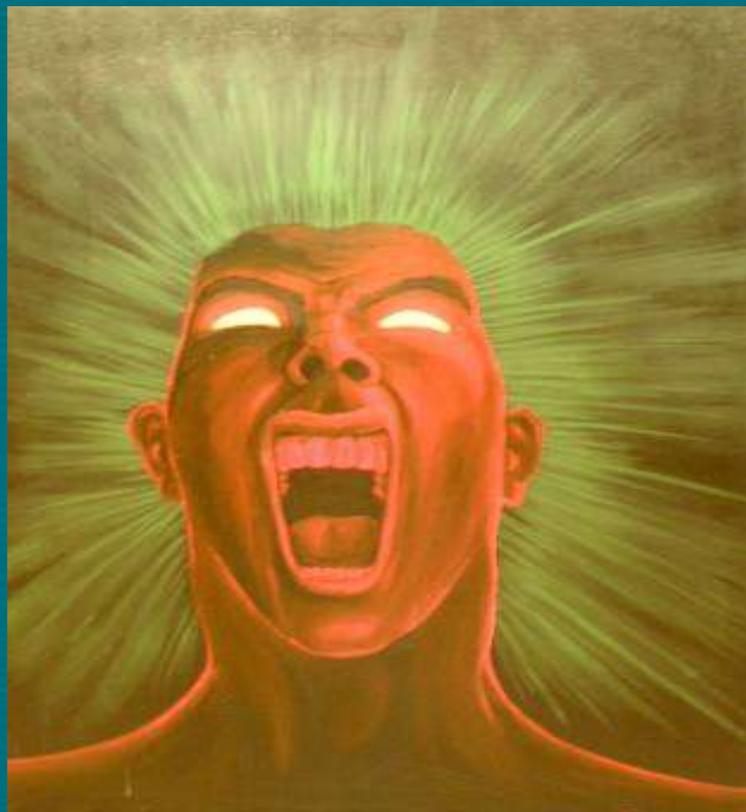
- Принято золотым стандартом считать выживаемость пациентов. При этом выделяют плюсы и минусы стандарта
 - Плюсы - золотой стандарт конечной точки в больших клинических исследованиях
 - Минусы - требуются годы, в большинстве случаев декады лет, пока не будет установлено, кто выжил, и кто умер
- Замечание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

Именно поэтому «золотого стандарта» оценки клинического исхода нет; для достижения качественных результатов оценки эффективности вмешательств при клинических испытаниях необходимо формировать систему несуррогатных и суррогатных показателей, дающих возможность определить качественную выживаемость пациента на индивидуальном уровне

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

Почему система несуррогатных и суррогатных конечных точек?



- Нет соматических болезней без психических из них вытекающих отклонений, как нет психиатрических заболеваний, изолированных от психических симптомов...
- Болезнь начинается с того момента, когда нарушается равновесие психического "Я", что выражается рядом симптомов, обнаруживающихся субъективно и объективно

Д.Д. Плетнев, 1930

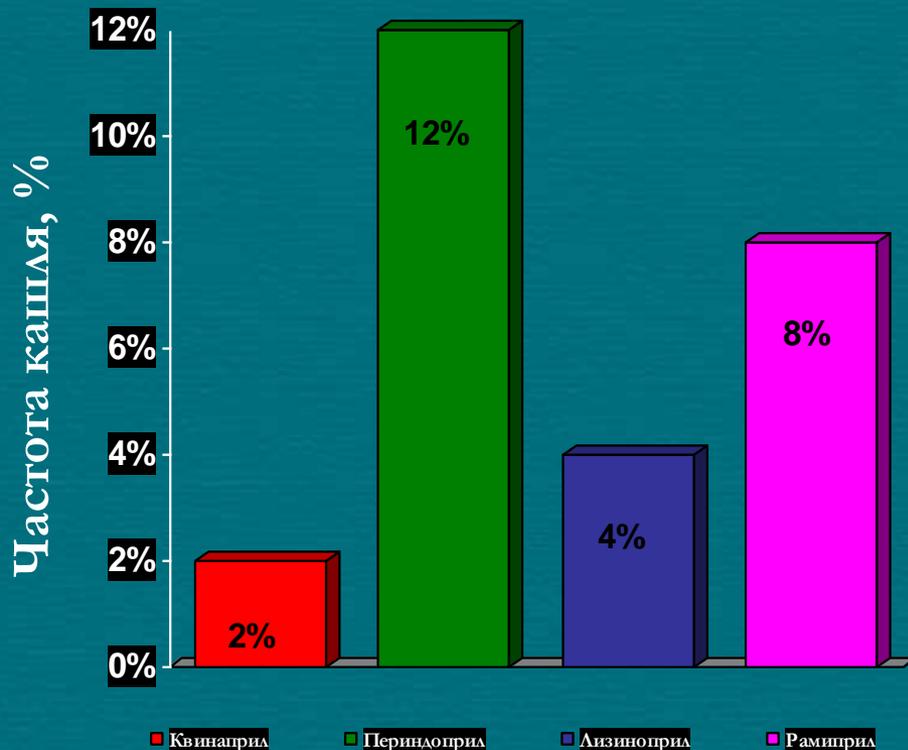
Почему система несуррогатных и суррогатных конечных точек?

Противопоставление патологического физиологическому, как и противопоставление здоровья болезни, с теоретической стороны не выдерживает критики и только во время болезни можно познать всю полноту и весь диапазон физиологических реакций

И.В. Давыдовский, 1960



Почему система несуррогатных и суррогатных конечных точек?



Ингибиторы АПФ и кашель – неужели мало, чтобы понять необходимость индивидуализации каждого случая?

