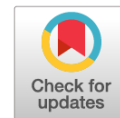


DOI: <https://doi.org/10.17816/OV63571>

Особенности выбора конечных точек в регистрационных исследованиях и потребности реальной клинической практики на примере анти-VEGF-терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации сетчатки

© С.Ю. Астахов¹, С.Л. Плавинский²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

На примере анти-VEGF-терапии в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации сетчатки продемонстрированы проблемы выбора конечных точек для требований регуляторных органов и реальной клинической практики. Показано, как появление новых технологий (оптической когерентной томографии) стимулирует изменение в клинической практике, однако не в конечных точках, измеряемых в исследованиях, с изменением дизайна с превосходства на не меньшую эффективность. Регуляторные органы не могут допустить смены конечной точки ввиду консерватизма, но по этическим причинам требует сравнения с наилучшим альтернативным препаратом, в случае анти-VEGF-терапии — из того же класса. Для удовлетворения потребностей клиницистов организаторы исследований проверяют также вторичные точки, но возникает проблема множественного тестирования. Разработанные в последние годы статистические методы позволяют заранее специфицировать сравнения и убрать опасность увеличения ошибки I типа. Приведен пример исследований HAWK и HARRIER, как было установлено превосходство бролуцизумаба над афлиберцептом по анатомическим конечным точкам.

Ключевые слова: конечные точки в клинических испытаниях; этика клинических испытаний; множественные сравнения; иерархическое статистическое тестирование; оценка анти-VEGF-терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации сетчатки; нВМД; анатомические конечные точки.

Как цитировать:

Астахов С.Ю., Плавинский С.Л. Особенности выбора конечных точек в регистрационных исследованиях и потребности реальной клинической практики на примере анти-VEGF-терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации сетчатки // Офтальмологические ведомости. 2021. Т. 14. № 1. С. 25–33. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV63571>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV63571>

Endpoints selection in registration clinical trials and the needs of real-world clinical practice with the example of anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration

© Sergey Yu. Astakhov¹, Svyatoslav L. Plavinskii²

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The issues of endpoints selection for regulatory requirements and real-world clinical practice using the example of anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) are discussed in the article. New technologies (optical coherent tomography) introduction are shown to change clinical practice but not regulatory requirements on the endpoints. In the same time for regulatory purpose clinical trials design is changed from superiority to non-inferiority. The changes in the approach to primary endpoint selection are not anticipated due to regulator's conservatism but there is a requirement to the comparison with best treatment alternative (i.e. same class comparator in case of anti-VEGF therapy) due to ethical reasons. To satisfy real-world clinicians need, the secondary endpoints are analyzed, but multiple testing problem appears. Statistical methods developed in recent years allow using specified comparison to be made without inflating Type I error. HAWK and HARRIER clinical trials demonstrated an example how superiority of brolocizumab over aflibercept on anatomical endpoints was reliably found.

Keywords: clinical trials endpoints; clinical trial ethics; multiple comparisons; hierarchical statistical testing; evaluation of anti-VEGF therapy in neovascular AMD; anatomical endpoints.

To cite this article:

Astakhov SYu, Plavinskii SL. Endpoints selection in registration clinical trials and the needs of real-world clinical practice with the example of anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(1):25-33. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV63571>

Received: 11.01.2021

Accepted: 10.02.2021

Published: 23.03.2021

Планирование и организация клинических испытаний представляется трудоёмким и сложным делом, причём весьма дорогостоящим [1]. Исследователи должны учитывать целый набор особенностей, которые предъявляются к организаторам, начиная от этических принципов проведения исследований, до требований лицензирующих/регулирующих органов к степени доказательности данных по эффективности и безопасности. Одной из проблем может оказаться выбор конечной точки в исследовании, на которую будет опираться его спонсор при определении численности привлекаемых в исследование добровольцев, его продолжительности и особенностей статистической обработки результатов. Понимание того, как решаются задачи, которые стоят перед исследователями анти-VEGF-препаратов, применяемых для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации сетчатки (нВМД), необходимо для адекватной оценки доказательной базы, созданной для новых препаратов.

