

© В.В. Омеляновский^{1,2}, Ю.А. Агафонова^{1,2}, П.А. Мухортова¹, Ф.В. Горкавенко^{1,2},
Ю.И. Комаров^{3,4}, Ж.В. Хайлова^{2,5}, А.Д. Каприн^{5,6}

Конечные точки и исходы в онкологических исследованиях реальной клинической практики

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Vitaly V. Omelyanovsky^{1,2}, Julia A. Agafonova^{1,2}, Polina A. Mukhortova¹,
Filipp V. Gorkavenko^{1,2}, Yuriy I. Komarov^{3,4}, Zhanna V. Khailova^{2,5},
Andrey D. Kaprin^{5,6}

Endpoints and Outcomes in Real-World Oncology Clinical Trials

¹Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ITMO University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁶Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

В статье акцентируется внимание на значении конечных точек как ключевого критерия надежности результатов в исследованиях реальной клинической практики (РКП), а также в клинических исследованиях в целом. Представлена актуальная классификация конечных точек (исходов) в контексте онкологических исследований, включая определения, особенности, преимущества и недостатки. Особое внимание уделено тому, как конечные точки могут быть адаптированы для использования в исследованиях РКП, чтобы обеспечить более точное и достоверное отражение клинической реальности. В практических целях перечислены виды данных (атрибутивный состав), необходимых для полноценной оценки каждого из исходов. В статье речь идет о таких общепринятых для онкологических исследований конечных точках с анализом времени до наступления события, как общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, безрецидивная выживаемость. Также

This article examines the critical role of endpoints as a benchmark for data reliability in both real-world clinical practice (RWP) and traditional oncological research. We provide a contemporary classification of oncology-specific endpoints (outcomes), detailing their definitions, key characteristics, and comparative strengths and limitations. A central focus is the methodological adaptation of these endpoints for RWP applications to better capture clinical realities. For practical purposes, the article outlines the types of data (attribute composition) required for a comprehensive assessment of each outcome. The discussion encompasses commonly accepted endpoints in oncological research that involve time-to-event analysis, such as overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and disease-free survival (DFS). Additionally, the article thoroughly examines the potential use of complementary and alternative endpoints, including disease-specific survival (DSS), time

подробно рассмотрены возможности использования дополнительных и альтернативных конечных точек, таких как опухоль-специфическая выживаемость, время до неудачи или прекращения лечения и ряд других исходов.

Ключевые слова: исходы; конечные точки; РКП; реальная клиническая практика; онкологические исследования

Для цитирования: Омеляновский В.В., Агафонова Ю.А., Мухортова П.А., Горкавенко Ф.В., Комаров Ю.И., Хайлова Ж.В., Каприн А.Д. Конечные точки и исходы в онкологических исследованиях реальной клинической практики. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2305

to treatment failure, time to next treatment, and other relevant outcomes.

Keywords: outcomes; endpoints; RWP (Real-World Practice); real-world clinical practice; oncology research

For Citation: Vitaly V. Omelyanovskiy, Julia A. Agafonova, Polina A. Mukhortova, Filipp V. Gorkavenko, Yuriy I. Komarov, Zhanna V. Khailova, Andrey D. Kaprin. Endpoints and outcomes in real-world oncology clinical trials. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2305

✉ Контакты: Агафонова Юлия Андреевна, agafonova@rosmedex.ru

Введение

В клинических исследованиях (КИ) и исследованиях реальной клинической практики (РКП) данные делятся на три ключевые категории: характеристика пациентов (социально-демографические данные, клинические характеристики, анамнестические данные пациента и др.), характеристика воздействия (вмешательства) и, собственно, результаты (исходы или конечные точки). Важно, что эти данные также могут и должны быть адаптированы в зависимости от конкретного заболевания.

Исходы (результаты) являются одним из ключевых параметров любого исследования, наравне с факторами (характеристиками) и вмешательством (воздействием). Согласно рекомендациям Международного совета по гармонизации (International Council on Harmonisation, ICH) [1] и единого стандарта представления результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) [2], результаты исследования должны быть заранее объективно и четко определены, что является ключевым фактором для успешного проведения исследования.

В ряде публикаций авторы придерживаются позиции, где результаты исследования терминологически следует разделять на конечные точки (endpoints) и исходы (outcomes) [3–5]. Оба термина представляют собой переменные, позволяющие объективно оценить полученные в исследовании результаты. Обычно, говоря о конечных точках, прежде всего речь идет о выявлении эффективности или безопасности изучаемого вмешательства. Исходы, в свою очередь, являются неким измеряемым параметром без привязки к какому-либо воздействию [6]. Таким образом, термин «конечная точка» более релевантен для экспериментальных, а «исход» — для наблюдательных исследований. Учитывая, что исследования РКП чаще носят наблюдательный, не экспериментальный характер, в отличие от клинических исследований, обычно в отношении параметров для оценки результатов

РКП употребляется термин «исходы», а в клинических исследованиях — «конечные точки». Однако зачастую данные термины используются как взаимозаменяемые, т. к. грань между терминологией все же не играет столь значимой роли в интерпретации результатов исследования [5].

Несмотря на то, что конечные точки в большинстве исследований, в т. ч. онкологических, многократно и детально описаны и изучены [7–11], остаются значительные различия в их интерпретации и корректном применении. Данные выводы характерны как для клинических исследований, так и исследований РКП [12, 13]. В книге о роли исследований РКП в оценке технологий здравоохранения и клинических рекомендациях ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (ЦЭКМП) также представлена обобщенная информация об исходах в исследованиях РКП [14]. Однако данные об исходах в онкологических исследованиях РКП представлены фрагментарно, что затрудняет формирование целостного представления о ключевых и дополнительных исходах, а также об их корректности и валидности.

В связи с чем целью данного обзора стал анализ и обобщение классификационных критериев ведущих организаций в области регистрации, надлежащей клинической практики и стандартизации конечных точек и исходов. Акцент сделан на исходах в контексте исследований реальной клинической практики в онкологии.

Классификация конечных точек в онкологических исследованиях

Четкая и структурированная классификация конечных точек является ключевым элементом не только для стандартизации и интерпретации результатов клинических исследований, но и для точного определения цели исследования. Классификация устанавливает иерархию и значимость конечных точек, что облегчает выбор соответствующих методов анализа. Такой подход значительно повышает прозрачность и вос-

производительность исследований, что критически важно для обеспечения их валидности.

В 2023 г. Европейским онкологическим обществом (European Society for Medical Oncology, ESMO) было представлено руководство по представлению доказательств, основанных на данных реальной клинической практики в области онкологии (ESMO Guidance for Reporting Oncology real-World evidence, ESMO-GROW). В данной работе мы не будем акцентировать внимание на исходных параметрах пациентов и данных о воздействии — подробнее с этими параметрами в рамках исследований РКП можно ознакомиться в оригинальной работе [15]. Однако приведем данные руководства ESMO-GROW в отношении классификации и определения исходов РКП, которые руководство обобщенно разделяет на категории, указанные в табл. 1 [15].

Классификация ESMO-GROW, представленная в табл. 1, не полностью отражает иерархию конечных точек, описанную в классических руководствах по оценке исходов и конечных точек исследованиях. В связи с этим авторами представлена классификация, основанная на наиболее значимых публикациях и рекомендациях, таких как рекомендации ICH (ICH E9) [1] и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) [16], в отношении ключевых целей и ценностей конечных точек в онкологических исследованиях. Мы признаем, что данная классификация также не является исчерпывающей, и в процессе выбора конечных точек исследователям стоит ориентироваться на первоисточники международных рекомендаций.

