

## Выбор конечных точек для клинических исследований офтальмологических препаратов

М. О. Комарова

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.** Эффективные методы лечения некоторых социально значимых офтальмологических заболеваний до настоящего времени отсутствуют. Разработка терапевтических методов лечения таких заболеваний осложняется трудностью диагностирования и выбора конечных точек клинических исследований. Цель работы — анализ существующих подходов к выбору конечных точек клинических исследований препаратов, применяющихся для лечения офтальмологических заболеваний. При проведении клинических исследований эффективности новых лекарственных препаратов наряду с клиническими конечными точками используют суррогатные конечные точки. Используемые на настоящий момент суррогатные конечные точки не всегда релевантны и не отражают в полной мере динамику состояния пациента при заболеваниях глаз, отличающихся длительным и прогрессирующим течением. На основании данных научной литературы проведен анализ подходов к выбору конечных точек в исследованиях офтальмологических препаратов, предназначенных для лечения глаукомы, увеита, синдрома сухого глаза, возрастной макулярной дегенерации. Показано, что выбор суррогатных конечных точек для проведения клинического исследования должен учитывать особенности конкретного заболевания. Для оценки динамики изменения зрительных функций в большинстве случаев необходим комплексный подход, позволяющий получить наиболее полную характеристику состояния органа зрения при этом заболевании. В работе проанализирована возможность использования потенциальных суррогатных конечных точек для исследований наиболее распространенных глазных заболеваний и показано, что ни одна из них на настоящий момент не рекомендована для применения в ходе клинических исследований или в рутинной клинической практике.

**Ключевые слова:** первичная конечная точка; суррогатная конечная точка; глаукома; внутриглазное давление; возрастная макулярная дегенерация; синдром сухого глаза; увеит

**Для цитирования:** Комарова МО. Выбор конечных точек для клинических исследований офтальмологических препаратов. *Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):167–173. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-167-173>

**Контактное лицо:** Комарова Марина Олеговна; [KomarovaMO@expmed.ru](mailto:KomarovaMO@expmed.ru)

## Selection of Endpoints for Clinical Studies of Ophthalmic Drugs

М. О. Komarova

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

**Abstract.** Until now, there have been no effective treatments for some ophthalmic diseases that have high social significance. Development of therapeutic approaches to such diseases may be complicated due to challenges in diagnosis and selection of clinical trial endpoints. The aim of the study was to analyse current approaches to selection of endpoints in clinical trials of ophthalmic drugs. Clinical efficacy studies of new medicinal products use surrogate endpoints in addition to clinical endpoints. However, currently used surrogate endpoints are not always relevant and do not fully reflect changes in the status of patients with chronic or progressive diseases. The study analysed published approaches to the selection of endpoints in clinical studies of ophthalmic drugs intended for the treatment of glaucoma, uveitis, dry eye syndrome, and age-related macular degeneration. It was demonstrated that the choice of surrogate endpoints in a clinical trial should take into account specific aspects of a particular disease. The assessment of dynamic patterns of changes in visual functions generally requires a complex approach for a comprehensive characterisation of the eye condition in a particular disease. The paper analyses the possibility of using potential surrogate endpoints in studies of the most common eye diseases, and highlights that none of them has been recommended for use in clinical trials or routine clinical practice.

**Key words:** primary endpoint; surrogate endpoint; glaucoma; intraocular pressure; age-related macular degeneration; dry eye syndrome; uveitis

**For citation:** Komarova MO. Selection of endpoints for clinical studies of ophthalmic drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):167–173. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-167-173>

**Corresponding author:** Marina O. Komarova; [KomarovaMO@expmed.ru](mailto:KomarovaMO@expmed.ru)

Одним из наиболее важных этапов планирования клинического исследования является выбор показательной конечной точки — заранее выбранного варианта исхода, для которого возможно проведение статистического анализа и определение эффекта терапевтического вмешательства.

Для ряда офтальмологических заболеваний в настоящее время отсутствуют эффективные методы фармакотерапии, поэтому разработка новых препаратов, позволяющих купировать патологический процесс или замедлить его прогрессирование, является актуальной. Общепринятые в исследованиях эффективности офтальмологических препаратов конечные точки могут не отражать в полной мере клинический эффект исследуемого вида вмешательства или быть труднодостижимыми, что ведет к увеличению длительности клинических исследований и количества включенных в исследование пациентов. В свою очередь, увеличение длительности исследования отсрочит получение доступа к инновационной терапии пациентам с тяжелыми заболеваниями. Сократить длительность клинических исследований и существенно снизить их стоимость позволяет применение суррогатных конечных точек [1].