Индивидуализация каждого случая, основанная на осязательных научных данных, и составляет задачу клинической медицины и вместе с тем самое твердое основание лечения, направленного не против болезни, а против страдания больного

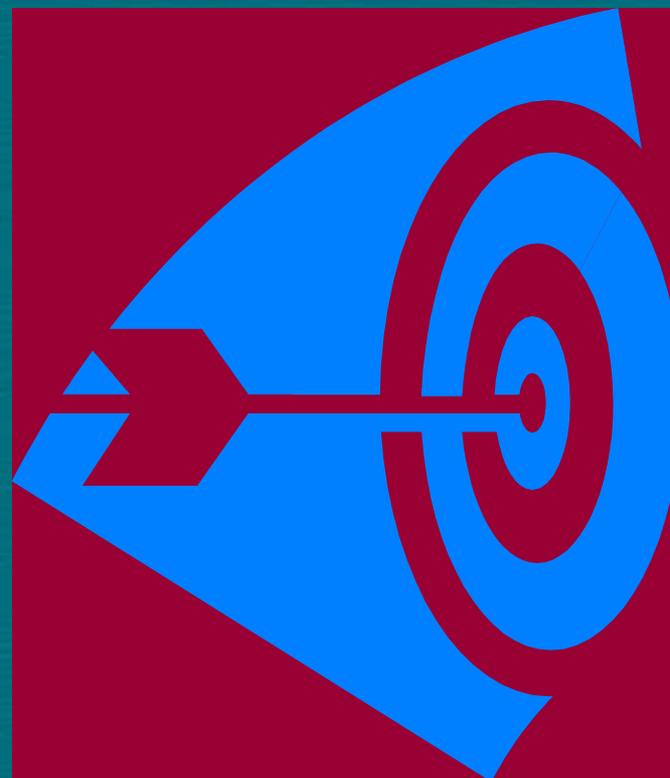
(С.П. Боткин. Первая клиническая лекция. Медицинский вестник, 1862, №41 : письмо в будущее)

Почему система несуррогатных и суррогатных конечных точек?

Я намерен сообщить
Вам новую истину,
которой многие не
поверят, и которую,
может быть, не все из
Вас постигнут...

Врачевание не состоит
в лечении болезни...
Врачевание состоит в
лечении самого
больного

М.Я. Мудров, 1825



Условия формирования непротиворечивой системы (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

Общая оценка состояния здоровья пациента

- **Опросники по качеству жизни**
 - общие
 - адаптирование к конкретным патологическим состояниям и их группам
- **Шкалы**
 - Психометрические
 - Тяжести общего состояния
 - Болевые
 - Другие

Общая оценка состояния здоровья пациента

индекс качества жизни

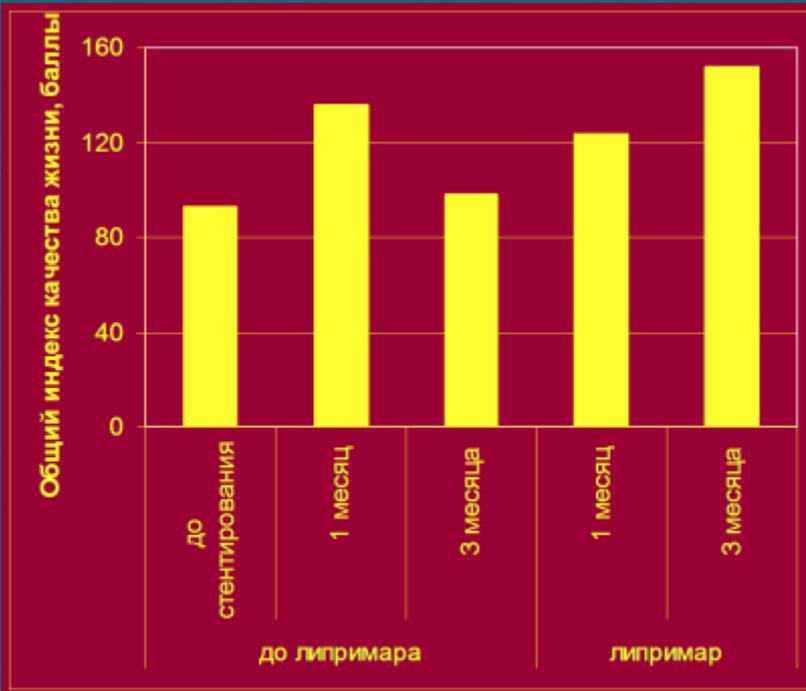
Description of Scoring for the Ferrans and Powers Quality of Life Index (QLI)

NOTE: This is a description of the steps for calculating the five scores of the Quality of Life Index: total scale, health and functioning subscale, social and economic subscale, psychological/spiritual subscale, and family subscale. To calculate the scores, we recommend using the computer syntax for SPSS-PC, which is included in this web site.

STEPS	DESCRIPTION
<u>OVERALL QLI SCORE (overall quality of life)</u>	
1. Recode satisfaction scores	To center the scale on zero, subtract 3.5 from satisfaction response for each item. (This will produce responses of -2.5, -1.5, -.5, +.5, +1.5, +2.5.)
2. Weight satisfaction responses with the paired importance responses.	Multiply the recoded satisfaction response by the raw importance response for each pair of satisfaction and importance items.