Таблица 1. Категории и характеристики исходов в исследованиях РКП в онкологии (адаптировано из [15])

Категория	Область	Пример
Исходы и конечные точки		
Исходы, оцениваемые исследователем	Опухоль-ассоциированные исходы и показатели выживаемости	Радиологический (например, RECIST v1.1), патологический и/или клинический ответ. Дата рецидива, прогрессирования или смерти для любой конечной точки выживаемости: БРВ; ВБП или ОВ (например, медиана ВБП: 12 мес.). Вторые первичные злокачественные новообразования
	Исходы, связанные с лечением и безопасностью	Дата начала и окончания лечения и/или дата прогрессирования для ТТФ, -ТТД, -ТТНТ (например, медиана ТТФ: 6 мес.). Доля пациентов с анемией: степень тяжести 1 — 10 %, степень 2 — 20 %, степень 3 — 5 %, степень 4 — 0 %
Исходы, сообщаемые пациентом	PROMs; PREMs и качество жизни	PRO-CTCAE определенной версии, опросники качества жизни EORTC, опросники FACIT

Примечание: PROMs (patient reported outcomes measure) — оценка результатов, сообщаемых пациентом; PREMs (patient reported experience measures) — показатели результатов «опыта» пациента; RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — международные критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию, версия 1.1); БРВ — безрецидивная выживаемость, ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ТТД (time to treatment discontinuation) — время до прекращения лечения; ТТНТ (time to next treatment) — время до следующего лечения; PRO-CTCAE (patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events) — критерии оценки степени тяжести нежелательных явлений, сообщаемых пациентами; CTCAE (common terminology criteria for adverse events) — критерии оценки степени тяжести нежелательных явлений; EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) — Европейская организация по исследованию и лечению онкологических заболеваний; FACIT (functional assessment of chronic illness therapy) — функциональная оценка терапии хронических заболеваний.

Table 1. Categories and characteristics of outcomes in real-world clinical practice (RWP) oncology research (adapted from [15])

Category	Domain	Examples
Outcomes and endpoints		
Investigator-assessed outcomes	Tumour-related and survival	RW-radiological (e.g. RECIST v1.1 ³⁴), pathological and/or clinical response Date of recurrence, progression or death for any real-world survival endpoint: DFS; PFS or OS (e.g. median rwPFS: 12 months) Second primary malignancies
	Treatment-related and safety	Treatment start and stop date and/or date of progression for rwTTF, -TTD, -TTNT (e.g. median rwTTF: 6 months) Anaemia: (Grade 1 — 10 %, Grade 2 — 20 %, Grade 3 — 5 %, Grade 4 — 0 %)
Patient-reported outcomes	PROMs, PREMs and QoL	PRO-CTCAE ³⁶ (specify version) EORTC QoL questionnaires, ³⁷ FACIT questionnaires ³⁸

Note: PROMs — patient reported outcomes measure; PREMs — patient reported experience measures; RW — real world; RECIST — response evaluation criteria in solid tumours; DFS — disease-free survival; PFS — progression-free survival; OS — overall survival; rwPFS — real-world progression-free survival; rwTTF — real-world time to treatment failure; TTD — time to treatment discontinuation; TTNT — time to next treatment; PRO-CTCAE — patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events; EORTC — European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QoL — quality of life; FACIT — functional assessment of chronic illness therapy.

Тем не менее предложенный формат классификации может помочь исследователям структурировать информацию о конечных точках и определить наиболее валидные и значимые результаты в контексте их исследований.

Классификация конечных точек в онкологических исследованиях (адаптировано из [17–24]):

1. По функции:

1.1. Клинически значимые конечные точки (Clinically Meaningful Endpoints)

Показатели, которые непосредственно отражают клиническую пользу для пациента, выраженную в увеличении продолжительности (выживаемость) или улучшении качества жизни.

Пример: пациент-ориентированные конечные точки (общая выживаемость (OS), качество жизни (QoL)).

1.2. Суррогатные конечные точки (Surrogate Endpoints)

Показатели, которые косвенно коррелируют с клинически значимым результатом. Позволяют быстрее оценить эффективность воздействия, но требуют валидации для подтверждения корреляции с клинически значимыми исходами. Прежде всего позволяют принимать решения об ускоренном одобрении препаратов, например, при долгосрочном ожидании результатов в отношении клинически значимых результатов.

Пример: биохимический рецидив (Biochemical Failure, BF), выживаемость без метастазов (Metastasis-Free Survival, MFS).

1.3. Биомаркеры (Biomarkers)

Биологические показатели, которые могут использоваться для оценки реакции на лечение или прогноза заболевания. В классическом определении суррогатные конечные точки называются «биомаркерами», однако не все биомаркеры будут соответствовать критериям суррогатных конечных точек. Для того, чтобы биомаркер считался суррогатной конечной точкой, должна существовать связь между биомаркером и клиническим результатом. Простая связь между биомаркером и патофизиологией заболевания недостаточна.

Пример: уровень простатспецифического антигена (Prostate-Specific Antigen, PSA), генетические маркеры (Genetic Markers).

1.4. Промежуточные конечные точки (Intermediate Endpoints)

Показатели, которые оцениваются на промежуточных этапах лечения и могут предсказывать долгосрочные результаты. Промежуточные конечные точки могут предоставлять информацию о положительных результатах лечения, но не обязательно коррелировать с клинически значимыми исходами. Например, уменьшение размера опухоли может быть промежуточной

конечной точкой на пути к увеличению показателей выживаемости, но не обязательно приводит к этому результату. Таким образом, промежуточные конечные точки не требуют более строгой валидации, в сравнении с суррогатными для подтверждения корреляции с клиническими исходами.

Пример: в исследованиях рака простаты чаще всего такими промежуточными конечными точками являлись биохимический рецидив (biochemical-failure, BF), локальный рецидив (Local-failure, LF), отдаленные метастазы (Distant metastases, DM), выживаемость без биохимического рецидива (BF-free survival, BFS), выживаемость без прогрессирования (PFS), и выживаемость без метастазов (MFS) или выживаемость без отдаленных метастазов (BBOM) (Distant metastasis-free survival, DMFS).

2. По времени наблюдения:

2.1. Краткосрочные конечные точки (Short-Term Endpoints)

Показатели, которые оцениваются в течение короткого периода после начала лечения.

Пример: ответ на лечение (Response to Treatment), токсичность терапии (Toxicity).

2.2. Долгосрочные конечные точки (Long-Term Endpoints)

Показатели, которые оцениваются в течение длительного периода.

Пример: общая выживаемость (OS), долгосрочные побочные эффекты (Long-Term Side Effects).

3. По значимости и цели

3.1. Первичная конечная точка (Primary Endpoints)

Основной показатель (обычно один показатель), который используется для оценки основной гипотезы исследования (именно по нему организуется предполагаемый дизайн исследования и производится расчет объема выборки). Первичная конечная точка должна иметь клиническую значимость для пациента, максимально валидно отражая эффективность. В онкологии это предполагает измерение показателей выживаемости, либо качества жизни пациентов.

Пример: общая выживаемость (OS), выживаемость без прогрессирования (PFS).

3.1.1. Множественная первичная конечная точка (Multiple primary endpoints (co-primary endpoints), MPEs)

Обе (или более) конечных точки имеют значение для выбора в качестве первичных конечных точек, т. к. каждая точка сама по себе может быть достаточной для установления эффективности препарата.

Пример: общая выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS), качество жизни, связанное с состоянием здоровья.

3.2. Вторичные конечные точки (Secondary Endpoints)

Дополнительные показатели, которые могут подтвердить первичную конечную точку (точки) и/или продемонстрировать дополнительные клинически важные эффекты и преимущества лечения. Выводы об эффективности по вторичным конечным точкам могут быть сделаны лишь при подтверждении первичной конечной точки исследования.

Пример: время до прогрессирования (Time to Progression, TTP), частота объективного ответа (Objective Response Rate, ORR).

3.3. Третичные (исследовательские) конечные точки (Tertiary Endpoints, Exploratory endpoints)

Показатели, которые исследуются для получения дополнительных данных, но не являются основными целями исследования, например, дополнительное изучение механизма действия препарата. Позволяют сформировать гипотезу для дальнейших исследований.

Пример: дополнительные биомаркеры, новые фармакокинетические особенности в исследуемых подгруппах.

4. По типу данных:

4.1. Жесткие конечные точки (Hard Endpoints)

Объективные и легко измеримые показатели.

Пример: общая выживаемость (OS), частота рецидивов (Recurrence Rate).

4.2. Мягкие конечные точки (Soft Endpoints)

Менее объективные показатели, которые могут зависеть от субъективной оценки. Пример: качество жизни (QoL), степень боли (Pain Level), удовлетворенность лечением (Treatment Satisfaction).

5. По измерению данных:

5.1. Количественные конечные точки (Quantitative endpoints)

Показатели измеряются объективно, например, по количеству времени, прошедшего с начала лечения или включения пациента в исследование до желаемого события.

Пример: общая выживаемость (OS).

5.2. Качественные конечные точки (Qualitative endpoints)

Показатели измеряются субъективно и обычно сообщаются на основе наблюдений, сделанных пациентом, лицом, осуществляющим уход, или врачом.

Пример: удовлетворенность лечением (Treatment Satisfaction).