Цель данной работы — представить особенности разработки новых анти-VEGF-молекул и показать, почему анатомические конечные точки (такие как жидкость в сетчатке (интравитреальная, субретинальная) и под пигментным эпителием сетчатки; толщина центральной зоны сетчатки (ТЦЗС); активность заболевания, определяемая потерей максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ) более чем на 5 букв и новыми макулярными геморрагиями [2–4]) были использованы в качестве вторичных точек.

ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНОГО МАТЕРИАЛА

При планировании клинического исследования конечные точки, то есть переменные, по которым определяется эффективность и безопасность, делятся на первичные (основные) и вторичные. Первичных точек обычно мало. По ним рассчитывается требуемый размер выборки для исследования и делается вывод об эффективности и безопасности. Вторичные точки используются в качестве поддерживающих, и если протокол исследования требует демонстрации превосходства или не меньшей эффективности (см. ниже), регуляторные органы могут не согласиться на приём данных, где эффективность определена по вторичным точкам и потребовать провести ещё одно клиническое исследование.

В то же время при разработке анти-VEGF-препаратов исследователям пришлось столкнуться с некоторыми трудностями, которые повлияли на эту программу. Дело в том, что разработка анти-VEGF-препаратов велась параллельно с развитием технологических методов определения анатомических параметров, в первую очередь, оптической когерентной томографии (ОКТ). Первый зарегистрированный анти-VEGF-препарат для лечения нВМД — пегаптанит натрия — был одобрен американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug

Administration — FDA) в 2004 г., это событие произошло через 11 лет после появления первых публикаций об использовании ОКТ для получения снимков сетчатки. На тот момент, судя по анализу базы данных национальной медицинской библиотеки США, в мире было опубликовано всего 17 работ об использовании ОКТ при нВМД (табл. 1).

Очевидно, что для исследователей первых препаратов были доступны только функциональные методы оценки, а именно — определение МКОЗ. В 2005 г. были опубликованы результаты исследования анти-VEGF-моноклонального антитела (бевацизумаба) при нВМД, использованного в виде инъекций off-label, то есть не по показаниям для его применения [5]. Основной конечной точкой стала, естественно, острота зрения. Был проведён ряд исследований интравитреального введения бевацизумаба [6, 7]. По своему дизайну они были ретроспективными и не имели той степени контроля за качеством сбора материала и выполнения всех процедур, которая есть в проспективных клинических исследованиях.

В 2006 г. FDA лицензировала ранибизумаб для лечения нВМД. Сделано это было на основании исследований по его сравнению с имитацией интравитреальных инъекций (MARINA [8] — плацебо-контролируемое исследование) и с фотодинамической терапией (ANCOR [9]). Использовались также данные исследования I/II фазы (FOCUS [10]), где на фоне фотодинамической терапии проводилось введение либо ранибизумаба, либо имитация инъекций. Конечными точками были определены показатели остроты зрения и продемонстрировано превосходство ранибизумаба. Следует обратить внимание, что сравнение проводилось с имитацией инъекций и фотодинамической терапией, а не с анти-VEGF-терапией (пегаптанит), поскольку разрешения были выданы с разрывом в два года и, соответственно, учитывая большую продолжительность регистрационных клинических исследований на момент планирования исследований ранибизумаба, пегаптанит не был доступен для широкого применения в рамках многоцентровых регистрационных исследований. Проведённые позднее работы по непрямо-му сравнению ранибизумаба с пегаптанитом позволяли предположить большую эффективность ранибизумаба,

Таблица 1. Количество публикаций в системе PubMed об использовании ОКТ при нВМД (поиск осуществлен на <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> по сочетанию AMD [TW] AND OCT [TW] 05/01/2021)

Table 1. Number of publications in PubMed database on OCT use in wet AMD (search was performed on 05/01/2021 at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> with keywords AMD [TW] AND OCT [TW])

Годы	Количество публикаций	В среднем, за год
1993–2004	17	1,5
2005–2011	269	38,4
2012–2020	987	109,7

хотя авторы указывали на разные популяции, включённые в испытания ранибизумаба по сравнению с испытаниями пегаптанаба [11]. Тем не менее крупные агентства по оценке технологий в здравоохранении (например, британский NICE) не рекомендовали использовать пегаптанб для лечения при нВМД¹.