Общая оценка состояния здоровья пациента

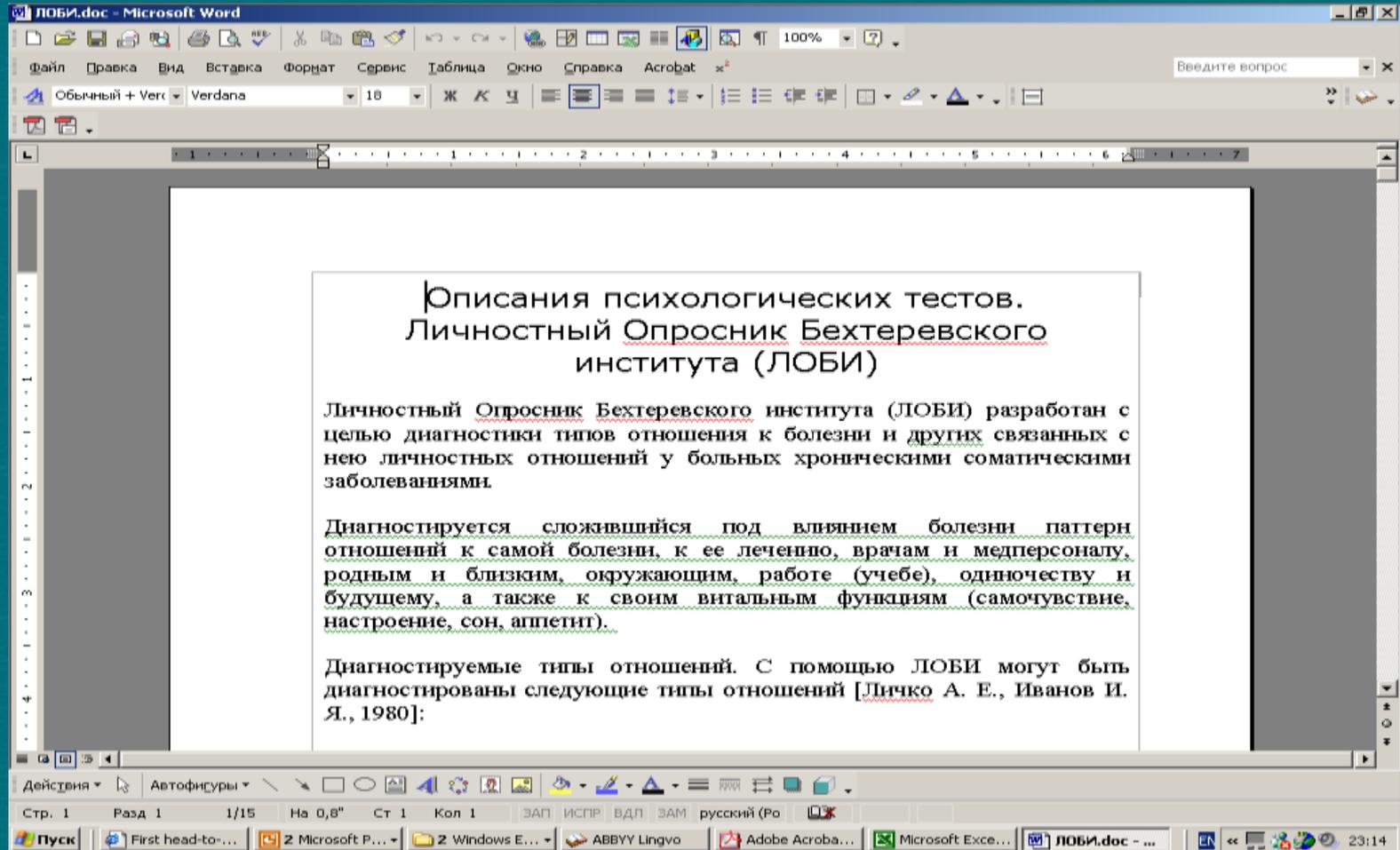
индекс качества жизни



- В ориентире на результаты доброкачественных исследований пациенту с ухудшающимся спустя 3 месяца после коронарного стентирования QLI назначен липримар
- Результат – последовательное улучшение QLI при позитивном изменении множества других показателей