6. По числу оцениваемых параметров:

6.1. Однокомпонентная конечная точка

Показатель результата состоит из одного отдельного параметра.

Пример: уровень простатспецифического антигена (PSA).

6.2. Многокомпонентная (комбинированная, композитная) конечная точка (Composite endpoints (composite outcomes), CEP)

Показатели результатов объединяют два или более отдельных параметров, когда в клиническом исследовании важны более одного клинического результата и ожидается, что лечение повлияет на все исходы.

Пример: «скелетные события» у пациентов с метастатическим поражением скелета, определяемые как совокупность событий переломов, компрессии спинного мозга, болевой синдром.

7. По ориентации на пациента или опухоль (рис. 1):

7.1. Пациент-ориентированные конечные точки («patient-oriented» endpoints)



Рис. 1. Классификация конечных точек по ориентации на пациента или опухоль
Fig. 1. Endpoint classification by focus: patient-oriented vs. tumor-oriented

Показатели, отражающие количество и качество жизни пациента.

Пример: общая выживаемость (OS), качество жизни (QoL), уровень боли (Pain Level), функциональный статус (Functional Status).

7.2. Опухоль-ориентированные конечные точки («disease-oriented» endpoints)

Показатели, которые отражают ответ на лечение.

Пример: размер опухоли (Tumor Size), биохимический рецидив (BF), частота объективного ответа (ORR).

Определение и атрибутный состав ключевых конечных точек в онкологических исследованиях реальной клинической практики

Согласно руководству ESMO-GROW, представлены две основные категории конечных точек — исходы, оцениваемые исследователем и исходы, сообщаемые пациентом (табл. 1). Тем не менее анализ литературы показывает, что более клинически значимым (но логически схожим) является разделение на пациент-ориентированные и опухоль-ориентированные конечные точки [18, 24, 25]. В связи с чем для более детального описания ключевых конечных точек и их атрибутного (описательного) состава для дальнейшего их использования в исследованиях РКИ в онкологии мы ориентировались на данное разделение исходов.

Ключевые конечные точки нами определялись исходя из таких параметров, как: прямое отражение воздействия (вмешательства) на прогноз излечения, регуляторные требования для одобрения препаратов при определении исходов, а также наиболее частое применение в онкологических исследованиях в качестве первичных конечных точек.

Атрибутный состав конечных точек, в большинстве своем отражающих время до наступления события (time-to-event analysis, TTE), можно представить в качестве трех основных атрибутов: данные об идентификаторе пациента, времени (дате события) и событии (цензурирование или непосредственно событие). Далее представлен атрибутный состав таких конечных точек с учетом дополнительных факторов, влияющих на конечную точку, а также атрибутный состав ключевых конечных точек, не относящихся к группе «время до события».

Пациент-ориентированные конечные точки

Пациент-ориентированные конечные точки фокусируются непосредственно на двух основных показателях — выживаемости и качестве жизни. Общая выживаемость напрямую отражает продолжительность жизни пациента. Исходы, сообщаемые пациентами (PROs), поступают

непосредственно от пациентов и отражают их личное восприятие симптомов, побочных эффектов и общего самочувствия. PROs учитывают субъективный опыт пациента, включая качество жизни, что позволяет оценить, как лечение влияет на повседневную жизнь и удовлетворенность лечением. Определение, краткое описание и атрибутный состав пациент-ориентированных исходов представлен в табл. 2 [18, 24].

Опухоль-ориентированные конечные точки

Несмотря на то, что ОВ остается «золотым стандартом», в 2021 г. среди первичных конечных точек, за исключением ОВ, в онкологических исследованиях II или III фазы наиболее распространенными стали оценка полного патоморфологического ответа, частота рецидивов и безрецидивная выживаемость. Оценка таких опухоль-ориентированных конечных точек в качестве первичных определялась в около 13 % исследований [26].

В целом исходы, основанные на измерении опухоли, включают: выживаемость без прогрессирования или время до прогрессирования, безрецидивную выживаемость (выживаемость без признаков заболевания) или бессобытийную выживаемость, а также ответ на терапию (уровень ответа). Ответ на терапию (уровень ответа) (Response rate, RR) включает оценку частоты объективного ответа (ЧОО) и полный ответ (в т. ч. полный патоморфологический ответ).

Для объективной оценки следует использовать стандартизированные критерии определения ответа. Наиболее общепринятый набор критериев для оценки эффективности лечения при помощи инструментальных методов диагностики — международные критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) RECIST 1.1. [27] или специализированные версии критериев (iRECIST) [28].

Категории при оценке RECIST могут быть следующими:

1. Полный ответ (Complete Response, CR) — исчезновение всех опухолевых очагов.
2. Частичный ответ (Partial Response, PR) — уменьшение суммы диаметров очагов не менее, чем на 30 %.
3. Стабилизация заболевания (Stable Disease, SD) — увеличение очагов менее, чем на 20 %, или уменьшение менее, чем 30% без появления новых очагов.
4. Прогрессирование заболевания (Progressive Disease, PD) — увеличение суммы диаметров основных очагов более, чем на 20 %, или появление новых очагов.

Таблица 2. Определение, краткое описание и атрибутивный состав пациент-ориентированных исходов

Исход	Определение	Краткое описание	№	Атрибутивный состав
Пациент-ориентированные исходы:				
Общая выживаемость (ОВ)	Общая выживаемость определяется как время от включения пациента в исследование ¹ до смерти по любой причине (индивидуальный показатель, который измеряется для каждого пациента)	Считается наиболее надежной и предпочтительной конечной точкой в онкологических исследованиях. В онкологических исследованиях «золотым стандартом» является определение 5-летней общей выживаемости — процента (доли) пациентов, которые остаются в живых через пять лет после начала лечения или постановки диагноза (популяционный показатель, который отражает процент пациентов, переживших определенный период времени). Также может выражаться как медиана времени выживания, которая указывает на время, в течение которого 50 % пациентов остаются в живых	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата смерти
			3	Дата последнего наблюдения (в случае, если пациент не достиг конечной точки и жив на момент последнего наблюдения)
			5	Причина смерти с указанием соответствующего кода МКБ-10 (учитывается смерть от любой причины, однако информация о причине смерти может быть полезна для дополнительного анализа)
Исходы, сообщаемые пациентами (в т. ч. качество жизни пациентов, оценка симптомов, сообщаемых пациентами)	Исходы, сообщаемые пациентами — оценка состояния здоровья пациента непосредственно самим пациентом, без интерпретации его ответа врачом или кем-либо еще	Результат может быть измерен количественно (например, тяжесть симптома, признака или состояния заболевания) или качественно (удовлетворенность лечением). Использование оценки симптомов в качестве конечных точек способствует пациент-ориентированному подходу, учитывая мнение пациентов о своем состоянии и симптомах, что делает исследование более релевантным нуждам самих пациентов. Кроме того, данные о качестве жизни помогают выявить и оценить побочные эффекты лечения, которые могут не быть очевидными при использовании только клинических показателей	1	Инструменты оценки (название шкал, опросников, прочих инструментов). Использование нескольких инструментов для оценки одного и того же пациента в рамках одного исследования возможно, но должно быть обосновано
			2	Дата измерения исходного состояния пациента (по каждому из инструментов)
			3	Результат исходного измерения характеристики пациентов (по каждому из инструментов)
			4	Даты измерения состояния пациента в каждый последующий момент сбора (если сбор по данному исходу осуществлялся более одного раза)
			5	Результаты оценки исходов в соответствии со всеми используемыми инструментами в каждый момент наблюдения (необходимые промежутки сбора данных должны быть обозначены в протоколе исследования) (если сбор по данному исходу осуществлялся более одного раза)
			6	Данные о сопутствующих методах лечения, которые могут повлиять на оцениваемый параметр (данные о побочных эффектах, симптомах заболевания и токсичности лечения)

Table 2. Patient-reported outcomes: definition, brief description, and attribute composition

Outcome	Definition	Brief Description	No	Attribute Composition
Patient-Oriented Outcomes:				
Overall Survival (OS)	OS is defined as the time from a patient's enrollment in the study ² to death from any cause (an individual metric measured for each patient)	Widely regarded as the most reliable and clinically meaningful endpoint in oncology research. The conventional benchmark is 5-year OS - defined as the proportion of patients remaining alive five years after treatment initiation or diagnosis (a population metric reflecting the percentage of patients surviving a specified period). It can also be expressed as the median survival time, indicating the time at which 50 % of patients are still alive.	1	Date of enrollment
			2	Date of death
			3	Date of the last follow-up (if the patient has not reached the endpoint and is alive at the last follow-up)
			5	Cause of death – Recorded with corresponding ICD-10 code (essential for secondary analyses, though all-cause mortality remains the primary endpoint)

1 Здесь и далее от включения пациента в исследование, а также постановки диагноза, начала исследования, начала приема препарата, момента рандомизации и других вводимых в зависимости от исследования.