Учитывая «нагрузку» на систему здравоохранения, которая была связана как со стоимостью инновационных препаратов, так и с ежемесячным режимом их применения, офтальмологи стали интересоваться возможностью увеличивать интервал между инъекциями без вреда для пациента. Помочь в этом могли анатомические точки, которые позволяли заранее объективно оценить ухудшение состояния или замедление прогрессирования заболевания без существенной потери остроты зрения. Это увеличило интерес к использованию ОКТ и определению связи между анатомическими изменениями и прогрессированием заболевания. Между 2004 и 2011 гг. было опубликовано уже 269 работ на тему применения ОКТ при нВМД. Развивалась и сама технология, став более доступной для клиницистов.

К 2011 г. завершилась программа клинической разработки афлиберцепта для лечения при нВМД. Исследования продолжались с середины нулевых годов нашего века, и конечной точкой была опять острота зрения. Уже существовал разрешённый эффективный препарат — ранибизумаб и, по этическим соображениям, сравнивать нужно было с ним. Поскольку доказать превосходство над плацебо легче, чем над другим эффективным лечением, исследования VIEW 1 и 2 были построены на дизайне не меньшей эффективности [12]. При дизайне не меньшей эффективности не пытаются показать, что новый препарат эффективнее существующей терапии или плацебо. Задача — продемонстрировать то, что он не хуже. Устанавливается граница меньшей эффективности, которая не может пересекаться нижней границей 95 % доверительного интервала [13]. Таким образом, даётся статистическая гарантия того, что препарат не приблизится к плацебо и будет эффективен. С формальной точки зрения он может быть немного лучше, а может быть немного хуже. Дизайны «не меньшей эффективности» стали популярны в последние годы в связи с появлением новых препаратов и вопросов к этичности организации плацебо контроля при наличии эффективного лечения. В результате, если в 2005 г. в PubMed было менее 100 публикаций исследований не меньшей эффективности, то в 2015 г. — уже почти 600.

Вместе с тем росло и понимание важности ОКТ и измерения анатомических точек для оценки эффективности лечения. Количество работ по использованию ОКТ при нВМД увеличивалось практически по экспоненте — между 2011 и 2020 гг. опубликовано 987 работ (почти

110 в год или чуть менее 10 в месяц) и в течение этого периода появилось понимание важности анатомических точек для мониторинга терапии. При этом данные опроса «2019 EURETINA Clinical Trends Survey Outcomes»² показывают, что мало кто из офтальмологов применяет регулярные ежемесячные инъекции (5 % в Западной Европе и 11 % — в Восточной Европе), остальные используют режимы PRN (лат. *pro re nata*, то есть «по потребности», или соответственно возникающим обстоятельствам, — 30 % офтальмологов из Восточной Европы) или T&E (англ. *Treat and extend*, то есть «лечить и увеличивать интервал» — 57 % опрошенных офтальмологов Западной Европы), в которых анатомические показатели (в частности, наличие жидкости) играют важную роль.

Стало понятно, например, что сохранение и появление интравитреальной/субретинальной жидкости (ИРЖ/СРЖ) ассоциировано с более выраженной потерей остроты зрения: потеря более 15 букв у 2,8 % пациентов с новой ИРЖ и таким же числом пациентов с новой СРЖ. В целом потеря более 5 букв отмечена у 29,6 % пациентов с рецидивирующей СРЖ и у 33,9 % — с рецидивирующей ИРЖ. У пациентов без жидкости эта доля составила всего лишь 16,6 % (терапию проводили по протоколу T&E ранибизумабом) [14].

Далее началась клиническая разработка ещё одного моноклонального антитела против VEGF — бролуцизумаба. С самого начала программы было понятно, что во всех исследованиях основной конечной точкой будет острота зрения, поскольку она использовалась в предыдущих исследованиях и относится регуляторными органами к «истинным» конечным точкам, то есть показателям, которые измеряют что-то важное для пациента. Исследования бролуцизумаба начинаются с испытаний I/II фазы, на которых осуществляется поиск действующей дозы и предварительная оценка эффективности. В исследовании SEE [15] было две части: на первой стадии интравитреально вводили 0,5, 3,0 или 4,5 мг бролуцизумаба или 0,5 мг ранибизумаба, на второй — 0,5, 3,0 или 6,0 мг бролуцизумаба или 0,5 мг ранибизумаба.