Общая оценка состояния здоровья пациента

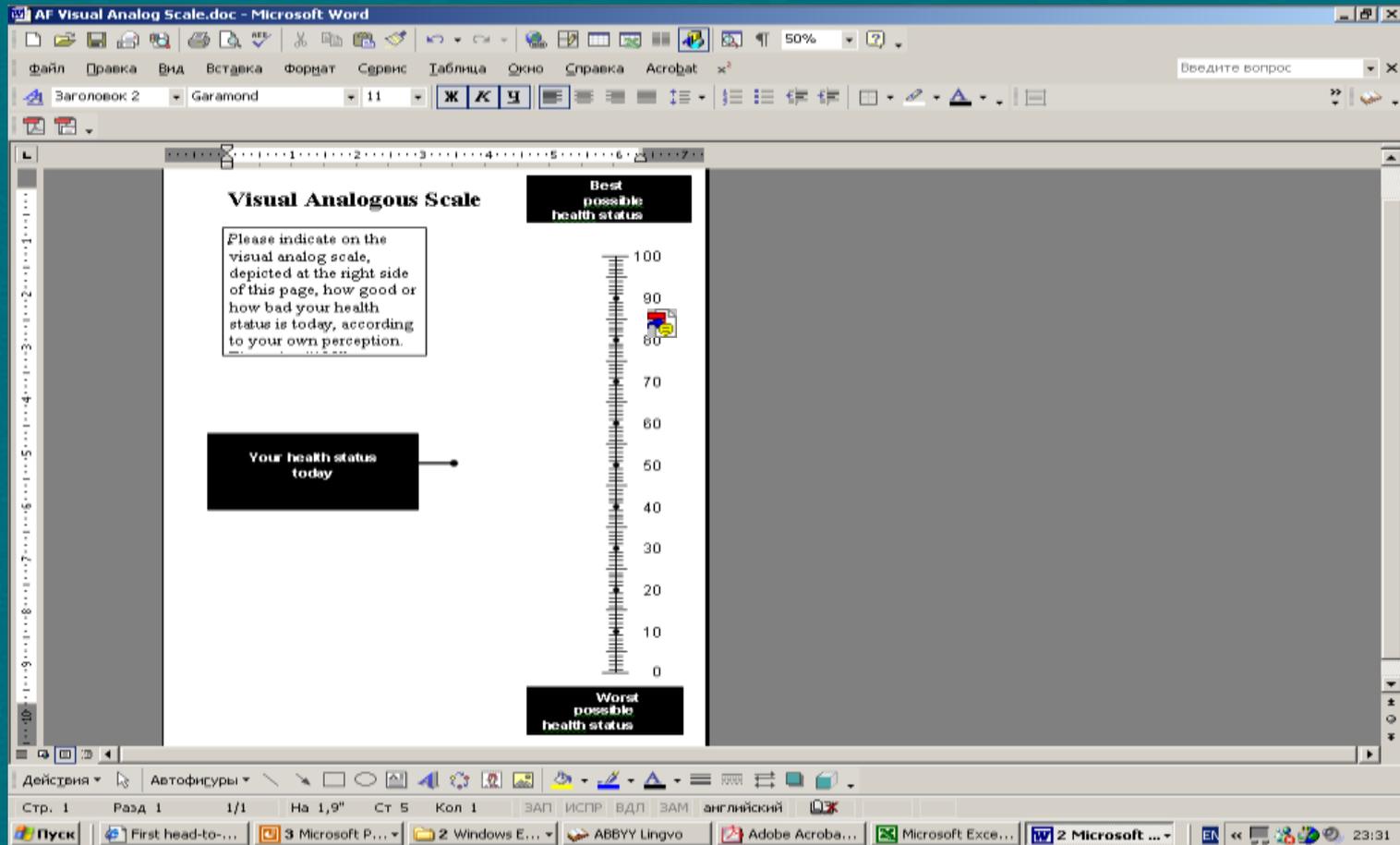
личностный опросник



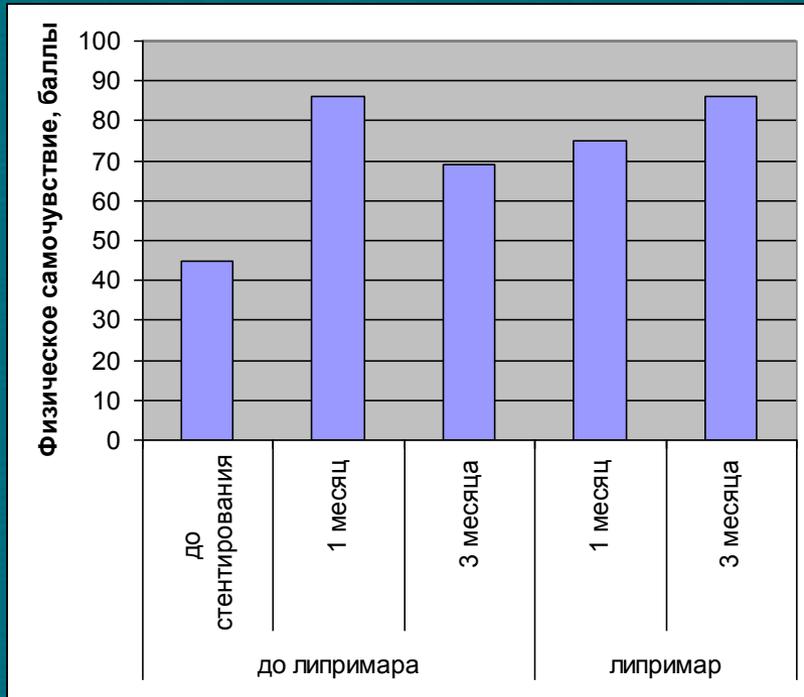
Общая оценка состояния здоровья пациента

аналоговая шкала физического самочувствия

(по ее принципу построено много других шкал)



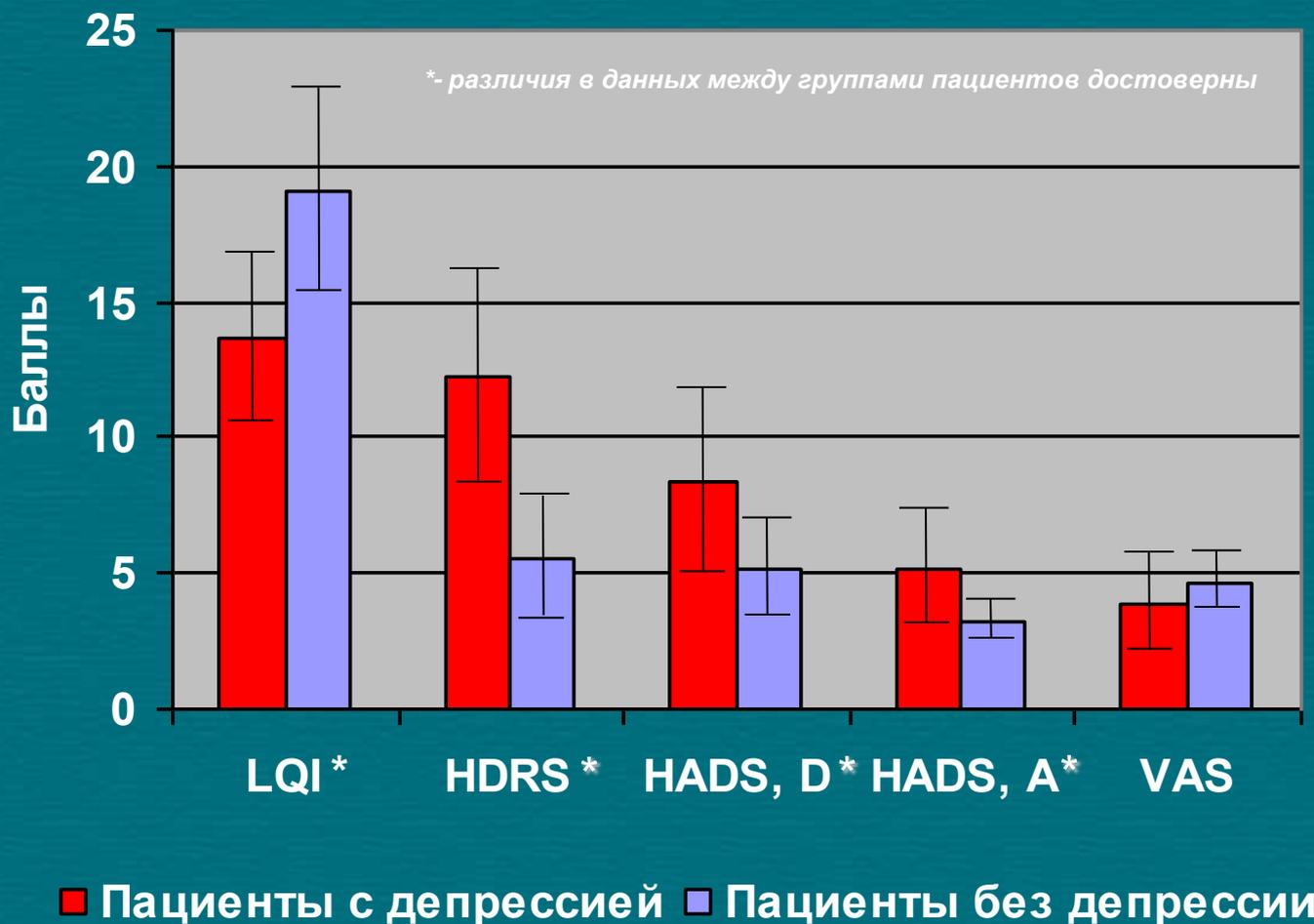
Общая оценка состояния здоровья пациента аналоговая шкала физического самочувствия