Цель работы — анализ существующих подходов к выбору конечных точек клинических исследований препаратов, применяющихся для лечения офтальмологических заболеваний.

### ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Для оценки эффекта исследуемой терапии на основе эпидемиологических, терапевтических, патофизиологических или других научных данных в клинических исследованиях наиболее часто используют такой параметр, как суррогатная конечная точка. С помощью суррогатных конечных точек можно получить комплексную информацию о прогрессировании заболевания, степени риска развития осложнений и прогнозировании дальнейшего течения. Выбор определенного набора суррогатных конечных точек дает возможность подобрать оптимальную стратегию диагностического поиска и оценки эффективности лечения. Такой подход соответствует задачам персонализированной медицины, предполагающей индивидуальный подбор терапии на основании уникальной клинической, генетической, геномной информации о каждом пациенте [2].

В клинических исследованиях препаратов для терапии офтальмологических заболеваний применяются следующие суррогатные конечные точки: динамика изменения максимально скорректированной остроты зрения, динамика проявления симптомов заболеваний, динамика изменения уровня внутриглазного давления (ВГД). Для некоторых заболеваний общепринятые конечные точки оказываются нерелевантны. Так, использование

в качестве конечной точки при исследовании противоглаукомных препаратов динамики изменения скорректированной остроты зрения не отражает проявлений заболевания, так как пациент при глаукоме при сохранном центральном зрении может испытывать затруднения при ориентировании в пространстве и при выполнении рутинных действий ввиду значительного сужения полей зрения [3].

Выбор конечных точек для оценки эффективности применения лекарственного препарата в ходе клинической разработки должен быть тщательно обоснован. Особое внимание необходимо уделить подтверждению взаимосвязи выбранной конечной точки с клиническими особенностями исследуемого заболевания. Конечные точки могут быть оценены объективными методами, как, например, острота зрения, или носить субъективный характер: к этой группе можно отнести оценку пациентом динамики своего состояния, в том числе симптомов заболевания. Для ряда заболеваний, к которым можно отнести, например, синдром сухого глаза (ССГ), в качестве суррогатной конечной точки могут быть рассмотрены биомаркеры (их наличие и/или динамика изменения).

При выборе суррогатной конечной точки следует исходить из цели ее применения. Она может служить заменой стандартных методов оценки зрительной функции (оценка полей зрения или остроты зрения) или оценки функционального состояния зрения (например, чтение или ориентирование в пространстве) [3].

Применение суррогатной конечной точки должно быть обосновано в случае, если она используется для выбора определенной популяции пациентов (например, пациенты с потенциально более выраженной восприимчивостью к терапии). Еще одна область возможного использования суррогатной конечной точки — ограничение количества субъектов исследования или продолжительности исследования в том случае, если исследуемая терапия предположительно позволяет добиться более быстрого клинического эффекта, чем стандартные методы.

Ниже будут рассмотрены конечные точки, которые могут использоваться в клинических исследованиях препаратов для лечения наиболее распространенных и влияющих на качество жизни офтальмологических заболеваний (глаукома, возрастная макулярная дегенерация, увеит, синдром сухого глаза).

### КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРОТИВ ГЛАУКОМНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Первичная открытоугольная глаукома представляет собой группу нейродегенеративных заболеваний с характерными изменениями в слое ганглиозных клеток сетчатки, диске зрительного нерва, которые сопровождаются сужением полей зрения.

На сегодняшний день сложилось мнение, что уровень внутриглазного давления (ВГД) — основной критерий, используемый при оценке степени риска глаукомного поражения. Однако превышение верхней границы установленной нормы ВГД не всегда свидетельствует о диагнозе, поскольку у пациентов с нормотензивной глаукомой изменения диска зрительного нерва и полей зрения отмечаются и при показателях ВГД, соответствующих норме [4]. Также отсутствует прямая корреляция между повышенным ВГД и исходами заболевания. У некоторых пациентов при наличии высоких показателей офтальмотонуса могут отсутствовать глаукомные изменения в течение многих лет [5].