Продемонстрирована не меньшая эффективность бролуцизумаба в дозе 4,5 и 6,0 мг в сравнении с ранибизумабом. Изменения ТЦЗС были на 23 микрон (90 % ДИ = -9,28...54,99) больше в группе, получавшей бролуцизумаб в дозе 4,5 мг, и на 19 микрон (90 % ДИ = -9,0...47,8) больше в группе, получавшей 6 мг бролуцизумаба, чем в группе ранибизумаба.

Исследование OWL уже было исследованием только II фазы, в котором проводилось сравнение бролуцизумаба и ранибизумаба с использованием интравитреальных инъекций или микроинфузий [15]. Всего было 52 пациента, рандомизированных в соотношении 10 : 3 (то есть в группе ранибизумаба оказалось мало больных — всего 12).

¹ NICE. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. Technology appraisal guidance. Published: 27 August 2008. www.nice.org.uk/guidance/ta155.

² The Interim 2019 EURETINA Clinical Trends Survey Outcomes // The great fluid debate – Retina Today. https://retinatoday.com/pdfs/1219_insert4.pdf. Режим доступа: 27.11.2020.

Лечение проводили бролуцизумабом: инъекция 1,2 мг / 10 мкл; инъекция 0,6 мг / 10 мкл; микроинфузия 1,0 мг / 8,3 мкл; микроинфузия 0,5 мг / 8,3 мкл. Ранибизумаб: интравитреальная инъекция 0,5 мг / 50 мкл. В обеих группах отмечен положительный результат лечения.

Было проведено ещё одно исследование II фазы — OSPREY [16], представляющее собой 56-недельное исследование по сравнению эффективности интравитреальных инъекций 6 мг бролуцизумаба и 2 мг афлиберцепта. Всего было 89 участников, получавших терапию по схеме: 3 интервала инъекций каждые 4 нед., затем каждые 8 нед. и потом каждые 12 нед. в группе бролуцизумаба и 8 нед. в группе афлиберцепта. Непреспецифированный в протоколе анализ (так называемый *post hoc*-анализ) включал оценку изменений ТЦЗС и наличия СРЖ/ИРЖ. Изменения ТЦЗС на 12-й неделе составили -197 и -189 мкм, на 40-й неделе — -198 и -178 мкм соответственно. Количество глаз с СРЖ/ИРЖ было 9,3 и 20,9 % на 12-й неделе и 14,6 и 32,5 % на 40-й неделе в группах бролуцизумаба и афлиберцепта. Очевидно, можно было предположить, что бролуцизумаб обладает превосходством перед афлиберцептом по анатомическим точкам. Но, как отмечалось выше, регуляторные органы не допустили бы переход на новую конечную точку.

Существует ещё одна проблема, с которой часто сталкиваются при анализе нескольких групп в исследованиях, — это проблема множественных сравнений [17]. В простейшем виде её описание выглядит так: каждый раз, когда мы проводим сравнения групп мы отклоняем нулевую гипотезу (об отсутствии различий) на уровне 5 % (0,05). Соответственно, в 5 % исследований, сравнивающих два одинаково эффективных вмешательства, есть риск признать превосходство в одной из групп, хотя это и не так. Если же проводится анализ 3 точек, вероятность ошибочного заключения будет уже не 5 %, а 14,3 %. Поэтому необходимо как-то учитывать множественность сравнений. Простейшим способом может быть метод Бонферрони, который просто понижает уровень значимости на число сравнений — если их 5. Пограничным станет уровень в 1 %. Таким образом, для того чтобы обеспечить возможность проведения достоверного сравнения по эффективности на основании изменений анатомических точек, протокол был очень тщательно выверен со статистической точки зрения.

Теперь несколько слов про регистрационные исследования HAWK и HARRIER [18]. По дизайну это двухгодичные многоцентровые рандомизированные двойные слепые исследования «не меньшей эффективности» с активным контролем. В качестве контрольного анти-VEGF-препарата был взят афлиберцепт. Исследование HAWK: 1082 пациента с нВМД были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 в 3 группы, получавшие бролуцизумаб в дозе 3 мг, бролуцизумаб — 6 мг или афлиберцепт — 2 мг в виде интравитреальных инъекций.

Исследование HARRIER: 743 пациента были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в 2 группы, получавшие интравитреальные инъекции бролуцизумаба в дозе 6 мг или афлиберцепта в дозе 2 мг. HAWK проводили в Северной Америке, Латинской Америке, Японии, Австралии, Новой Зеландии и Израиле. HARRIER — в странах ЕС, на Ближнем Востоке, Азии и в России.