- В ориентире на результаты доброкачественных
- исследований пациенту с ухудшающимся спустя 3 месяца после коронарного стентирования физическим самочувствием назначен липримар
- Результат — последовательное улучшение физического самочувствия при позитивном изменении множества других показателей

Общая оценка состояния здоровья пациента

качество жизни и психометрические показатели в группах ИБС-пациентов

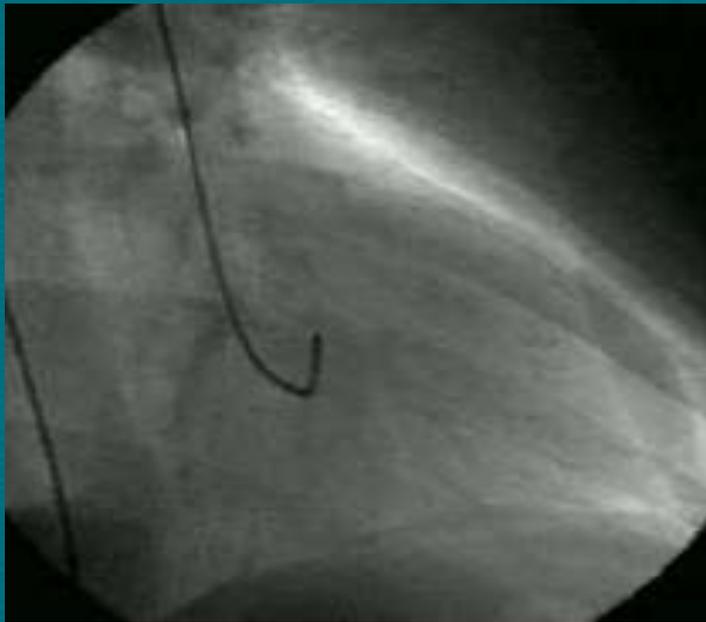


Две ипостаси суррогатных конечных точек

- Собственно **суррогатная** конечная точка (фракция изгнания левого желудочка как мера насосной функции сердца, уровень натриуретического пептида как мера нейрогуморальных нарушений сердца, содержание С-реактивного протеина как степень активности воспалительного процесса при ревматизме)
- Детерминанта **несуррогатной** конечной точки (фракция изгнания левого желудочка как один из показателей функционального класса сердечной недостаточности, уровень натриуретического пептида как мера функционального класса сердечной недостаточности *(хотя я в такую функцию лично не верю!)*, содержание С-реактивного протеина как мера активности ревматического процесса как такового, уровень артериального давления как мера степени артериальной гипертензии)

Человеческий фактор в измерениях суррогатных конечных точек

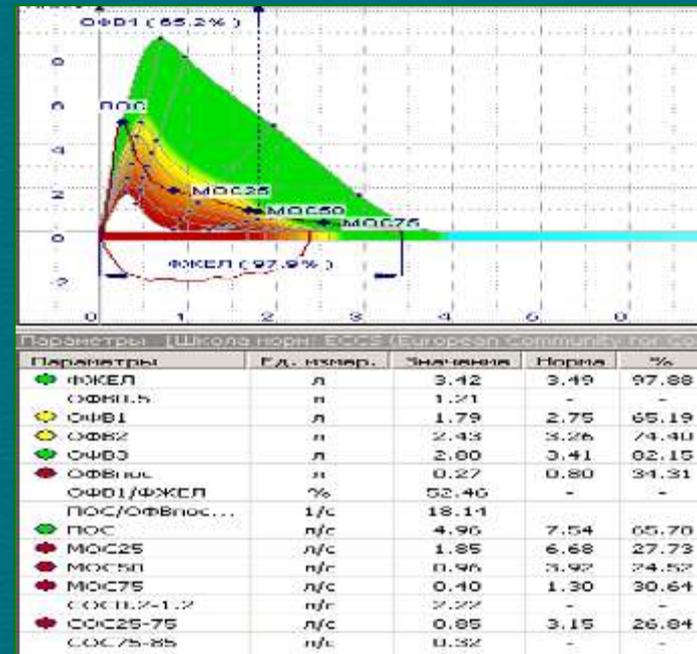
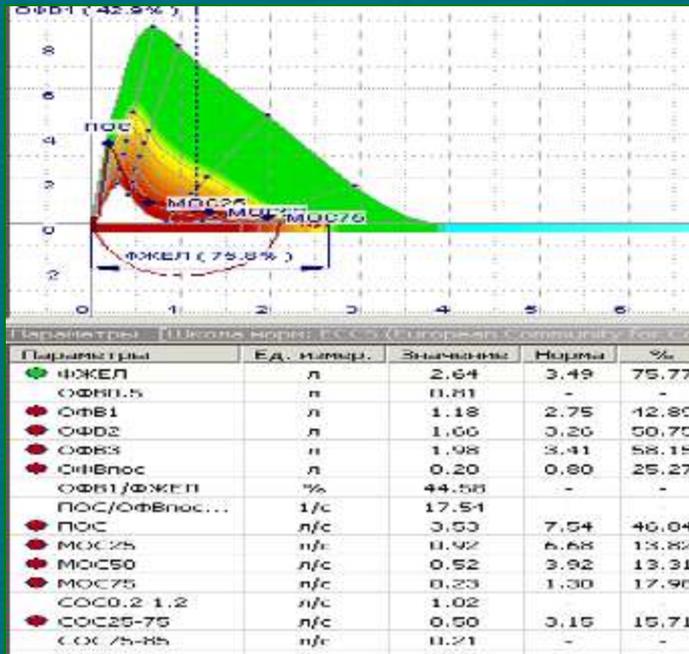
Вы доверяете чужим измерениям?



- Суррогатная конечная точка – мера исхода, основанная на биологических маркерах
- Биологические маркеры - измеряемые и поддающиеся количественному определению объективные биологические индикаторы естественного и патологического биологического процесса ...
- Биологическим индикаторам свойственно изменяться в широком физиологическом диапазоне
- Без жестких ограничений на протокол измерений и выполнения этого протокола не обойтись!
- Как эти требования выполняются в реальной практике?!