2 Here and throughout, from the time of patient enrollment in the study, as well as from diagnosis, study initiation, start of medication, point of randomization, and other baselines depending on the study.

Outcome	Definition	Brief Description	No	Attribute Composition
Patient-reported outcomes (PROs), (incl. QoL, symptom endpoints)	PROs are assessments of a patient's health status reported directly by the patient, without interpretation by clinicians or others.	These outcomes may include: Quantitative measure (e.g., symptom severity, disease signs, disease condition) Qualitative measures (e.g., treatment satisfaction. Significance: Supports a patient-centered approach by incorporating patients' perspectives on their condition and symptoms. Enhances clinical relevance by aligning research with patients' needs. Helps identify treatment side effects that may not be evident through clinical indicators alone	1	Assessment Tools: Names of validated scales/questionnaires, etc. Justification required if multiple tools assess the same parameter
			2	Date of baseline measurement of the patient's condition (for each tool)
			3	Result of the baseline measurement of patient characteristics (for each tool)
			4	Dates of subsequent patient condition measurements at each follow-up point (if data collection for this outcome was conducted more than once)
			5	Results at each observation point (per protocol-specified intervals) (if data collection for this outcome was conducted more than once)
			6	Data on therapies that may influence PROs (side effects, disease symptoms, and treatment toxicity)

Таблица 3. Определение, краткое описание и атрибутный состав опухоль-ориентированных исходов

Конечная точка	Определение	Краткое описание	№	Атрибутный состав
Опухоль-ориентированные исходы:				
Безрецидивная выживаемость (БРВ) (выживаемость без признаков заболевания) или бессобытийная выживаемость (БСВ)	Безрецидивная выживаемость определяется как время от включения пациента в исследование до рецидива заболевания или смерти по любой причине. Бессобытийная выживаемость определяется как время от включения пациента в исследование до наступления любого из заранее определенных событий, таких как рецидив заболевания, прогрессирование заболевания или смерть от любой причины	В настоящее время можно заключить, что показатель БРВ имеет место в исследованиях адъювантной терапии, а БСВ — в исследованиях неоадъювантного лечения. Следует подчеркнуть, что так как БРВ, БСВ используются в качестве клинической конечной точки в исследованиях неоадъювантной терапии, речь идет о неметастатических формах заболевания	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата рецидива
			3	Дата прогрессирования
			4	Дата смерти
			5	Причина смерти с указанием соответствующего кода МКБ-10 (учитывается смерть от любой причины, однако информация о причине смерти может быть полезна для дополнительного анализа)
			6	Дата последнего наблюдения (в случае, если пациент не достиг конечной точки и жив на момент последнего наблюдения)
			7	Данные о факторах, которые могут повлиять на оцениваемый параметр
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) или время до прогрессирования (ВДП)	Выживаемость без прогрессирования определяется как время от включения пациента в исследование до объективного прогрессирования опухоли или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Время до прогрессирования определяется как время от включения пациента в исследование до объективного прогрессирования опухоли; ВДП не включает случаи смерти	По сравнению с ВДП, ВБП является более предпочтительной конечной точкой. ВБП включает случаи смерти и, таким образом, может лучше коррелировать с общей выживаемостью. При анализе ВДП события смерти цензируются либо на момент смерти, либо на более раннем визите, представляющем информативный ценз (неслучайный характер выбытия из исследования). В ВБП предполагается, что случаи смерти случайным образом связаны с прогрессированием опухоли. Таким образом, показатель ВБП используется в качестве клинической конечной точки в исследованиях с распространенными, метастатическими формами злокачественных новообразований	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата прогрессирования
			3	Дата смерти (для ВБП)
			4	Причина смерти с указанием соответствующего кода МКБ-10 (учитывается смерть от любой причины, однако информация о причине смерти может быть полезна для дополнительного анализа)
			5	Данные о факторах, которые могут повлиять на оцениваемый параметр
			6	Дата последнего наблюдения (в случае, если пациент не достиг конечной точки и жив на момент последнего наблюдения)

Конечная точка	Определение	Краткое описание	№	Атрибутный состав
Частота объективного ответа (объективный уровень ответа) (ЧОО, ОУО)	Частота объективного ответа определяется как доля пациентов с уменьшением размеров опухоли на заданную величину и в течение минимального периода времени	ЧОО можно определить как сумму частичных ответов и полных ответов. При этом стабилизация заболевания (Stable Disease, SD) не является компонентом ЧОО. Стабилизация заболевания может отражать естественное течение болезни, тогда как уменьшение опухоли является прямым эффектом от проведения терапии. Кроме того, стабилизация заболевания может быть более точно оценена с помощью анализа времени до прогрессирования (ВДП) или выживаемости без прогрессирования (ВБП)	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата ответа
			3	Тип ответа
			4	Метод оценки объективного ответа
			5	Данные о факторах, которые могут повлиять на оцениваемый параметр
Полный ответ	Полный ответ определяется как отсутствие обнаруживаемых признаков опухоли. Полный патоморфологический ответ (полный морфологический регресс, V степень патоморфоза, полный лечебный патоморфоз) (Pathologic complete response (pCR) означает, что опухолевые клетки в секционных срезах из места расположения первичной опухоли не определяются	Как правило, полный ответ определяется при визуализации (например, компьютерной томографии) или морфологической оценке (например, биопсии костного мозга или образцов ткани резекции рака молочной железы). При этом важно отметить, что полный ответ не всегда означает излечение, т. к. опухоль может сохраниться даже при отсутствии видимых очагов и привести к рецидиву в будущем. Однако полный ответ является важным показателем эффективности лечения и часто используется в качестве критерия для оценки успешности терапии в клинических исследованиях. pCR чаще всего используется в качестве суррогатного маркера при раке молочной железы и определяется как отсутствие остаточного инвазивного рака при оценке резецированной ткани молочной железы и региональных лимфатических узлов	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата ответа
			3	Тип ответа
			4	Метод оценки объективного ответа
			5	Данные о факторах, которые могут повлиять на оцениваемый параметр

Примечание: БРВ тесно связана с продолжительностью ответа (ПО) / (duration of response, DOR) — время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, достигших полного или частичного ответа.

Table 3. Tumor-oriented outcomes: definition, brief description, and attribute composition

Outcome	Definition	Brief Description	No	Attribute Composition
Tumor-Oriented Outcomes:				
Disease-Free Survival (DFS) (relapse-free survival, recurrence-free survival) or Event-Free Survival (EFS)	DFS is defined as the time from patient enrollment in the study to disease recurrence or death from any cause. EFS is defined as the time from patient enrollment in the study to the occurrence of any pre-defined event, such as disease recurrence, disease progression, or death from any cause.	Currently, DFS is applicable in adjuvant therapy studies, while EFS is used in neoadjuvant treatment studies. It should be emphasized that since DFS and EFS are used as clinical endpoints in neoadjuvant/adjuvant therapy studies, they pertain to non-metastatic forms of the disease.	1	Date of patient enrollment in the study
			2	Date of recurrence
			3	Date of progression
			4	Date of death
			5	Cause of death with the corresponding ICD-10 code (death from any cause is considered, but information on the cause of death can be useful for additional analysis)
			6	Date of last follow-up (if the patient has not reached the endpoint and is alive at the last follow-up)
			7	Data on factors that may affect the assessed parameter