Достоверно показано, что повышение ВГД оказывает отрицательное влияние на ширину полей зрения, однако проведение местной гипотензивной терапии при глаукоме не гарантирует отсутствия дальнейшего сужения полей зрения. В ряде случаев гипотензивный эффект препарата ярко выражен, но развивающиеся на фоне его приема нежелательные явления снижают воздействие на клинический результат терапии. И наоборот, лекарственные средства, которые характеризуются менее выраженным гипотензивным эффектом, могут оказывать положительное влияние на поля зрения вследствие наличия дополнительных механизмов действия [6]. Несмотря на то что измерение ВГД широко применяется для оценки эффективности противоугловых препаратов, в литературе отсутствуют данные о валидации этого параметра в качестве суррогатной конечной точки.

Одним из стандартных методов исследования при глаукоме наряду с оценкой ВГД является компьютерная периметрия. Анализ результатов производится на основании индексов, которые позволяют получить информацию о суммарной потере светочувствительности, влиянии катаракты на результат исследования, степени влияния на поля зрения локальных дефектов и другие параметры. Высокая корреляция результатов, полученных при проведении у больных глаукомой оптической когерентной томографии, с данными компьютерной периметрии и конфокальной офтальмоскопии подтверждается многочисленными исследованиями (см., например, [7, 8]). Однако проведение только компьютерной периметрии, без применения дополнительных методов исследования, не позволяет в полной мере осуществлять контроль за динамикой зрительных функций у больных глаукомой, а применяемые в ходе исследования индексы на сегодняшний день не подходят для использования как суррогатные конечные точки для оценки глаукоматозной нейродегенерации, поскольку позволяют получить лишь ограниченные данные о динамике заболевания у конкретного пациента.

Конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия относится к дополнительным методам

диагностики пациентов с глаукомой. Метод позволяет получить трехмерное изображение структур заднего отрезка глазного яблока, а также объективные, подлежащие измерению данные об анатомических структурах глазного дна: диаметре и глубине экскавации диска зрительного нерва, площади и объеме нейроретинального пояса, толщине слоя нервных волокон сетчатки. Получение достоверных данных с помощью конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии затруднено, поскольку в ходе проведения обследования требуется вручную выделять границы диска зрительного нерва и оценивать стереометрические параметры, основываясь на базисной плоскости. Размеры дисков зрительных нервов отличаются высокой индивидуальной вариабельностью, следствием чего является значительный разброс в оценке данных как у здоровых людей, так и у пациентов с изменениями полей зрения, что не позволяет рекомендовать показатели, полученные с помощью данного метода исследования, в качестве конечных точек.

Таким образом, оценка динамики изменения зрительных функций при глаукоме в рамках клинических исследований требует комплексного подхода и не приемлет выбора единой конечной точки, позволяющей оптимизировать диагностический поиск и получить исчерпывающую характеристику состояния органа зрения при этом заболевании.

#### **КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРЕПАРАТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ УВЕИТОВ**

Внутриглазное воспаление (увеит) является одной из ведущих причин слепоты: на его долю приходится от 5 до 20% случаев в развитых странах и 25% в развивающихся странах [9]. Заболевания, при которых воспалительный процесс локализуется в сосудистой оболочке глаза, представляют собой серьезную терапевтическую проблему, учитывая неоднородность заболеваний спектра увеита и необходимость в индивидуально подобранной терапии. Патогенетические особенности увеитов различной этиологии имеют минимальные различия, несмотря на многообразие триггеров внутриглазного воспаления [10, 11].

Стандартная противовоспалительная или иммунодепрессивная терапия при увеитах характеризуется высокой эффективностью, но ее существенными недостатками являются отсутствие специфичности и частое возникновение системных побочных эффектов. С развитием экспериментальной и клеточной биологии появились сведения о нескольких ассоциированных с увеитом биомаркерах, например об определенных гаплотипах главного комплекса гистосовместимости (HLA). Показано также, что ряд увеитов ассоциированы с выработкой специфических цитокинов. Таким образом, цитокины признаны потенциальными биологическими

маркерами некоторых внутриглазных воспалительных заболеваний, однако особенности их применения в диагностике и лечении увеитов требуют дальнейшего изучения [11]. Выявлена потенциальная взаимосвязь наличия биомаркеров и течения специфических форм увеита, однако отсутствуют убедительные доказательства причинно-следственной связи между ними. До сих пор не определено, является ли выявление воспалительных цитокинов маркером наличия заболевания [12].