Человеческий фактор в интерпретации суррогатных конечных точек

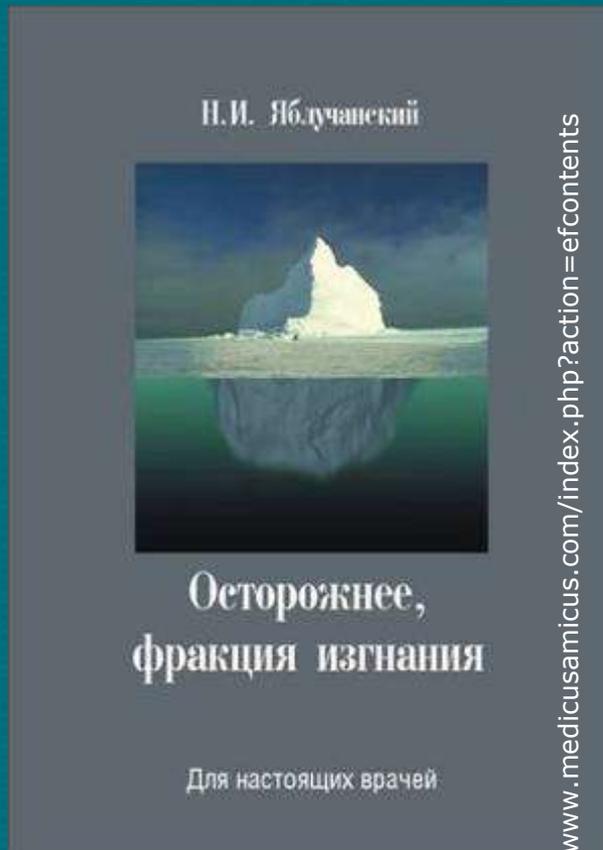
Вы доверяете чужим измерениям?



- 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 ФЖВ1 – 3% и справа 22%, слева, получается, – ХОЗЛ и справа – БА. Так может быть?

«Надводная» и «подводная» составляющие суррогатных точек

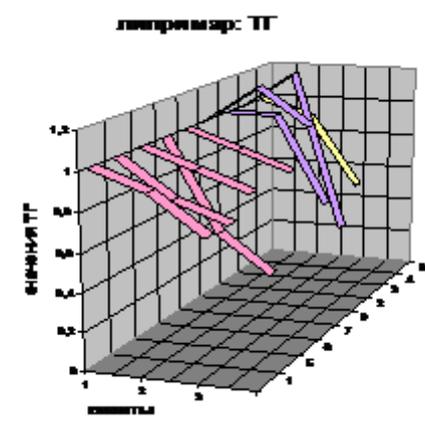
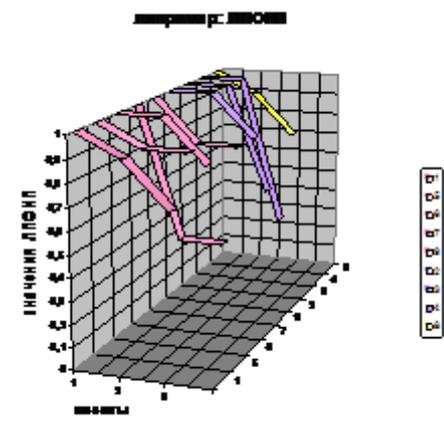
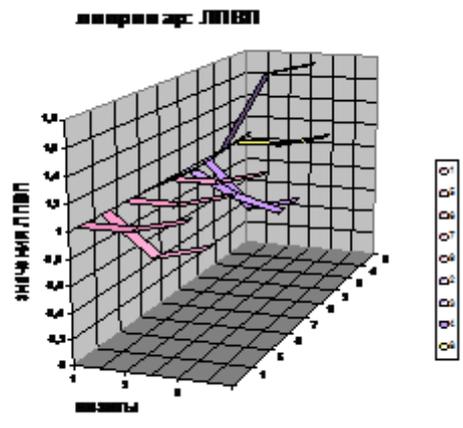
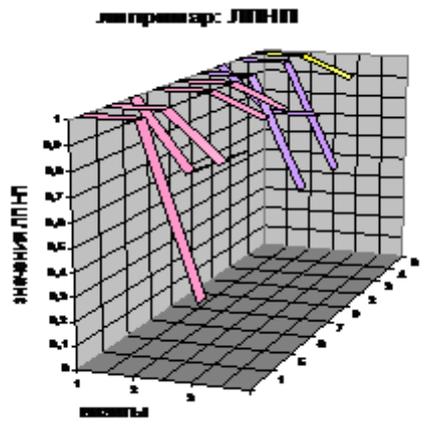
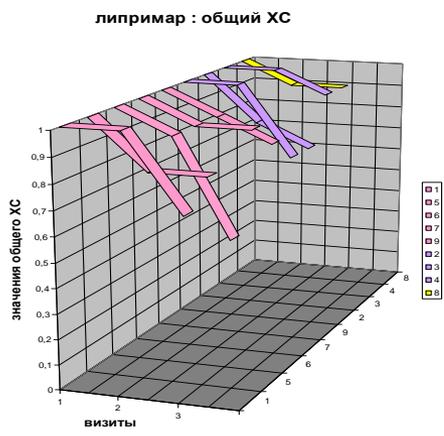
Вы доверяете чужим измерениям?



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

Правильно оценивайте суррогатные точки!