Outcome	Definition	Brief Description	No	Attribute Composition
Progression-Free Survival (PFS) or Time to Progression (TTP)	PFS is defined as the time from patient enrollment in the study to objective tumor progression or death, whichever occurs first. TTP is defined as the time from patient enrollment in the study to objective tumor progression; TTP does not include cases of death.	Compared to TTP, PFS is a more preferred endpoint. PFS includes cases of death and thus may better correlate with OS. In TTP analysis, death events are censored either at the time of death or at an earlier visit representing informative censoring (non-random dropout from the study). In PFS, it is assumed that death events are randomly related to tumor progression. Therefore, PFS is used as a clinical endpoint in studies with advanced, metastatic forms of malignancies.	1	Date of patient enrollment in the study
			2	Date of progression
			3	Date of death (for PFS)
			4	<i>Cause of death with the corresponding ICD-10 code (death from any cause is considered, but information on the cause of death can be useful for additional analysis)</i>
			5	<i>Data on factors that may affect the assessed parameter</i>
			6	Date of last follow-up (if the patient has not reached the endpoint and is alive at the last follow-up)
Objective Response Rate (ORR)	ORR is defined as the proportion of patients with a reduction in tumor size by a specified amount and for a minimum period of time.	ORR can be defined as the sum of partial response (PR) and complete response (CR). However, stable disease (SD) is not a component of ORR. SD may reflect the natural course of the disease, whereas tumor reduction is a direct effect of therapy. Additionally, SD can be more accurately assessed using TTP or PFS analysis.	1	Date of patient enrollment in the study
			2	Date of response
			3	Type of response
			4	<i>Method of objective response assessment</i>
			5	<i>Data on factors that may affect the assessed parameter</i>
Complete Response (CR)	CR is defined as the absence of detectable signs of the tumor. Pathologic complete response (pCR) means that tumor cells are not detected in sectioned slices from the primary tumor site.	Typically, CR is determined by imaging (e.g., CT scan) or morphological assessment (e.g., bone marrow biopsy or breast cancer resection tissue samples). It is important to note that CR does not always mean cure, as the tumor may persist even in the absence of visible lesions and lead to future recurrence. However, CR is an important indicator of treatment efficacy and is often used as a criterion for evaluating the success of therapy in clinical trials. pCR is most commonly used as a surrogate marker in breast cancer and is defined as the absence of residual invasive cancer in the assessment of resected breast tissue and regional lymph nodes.	1	Date of patient enrollment in the study
			2	Date of response
			3	Type of response
			4	<i>Method of objective response assessment</i>
			5	<i>Data on factors that may affect the assessed parameter</i>

Note: Objective Response Rate (ORR) is closely related to Duration of Response (DOR) — the time from randomization to disease progression or death in patients who have achieved a CR or PR.

При этом важно помнить, что оценка ответа на терапию основана не на полностью объективном результате анализа. Хотя критерии RECIST позволяют свести к минимуму субъективность в интерпретации результатов обследования, все же такая оценка не позволяет полностью устранить человеческий фактор при измерении опухолевых очагов.

Определение, краткое описание и атрибутивный состав опухоль-ориентированных исходов представлен в табл. 3 [18, 24].

Атрибутивный состав ключевых конечных точек с анализом времени до наступления события представлен на рис. 2.

Преимущества и недостатки ключевых конечных точек

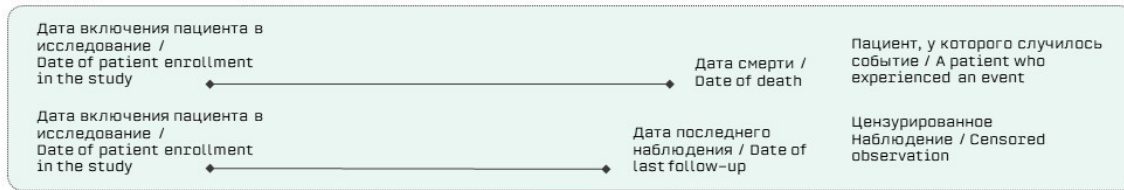
Выбор валидных конечных точек, являющихся объективным ориентиром для интерпретации

результатов исследования, однако не исключает вероятности возникновения ошибок. При этом ошибки могут возникать не только со стороны исследователя, к которым относятся в первую очередь систематические ошибки (смещение, bias). Важно помнить, что у каждой конечной точки имеются преимущества и недостатки, способные повлиять в т. ч. на возникновение ошибок, независимых от исследователя. Данные о преимуществах и недостатках «ключевых» конечных точек представлены в табл. 4 [18].

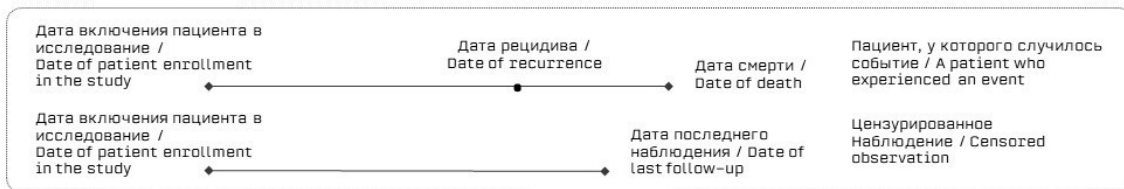
Дополнительные и альтернативные конечные точки

В дополнение к представленным ключевым исходам, научные достижения способствуют разработке и определению новых, дополнительных, более релевантных исходов, которые могут быть использованы вне или в контексте конкрет-

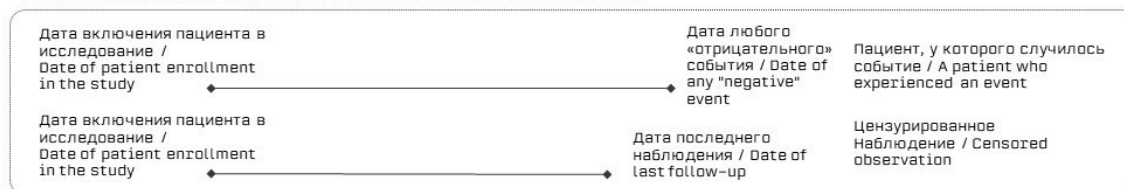
Общая выживаемость / Overall Survival



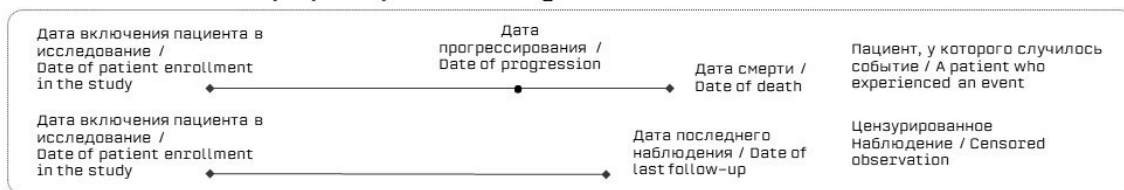
Безрецидивная выживаемость / Disease-Free Survival



Бессобытийная выживаемость / Event-Free Survival



Выживаемость без прогрессирования / Progression-Free Survival



Время до прогрессирования / Time to Progression

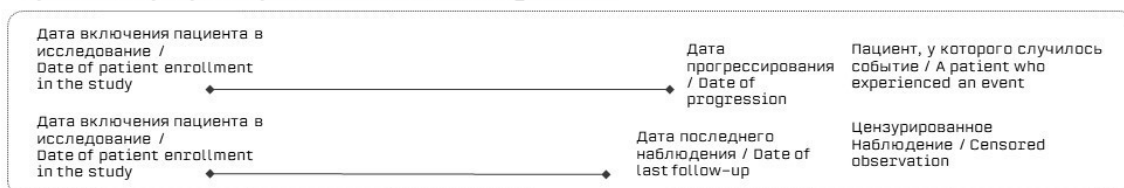


Рис. 2. Атрибутный состав ключевых конечных точек с анализом времени до наступления события
Fig. 2. Attribute composition of key endpoints with time-to-event analysis

ных заболеваний [18, 24, 31]. Назвать исходы можно дополнительными и альтернативными условно ввиду того, что выбор конечной точки в качестве первичной будет зависеть в первую очередь от цели исследования. Таким образом, в определенных обстоятельствах, данные конечные точки могут играть большую роль.

Примеры конечных точек в контексте конкретных заболеваний

Одним из наиболее наглядных примеров вариативности конечных точек в контексте конкретного заболевания является рак простаты. В исследованиях рака простаты чаще всего «контекстными» конечными точками являлись биохимический рецидив (BF), локальный реци-

див (LF), отдаленные метастазы (DM), выживаемость без биохимического рецидива (BFS), выживаемость без прогрессирования (PFS), и выживаемость без метастазов (MFS) или выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) (DMFS) [21].

Примером также может являться определение минимальной остаточной болезни (МОБ) (Minimal/measurable residual disease, MRD). МОБ определяется как небольшой процент опухолевых клеток, которые остались в организме после достижения полной клинико-гематологической ремиссии. Данный показатель имеет высокую прогностическую ценность при острых лимфобластных и миелоидных лейкозах, и использовался также в качестве суррогатной конечной точки для одобрения терапии [32].