Необходимо отметить, что основной проблемой широкого диагностического поиска, основанного на выявлении биомаркеров во внутриглазной жидкости, является высокая стоимость таких исследований. Именно это обстоятельство ограничивает подбор индивидуального лечения при системных заболеваниях, одним из проявлений которых является увеит.

В клинических исследованиях препаратов, предназначенных для лечения передних увеитов, оценка эффективности терапии проводится на основании наличия и динамики изменений признаков воспалительной реакции в передней камере глаза. В случае задних увеитов главным показателем эффективности терапии является помутнение стекловидного тела, так как именно этот симптом отражает интенсивность воспаления и в большинстве случаев может использоваться в качестве основной конечной точки. Однако при промежуточном или заднем увеите степень помутнения стекловидного тела не обязательно коррелирует с тяжестью течения заболевания. Многие формы увеита могут протекать без снижения остроты зрения или с минимальными ее изменениями, поэтому признано, что параметр «максимально скорректированная острота зрения» нечувствителен и не может являться подходящей первичной конечной точкой эффективности в исследованиях лекарственных препаратов, предназначенных для лечения увеита.

Таким образом, в отношении увеитов сохраняется потребность в введении в практику клинических исследований конечных точек, которые могли бы обеспечить всестороннюю оценку течения внутриглазного воспаления, например комплексных показателей, включающих как структурные изменения (отек желтого пятна, воспалительные изменения сосудов сетчатки), так и оценку симптомов непосредственно пациентом.

#### **КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРЕПАРАТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одним из заболеваний, ведущих к прогрессирующему и необратимому снижению зрительных функций. Клиническая картина заболевания разнообразна и может включать следующие признаки: образование друз, изменения в пигментном

эпителии сетчатки (гипопигментация или гиперпигментация), географическая атрофия пигментного эпителия (ГА) и хориокапиллярного слоя, неоваскулярная макулопатия, субретинальный фиброз. Характерным симптомом макулярной дегенерации являются выраженные нарушения центрального зрения: снижение остроты зрения, изменение цветовосприятия, искажение предметов. Изменения периферического зрения нехарактерны, поэтому пациент не теряет способности ориентироваться в пространстве [12, 13].

При выборе конечных точек при исследовании препаратов для лечения сухой формы ВМД, сопровождающейся ГА, наиболее подходящими были признаны анатомические параметры, например изменение площади ГА или объема друзы [12]. В некоторых исследованиях II и III фазы с участием пациентов с ГА в качестве основного критерия оценки было выбрано увеличение области атрофического поражения [13]. Прогностическое значение влияния площади области ГА на зрительную функцию подтверждено данными научной литературы, поэтому оценка распространенности ГА может быть использована в качестве первичной конечной точки при изучении эффективности лекарственного препарата.

Вторичные клинически значимые критерии эффективности терапии ВМД могут включать максимально скорректированную остроту зрения, контрастную чувствительность, скорость чтения, периметрию.

Оценка функциональных характеристик зрения имеет не менее важное значение для клинических исследований, направленных на получение дополнительной информации о соотношении риска и пользы терапии у пациентов с нарушением центрального зрения. В 2016 г. Европейским агентством по лекарственным средствам было опубликовано письмо об использовании таких параметров, как скорость чтения и индекса функциональной независимости чтения (Functional Reading Independence Index, FRI) в качестве одного из критериев оценки эффективности лекарственных средств, предназначенных для лечения пациентов с ГА<sup>1</sup>. Индекс функциональной независимости чтения дает возможность получить представление о взаимосвязи между размерами ГА и функциональным состоянием зрения и изучить потенциальное влияние лечения на скорость чтения. Однако применение индекса в практике клинических исследований требует получения дополнительных сведений о его чувствительности и точности, а также проведения долгосрочной оценки влияния лучше видящего глаза на полученные результаты.