Индивидуальность человеческого организма в измерениях конечных суррогатных точек



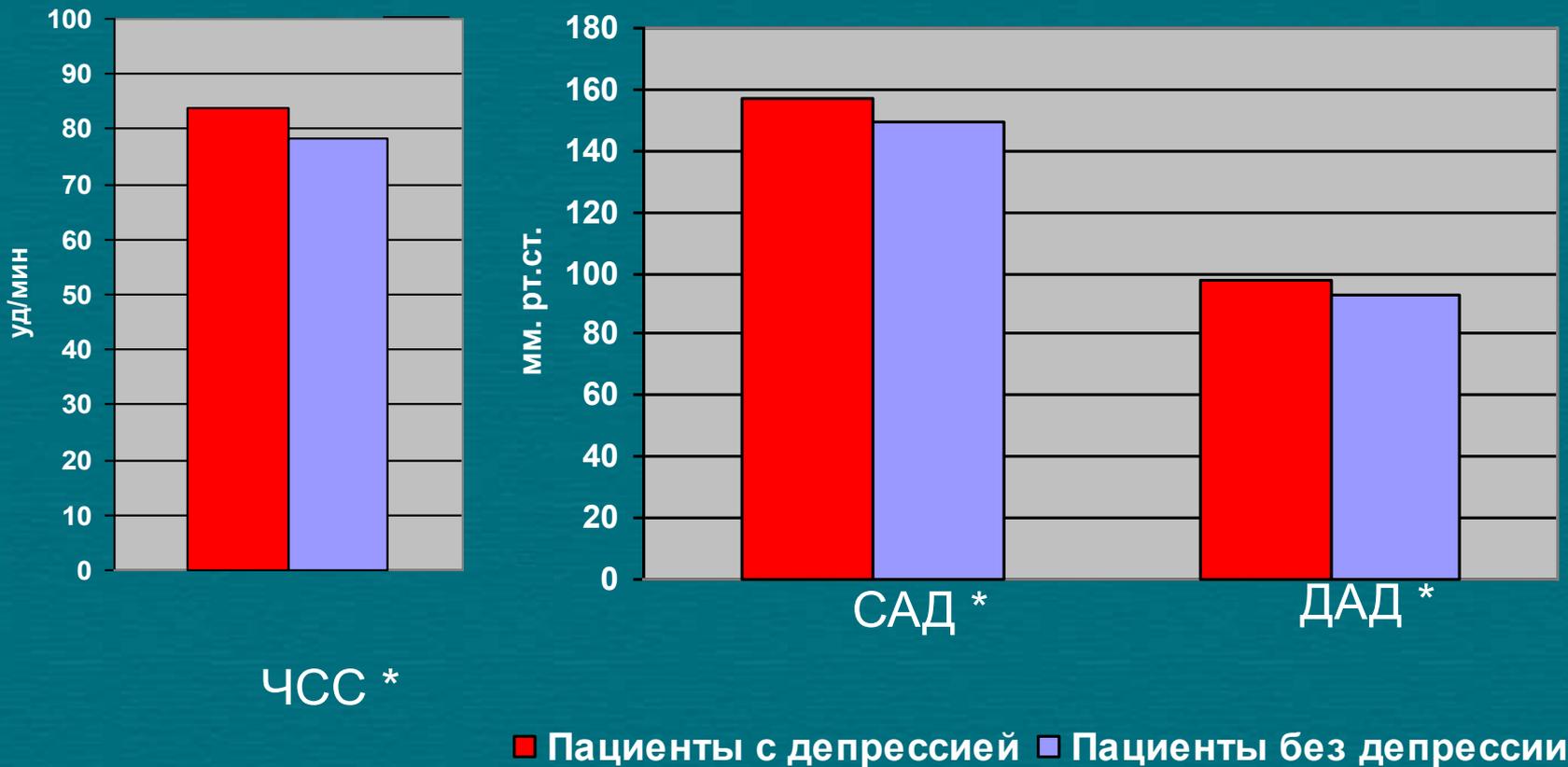
Липримар по-разному влияет на липидный обмен у разных пациентов

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

Суррогатные конечные точки в системе конечных точек

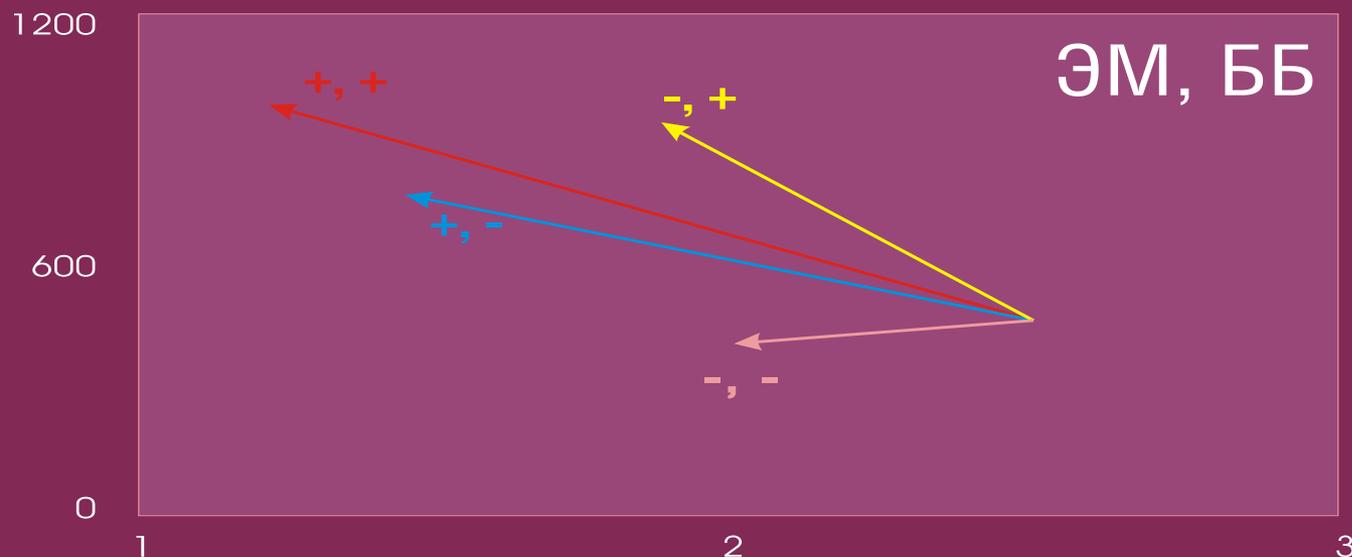
ЧСС, САД и ДАД в группах ИБС-пациентов с депрессией и без депрессии



