

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»**

**РУКОВОДСТВО
ПО ЭКСПЕРТИЗЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Том I

**Москва
2014**

ББК 52.82

Р 85

Редакционный совет:

доктор медицинских наук, профессор Миронов Л.Н. - председатель;
академик РАМН, профессор Петров В.И.; профессор Меркулов В.А.;
профессор Бупятяп Н.Д.; к. фарм. н. Сакаева И.В.; академик РАМН,
профессор Кукес В.Г.; академик РАМН, профессор Медуницын Н.В.;
академик РАМН, профессор Ершов Ф.И.; член-корр. РАМН,
профессор Лепяхин В.К.; профессор Бондарев В.П.; д. б. н. Васильев А.Н.

Редакционная коллегия:

профессор Борисевич И.В.; профессор Журавлева М.В.;
профессор Мовсесянц А.А.; профессор Недогода С.В.;
профессор Прокофьев А.Б.; профессор Романов Б.К.; профессор Саканян Е.И.;
профессор Яворский А.Н.; профессор Сычев Д.А.; д. фарм. и. Ковалева Е.Л.;
д. м. и. Сюбаев Р.Д.; д. м. н. Горячев Д.В.; к. м. п. Озерецковский Н.А.;
к. м. н. Фролов М.Ю.; доцент Коробов П.В.; к. фарм. н. Калинин С.А.;
к. м. н. Комратов А.В.; к. м. н. Ниязов Р.Р.; к. б. н. Супотницкий М.В.

Рекомендовано Ученым советом ФГБУ «НЦЭСМП»

Минздрава России

20 декабря 2012 г., протокол № 4

Р 85

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. — М.:
Гриф и К, 2014 — 328 с.

Настоящий документ не может быть полностью
или частично воспроизведен, тиражирован и распространен
в качестве официального издания без разрешения
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
Глава 1. Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов.....	6
Глава 2. Изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов	24
Глава 3. Общие принципы проведения клинических исследований.....	44
Глава 4. Составление протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы)	58
Глава 5. Статистические принципы проведения клинических исследований.....	91
Глава 6. Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях.....	131
Глава 7. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств.....	174
Глава 8. Клинические исследования лекарственных средств, применяемых для лечения артериальной гипертензии.....	216
Глава 9. Клинические исследования лекарственных препаратов, применяемых при сердечной недостаточности.....	235
Глава 10. Доклинические и клинические исследования антиаритмических лекарственных препаратов.....	249
Глава 11. Клиническое исследование антиаритмических лекарственных препаратов, применяемых при фибрилляции и трепетании предсердий.....	257
Глава 12. Доклиническая оценка безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем.....	268
Глава 13. Контроль качества, доклинические и клинические исследования биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов.....	289
Глава 14. Оценка иммуногенности терапевтических белков, полученных биотехнологическим путем.....	304

ПРЕДИСЛОВИЕ

За последние годы в системе государственного регулирования сферы обращения лекарственных средств нашей страны произошел ряд радикальных изменений. Федеральным законом № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» были определены новые полномочия и функции федеральных органов исполнительной власти. В соответствии с законом, Минздрав России уполномочен определять стратегию развития отрасли, формировать государственную политику, нормативно-правовую базу и выполнять функцию государственного регулирования сферы обращения лекарственных средств.

Для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, заявляемых для государственной регистрации, законом предусмотрена научная экспертиза материалов регистрационного досье и лабораторная экспертиза образцов лекарственных препаратов. С точки зрения организации работы, экспертиза должна представлять хорошо налаженную функциональную систему, позволяющую в определенных законодательством сроки выполнять необходимый объем работ по заданиям Минздрава России и обеспечивать тем самым реализацию государственной политики в сфере регулирования обращения лекарственных средств. Функция проведения экспертизы лекарственных средств возложена на Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП») Минздрава России).

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России является не только крупнейшей экспертной организацией в системе здравоохранения страны, но и научно-методической базой для всей сферы обращения лекарственных средств. Формирование методологии экспертизы с учетом принципов доказательной медицины, внедрение современных подходов к управлению качеством экспертной деятельности, контрольных мероприятий и работ по стандартизации всех процессов — все эти направления нуждаются в серьезном научно-методическом обеспечении, систематическом анализе и постоянном совершенствовании. Активно перенимая опыт ведущих экспертных организаций других стран, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России реализует курс на международную гармонизацию требований к качеству, эффективности и безопасности лекарственных средств.