Таблица 4. Преимущества и недостатки ключевых конечных точек в исследованиях (адаптировано из [18])

Исход	Преимущества	Недостатки
Пациент-ориентированные исходы		
Общая выживаемость (ОВ)	1. Общая выживаемость является объективной и легко измеряемой конечной точкой, т. к. фиксируется конкретная дата смерти. 2. Измерение основано на объективной и количественной оценке	1. Результаты могут быть искажены, если пациенты из контрольной группы переходят на иное лечение, получают последующие линии терапии. 2. Для получения данных требуется более длительное наблюдение за пациентами. 3. Включает в себя смерти, не связанные с онкологическим заболеванием, что может влиять на точность оценки. 4. Не всегда удается избежать цензурированных данных при потере пациента из наблюдения
Исходы, сообщаемые пациентами (в т. ч. качество жизни пациентов, оценка симптомов, сообщаемых пациентами)	1. Оценка исходов, сообщаемых пациентами (качества жизни, симптомов заболевания) обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки, по сравнению с исследованиями по оценке выживаемости	1. Валидированные инструменты для измерения исходов, сообщаемых пациентами (качества жизни, симптомов) могут отсутствовать. 2. Определение исходов, сообщаемых пациентами (качества жизни, симптомов) может различаться между исследованиями. 3. Критически важно, чтобы оценка исхода в группах проводилась с одинаковой периодичностью¹. 4. На субъективные исходы, сообщаемые пациентами, автоматически влияют психологические и социальные факторы, не связанные непосредственно с лечением
Опухоль-ориентированные исходы		
Безрецидивная выживаемость (БРВ) (выживаемость без признаков заболевания) или бессобытийная выживаемость (БСВ)	1. Оценка обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки в сравнении с исследованиями общей выживаемости. 2. Оценка обычно основана на объективных и количественных данных, что повышает точность и надежность результатов 3. Обычно рецидив фиксируется после определенного хирургического вмешательства или лучевой терапии, соответственно, есть прямая связь между воздействием и показателем	1. Определение исходов может различаться между исследованиями, что затрудняет сравнение результатов. 2. Критически важно, чтобы оценка исхода в группах проводилась с одинаковой периодичностью. 3. Включает в себя смерти, не связанные с онкологическим заболеванием, что может влиять на точность оценки. 4. Не всегда удается избежать цензурированных данных при потере пациента из наблюдения. 5. Может не всегда коррелировать с общей выживаемостью, т. е. улучшение выживаемости без прогрессирования не всегда означает улучшение общей выживаемости пациентов
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) или время до прогрессирования (ВДП)	1. Оценка обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки, по сравнению с исследованиями, направленными на общую выживаемость. 2. Включает измерение стабилизации заболевания, что может быть важным показателем эффективности лечения. 3. Обычно основана на объективной и количественной оценке, что повышает точность и надежность результатов. 4. Обычно прогрессирование фиксируется на период применения определенной терапии, соответственно, есть прямая связь между воздействием и показателем	1. Определения могут различаться между различными исследованиями, что затрудняет сравнение результатов. 2. Требуются частые радиологические или другие виды оценок, что может быть обременительно как для пациентов, так и для ресурсов системы здравоохранения. 3. Критически важно, чтобы оценка исхода в группах проводилась с одинаковой периодичностью. 4. Может не всегда коррелировать с общей выживаемостью, т. е. улучшение выживаемости без прогрессирования не всегда означает улучшение общей выживаемости пациентов
Частота объективного ответа (объективный уровень ответа) (ЧОО, ОУО)	1. Оценка обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки, по сравнению с исследованиями, направленными на выживаемость. 2. Эффект можно напрямую связать с воздействием, а не с естественным течением заболевания. 3. Оценка обычно основана на объективных и количественных данных, что повышает точность и надежность результатов	1. Определение ответа может варьироваться между различными исследованиями, что затрудняет сравнение результатов. 2. Требуются частые радиологические или другие виды оценок, что может быть обременительно как для пациентов, так и для ресурсов системы здравоохранения. 3. Может не всегда коррелировать с выживаемостью, т. е. улучшение объективной частоты ответа не всегда означает улучшение общей выживаемости пациентов. 4. Зависит от правильности выбора целевых очагов для наблюдения и контроля

¹ Здесь и далее — в случае неодинаковой периодичности оценки состояния произойдет смещение результатов из-за систематической ошибки различий в периодичности оценки исхода (англ. assessment-time bias), которая заключается в том, что если исходы в разных исследованиях оцениваются с разной периодичностью, то это может привести к завышению эффективности вмешательства, эффективность которого оценивается реже [29, 30].

Исход	Преимущества	Недостатки
Полный ответ	1. Оценка обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки, по сравнению с исследованиями, направленными на выживаемость. 2. Эффект можно напрямую связать с воздействием, а не с естественным течением заболевания. 3. Оценка обычно основана на объективных и количественных данных, что повышает точность и надежность результатов	1. Определение ответа может варьироваться между различными исследованиями, что затрудняет сравнение результатов. 2. Требуются частые радиологические или другие виды оценок, что может быть обременительно как для пациентов, так и для ресурсов системы здравоохранения. 3. Может не всегда коррелировать с выживаемостью, т. е. достижение полного ответа не всегда означает улучшение общей выживаемости пациентов. 4. Зависит от правильности выбора целевых очагов для наблюдения и контроля

Table 4. Advantages and disadvantages of key endpoints in studies (adapted from [18])

Outcome	Advantages	Disadvantages
Patient-Oriented Outcomes		
Overall Survival (OS)	1. OS is an objective and easily measurable endpoint, as the specific date of death is recorded. 2. Measurement is based on objective and quantitative assessment.	1. Results may be confounded if patients in the control group switch to other treatments or receive subsequent lines of therapy. 2. Longer follow-up is required to obtain data. 3. Includes deaths not related to the oncological disease, which may affect the accuracy of the assessment. 4. It is not always possible to avoid censored data when a patient is lost to follow-up.
Patient-reported outcomes (PROs), (incl. QoL, symptom endpoints)	1. Assessment of PROs (QoL, disease symptoms) is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to survival studies.	1. Validated tools for measuring PROs (QoL, symptoms) may be lacking. 2. Definitions of PROs (QoL, symptoms) may vary between studies. 3. Synchronized timing of assessments between different treatment groups is critically important. 4. Subjective PROs are automatically influenced by psychological and social factors not directly related to treatment.
Tumor-Oriented Outcomes		
Disease-Free Survival (DFS) (relapse-free survival, recurrence-free survival) or Event-Free Survival (EFS)	1. Assessment is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to OS studies. 2. Typically based on objective and quantitative assessment, which increases the accuracy and reliability of results. 3. Recurrence is usually recorded after a specific surgical intervention or radiation therapy, thus there is a direct link between therapy and the metric.	1. Definitions may vary between studies, making it difficult to compare results. 2. Synchronized timing of assessments between different treatment groups is critically important. 3. Includes deaths not related to the oncological disease, which may affect the accuracy of the assessment. 4. It is not always possible to avoid censored data when a patient is lost to follow-up. 5. May not always correlate with OS, meaning that improvement in PFS does not always indicate improvement in OS.
Progression-Free Survival (PFS) or Time to Progression (TTP)	1. Assessment is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to OS studies. 2. Includes measurement of disease stabilization, which can be an important indicator of treatment efficacy. 3. Typically based on objective and quantitative assessment, which increases the accuracy and reliability of results. 4. Progression is usually recorded during the period of a specific therapy, thus there is a direct link between therapy and the metric.	1. Definitions may vary between studies, making it difficult to compare results. 2. Frequent radiological or other types of assessments are required, which can be burdensome for both patients and healthcare system resources. 3. Synchronized timing of assessments between different treatment groups is critically important. 4. May not always correlate with OS, meaning that improvement in PFS does not always indicate improvement in OS.
Objective Response Rate (ORR)	1. Assessment is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to survival studies. 2. The effect on the tumor can be directly linked to the action of the drug, rather than the natural course of the disease. 3. Typically based on objective and quantitative assessment, which increases the accuracy and reliability of results.	1. Definitions may vary between studies, making it difficult to compare results. 2. Frequent radiological or other types of assessments are required, which can be burdensome for both patients and healthcare system resources. 3. May not always correlate with survival, meaning that improvement in ORR does not always indicate improvement in OS. 4. Depends on the correct selection of target lesions for observation and control.