Основная конечная точка — изменение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) от начала исследования до 48-й недели. Следует отметить, что исследование продолжалось 96 нед., и всё это время осуществлялось наблюдение за пациентами и их лечение, но новой основной конечной точки на поздних стадиях исследования уже не могло быть. Поскольку в исследование были включены пациенты разного возраста и с разной остротой зрения, анализ предусматривал коррекцию с помощью статистической модели и расчёт разницы МКОЗ между 48-й неделей исследования и исходными данными. Причём при расчёте статистическая модель выравнивала разности, связанные с различными исходными значениями остроты зрения и возрастом (так называемые средние, откорректированные по методу наименьших квадратов, — LSMEANS). Граница меньшей эффективности была выбрана в 4 знака³. Результаты оказались следующими: HAWK $-0,16$ (95 % ДИ $[-2,13; 1,80]$) (бролуцизумаб в дозе 6 мг в сравнении с афлиберцептом), HARRIER $-0,70$ (95 % ДИ $[-2,39; 1,00]$). Нижние значения 95 % доверительного интервала были над границей меньшей эффективности, и это означает, что первичная цель исследования — получение доказательств не меньшей эффективности — была достигнута. Это важно, поскольку при таких сложных дизайнах используется иерархическое тестирование, и если бы результаты по первичной точке не были благоприятными, то дальнейшее тестирование становилось бы недоказательным. Такой жесткий подход к оценке результатов клинического исследования позволяет строить модели, позволяющие ответить на вопрос: что было бы, если в клиническом исследовании бролуцизумаб сравнивали не с активным контролем, а с плацебо? С этой целью H. Agostino и соавт. [19] провели сравнение данных HAWK/HARRIER с модельными данными эффекта на плацебо. Модель создана на основе исследований ANCOR, MARINA, PIER, EXCITE и валидирована на данных исследования HARBOR [20]. Учтено, что прогностическую роль играет возраст и исходное состояние зрения. Согласно модели, эффект от использования бролуцизумаба против плацебо составил +22 знака на 48-й неделе и +28 знаков на 96-й неделе.

Основной целью данной работы было показать, какие усилия предпринимались, чтобы обеспечить доказательность анализа по сравнению анатомических точек при терапии бролуцизумабом и афлиберцептом. Базируясь на результатах предшествующих исследований

³ Расчёты границы меньшей эффективности были сделаны на основании данных по эффективности афлиберцепта в сравнении с ранибизумабом и ранибизумаба в сравнении с плацебо при условии сохранения не менее 50 % эффекта в сравнении с плацебо.

эффективности бролуцизумаба, в качестве основных показателей для тестирования были выбраны: изменение ТЦЗС, отсутствие ИРЖ/СРЖ и активность заболевания. Эти три показателя надо было учесть для сохранения на заданном уровне ошибки первого типа или, как принято говорить, для предотвращения «ложных открытий». Делалось это только в исследовании HAWK (статистический анализ в HAWK создавался с учетом опыта HARRIER [18]). Авторы плана статистического анализа в исследовании решили выбрать метод разделения уровня ошибки первого типа (α -ошибки) между показателями (глобальный тест превосходства). Поскольку они собирались использовать односторонние тесты, то им надо было разделить уровень ошибки в 2,5 % (0,025, или привычный двухсторонний уровень значимости 0,05, деленный на 2). Авторы приняли решение разделить уровень ошибки следующим образом: изменение ТЦЗС — 0,005; отсутствие СРЖ/ИРЖ — 0,01; активность заболевания — 0,01. Следует обратить внимание, что авторы протокола посчитали активность заболевания и отсутствие ИРЖ/СРЖ более важным, чем изменения

ТЦЗС, поскольку доказать превосходство по этой точке было сложнее. Далее выполнялись множественные иерархические тесты, например для изменений ТЦЗС:

- 1) бролуцизумаб в дозе 6 мг vs афлиберцепт на 16-й неделе;
- 2) бролуцизумаб в дозе 6 мг vs афлиберцепт на 48-й неделе;
- 3) бролуцизумаб в дозе 6 мг vs афлиберцепт для среднего недель 36, 40, 44, 48;
- 4) бролуцизумаб в дозе 3 мг vs афлиберцепт на 16-й неделе;
- 5) бролуцизумаб в дозе 3 мг vs афлиберцепт на 48-й неделе;
- 6) бролуцизумаб в дозе 3 мг vs афлиберцепт для среднего недель 36, 40, 44, 48.