В соответствии с уставом учреждения, параллельно с проведением экспертных работ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России выполняет большой объем научных исследований, ведет разработку методических документов по вопросам качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, создает фармакопейные статьи для Государственной Фармакопеи Российской Федерации, реализует различные образовательные программы.

Результаты такой многогранной деятельности находят свое отражение в подготовленном ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России многотомном издании «Руководство по экспертизе лекарственных средств» (далее — Руководство).

Основной задачей Руководства является повышение профессиональной компетенции субъектов сферы обращения лекарственных средств на основе комплексного анализа методических подходов к оценке качества, эффективности и безопасности средств медицинского применения.

Целевой аудиторией Руководства являются эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, а также сотрудники организаций-разработчиков и организаций-производителей лекарственных средств, научных организаций, проводящих доклинические исследования, и медицинских организаций, участвующих в клинических исследованиях лекарственных средств, слушатели циклов повышения квалификации сферы обращения лекарственных средств.

В Руководстве не содержатся какие-либо обязательные требования, оно не накладывает каких-либо законодательных обязательств. В нем освещаются текущие взгляды ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и ведущих специалистов сферы обращения лекарственных средств, его положения следует рассматривать в качестве рекомендательных (если напрямую не цитируются нормативно-правовые акты). Использование слов «необходимо», «требуется» и т.п. следует рассматривать, как что-либо предлагаемое или рекомендуемое.

Выражаем глубокую благодарность ректору ГБОУ В110 «Волгоградский государственный медицинский университет», академику РАМН, профессору Петрову В.И. и сотрудникам Университета, принявшим участие в подготовке первого тома Руководства.

*Председатель редакционного совета,
доктор медицинских наук,
профессор*

А.Н. Миронов

ГЛАВА 1

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ С ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. б. н. А.Н. Васильев; д. м. н. О.Л. Верстакова; к. б. н. Т.Н. Енгальчева;
д. м. н., профессор А.И. Миронов; к. м. н. Р.Р. Ниязов; к. фарм. н. И.В. Сакаева;
д. м. н. Р.Д. Сюбаев; Е.А. Тутер*

1.1. ВВЕДЕНИЕ

1.1.1. Цели

Целью настоящего документа является введение международных стандартов для осуществления и ускорения гармонизации доклинических исследований безопасности, необходимых для проведения клинических исследований определенного характера и продолжительности, а также для государственной регистрации лекарственных препаратов.

Гармонизация рекомендаций по доклиническому изучению безопасности (глава 7 настоящего издания «Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов») поможет определить действующие стандарты и уменьшить вероятность возникновения существенных различий между регионами.

Настоящий документ должен способствовать своевременному проведению клинических исследований, сокращению использования лабораторных животных в соответствии с принципом 3R (reduce/refine/replace, сокращение/улучшение/замена) и сокращению использования других ресурсов при разработке лекарственных препаратов. Необходимо учитывать возможность использования новых альтернативных методов *in vitro* для оценки безопасности. Указанные методы при их надлежащей валидации и принятии всеми регуляторными ведомствами ICH, могут заменить собой текущие стандартные методы.

Настоящий документ поощряет безопасную, этичную разработку и внедрение новых лекарственных препаратов.

1.1.2. Предпосылки

Рекомендации настоящего документа составлены для гармонизации доклинических исследований безопасности, для обоснования проведения клинической разработки на ее различных этапах между Европейским Союзом (ЕС), Японией и США. Настоящая глава представляет собой консенсус, достигнутый в отношении вида и продолжительности доклинических исследований безопасности и сроков их проведения с целью обоснования проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов.

1.1.3. Сфера применения

Доклиническая оценка безопасности для регистрации лекарственных препаратов обычно включает: фармакологические исследования, общетоксикологические ис-

следования, токсикокинетические и доклинические фармакокинетические исследования, изучение репродуктивной токсичности, исследования генотоксичности. Для лекарственных препаратов, которые обладают определенными свойствами или предназначены для длительного применения, необходимо также проводить исследования канцерогенного потенциала. Необходимость проведения прочих доклинических исследований с целью оценки фототоксичности, иммунотоксичности, токсичности на неполовозрелых животных и возникновения лекарственной зависимости определяется в индивидуальном порядке. В настоящем документе отражена взаимосвязь между необходимостью доклинических исследований безопасности и проведением клинических исследований у человека.