Скорость чтения также может быть использована как один из инструментов для подтверждения лечебного эффекта в отношении уменьшения площади географической атрофии. В настоящее время ведутся исследования возможностей применения

этого диагностического маркера, однако требуется время для того, что получить представление о параметрах индекса FRI, таких как критерии клинически значимого изменения, влияние вариабельности, взаимосвязь между расположением очага поражения и скоростью чтения, степень влияния сопутствующих факторов, выявление потенциальных эффектов обучения, адекватность стандартизации, согласованность с другими функциональными показателями<sup>1</sup>.

Результаты оценки зрительных функций по опроснику National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) широко используются в клинических исследованиях офтальмологических препаратов в качестве многокомпонентной конечной точки [13]. Так, в исследовании ANCHOR использование опросника NEI VFQ-25 помогло установить, что лечение неоваскулярной ВМД с помощью интравитреального введения ингибитора фактора роста сосудистого эндотелия ранибизумаба позволяет добиться более значимого улучшения зрительных функций по сравнению с фотодинамической терапией [14]. В 2000 г. был разработан опросник для изучения качества жизни пациентов с ВМД — Macular Degeneration Quality of Life (MacDQoL) [15, 16]. В отличие от ранее применявшихся опросников он учитывает изменения каждого оцениваемого параметра в связи с развитием макулодистрофии. Были доказаны надежность MacDQoL и его корреляция с объективными показателями зрительных функций, такими как острота зрения для дали и для близи, контрастная чувствительность [15].

В исследовании J.A. Sahel и соавт. [17] с помощью опросника оценивали влияние остроты зрения лучше и хуже видящего глаза на качество жизни пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Было установлено, что качество жизни определяется остротой зрения обоих глаз, как лучше, так и хуже видящего. Кроме того, было показано, что и MacDQoL, и NEI-VFQ-25 как специализированные офтальмологические опросники демонстрируют корреляцию с тяжестью ВМД.

Однако применение опросника NEI VFQ-25 возможно не для всех показаний и не характеризуется специфичностью по отношению к конкретной патологии, что не позволяет рассматривать его результаты в качестве суррогатной конечной точки.

В 2016 г. получил одобрение проект MACUSTAR [18]. Целью исследования является определение и валидация диагностических параметров, которые могут быть использованы для обнаружения малозаметных изменений течения различных стадий возрастной макулярной дегенерации. Проведение клинических исследований в рамках проекта предполагает длительное (в течение 3 лет) медицинское

сопровождение более 700 пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и контроль течения заболевания, включающий применение методов визуализации структур глазного дна, оценку остроты зрения, учет результатов опросников, заполняемых пациентами. Получение указанной информации позволит оценить как возможность отследить изменения, которые могут иметь прогностическое значение, так и взаимосвязь между полученными данными и качеством жизни пациента. Еще одним направлением поиска в рамках исследования является выявление факторов риска, наличие которых вызывает более быстрое прогрессирование заболевания у ряда пациентов.

#### КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРЕПАРАТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

Синдром сухого глаза (ССГ) представляет собой воспалительное заболевание, характеризующееся дискомфортом в глазах, нарушениями зрения, нестабильностью слезной пленки, повышенной осморностью слезы и воспалением. Диагностика ССГ затруднена в связи с многофакторным характером заболевания [19, 20]. Разработка фармакологических методов лечения также затруднена вследствие отсутствия объективных показателей для оценки результатов клинических исследований новых видов терапии. Поскольку воспаление является ключевым компонентом синдрома, исследования слезной жидкости, направленные на поиск конечных точек для клинических исследований, включали определение маркеров слезы, свидетельствующих о воспалительном характере заболевания, таких как цитокины/хемокины, факторы роста, муцины, нейромедиаторы и липиды.

Протеомный подход для обнаружения конечных точек, отражающих динамику изменения симптомов, составляющих ССГ, в слезной жидкости с помощью 2D-электрофореза и дифференциального гель-электрофореза, был использован S.V. Aluru и соавт. [21]. Авторы обнаружили, что выработка протеина 4, богатого пролином лизоцима (LPRR4), значительно подавляется при некоторых типах ССГ. На основании различий в экспрессии и корреляции уровней LPRR4 в слезной жидкости с тяжестью заболевания этот белок был предложен в качестве потенциального биомаркера ССГ [21].