Здесь тестируется последовательно 6 гипотез, от первой до шестой, при этом если хоть одна гипотеза в последовательности оказывается принятой (значение p оказывается выше указанной ранее границы), то дальнейшие гипотезы не тестируются (табл. 2), такой подход называется методикой «привратника» (gatekeeping [21]).

Таблица 2. Оценка гипотез превосходства в исследованиях HAWK и HARRIER (дополнительные материалы к статье P.U. Dugel и соавт. [18])

Table 2. Evaluation of superiority hypothesis in HAWK and HARRIER trials (supplementary materials to article by P.U. Dugel, et al [18])

Показатель	Оценка конечной точки в период	Доза бролуцизумаба, мг	Локальный уровень значимости	P для превосходства (односторонняя)	Значимость в соответствии с процедурой тестирования
ТЦЗС (HAWK)	16-я неделя	6	.005	<.001	Да
	48-я неделя	6	.005	.001	Да
	36–48-я неделя	6	.005	.008	Нет, $p > .005$
	16-я неделя	3	.005	.016	Предшествующая гипотеза не отклонена
	48-я неделя	3	.005	.008	Предшествующая гипотеза не отклонена
	36–48-я неделя	3	.005	.018	Предшествующая гипотеза не отклонена
ТЦЗС (HARRIER)	16-я неделя	6	–	<.001	Не применимо
	48-я неделя	6	–	<.001	Не применимо
	36–48-я неделя	6	–	<.001	Не применимо
Наличие ИРЖ/СРЖ (HAWK)	16-я неделя	6	.01	<.001	Да
	48-я неделя	6	.01	<.001	Да
	36–48-я неделя	6	.01	.001	Да
	16-я неделя	3	.01	.003	Да
	48-я неделя	3	.01	.002	Да
	36–48-я неделя	3	.01	.057	Нет, $p > .01$
Наличие ИРЖ/СРЖ (HARRIER)	16-я неделя	6	–	<.001	Не применимо
	48-я неделя	6	–	<.001	Не применимо
	36–48-я неделя	6	–	<.001	Не применимо
Наличие активного заболевания (HAWK)	16-я неделя	6	.01	.001	Да
	16-я неделя	3	.01	.033	Нет, $p > .01$
Наличие активного заболевания (HARRIER)	16-я неделя	6	–	.002	Не применимо

Примечание. ТЦЗС — толщина центральной зоны сетчатки, ИРЖ/СРЖ — интравитреальная/субретинальная жидкость.

Таким образом, была получена достоверная информация о превосходстве терапии бролуцизумабом в дозе 6 мг по анатомическим конечным точкам, в первую очередь, наличие ИРЖ/СРЖ и ТЦЗС, поскольку оценка для активности заболевания проводилась только на 16-й неделе⁴ ввиду изменения определения активности заболевания на более поздних сроках. Необходимо обратить внимание на крайне низкие значения *p* в исследовании HAWK, что, с учётом предварительной формулировки в протоколе, защищает от «ложных открытий». Интересно, что в публикации по результатам 96-недельных исследований HAWK и HARRIER [24],

⁴ Оценка активности на 16-й неделе была связана с особенностями показаний для афлиберцепта и соответствующими требованиями Протокола HAWK и HARRIER. По показаниям, ранибизумаб назначается в виде трех нагрузочных доз с перерывом в месяц (4 нед.), затем можно назначать по потребности с ежемесячной оценкой эффективности: то есть 12, 16 нед. и т.д. [22]. Афлиберцепт также назначается нагрузочной дозой в виде 3 месячных инъекций, а затем введение по потребности с оценкой эффективности каждые 4 или 8 нед., с рекомендацией для Великобритании, например, проводить наиболее раннюю оценку эффективности через 8 нед. после введения нагрузочной дозы (то есть через 16 нед., [23]). HAWK и HARRIER использовали введение каждые 8 или 12 нед. в зависимости от активности заболевания после нагрузочной дозы, поэтому самая ранняя оценка активности заболевания — 16 нед.