Настоящий документ распространяется на ситуации, обычно возникающие в ходе разработки лекарственных препаратов, и должен рассматриваться как общие положения по их разработке. Планирование и дизайн доклинических исследований безопасности и клинических исследований у человека должны основываться на научном подходе и соответствовать этическим принципам.

Для лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, соответствующие исследования безопасности необходимо проводить, руководствуясь методическими рекомендациями по доклинической оценке безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем. Для таких лекарственных препаратов настоящий документ лишь описывает сроки проведения доклинических исследований в зависимости от фазы клинической разработки.

Лекарственные препараты, разрабатываемые для лечения жизнеугрожающих или серьезных заболеваний (например, распространенный рак, устойчивая ВИЧ-инфекция, состояния, обусловленные врожденной ферментативной недостаточностью), не имеющих эффективной терапии, также требуют индивидуального подхода как к токсикологической оценке, так и к клинической разработке, чтобы оптимизировать и ускорить их разработку. В этих случаях, а также в отношении лекарственных препаратов на основе инновационных терапевтических веществ (например, малая интерферирующая РНК, small interfering RNA (siRNA)), и адъюванты вакцин, определенные исследования могут быть сокращены, изменены, добавлены или опущены. При наличии методических рекомендаций по отдельным фармакотерапевтическим группам лекарственных препаратов необходимо руководствоваться последними.

1.1.4. Общие принципы

Разработка лекарственных препаратов — это поэтапный процесс, включающий оценку данных об их эффективности и безопасности как у животных, так и у человека. Основные цели доклинической оценки безопасности включают описание токсического влияния на органы-мишени, зависимости от дозы, связи с экспозицией, а также, при необходимости, потенциальной обратимости эффектов. Эти данные используются для определения начальной безопасной дозы и диапазона доз для клинических исследований, а также для установления параметров клинического мониторинга потенциальных нежелательных явлений. Доклинические исследования безопасности, несмотря на их ограниченный характер в начале клинической разработки, должны быть достаточными для описания потенциальных нежелательных явлений, которые могут возникнуть в условиях планируемых клинических исследований.

Клинические исследования проводятся для изучения эффективности и безопасности лекарственного препарата, начиная с относительно низкой системной экспозиции на небольшом количестве субъектов. За ними следуют клинические исследования, в которых экспозиция лекарственного препарата увеличивается за счет продолжительности применения и (или) размера популяции пациентов. Клинические исследования могут расширяться при должном подтверждении безопасности

по результатам предварительных клинических исследований и на основании дополнительных доклинических данных по безопасности, которые становятся доступными по мере продвижения клинической разработки.

Клинические или доклинические данные о серьезных нежелательных явлениях могут повлиять на продолжение клинической разработки. В рамках общего плана клинической разработки эти данные необходимо рассматривать для определения соответствия и дизайна дополнительных доклинических и (или) клинических исследований.

Клинические исследования проводятся по фазам, которые имеют различные названия в разных регионах. В настоящем документе в основном используется терминология, определенная в главе 3 настоящего издания «Общие принципы проведения клинических исследований». Однако поскольку наблюдается устойчивая тенденция к объединению фаз клинической разработки, в настоящем документе требования к доклиническим исследованиям определяются в зависимости от характера клинических исследований, а также характеристики включаемых субъектов (целевой популяции).

1.1.5. Выбор высоких доз для исследования общетоксического действия

Потенциальные клинически значимые эффекты в токсикологических исследованиях, как правило, можно охарактеризовать при введении доз в диапазоне до максимально переносимой дозы (МПД, MTD). Однако нет необходимости выявлять MTD в каждом исследовании. К другим подходящим лимитирующим дозам относятся дозы, кратные высокой экспозиции, насыщение экспозиции и максимально возможные дозы (MFD). Эти лимитирующие дозы (дополнительно см. ниже) позволяют избежать использования у животных тех доз, которые не представляют дополнительной ценности для прогнозирования клинической безопасности. Эти рекомендации соответствуют аналогичным рекомендациям по дизайну исследований репродуктивной токсичности и канцерогенности, в которых уже определены лимитирующие дозы и (или) экспозиции (4, 5).