Было обнаружено, что содержание лизоцима и лактоферрина снижается у пациентов с синдромом Шегрена и/или глаукомой (с сопутствующим хроническим медикаментозно индуцированным ССГ) с более высокой специфичностью (95%) и чувствительностью (72%) лактоферрина по сравнению с лизоцимом. За последние десятилетия получило значительное развитие использование тест-системы

<sup>1</sup> Letter of support for reading speed and functional reading independence (FRI) index in geographic atrophy. EMA/727910/2016. EMA; 2016.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

для идентификации цитокинов, хемокинов и хемокиновых рецепторов в качестве биомаркеров слезной жидкости. Повышение уровней IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-21, интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), CXCL9, CXCL10, CXCL11, IL-1Ra, CCL5/RANTES характерно для пациентов с различными формами ССГ [22].

Отмечается корреляция между количественным содержанием цитокинов и хемокинов и тяжестью ССГ при ассоциированном с синдромом Шегрена ССГ в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с ССГ, не ассоциированным с синдромом Шегрена. Для пациентов с ССГ характерна также повышенная экспрессия протеазы MMP-9, участвующей в индукции повреждения глазной поверхности и воспалительной передаче сигналов [23].

Необходимо отметить, что повышение активности MMP-9 не специфично для ССГ, поскольку при акантамебном и герпетическом кератите, а также у пациентов с глазными формами розацеа также отмечается повышение ее содержания. В то же время было показано, что уровни MMP-9 коррелируют с тяжестью заболевания и могут применяться для оценки его течения [23].

Таким образом, показатели качественного состава и количественного содержания различных биомаркеров в слезной жидкости могут быть использованы для проведения дифференциальной диагностики между Шегрен-ассоциированными и другими патогенетическими вариантами ССГ, а также для определения степени тяжести процесса. Однако отсутствие стандартизации, сложность проведения анализа и малый объем слезной жидкости, доступный для забора пробы, ограничивают применение указанных методов как в рутинной клинической практике, так и в ходе разработки новых методов терапии ССГ.

Широко применяемые в клинических исследованиях офтальмологических препаратов конечные точки (динамика изменения максимально корригированной остроты зрения, динамика изменения уровня внутриглазного давления, динамика изменения полей зрения) могут быть не релевантны в связи с недостаточной специфичностью при наиболее распространенных глазных заболеваниях. Поиск информации в научной литературе позволил выявить перспективные конечные точки для таких заболеваний, как синдром сухого глаза (биомаркеры слезной жидкости), возрастная макулярная дегенерация (скорость чтения и индекс функциональной независимости чтения). Однако указанные конечные точки на настоящий момент не нашли применения в рамках клинических исследований, что не позволяет оптимизировать процедуру оценки эффективности и безопасности новых офтальмологических лекарственных препаратов и расширить терапевтические подходы к лечению прогрессирующих заболеваний органа зрения, существенно влияющих на качество жизни пациентов.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

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

**Conflict of interest.** The 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. Waldman S, Terzic A. Targeted diagnostics and therapeutics for individualized patient management. *Biomark Med.* 2007;1(1):3–8. <https://doi.org/10.2217/17520363.1.1.3>
3. Wickstrom K, Moseley J. Biomarkers and surrogate endpoints in drug development: a European regulatory view. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):B1027–B1033. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21778>
4. Киселева ОА, Балацкая НВ, Бессмертный АМ, Котелин ВИ. Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(2):74–82. [Kiseleva OA, Balatskaya NV, Bessmertny AM, Kotelin VI. Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 1. *Rossiysky oftal'mologicheskyy zhurnal = Russian Ophthalmological Journal.* 2019;12(2):74–82 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82>
5. Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(2):85–8. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3282f3919b>
6. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701–13; discussion 829–30. <https://doi.org/10.1001/archoph.120.6.701>
7. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(4):671–81. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.09.026>
8. Cvenkel B, Kontestabile AS. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(4):575–84. <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1538-z>
9. Егоров ЕА, Курмангалиева ММ, Федотовских ГВ. Морфологическое исследование сетчатки глаз больных глаукомой. *Клиническая офтальмология.* 2004;5(2):54–6. [Egorov EA, Kurmangalieva MM, Fedotovskikh GV. Morphological study of the retina of patients with glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya = Clinical Ophthalmology.* 2004;5(2):54–6 (In Russ.)]
10. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study.