авторы посчитали необходимым отметить, что оценки *p* являются описательными (поскольку анализ на 96-й неделе предварительно не предусматривался), хотя данные по анатомическим точкам также были высокозначимыми и говорили в пользу бролуцизумаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие науки и технологической базы медицины приводит к тому, что появляются новые маркеры для мониторинга и модификации терапии. Однако понятный консерватизм регуляторной системы в сочетании с этическими требованиями к вмешательствам в группе контроля создает ситуацию, когда эти маркеры не могут быть первичными показателями эффективности. В таких условиях тщательное планирование статистического анализа позволяет избежать опасности «ложных открытий» и утверждать, что найденное превосходство является истинным. Однако это не мешает затем проводить пострегистрационные исследования, которые позволят получить дополнительную информацию о терапии бролуцизумабом в группе лиц с неоптимальным контролем нВМД по анатомическим точкам (clinicaltrials.gov идентификатор NCT04264819).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DiMasi J.A., Grabowski H.G., Hansen R.W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs // *J Health Econ.* 2016. Vol. 47. P. 20–33. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
2. Arnold J.J., Markey C.M., Kurstjens N.P., Guymer R.H. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration – a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study // *BMC Ophthalmol.* 2016. Vol. 16. P. 31. DOI: 10.1186/s12886-016-0207-3
3. Schmidt-Erfurth U., Chong V., Loewenstein A., et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) // *Br J Ophthalmol.* 2014. Vol. 98, No. 9. P. 1144–1167. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
4. Wykoff C.C., Clark W.L., Nielsen J.S., et al. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *J Manag Care Spec Pharm.* 2018. Vol. 24, (2-a Suppl) P. S3–S15. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
5. Rosenfeld P.J., Puliafito C.A., Michels S., et al. Systemic Bevacizumab (Avastin®) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (SANA) Study: Visual Acuity Outcomes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46, No. 13. P. 2310.
6. Emerson M.V., Lauer A.K., Flaxel C.J., et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration // *Retina.* 2007. Vol. 27, No. 4. P. 439–444. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31804b3e15
7. Rich R.M., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A., et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // *Retina.* 2006. Vol. 26, No. 5. P. 495–511. DOI: 10.1097/01.iae.0000225766.75009.3a
8. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 355, No. 14. P. 1419–1431. DOI:10.1056/NEJMoa054481
9. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 355, No. 14. P. 1432–1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655
10. Heier J.S., Boyer D.S., Ciulla T.A., et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study // *Arch Ophthalmol.* 2006. Vol. 124, No. 11. P. 1532–1542. DOI: 10.1001/archoph.124.11.1532
11. Takeda A.L., Colquitt J., Clegg A.J., Jones J. Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review // *Br J Ophthalmol.* 2007. Vol. 91, No. 9. P. 1177–1182. DOI: 10.1136/bjo.2007.118562
12. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* 2012. Vol. 119, No. 12. P. 2537–2548. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
13. Mauri L., D'Agostino Sr R.B. Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials // *N Engl J Med.* 2017. Vol. 377, No. 14. P. 1357–1367. DOI: 10.1056/NEJMra1510063
14. Wickremasinghe S.S., Janakan V., Sandhu S.S. Implication of recurrent or retained fluid on optical coherence tomography for visual acuity during active treatment of neovascular age-related macular degeneration with a treat and extend protocol // *Retina.* 2016. Vol. 36, No. 7. P. 1331–1339. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000902

15. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V., et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. 2020. Vol. 127, No. 7. P. 963–976. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031
16. Dugel P.U., Jaffe G.J., Sallstig P., et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial // *Ophthalmology*. 2017. Vol. 124, No. 9. P. 1296–1304. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.03.057
17. Cao J., Zhang S. Multiple comparison procedures // *JAMA*. 2014. Vol. 312, No. 5. P. 543–544. DOI: 10.1001/jama.2014.9440
18. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y., et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. 2020. Vol. 127, No. 1. P. 72–84. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017
19. Agostini H., Mulyukov Z., Tsilimbaris M., et al. Comparison of the Efficacy of Brolucizumab with Natural Disease Progression in Wet AMD Using Clinical Data from the Phase III HAWK and HARRIER Trials and Modelled Placebo Data // *Curr Eye Res*. 2020. Vol. 45, No. 10. P. 1298–1301. DOI: 10.1080/02713683.2020.1731832
20. Ho A.C., Busbee B.G., Regillo C.D., et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with