Outcome	Advantages	Disadvantages
Complete Response (CR)	1. Assessment is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to survival studies. 2. The effect on the tumor can be directly linked to the action of the drug, rather than the natural course of the disease. 3. Typically based on objective and quantitative assessment, which increases the accuracy and reliability of results.	1. Definitions of CR may vary between studies, making it difficult to compare results. 2. Frequent radiological or other types of assessments are required, which can be burdensome for both patients and healthcare system resources. 3. CR may not always correlate with survival, meaning that achieving a CR does not always indicate improvement in OS. 4. Depends on the correct selection of target lesions for observation and control.

Таблица 5. Определение и краткое описание «дополнительных» исходов

Исход	Определение	Краткое описание
Опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) (выживаемость, обусловленная (основным) заболеванием)	Опухоль-специфическая выживаемость определяется как время от включения пациента в исследование до летального исхода на фоне прогрессирования опухоли	ОСВ является важным показателем, однако менее подверженным риску ошибок, в сравнении с ОВ. Использование опухоль-специфичной выживаемости может быть затруднено из-за сложности в точной классификации причин смерти, особенно, если пациент имеет несколько сопутствующих заболеваний. Общая выживаемость учитывает все причины смерти, что делает показатель более универсальным, отражающим общее воздействие лечения на здоровье пациента
Время до отказа от лечения (время до неудачи лечения)	Время до отказа от лечения определяется как конечная точка, измеряющая время от включения пациента в исследование до прекращения лечения по любой причине, включая прогрессирование заболевания, токсичность лечения и смерть	Как правило, время до отказа от лечения не рекомендуется использовать в качестве конечной точки при одобрении новых препаратов, однако данный показатель может использоваться в исследованиях реальной клинической практики. Эта конечная точка позволяет оценить не только эффективность лечения, но и его переносимость, что делает ее полезной в клинических испытаниях, где важно учитывать комплексное воздействие терапии на пациента. Однако важно учитывать возраст пациентов, включенных в исследование, при использовании TTF в качестве клинической конечной точки. У пожилых пациентов наблюдается более высокая частота нежелательных явлений, и эта разница может повлиять на показатель
Время до следующего лечения	Время до следующего лечения определяется как время от включения пациента в исследование до начала следующей линии терапии	При распространенных и метастатических формах злокачественных новообразований показатель является значимой конечной точкой, т. к. пациентам может потребоваться несколько линий терапий в процессе лечения
Продолжительность клинического эффекта	Продолжительность клинического эффекта определяется как время от включения пациента в исследование до прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, достигших полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания в течение 24 недель или дольше	Показатель используется для оценки времени, в течение которого пациент получает положительный эффект от лечения
Уровень контроля заболевания	Уровень контроля заболевания определяется как доля пациентов с распространенным заболеванием, у которых терапевтическое вмешательство привело к полному ответу, частичному ответу или стабилизации заболевания	Показатель отражает способность лечения контролировать прогрессирование заболевания, включая случаи, когда болезнь не прогрессирует, но и не уменьшается
Уровень клинической эффективности	Уровень клинической эффективности определяется как доля пациентов с распространенным заболеванием, у которых терапевтическое вмешательство привело к полному ответу, частичному ответу или, по крайней мере, шести месяцам стабилизации заболевания	Показатель включает частичный или полный ответ на лечение, а также стабилизацию заболевания, но акцентируется и на клинически значимых улучшениях. CBR подчеркивает не только контроль над заболеванием, но и улучшение состояния пациента. CBR может подразумевать более значительное клиническое улучшение, по сравнению с DCR
Выживаемость на конкретный период времени	Выживаемость на конкретный период времени определяется как вероятность выживаемости в заданной временной точке	Показатель используется для оценки доли пациентов, которые остаются живыми через определенный промежуток времени после начала лечения, например, через 1, 2 или 5 лет

Table 5. Definition and brief description of ‘supplementary’ outcomes

Outcome	Definition	Short description
Disease-specific survival (DSS), cause-specific survival	DSS is defined as the time from patient enrollment in the study to death due to tumor progression.	DSS is an important indicator, but less prone to errors compared to OS. The use of DSS can be challenging due to the complexity of accurately classifying causes of death, especially if the patient has multiple comorbidities. OS accounts for all causes of death, making it a more universal indicator reflecting the overall impact of treatment on patient health.
Time to treatment failure (TTF)	TTF is defined as the endpoint measuring the time from patient enrollment in the study to treatment discontinuation for any reason, including disease progression, treatment toxicity, and death.	Generally, TTF is not recommended as an endpoint for the approval of new drugs, but this indicator can be used in real-world clinical practice studies. This endpoint allows for the assessment of not only treatment efficacy but also its tolerability, making it useful in clinical trials where it is important to consider the comprehensive impact of therapy on the patient. However, it is important to consider the age of patients included in the study when using TTF as a clinical endpoint. Older patients have a higher incidence of adverse events, and this difference can affect the indicator.
Time to next treatment (TTNT)	TTNT is defined as the time from patient enrollment in the study to the start of the next line of therapy.	In advanced and metastatic forms of malignancies, this indicator is a significant endpoint, as patients may require multiple lines of therapy during treatment.
Duration of clinical benefit (DoCB)	DoCB is defined as the time from patient enrollment in the study to disease progression or death in patients who achieved CR, PR, or SD for 24 weeks or longer.	This indicator is used to assess the time during which the patient receives a positive effect from treatment.
Disease control rate (DCR)	DCR is defined as the proportion of patients with advanced disease in whom therapeutic intervention resulted in CR, PR, or SD.	This indicator reflects the ability of treatment to control disease progression, including cases where the disease does not progress but also does not decrease.
Clinical benefit rate (CBR)	CBR is defined as the proportion of patients with advanced disease in whom therapeutic intervention resulted in CR, PR, or at least six months of SD.	This indicator includes partial or CR to treatment, as well as SD, but also emphasizes clinically significant improvements. CBR highlights not only disease control but also improvement in patient condition. CBR may imply more significant clinical improvement compared to DCR.
Milestone survival	Milestone survival is defined as the probability of survival at a given time point.	This indicator is used to assess the proportion of patients who remain alive after a certain period of time following the start of treatment, for example, after 1, 2, or 5 years.

На основании уровня парапротеинов определяются, например, стадия множественной миеломы, а также глубина ответа, т. е. эффективность терапии, где полный ответ (полная ремиссия) диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче, по данным иммунофиксации [33]. Для одобрения терапии хронического миелолейкоза в исследованиях использовались конечные точки гематологического ответа, цитогенетического ответа, молекулярного ответа — виды ответов на терапию, характеризующие объем опухолевого клона и определяемые соответственно на основании результатов клинического анализа крови, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований [34].

Учитывая большой объем, различия в интерпретации и валидности, корректности использования и достоверности полученных результатов в отношении конечных точек в онкологических исследованиях, возник вопрос о формировании инструкций и рекомендаций по правильному использованию конечных точек для ряда исследований со злокачественными новообразованиями.

Важнейшим руководством для принятия решений в отношении выбора конечных точек в исследованиях по конкретным заболеваниям является руководство DATECAN (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials) [35]. Данное руководство позволяет выбрать наиболее оптимальные конечные точки, руководствуясь определенными инструкциями для таких локализаций и нозологий как молочная железа, саркомы и желудочно-кишечные стромальные опухоли, поджелудочная железа, желудок и пищевод, голова и шея, толстая кишка и прямая кишка, почки и мочевого пузыря, рак легких. Отдельные руководства, учитывая различия в популяциях, были разработаны также для различных категорий пациентов, например, для пожилых пациентов со злокачественными новообразованиями (DATECAN-ELDERLY) [36]. Такой подход позволяет унифицировать как выбор конечных точек, так и интерпретацию полученных результатов, что крайне важно для понимания доказательности полученных выводов.

Примеры исходов вне контекста конкретных заболеваний

Конечные точки вне контекста конкретного заболевания могут иметь дополнительную ценность, отражая дополнительную эффективность и значимость лечения. Данные показатели могут играть важную роль при оценке изменения терапевтических стратегий, оптимизации планирования лечения (с целью максимального сохранения качества жизни пациента), а также для клинического и клинико-экономического моделирования. В табл. 5 представлено определение и краткое описание для ряда наиболее значимых в онкологии «дополнительных» конечных точек [18, 24].