Ограничение доз для исследований острой, субхронической и хронической токсичности до 1000 мг/кг/сутки для грызунов и негрызунов признано целесообразным для всех случаев, кроме обсуждаемых ниже. В некоторых случаях, когда доза 1000 мг/кг/сутки не обеспечивает 10-кратного превышения клинической экспозиции, а клиническая доза превышает 1 г/сутки, тогда дозы в токсикологических исследованиях лимитируются 10-кратной экспозицией, дозой 2000 мг/кг/сутки или MFD — по наименьшей из них. В тех редких случаях, когда доза 2000 мг/кг/сутки ниже клинической экспозиции, может потребоваться увеличение дозы вплоть до MFD.

Дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение системной экспозиции (обычно определяемой по групповому среднему значению AUC (примечание 1) исходного вещества или фармакологически активной молекулы пролекарства) по сравнению с системной клинической экспозицией, в целом считаются приемлемыми в качестве максимальных доз для исследований острой токсичности и токсичности при многократном введении у любых видов животных.

Для III фазы клинических исследований в США дозолимитирующие токсикологические исследования проводятся по меньшей мере на одном виде животных с лимитирующей дозой, обеспечивающей 50-кратную экспозицию. В остальных случаях рекомендуется одномесячное или более длительное исследование на одном виде животных с лимитирующей дозой 1000 мг/кг, MFD или MTD, по наименьшей из них. Однако в отдельных случаях такое исследование может не потребоваться, если в исследовании меньшей продолжительности установлена дозолимитирующая токсичность в дозах, превышающих дозы 50-кратной экспозиции.

Если в исследование общей токсичности включаются конечные точки генотоксичности, тогда подходящая максимальная доза должна подбираться на основании MFD, MTD или лимитирующей дозы 1000 мг/кг/сутки.

1.2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В главе 2 второго тома Руководства, посвященной изучению фармакологической безопасности лекарственных препаратов, описаны исследования фармакологической безопасности и фармакодинамические (ФД) исследования (6).

Основной набор исследований фармакологической безопасности включает оценку влияния на сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы. В целом эти исследования должны проводиться до начала клинической разработки в соответствии с принципами, изложенными в документах по изучению фармакологической безопасности лекарственных препаратов, и по доклинической оценке способности лекарственных препаратов для медицинского применения замедлять реполяризацию желудочков (удлинять интервал QT) (6). При необходимости дополнительные и последующие исследования фармакологической безопасности проводятся на поздних стадиях клинической разработки. С целью снижения использования животных, по возможности, необходимо рассмотреть возможность включения определенных конечных точек *in vivo* в качестве дополнения к общетоксическим исследованиям.

Первичные фармакодинамические исследования (*in vivo* и (или) *in vitro*) направлены на установление механизма действия и (или) фармакологических эффектов действующего вещества во взаимосвязи с его предусмотренным терапевтическим применением. Такие исследования, как правило, проводятся на начальном этапе фармацевтической разработки и, таким образом, в целом не соответствуют требованиям Надлежащей лабораторной практики (НЛП, GLP). Результаты этих исследований могут вносить вклад при выборе дозы как для доклинических, так и клинических исследований.

1.3. ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

До начала клинических исследований, как правило, необходимо оценить метаболический профиль и степень связывания с белками плазмы животных и человека *in vitro*, а также данные о системной экспозиции (методические рекомендации по токсикокинетике: оценка системной экспозиции в токсикологических исследованиях (в разработке), 7) на видах животных, использованных при изучении токсичности при многократном введении. Более подробные данные о фармакокинетике (ФК) (включая сведения об абсорбции, распределении, метаболизме и выведении) у исследуемых видов животных и биохимических данных, полученных *in vitro*, значимых для выявления потенциальных лекарственных взаимодействий, должны быть доступны до назначения лекарственного препарата большому количеству субъектов или в течение длительного срока (как правило, до начала III фазы). Эти данные используются для сравнения метаболитов человека и животных и определения необходимости проведения дополнительных исследований.