*- различия в данных между группами пациентов не достоверны

Суррогатные конечные точки в системе конечных точек

ТР ВСП и ФК СН по итогам терапии



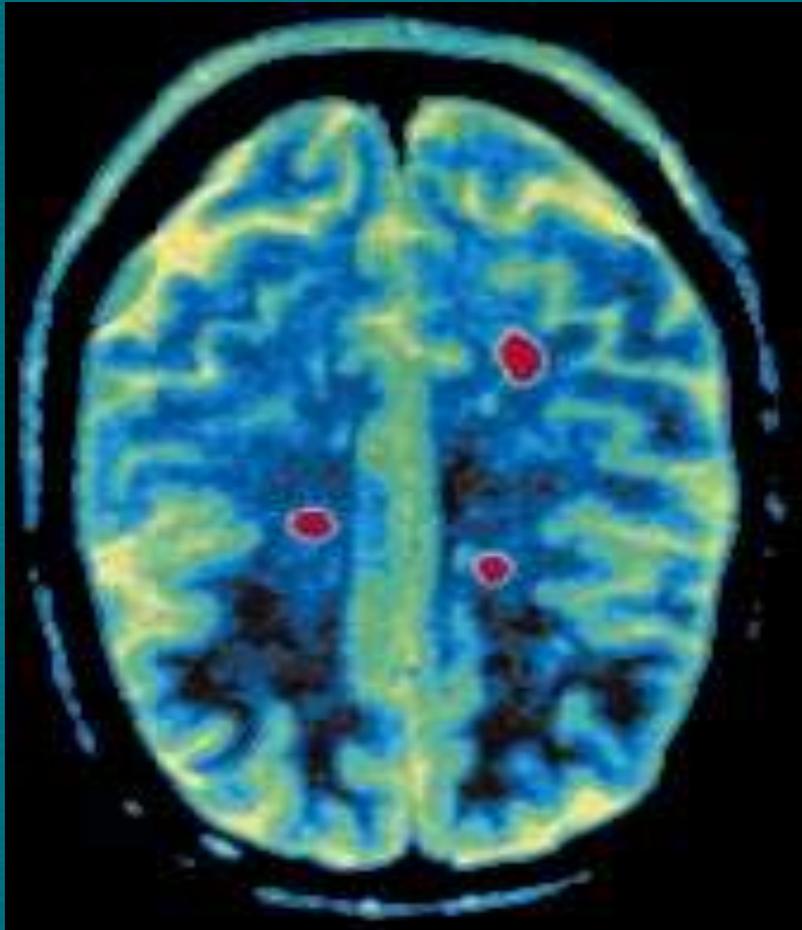
ФК СН уменьшается во всех подгруппах пациентов, его падение сопровождается ростом ТР в подгруппах ОФП ББ+, наиболее высокие результаты в подгруппах группы ОФП ЭМ+ и наиболее низкие – в подгруппе ОФП ББ- группы ОФП ЭМ -

Технологии изображений в клинических испытаниях

- Изображения считаются ключевой технологией в клинических испытаниях (в онкоиспытаниях сегодня суррогатная конечная точка №1 – размер опухоли)
- Изображения нельзя фетишизировать, они лишь акцент на локальном в исследуемом явлении
- Изображения должны быть в системе конечных точек, но не подменять эту систему

Технологии изображений в клинических испытаниях

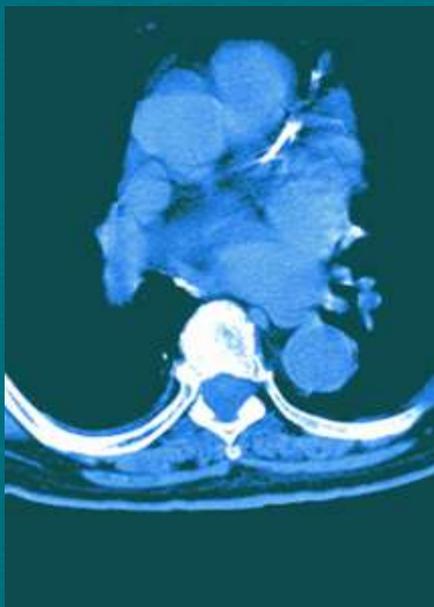
миф об эссенциальной артериальной гипертензии



У пациента с
Эссенциальной
артериальной
гипертензией
органические
изменения мозга,
как возможная
причина всей
клинической
картины
заболевания,
от АТЬ до ЯТЬ

Технологии изображений в клинических испытаниях

атеросклероз - если нашли локальные изменения, подумайте о системном процессе



- Три картинки одного пациента, у него системное заболевание – атеросклероз
- Где манифестирует атака, воля его величества случая
- «Плейотропные эффекты» лечения любым лекарственным средством – всего лишь системного характера заболевания?!

Будущее развития конечных суррогатных точек



<http://www.ournet.md/~automoldova/Picks/doroga.jpg>

- Многосторонние измерения исходов
- Ориентация больше на пациента, чем на популяцию
- Индивидуализация терапии
- Ответ на терапию на уровне пациента, а не отдельных показателей

История суррогатных маркеров (есть и такая)

- 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 оказывают влияние на конечные суррогатные точки, основанные на эпидемиологических, терапевтических, патофизиологических и других доказательствах, для предсказания клинической пользы или на основе влияния на другие конечные клинические точки, чем выживаемость и необратимая заболеваемость - FDA's Accelerated Approval Rule с критериями:
 - заболевание должно быть серьезным или жизнеопасным,
 - должны существовать доступные суррогатные маркеры для предсказания клинической пользы,
 - лекарство должно демонстрировать лучшее действие против внедренных лекарств или показывать возможность для популяции дополнительных терапевтических альтернатив,
 - продвижение на рынке должно быть субъектом согласия проведения дополнительных исследований для установления клинической пользы
- 1996 Отчет FDA «Обновление регуляции лекарственных средств против рака» (FDA report, Reinventing the Regulation of Cancer Drugs) распространил использование процессов ускоренного внедрения на лечение рака по верифицированному представлению данных 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) - предложены 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*

ОСНОВНОЙ ИНСТИНКТ

- Система из необходимого и достаточного числа (несуррогатных и суррогатных) конечных точек
- Рациональное сочетание популяционных и индивидуальных конечных точек
- Предпочтение валидным биомаркерам как основе несуррогатных и суррогатных конечных точек
- 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