Заключение

Данные РКИ занимают важное место в формировании доказательной базы, дополняя результаты клинических исследований и способствуя совершенствованию их дизайнов. Конечные точки выступают в качестве ключевого критерия надежности получаемых результатов как в клинических исследованиях, так и в исследованиях РКИ. Несомненно, данная публикация не охватывает всю вариативность и разнообразие исходов в онкологических исследованиях, которые могут зависеть от множества факторов и целей исследования, однако их применение выходит за рамки данной статьи, в которой мы сосредоточились на описании ключевых конечных точек и их атрибутивного состава. Несмотря на сложность, обусловленную разнообразием и различной значимостью конечных точек в зависимости от целей онкологических исследований, необходимо стремиться к их объективному и корректному применению. Настоящая публикация направлена на достижение этой цели.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All the authors contributed equally to preparing the article for the publication. All authors approved the final version of the

article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate examination and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. I International conference on harmonisation; guidance on statistical principles for clinical trials; availability--FDA. Notice. *Fed. Regist.* 1998; 63(179): 49583-49598.-URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e9-statistical-principles-clinical-trials>.
2. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ.* 2010; 340: 332.-DOI: 10.1186/1741-7015-8-18.
3. Aiyegbusi O.L., di Ruffano L.F., Retzer A., et al. Outcome selection for tissue-agnostic drug trials for immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of core outcome sets and regulatory guidance. *Trials.* 2022; 23(1): 42.-DOI: 10.1186/s13063-022-06000-w.
4. Pinquart M. Experimental Studies and observational studies. *Encyclopedia of gerontology and population aging.* Ed. by Gu D., Dupre M.E. Cham: Springer International Publishing. 2021: 1748-1756.-DOI: 10.1007/978-3-030-22009-9_573.
5. Christensen R., Ciani O., Manyara A.M., et al. Surrogate endpoints: a key concept in clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2024; 167: 111242.-DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.111242.
6. NIH, NCI dictionary of cancer terms.-URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>.
7. Mercieca-Bebber R., King M.T., Calvert M.J., et al. The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018; 9: 353-367.-DOI: 10.2147/PROM.S156279.
8. Goldacre B., Drysdale H., Marston C., et al. COMPare: Qualitative analysis of researchers' responses to critical correspondence on a cohort of 58 misreported trials. *Trials.* 2019; 20(1): 124.-DOI: 10.1186/s13063-019-3172-3.
9. Florez M.A., Jaoude J.A., Patel R.R., et al. Incidence of primary end point changes among active cancer phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(5): e2313819.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13819.
10. Mathoulin-Pelissier S., Gourgou-Bourgade S., Bonnetain F., Kramar A. Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *J Clin Oncol.* 2008; 26(22): 3721-6.-DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1192.
11. Wilson M.K., Karakasis K., Oza A.M. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): e32-42.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70375-4.
12. Tang M., Pearson S.A., Simes R.J., Chua B.H. Harnessing real-world evidence to advance cancer research. *Curr Oncol.* 2023; 30(2): 1844-1859.-DOI: 10.3390/curroncol30020143.
13. Ramsey S.D., Onar-Thomas A., Wheeler S.B. Real-world database studies in oncology: A call for standards. *J Clin Oncol.* 2024; 42(9): 977-980.-DOI: 10.1200/JCO.23.02399.
14. Исследования реальной клинической практики: оценка технологий здравоохранения и клинические рекомендации. Под ред. В.В. Омеляновского. М.: Наука. 2024: 179.-ISBN 978-5-02-041101-2.-URL: <https://rosmedex.ru/pub>. [Real-world evidence studies: Health technology as-

- assessment and clinical guidelines. Ed. by Omelyanovskiy V.V. Moscow: Nauka. 2024: 179.-ISBN 978-5-02-041101-2.-URL: <https://rosmedex.ru/pub> (In Rus)].
15. Castelo-Branco L., Pellat A., Martins-Branco D. et al. ESMO guidance for reporting oncology real-world evidence (GROW). *Ann Oncol.* 2023; 34(12): 1097-1112.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.001.
16. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Guidance for industry. 2018.-URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
17. McLeod C., Norman R., Litton E., et al. Choosing primary endpoints for clinical trials of health care interventions. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019; 16: 100486.-DOI: 10.1016/j.conctc.2019.100486.
18. Delgado A., Guddati A.K. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res.* 2021; 11(4): 1121-1131.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8085844/pdf/ajcr0011-1121.pdf>.
19. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med.* 2017; 15(1): 134.-DOI: 10.1186/s12916-017-0902-9.
20. Feigin A. Evidence from biomarkers and surrogate endpoints. *NeuroRx.* 2004; 1(3): 323-30.-DOI: 10.1602/neurorx.1.3.323.
21. Gharzai L.A., Jiang R., Wallington D., et al. Intermediate clinical endpoints for surrogacy in localised prostate cancer: an aggregate meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2021; 22(3): 402-410.-DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30730-0.
22. Zichi C., Paratore C., Gargiulo P., et al. Adoption of multiple primary endpoints in phase III trials of systemic treatments in patients with advanced solid tumours. A systematic review. *Eur J Cancer.* 2021; 149: 49-60.-DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.007.
23. Fiteni F., Pam A., Anot A., et al. Health-related quality-of-life as co-primary endpoint in randomized clinical trials in oncology. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015; 15(8): 885-91.-DOI: 10.1586/14737140.2015.1047768.
24. Fiteni F., Westeel V., Pivot X., et al. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg.* 2014; 151(1): 17-22.-DOI: 10.1016/j.jvisurg.2013.10.001.
25. Тихомирова А.В. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2019; 9(1): 34-40.-DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40. [Tikhomirova A.V. Criteria for evaluation of clinical efficacy of anticancer medicines. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2019; 9(1): 34-40.-DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40 (In Rus)].
26. IQVIA report, Evolving oncology endpoints – a new horizon for health outcomes. 2021.-URL: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/evolving-oncology-endpoints>.
27. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2): 228-47.-DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
28. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): e143-e152.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30240-2.
29. Kapetanakis V., Prawitz T., Schlichting M., et al. Assessment-schedule matching in unanchored indirect treatment comparisons of progression-free survival in cancer studies. *Pharmacoeconomics.* 2019; 37(12): 1537-1551.-DOI: 10.1007/s40273-019-00831-3.
30. Kapetanakis V., Prawitz T., Schlichting M., et al. How Assessment-schedule matching limits bias when comparing progression-free survival in single-arm studies: An application in second-line urothelial carcinoma treatments. *Value Health.* 2021; 24(8): 1137-1144.-DOI: 10.1016/j.jval.2021.03.004.
31. Cimen A., Nelsen L.M., Fameli A., et al. Shifting perspectives on the value of non-OS endpoints and PROs: Considerations across stakeholder groups to support oncology HTA decision-making. *J Clin Oncol.* 2023; 41: e13646-e13646.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e13646
32. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S., et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018; 131(12): 1275-1291.-DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
33. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Рехтина И.Г., et al. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. 2024: 89.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 (10.03.2025). [Mendeleeva L.P., Solov'ev M.V., Rekhchina I.G., et al. Multiple myeloma: Clinical guidelines. Clinical Guidelines Directory: Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 89.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 (10.03.2024) (in Rus)].
34. Аль-Ради Л.С., Виноградова О.Ю., Кузьмина Л.А., et al. Хронический миелоидный лейкоз. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. 2024: 89.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (10.03.2025). [Al'-Radi L.S., Vinogradova O.YU., Kuz'mina L.A., et al. Chronic Myeloid Leukemia. Clinical Guidelines. Clinical Guidelines Directory: Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 89.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (10.03.2025) (in Rus)].
35. Bellera C.A., Pulido M., Gourgou S., et al. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project: formal consensus method for the development of guidelines for standardised time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials. *Eur J Cancer.* 2013; 49(4): 769-81.-DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.035.
36. Galvin A., Soubeyran P., Brain E., et al. Assessing patient-reported outcomes (PROs) and patient-related outcomes in randomized cancer clinical trials for older adults: Results of DATECAN-ELDERLY initiative. *J Geriatr Oncol.* 2024; 15(1): 101611.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101611>.

Поступила в редакцию / Received / 04.03.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.03.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Виталий Владимирович Омеляновский / Vitaly V. Omelyanovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>.

Юлия Андреевна Агафонова / Julia A. Agafonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-0017>.

Полина Алексеевна Мухортова / Polina A. Mukhortova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>.

Филипп Васильевич Горкавенко / Filipp V. Gorkavenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>.

Юрий Игоревич Комаров / Yuriy I. Komarov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3256-0451>.

Жанна Владимировна Хайлова / Zhanna V. Khailova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.