- Ophthalmology*. 2004;111(3):491–500; discussion 500. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.06.014>
11. Caspi R. Autoimmunity in the immune privileged eye: pathogenic and regulatory T cells. *Immunol Res*. 2008;42(1–3):41–50. <https://doi.org/10.1007/s12026-008-8031-3>
  12. Luger D, Caspi RR. New perspectives on effector mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol*. 2008;30(2):135–43. <https://doi.org/10.1007/s00281-008-0108-5>
  13. Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, Applegate CA, Tian Y, Perry D, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology*. 2007;114(2):271–7. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.09.016>
  14. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(1):13–21. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2008.562>
  15. Mitchell J, Wolffsohn JS, Woodcock A, Anderson SJ, McMillan CV, Ffytche T, et al. Psychometric evaluation of the MacDQoL individualized measure of the impact of macular degeneration on quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:25. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-25>
  16. Mitchell J, Wolffsohn J, Woodcock A, Anderson SJ, Ffytche T, Rubinstein M, et al. The MacDQoL individualized measure of the impact of macular degeneration on quality of life: reliability and responsiveness. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(3):447–54. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.04.031>
  17. Sahel JA, Bandello F, Augustin A, Maurel F, Negrini C, Berdeaux GH. Health-related quality of life and utility in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(7):945–51. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.7.945>
  18. Finger RP, Schmitz-Valckenberg S, Schmid M, Rubin GS, Dunbar H, Tufail A, et al. MACUSTAR: Development and clinical validation of functional, structural, and patient-reported endpoints in intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2019;241(2):61–72. <https://doi.org/10.1159/000491402>
  19. Moore JE, Graham JE, Goodall EA, Dartt DA, Leccisotti A, McGilligan VE, Moore TC. Concordance between common dry eye diagnostic tests. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):66–72. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.131722>
  20. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004;23(8):762–70. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000133997.07144.9e>
  21. Aluru SV, Agarwal S, Srinivasan B, Iyer GK, Rajappa SM, Tatu U, et al. Lacrimal proline rich 4 (LPRR4) protein in the tear fluid is a potential biomarker of dry eye syndrome. *PLoS One*. 2012;7(12):e51979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051979>
  22. D'Souza S, Tong L. Practical issues concerning tear protein assays in dry eye. *Eye Vis (Lond)*. 2014;1:6. <https://doi.org/10.1186/s40662-014-0006-y>
  23. Hagan S, Martin E, Enriquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalized medicine. *EPMA J*. 2016;7(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0065-3>

#### ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

**Комарова Марина Олеговна**. Marina O. Komarova. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0065-4990>

Статья поступила 12.04.2021

После доработки 15.07.2021

Принята к печати 20.09.2021

Article was received 12 April 2021

Revised 15 July 2021

Accepted for publication 20 September 2021

#### АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

##### О рекомендации Экспертного комитета по лекарственным средствам Евразийской экономической комиссии № 14 от 21 июля 2021 г.

До перехода на Фармакопею ЕАЭС в документах по качеству допускаются ссылки на фармакопеи стран Союза — к такому решению пришли члены Экспертного комитета по лекарственным средствам, утвердив рекомендации по указанию ссылок на фармакопеи в нормативном документе по качеству лекарственного препарата при проведении экспертизы регистрационного досье. Документ принят с учетом обращений представителей фармацевтического бизнеса.

Согласно принятому документу, в разделе «Методы (методики) испытаний» спецификации нормативного документа по качеству в случае отсутствия необходимой статьи в Фармакопее ЕАЭС следует указывать ссылки на соответствующие статьи всех государственных фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза (а также фармакопей, которые разрешены к использованию в государствах — членах Евразийского экономического союза в соответствии с законодательством этих государств), в которых планируется обращение лекарственного препарата. Заявителям и экспертным организациям следует руководствоваться согласованным подходом в отношении указания ссылок на общие и частные фармакопейные статьи, не включенные в Фармакопею ЕАЭС.

Публикуется по: Фармпром.РФ от 18 августа 2021 г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://pharmprom.ru/do-perexoda-na-farmakopeyu-eaes-v-dokumentax-po-kachestvu-dopuskayutsya-ssylki-na-farmakopei-stran-coyuza/>