- subfoveal neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121, No. 11. P. 2181–2192. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.009
21. Yadav K., Lewis R.J. Gatekeeping Strategies for Avoiding False-Positive Results in Clinical Trials With Many Comparisons // *JAMA*. 2017. Vol. 318, No. 14. P. 1385–1386. DOI: 10.1001/jama.2017.13276
22. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M., et al. Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Disease: One-Year Results of the Randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study // *Ophthalmology*. 2019. Vol. 126, No. 6. P. 841–848. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.01.013
23. Ross A.H., Downey L., Devonport H., et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration // *Eye (Lond)*. 2020. Vol. 34, No. 10. P. 1825–1834. DOI: 10.1038/s41433-019-0747-x
24. Dugel P.U., Singh R.P., Koh A., et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. 2021. Vol. 128, No. 1. P. 89–99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028

REFERENCES

1. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20–33. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
2. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymmer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration — a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:31. DOI: 10.1186/s12886-016-0207-3
3. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144–1167. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305702
4. Wyckoff CC, Clark WL, Nielsen JS, et al. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(2-a Suppl): S3–S15. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
5. Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, et al. Systemic Bevacizumab (Avastin®) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (SANA) Study: Visual Acuity Outcomes. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005;46(13):2310.
6. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27(4):439–444. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31804b3e15
7. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(5):495–511. DOI: 10.1097/01.iae.0000225766.75009.3a
8. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431. DOI:10.1056/NEJMoa054481
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432–1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655
10. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1532–1542. DOI: 10.1001/archophth.124.11.1532
11. Takeda AL, Colquitt J, Clegg AJ, Jones J. Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(9):1177–1182. DOI: 10.1136/bjo.2007.118562
12. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537–2548. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
13. Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1357–1367. DOI: 10.1056/NEJMra1510063
14. Wickremasinghe SS, Janakan V, Sandhu SS, et al. Implication of recurrent or retained fluid on optical coherence tomography for visual acuity during active treatment of neovascular age-related macular degeneration with a treat and extend protocol. *Retina*. 2016;36(7):1331–1339. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000902
15. Nguyen QD, Das A, Do DV, et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(7):963–976. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031
16. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296–1304. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.03.057
17. Cao J, Zhang S. Multiple comparison procedures. *JAMA*. 2014;312(5):543–544. DOI: 10.1001/jama.2014.9440
18. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for

Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72–84. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017

19. Agostini H, Mulyukov Z, Tsilimbaris M, et al. Comparison of the Efficacy of Brolucizumab with Natural Disease Progression in Wet AMD Using Clinical Data from the Phase III HAWK and HARRIER Trials and Modelled Placebo Data. *Curr Eye Res*. 2020;45(10):1298–1301. DOI: 10.1080/02713683.2020.1731832

20. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2181–2192. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.009

21. Yadav K, Lewis RJ. Gatekeeping Strategies for Avoiding False-Positive Results in Clinical Trials With Many Comparisons. *JAMA*. 2017;318(14):1385–1386. DOI: 10.1001/jama.2017.13276

22. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, et al. Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Disease: One-Year Results of the Randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study. *Ophthalmology*. 2019;126(6):841–848. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.01.013

23. Ross AH, Downey L, Devonport H, et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2020;34(10):1825–1834. DOI: 10.1038/s41433-019-0747-x

24. Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89–99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028

ОБ АВТОРАХ

*Сергей Юрьевич Астахов, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;
телефон: +7(812)338-71-73;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0777-4861>;
eLibrary SPIN: 7732-1150; e-mail: astakhov0761@mail.ru

Святослав Леонидович Плавинский, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9159-6177>;
eLibrary SPIN: 5660-4661; e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

AUTHORS INFO

*Sergey Yu. Astakhov, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia;
Phone: +7(812)338-71-73;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0777-4861>;
eLibrary SPIN: 7732-1150; e-mail: astakhov0761@mail.ru

Svyatoslav L. Plavinskii, MD, PhD, Dr. Sci (Med), professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9159-6177>;
eLibrary SPIN: 5660-4661; e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru