



Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов

А. В. Тихомирова*

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Критерии оценки клинической эффективности позволяют оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения противоопухолевых лекарственных препаратов, которые получают пациенты, в частности, при солидных злокачественных опухолях. Для оценки эффективности препарата используются специальные критерии, называемые конечными точками клинической эффективности, позволяющие наиболее объективно оценить результаты проведенного исследования. Показано, что в настоящее время критериями оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов являются «пациент-ориентированные» (общая выживаемость и качество жизни) и «опухоль-ориентированные» (ответ на терапию, выживаемость без признаков заболевания, выживаемость без прогрессирования заболевания) конечные точки. При этом «пациент-ориентированные» конечные точки позволяют оценить прямую клиническую пользу от химиотерапии у пациентов, в то время как «опухоль-ориентированные» конечные точки, не отражая напрямую клиническую пользу для пациентов, позволяют оценить эффективность на более ранних этапах. Анализ наиболее приемлемых конечных точек с целью взаимозаменяемости первичного критерия эффективности — общей выживаемости — приобретает в онкологии все большую актуальность. Выбор критериев клинической эффективности должен производиться с учетом особенностей онкологического заболевания, исследуемой популяции и длительности терапии. Проанализированы данные зарубежной и отечественной литературы в отношении критериев эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. Продемонстрированы преимущества и недостатки применения тех или иных критериев эффективности. Показано, что в рамках клинических исследований конечные точки должны быть клинически значимы, чувствительны к терапии, хорошо измеримы и интерпретируемы. Обосновано, что комплексная оценка показателей эффективности позволяет адекватно оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: конечные точки; клиническая эффективность; выживаемость; объективный ответ; субъективный ответ; качество жизни; противоопухолевые препараты

Для цитирования: Тихомирова АВ. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):34–40. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40>

***Контактное лицо:** Тихомирова Анна Владимировна; Tikhomirova@expmed.ru

Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Anticancer Medicines

A. V. Tikhomirova*

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Criteria for evaluation of clinical efficacy make it possible to assess the risk-benefit ratio of anticancer medicines that patients receive, in particular, for the treatment of solid malignant tumors. A medicine's efficacy is assessed using special criteria called the endpoints of clinical efficacy, allowing most objective assessment of study results. It was demonstrated that nowadays clinical efficacy of anticancer drugs is assessed using «patient-centered» (overall survival and quality of life) and «tumor-centered» (response to therapy, progression-free survival, disease-free survival) endpoints. «Patient-centered» endpoints make it possible to evaluate the direct clinical benefit of chemotherapy in patients, while «tumor-centered» endpoints allow for evaluation of efficacy at earlier stages, without directly reflecting the clinical benefit. The analysis of the most suitable endpoints with the aim of making them interchangeable with the primary outcome measure — overall survival — is becoming more and more relevant in oncology. The choice of criteria of efficacy should be made taking into account the specific features of a particular oncological disease, study population and duration of therapy. The authors of the study analysed Russian and foreign literary sources containing information on criteria of efficacy of anticancer medicines and highlighted the advantages and disadvantages of these criteria. The study showed that clinical endpoints should be clinically significant, sensitive to therapy, easy to measure and interpret. It was demonstrated that comprehensive evaluation of outcome measures makes it possible to adequately assess the risk-benefit ratio of anticancer medicines.

Key words: endpoints; clinical efficacy; survival; objective response; subjective response; quality of life; anticancer medicines

For citation: Tikhomirova AV. Criteria for evaluation of clinical efficacy of anticancer medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):34–40. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40>

***Corresponding author:** Anna V. Tikhomirova; Tikhomirova@expmed.ru

Противоопухолевые лекарственные препараты применяются при химиотерапии злокачественных опухолей благодаря их способности тормозить пролиферацию и необратимо повреждать опухолевые клетки. При этом выразить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения исследуемого препарата позволяют критерии оценки эффективности, выбор которых должен производиться, в частности, с учетом особенностей онкологического заболевания, исследуемой популяции и длительности терапии.

Для оценки клинической эффективности препарата используются специальные критерии, называемые конечными точками, позволяющие наиболее объективно оценить результаты проведенного исследования.

Развитие критериев оценки эффективности произошло в течение длительного времени. В 70-е гг. XX века улучшение общего состояния и самочувствия больных, исчезновение или уменьшение специфических симптомов, увеличение массы тела рассматривались среди основных показателей эффективности применения противоопухолевых препаратов. В дальнейшем были разработаны единые критерии объективного и субъективного ответа на химиотерапию (уменьшение размера опухоли и количества метастазов соответственно) при лечении солидных опухолей. Первоначально положительным объективным ответом считали любое заметное уменьшение размеров опухоли, затем уменьшение размера опухоли более чем на 25 % от исходной величины, позже было введено понятие полной (полное исчезновение опухоли) и частичной (уменьшение размера опухоли на 50 % и более) регрессии. Только такие результаты лечения стали рассматриваться в качестве эффективности препарата, достаточной для его клинического применения. С течением времени стали учитывать не только факт получения эффекта, но и его длительность. Внедрение в практическую онкологию препаратов с подтвержденной эффективностью, с помощью которых стало возможным продлевать и улучшать качество жизни больных с некоторыми солидными опухолями, привело к тому, что при оценке эффективности новых препаратов стали применяться иные критерии. Понятием «стабилизация заболевания» стали обозначать продолжительность временного интервала от окончания лечения до появления объективных признаков прогрессирования опухолевого процесса. Все чаще в сравнительных клинических исследованиях в качестве основополагающей конечной точки стала рассматриваться продолжительность жизни (выживаемость) пациента.

Цель работы — анализ проблем, связанных с выбором наиболее приемлемых конечных точек клинической эффективности противоопухолевых препаратов.

Для достижения поставленной цели были проанализированы данные зарубежной и отечественной литературы в отношении конечных точек эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. Проведен анализ руководств Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в отношении оценки конечных точек эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. Обобщен опыт проведения экспертизы федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) в отношении противоопухолевых лекарственных препаратов.

Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых исследований (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) включают необходимость использования обоснованных первичных и вторичных конечных точек в рамках клинического изучения лекарственного препарата, в частности, у пациентов с солидными опухолями.

Конечные точки клинической эффективности препаратов подразделяются на «пациент-ориентированные» (patient-centered) и «опухоль-ориентированные» (tumor-centered).

«Пациент-ориентированные» конечные точки (общая выживаемость и качество жизни) позволяют оценить прямую клиническую эффективность от химиотерапии, отражая общую выживаемость пациентов или качество их жизни, в то время как «опухоль-ориентированные» конечные точки (ответ на терапию, выживаемость без прогрессирования заболевания) не отражают напрямую клиническую эффективность для пациента. Конечные точки в клинических исследованиях должны быть клинически значимы, чувствительны к терапии, хорошо измеримы и интерпретируемы [1–3].

«ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ» КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Общая выживаемость (overall survival). Показатель общей выживаемости в качестве первичной конечной точки является «золотым стандартом», демонстрирующим клиническую эффективность противоопухолевой терапии для пациентов. FDA признало данный показатель универсальным критерием оценки клинической эффективности и предпочтительной конечной точкой для III фазы клинических исследований. Показатель общей выживаемости определяют как время от момента рандомизации или начала терапии до момента смерти пациента, независимо от причины. При оценке данного показателя не учитываются пациенты, ко-

торые на момент окончания сбора данных остались живы или для которых возможность дальнейшего наблюдения была утрачена. Кроме того, учитываются смертельные случаи, не связанные со злокачественным заболеванием. В связи с увеличением количества эффективных методов консервативной терапии онкологических заболеваний требуется более длительный период последующего наблюдения для выявления числа летальных исходов с целью достижения значимой статистической мощности исследования. Также требуется выбор последующей терапии с целью увеличения общей выживаемости пациентов в рамках клинического исследования. При этом увеличение периода последующего наблюдения и числа пациентов, включаемых в исследование, приводит к росту затрат на проведение клинических исследований. Учитывая наличие других эффективных методов лечения, применяемых после участия пациента в исследовании, интерпретация результатов может быть искажена вследствие дальнейшей терапии, полученной пациентом после завершения участия в исследовании [4]. Оценка общей выживаемости может быть проведена как с учетом времени до летального исхода (например, общая выживаемость может составить 20 месяцев), так и в виде числа пациентов (в процентах), которые остались живы в течение заранее выбранного периода времени (например, двухлетняя общая выживаемость может составить 65 %). Выживаемость пациентов с различными стадиями опухолей, как правило, оценивается отдельно.

Также при анализе эффективности оцениваются показатели медианы общей выживаемости (median overall survival) и средней выживаемости (mean survival). Показатель медианы общей выживаемости соответствует периоду времени (от начала лечения или с того момента, как был поставлен диагноз), в течение которого половина пациентов остаются живы. Показатель средней выживаемости — это средняя продолжительность времени (от начала лечения или с того момента, как был поставлен диагноз), в течение которого пациенты остаются живы.

В клинических исследованиях наиболее часто анализ выживаемости для описания цензурированных наблюдений проводят методом Каплана—Майера, позволяющим оценить долю пациентов, выживших к определенному моменту времени от начала наблюдения. Графически полученные этим методом результаты изображают в виде кривых выживаемости, откладывая вероятность наступления событий по оси ординат и время по оси абсцисс. Впервые Е. Kaplan и Р. Meier предложили свой метод для оценки выживаемости пациентов, учитывая, что некоторые пациенты могли либо умереть в течение исследования, либо выжить после его окончания. Кривая выживаемости при этом представляет собой серию горизонтальных снижающих-

ся ступеней, величина снижения которых отражает долю пациентов, у которых к определенному промежутку времени смерть не наступила. Каждая ступень представляет собой момент времени, в который произошло терминальное событие [5, 6].

Предсказать точную продолжительность жизни для отдельного пациента является крайне трудной задачей. Для предположительной оценки выживаемости врачи используют статистические данные, полученные в ходе проведения клинических исследований, в которых участвовало большое количество пациентов с определенными видами и стадиями опухолей. Это позволяет оценить среднюю выживаемость в больших группах пациентов, однако статистические данные иногда трудно перенести на отдельного пациента. Кроме того, терапия злокачественных опухолей постоянно совершенствуется, по этой причине в рамках статистического анализа может не учитываться все многообразие доступных методов лечения.

Качество жизни пациента (Quality of Life — QoL).

В клинических исследованиях противоопухолевых лекарственных препаратов особое значение придается показателю качества жизни пациентов, оценивающему субъективный ответ на лечение с помощью специальных анкет, которые заполняются в процессе лечения [7]. В последние годы термин «качество жизни» (КЖ) широко используется в мировой медицинской практике. Данный термин был введен после принятия Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определения здоровья (1948 г.) и оценки статуса больного человека по шкале Карновского (1949 г.).

Хорошее состояние здоровья пациента является отражением уровня медицинской помощи, а также следствием адаптации пациента в физической, социальной, психологической сферах. Онкологические заболевания оказывают значимое отрицательное влияние на качество жизни пациентов, вызывая при этом временную или стойкую нетрудоспособность из-за проблем физического и психологического характера.

В настоящее время доступно большое количество валидированных опросников для самостоятельного заполнения пациентами с онкологическими заболеваниями, например: опросник для определения качества жизни (Quality of Life Questionnaire Core-30, QLQ-C30) Европейской организации по исследованию и лечению онкологических заболеваний (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC), опросник для функциональной оценки противоопухолевой терапии (Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT), Роттердамский контрольный лист симптомов (Rotterdam Symptom Checklist, RSCL), индекс функционирования при раке (Functional Living Index-Cancer, FLIC) и система оценки онкологической реабили-

тации (Cancer rehabilitation evaluation system-short form, CARES-SF). Чаще всего используется опросник EORTC QLQ-C30, состоящий из 30 вопросов, которые характеризуют 15 показателей: пять функциональных шкал, три шкалы симптомов, шкала общей оценки состояния здоровья/качества жизни и шесть отдельных вопросов. Этот опросник может быть дополнен различными модулями для конкретных видов онкологических заболеваний. Организация EORTC рекомендует проводить оценку качества жизни пациента по меньшей мере до, во время, а также после проведения лечения [8, 9].

FDA и Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) рассматривают показатель QoL в качестве возможного варианта первичной конечной точки в онкологических клинических исследованиях, обладающей двумя преимуществами: сокращением длительности исследования и возможностью оценки клинической эффективности терапии для пациента. Однако в некоторых случаях отмечаются ограничения использования данного показателя вследствие его субъективности, неполноты данных и отсутствия стандартизованных подходов к анализу и представлению результатов по данному показателю. Анализ результатов представляет методологические и статистические трудности из-за типа собираемых данных и многомерности опросников. Одной из основных проблем при этом является потеря данных в определенные временные точки вследствие пропуска пациентом установленных протоколом визитов или незаполнения предлагаемого опросника [10]. Таким образом, потенциальные систематические ошибки ограничивают уверенность в достоверности результатов по данному показателю.

«ОПУХОЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ» КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Выживаемость без прогрессирования заболевания (progression free survival). В настоящее время в онкологической практике приобрело актуальность использование «опухоль-ориентированной» клинической конечной точки — выживаемости без прогрессирования заболевания, имеющей более ранние сроки оценки эффективности и сниженное влияние дальнейших схем терапии. Как правило, данным термином называют период времени от момента рандомизации до момента рецидива опухоли или смерти по любой причине после получения противоопухолевой терапии. Иногда возможно использование аналогичного показателя клинической эффективности — безрецидивной выживаемости, определяющей, какая часть больных, достигших полной ремиссии, имеет возможность прожить указанный срок без признаков прогрессирования заболевания. В исследованиях с использованием валидированных конечных точек полученные результаты не отражают напрямую клиническую эф-

фективность, что требует проведения дополнительных исследований для оценки качества жизни пациентов.

В клинических исследованиях в качестве первичных показателей эффективности используется ряд комбинированных конечных точек. В частности, время до прогрессирования опухоли (time to tumor progression) отличается от выживаемости без прогрессирования заболевания тем, что учитывается только прогрессирование заболевания, в то время как пациентов, смерть которых наступила по другим причинам, при оценке этого показателя не включают в анализ. В настоящее время данные показатели часто используют как взаимозаменяемые, при этом проведение перекрестного сравнения результатов, полученных в различных клинических исследованиях, достаточно затруднительно.

В исследованиях показатель прогрессирования заболевания определяют по-разному: как клиническое или радиологическое прогрессирование (критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) или как лабораторные измерения прогрессирования, что усложняет сравнение полученных результатов. Симптоматическое или нерадиологическое прогрессирование часто субъективно, как правило, не имеет стандартного определения и является потенциальным источником систематической ошибки [11]. Прогрессирование заболевания оценивают на основе радиологических исследований, проводимых в запланированные сроки, но истинный момент начала прогрессирования фактически находится где-то в пределах временного интервала между двумя радиологическими оценками. Радиологическая оценка прогрессирования заболевания допускает возможность погрешности измерения и систематической ошибки, а интервалы между наблюдениями широко варьируют даже в рамках одного исследования [12].

Показатель выживаемости без прогрессирования заболевания был валидирован в качестве суррогатной конечной точки только для исследований химиотерапии на основе фторурацила при распространенном колоректальном раке [13]. Тем не менее данный показатель часто используют в качестве первичного критерия эффективности в исследованиях других видов онкологических заболеваний. При этом во многих исследованиях было продемонстрировано улучшение по показателю выживаемости без прогрессирования заболевания при отсутствии улучшения по показателю общей выживаемости.

Объективный ответ (objective response rate). В начале 80-х годов XX века ВОЗ была принята клиническая классификация критериев оценки ответа, основанная на изменении линейных размеров новообразований, определяемых лучевыми методами

исследования. С 2000 г. в международных клинических исследованиях стала использоваться новая методика оценки эффективности цитотоксической терапии солидных опухолей по шкале RECIST, пересмотренной в 2009 г. (версия RECIST 1.1). Опухоли оцениваются как измеряемые (20 мм или более при стандартном исследовании, 10 мм при использовании спиральной компьютерной томографии) либо неизмеряемые (меньше размеров, указанных выше). Определяют наибольший диаметр 5 очагов поражения (до 2 в одном органе или до 5 в различных органах). Сумма диаметров опухолей до лечения рассматривается как базовый показатель и сравнивается с таковым после лечения.

Таким образом, критерии оценки объективного ответа по шкале RECIST 1.1, на основании которых делается заключение об эффективности терапии, включают в себя следующие показатели: полный ответ (CR, complete response) — исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель; частичный ответ (PR, partial response) — уменьшение измеряемых очагов на 30 % или более; стабилизация заболевания (SD, stable disease) — нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование; прогрессирование заболевания (PD, progressive disease) — увеличение на 20 % наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов. Необходимой минимальной продолжительностью лечебного эффекта считают 4 недели, при этом объективный ответ рассчитывается как сумма полного и частичного ответов (CR + PR) [9, 14].

Критерии RECIST были разработаны для оценки ответа на лечение цитотоксическими противоопухолевыми препаратами. Для иммуноонкологических препаратов в 2013 году появились обновленные критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (IrRECIST). Обновление было связано с тем, что раннее увеличение размера опухоли или появление новых очагов классифицируется как прогрессирование заболевания. Однако клинический опыт показал, что полный и частичный ответы или стабилизация заболевания могут быть достигнуты после первоначального увеличения опухоли при применении иммуноонкологических препаратов. Таким образом, правила измерения и оценки результатов аналогичны шкале RECIST 1.1 за исключением некоторых принципиальных отличий: появление новых очагов не является прогрессированием, размеры диаметров новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов, окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели [15].

При оценке объективного ответа с каждым годом используются все более совершенные методы визуализации, учитывающие динамику размера опухоли.

Ранее проводилось только физикальное обследование опухоли с измерением ее линейных размеров и рентгенологическая диагностика, в дальнейшем стали применяться эндоскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография. Кроме того, при оценке эффективности лечения некоторых форм злокачественных новообразований учитывается динамика биохимических и других лабораторных показателей, в частности, онкомаркеров (РЭА — раково-эмбрионального антигена, ПСА — простатоспецифического антигена, СА-125 — маркера рака яичников и др.). Объективная оценка противоопухолевого действия позволяет своевременно изменить или прекратить химиотерапию при ее неэффективности [9].

Субъективный ответ (subjective response rate).

Субъективный ответ оценивают по изменению статуса, уменьшению или исчезновению симптомов заболевания (в частности, боли) и изменению массы тела. Статус больного (Performance status) оценивают до начала лечения, в процессе лечения и после его окончания по 5-степенной системе ВОЗ (ECOG-WHO, Eastern Cooperative Oncology Group — World Health Organization), представляющей собой модификацию шкалы Карновского. Для характеристики болевого синдрома, аппетита и функции органов рекомендуется следующая шкала: 0 — нет симптомов, 1 — умеренные симптомы, 2 — симптомы средней выраженности, 3 — тяжелые симптомы, 4 — особенно тяжелые симптомы, угрожающие жизни [9].

На рисунке 1 представлены характеристики конечных точек клинической эффективности противоопухолевых препаратов, включающие преимущества и недостатки применения того или иного показателя, а также требования к его оценке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С каждым годом в области онкологии увеличивается количество исследований с использованием конечных точек, альтернативных общей выживаемости — «золотому стандарту», демонстрирующему клиническую эффективность противоопухолевой терапии для пациентов. Применение показателей выживаемости без прогрессирования заболевания и безрецидивной выживаемости осложнено несовершенством методологии их валидации. Использование показателя качества жизни ограничено вследствие его субъективного характера, неполноты данных и отсутствия стандартизованных подходов при анализе полученных результатов.

Учитывая проблемы, связанные с выбором конечных точек для клинических исследований в области онкологии, разрабатывается и совершенствуется проект «Оценка конечных точек, определяемых временем до наступления события, в исследованиях

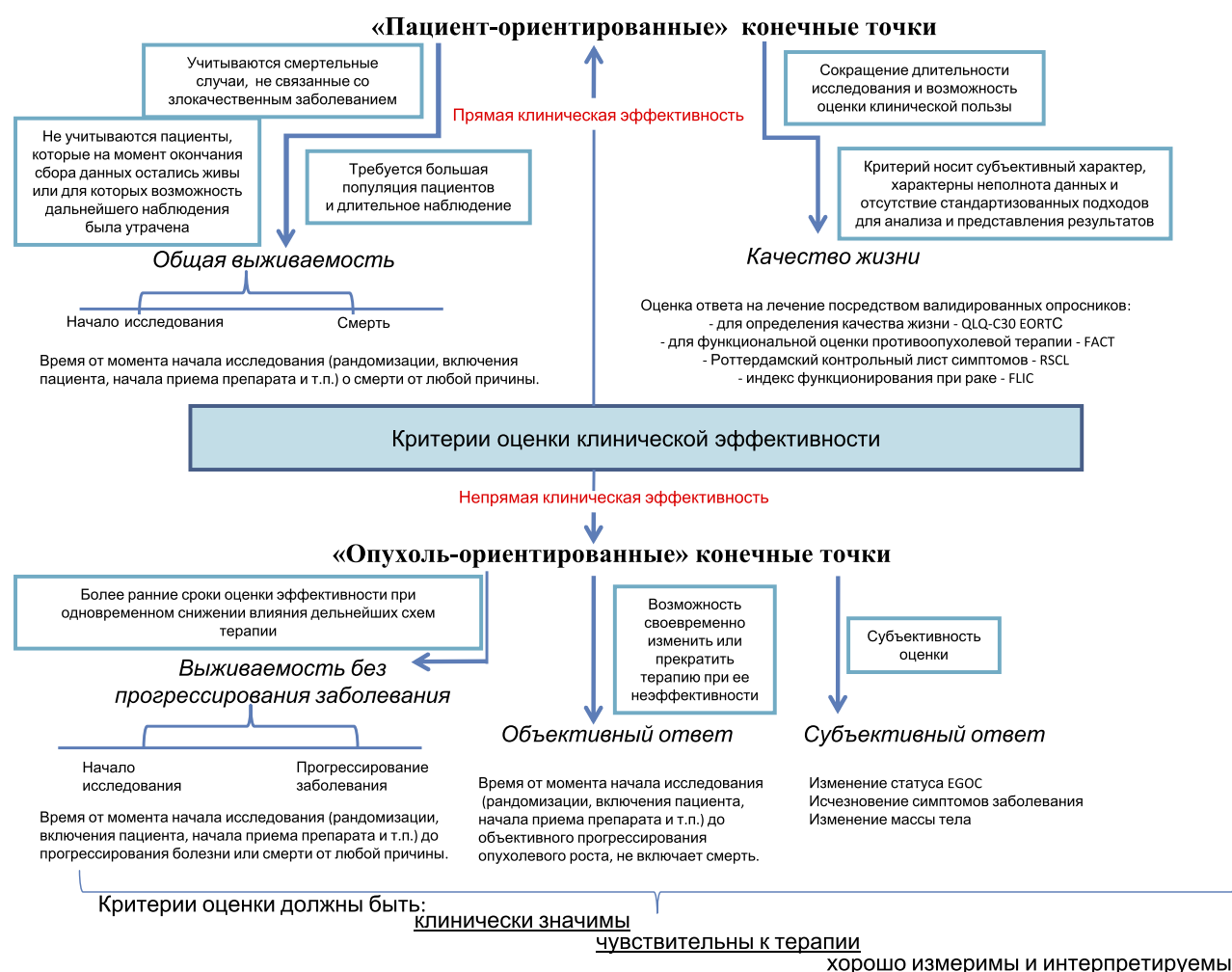


Рис. 1. Конечные точки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств

Fig. 1. Clinical efficacy endpoints of anticancer medicines

при онкологических заболеваниях» (DATECAN, Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). Проект создан с целью обоснованного выбора конечных точек для каждого конкретного онкологического заболевания на определенном этапе клинического изучения противоопухолевого препарата. Очевидно, что выбор должен быть сделан в пользу наиболее надежной, воспроизводимой конечной точки, которая позволит выявить клинически значимые исходы заболевания. В настоящее время научное и медицинское сообщество постоянно проводит анализ наиболее приемлемых конечных точек с целью взаимозаменяемости первичного критерия эффективности — общей выживаемости. Существует необходимость разработки рекомендаций по унификации выбора клинически значимых, чувствительных к терапии, хорошо измеримых и интерпретируемых конечных точек в клинических исследованиях.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных

исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
2. Ohorodnyk P, Eisenhauer EA, Booth CM. Clinical benefit in oncology trials: is this a patient-centred or tumour-centred endpoint. *Eur J Cancer.* 2009;45(13):2249–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.05.033>
3. Booth CM, Ohorodnyk P, Eisenhauer EA. Call for clarity in the reporting of benefit associated with anticancer therapies. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):213–4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.8542>

4. Saad ED, Buyse M. Overall survival: patient outcome, therapeutic objective, clinical trial endpoint, or public health measure? *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1750–4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6359>
5. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
6. Слинин АС, Быданов ОИ, Карачунский АИ. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(3):34–9. [Slinin AS, Bydanov OI, Karachunsky AI. Analysis of survival and possibility of certain events in patients with acute leucosis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Questions of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2016;15(3):34–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-3-34-39>
7. Meran JG, Spath-Schwalbe E. Quality of life and ethics as basic questions in geriatric oncology. *Onkologie*. 2009;32(Suppl 3):29–33. <https://doi.org/10.1159/000228652>
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
9. Переводчикова НИ, ред. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. М.: Практическая медицина; 2011. [Perevodchikova NI, ed. *Guidance on chemotherapy for tumor diseases*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011 (In Russ.)]
10. Hamidou Z, Dabakuyo TS, Mercier M, Fraisse J, Causeret S, Tixier H, et al. Time to deterioration in quality of life score as a modality of longitudinal analysis in patients with breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(10):1458–68. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0085>
11. Bhattacharya S, Fyfe G, Gray RJ, Sargent DR. Role of sensitivity analyses in assessing progression-free survival in late-stage oncology trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5958–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.4329>
12. Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, Chapman PB, Schrag D. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):428–32. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk091>
13. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, Calais G, Conroy T, Mineur L, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3–4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1781–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.016>
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–16. PMID: 10655437
15. Юдин ДИ, Лактионов КП, Саранцева КА, Черненко ПА, Арзуманян АЛ. Системы критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2017;(1):42–6 [Yudin DI, Laktionov KP, Sarantseva KA, Chernenko PA, Arzumanyan AL. Systems of response evaluation criteria in solid tumors in immunooncology treatment. *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant Tumors*. 2017;(1):42–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-1-42-46>

ОБ АВТОРЕ

Тихомирова Анна Владимировна, канд. фарм. наук, ведущий эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-4815-7106>

Статья поступила 24.09.2018
После доработки 28.11.2018
Принята к печати 20.02.2019

AUTHOR

Anna V. Tikhomirova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Expert of the Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-4815-7106>

Article was received 24 September 2018
Revised 28 November 2018
Accepted for publication 20 February 2019