Доклиническая характеристика свойств метаболита(ов) человека необходима только тогда, когда его (их) экспозиция превышает 10% от совокупной экспозиции лекарственного препарата и величина экспозиции у человека значительно превышает таковую, наблюдавшуюся в токсикологических исследованиях. Такие исследования необходимо провести для получения разрешения на проведение III фазы клинических исследований. Для лекарственных препаратов, чья суточная доза меньше 10 мг,

достаточным доводом для изучения может служить больший размер фракции метаболита. Некоторые метаболиты не являются предметом токсикологических исследований (например, большинство конъюгатов с метионином) и не требуют изучения. Доклиническое изучение метаболитов, которые требуют дальнейшего исследования (например, свойственный только для человека метаболит), необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

1.4. ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Традиционно информацию об острой токсичности получают из исследований токсичности при однократном введении на двух видах млекопитающих с использованием клинического и парентеральных способов введения. Однако эту информацию также можно получить из надлежащим образом проведенных исследований эскалации доз или краткосрочных исследований подбора диапазона доз, которые позволяют определить MTD для животных, используемых при изучении общетоксического действия (8, 9).

В тех случаях, когда имеется информация об острой токсичности из других исследований, отдельные исследования с однократным введением не требуются. Исследования, обеспечивающие сведения об острой токсичности, могут быть ограничены только клиническим способом введения и могут не соответствовать GLP, если клинический способ введения изучался в исследованиях токсичности при повторном введении, проведенных в соответствии с правилами GLP. Летальность не должна являться обязательной конечной точкой в исследованиях острой токсичности.

В некоторых особых случаях (например, при исследовании микродоз, см. раздел 7) острая токсичность или исследования с однократным введением могут служить главным обоснованием проведения клинических исследований. В этих случаях выбор высокой дозы может отличаться от описанного в разделе 1.5, но они должны соответствовать предполагаемой клинической дозе и способу введения. Эти исследования необходимо проводить в соответствии с GLP.

Информация об острой токсичности лекарственного препарата может использоваться для прогнозирования последствий передозировки у человека, она должна быть доступна перед началом исследований III фазы. Более ранняя оценка острой токсичности может быть необходима при изучении показаний у популяций пациентов, имеющих высокий риск передозировки (например, депрессия, боль, деменция) в клинических исследованиях, проводимых амбулаторно.

1.5. ИССЛЕДОВАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ

Рекомендуемая продолжительность исследования токсичности при многократном введении зависит от продолжительности, показаний к применению и направленности предполагаемого клинического исследования. Как правило, продолжительность исследований токсичности на животных, проводимых на 2-х видах животных (один из которых негрызуны), должна равняться или превосходить продолжительность клинических исследований вплоть до максимально рекомендованной продолжительности исследований токсичности при многократном введении (табл. 1). Пределы доз/экспозиции, которые считаются необходимыми в исследованиях токсичности при многократном введении, описаны в разделе 1.5.

В тех случаях, когда установлен значительный терапевтический эффект, исследования могут быть продолжены сверх длительности исследований токсичности при многократном введении в индивидуальном порядке.

1.5.1. Исследования, необходимые для осуществления клинической разработки

Исследования токсичности при многократном введении на двух видах (один из которых негрызуны) с минимальной продолжительностью в две недели (табл. 1), как правило, достаточны для любых клинических исследований продолжительностью до двух недель. Для клинических исследований большей продолжительности требуются исследования токсичности по меньшей мере эквивалентной длительности. Для клинических исследований с продолжительностью более 6-ти месяцев требуются 6-месячные исследования на грызунах и 9-месячные исследования на негрызунах (исключения см. в сносках к табл. 1).

Таблица 1

Рекомендуемая продолжительность исследований при повторном введении необходимых для проведения клинических испытаний

Максимальная продолжительность клинического исследования	Рекомендуемая максимальная продолжительность исследований токсичности при многократном введении для клинических исследований	
	Грызуны	Негрызуны
До 2-х недель	2 недели [®]	2 недели [®]
От 2-х недель до 6 месяцев	Такая же, как в клинических исследованиях ^б	Такая же, как в клинических исследованиях ^б
> 6 месяцев	6 месяцев ^{б-®}	9 месяцев ^{б^{в,г}}

^а В США, как альтернатива 2-недельным исследованиям, для клинических исследований с однократным введением лекарственного препарата может быть использовано углубленное изучение токсичности при однократном введении (см. сноску «в» к табл. 3). Клинические исследования продолжительностью менее 14 дней могут быть обеспечены исследованиями токсичности той же длительности.

[^] В некоторых случаях клинические исследования с продолжительностью большей, чем 3 месяца, могут быть начаты при наличии результатов 3-месячных исследований на грызунах и негрызунах при условии, что результаты завершенных исследований хронической токсичности на грызунах и негрызунах, в соответствии с локальными регуляторными требованиями к клиническим исследованиям, могут быть представлены до превышения клинического применения лекарственного препарата свыше 3 месяцев. Для серьезных или жизнеугрожающих показаний или в индивидуальном порядке такое продление возможно при наличии результатов полностью завершенных исследований хронической токсичности на грызунах и результатов прижизненных исследований и данных некропсии в исследованиях на негрызунах. Полные патогистологические данные у негрызунов необходимо получить в течение последующих 3-х месяцев.

^в Возможны случаи, когда основной популяцией являются дети, а имеющиеся доклинические исследования на животных (токсикологические или фармакологические) указывают на потенциальное влияние на процессы развития органов-мишеней. В этих случаях могут потребоваться долгосрочные исследования токсичности, начатые на неполовозрелых животных (см. раздел 12).

г В ЕС исследования 6-месячной продолжительности на негрызунах считаются достаточными. Однако, если проведены исследования большей продолжительности, дополнительных 6-месячных исследований не требуется.

Ниже приведены примеры, когда исследования на негрызунах 6-месячной продолжительности также применяются в Японии и США:

- если иммуногенность или непереносимость препятствует проведению долгосрочных исследований;
- при повторной краткосрочной экспозиции, даже если продолжительность клинического исследования превышает 6 месяцев, например, при нерегулярном применении при мигрени, эректильной дисфункции или простом герпесе;
- лекарственные препараты, применяемые длительно для снижения риска рецидива онкологических заболеваний;
- лекарственные препараты, применяемые по показаниям, для которых установлена короткая ожидаемая продолжительность жизни.

1.5.2. Государственная регистрация

В связи с величиной популяции, подвергаемой риску, и относительно менее контролируемыми условиями в клинической практике в отличие от клинических исследований необходима большая продолжительность доклинических исследований. Продолжительность исследований токсичности при многократном введении, необходимая для обоснования различной продолжительности лечения, приведена в табл. 2. Однако эти данные указаны для небольшого числа случаев, когда рекомендуемая продолжительность применения составляет от 2-х недель до 3-х месяцев, но существует большой клинический опыт, подтверждающий более широкое и длительное применение (например, тревога, сезонный аллергический ринит, боль), длительность исследований больше соответствует случаям, когда рекомендуемая продолжительность применения лекарственного препарата превышает 3 месяца.

Таблица 2

Рекомендуемая, продолжительность исследований при многократном введении, необходимых для государственной регистрации

Продолжительность применения по показанию	Грызуны	Негрызуны
До 2-х недель	1 месяц	1 месяц
> 2-х недель до 1 месяца	3 месяца	3 месяца
> 1 месяца до 3 месяцев	6 месяцев	6 месяцев
> 3 месяцев	6 месяцев ^г	9 месяцев ^{г1}

N.B. См. сноски «в» и «г» к табл. 1.

1.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ПЕРВОЙ ДОЗЫ У ЧЕЛОВЕКА

Определение величины первой дозы у человека — важный элемент обеспечения безопасности субъектов, участвующих в первых клинических исследованиях. При определении рекомендуемой стартовой дозы для человека необходимо

рассмотреть все значимые доклинические данные, включающие фармакологические дозозависимые реакции, фармакологический/токсикологический профиль, фармакокинетику.

В целом, наиболее важную информацию дает высокая нетоксическая доза (ВНТД, NOAEL), установленная в доклиническом исследовании безопасности на наиболее подходящих видах животных. Предполагаемая клиническая стартовая доза также может зависеть от разных факторов, включая ФД, индивидуальные свойства вещества, а также дизайн клинических исследований. Отдельные подходы представлены в других методических рекомендациях.

Поисковые клинические исследования у человека могут быть начаты при меньшем или ином объеме доклинических исследований, чем необходимые для исследований клинической разработки, в связи с чем определение клинической стартовой (и максимальной) дозы может отличаться. Рекомендуемые критерии для выбора стартовых доз в различных поисковых исследованиях описаны в табл. 3.

1.7. ПОИСКОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что в ряде случаев раннее обращение к данным, полученным у человека, может обеспечить лучшее понимание физиологии/фармакологии человека, свойств лекарственного препарата и соответствия терапевтических мишеней данному заболеванию. Продуманные ранние поисковые подходы могут решить такие задачи. В целях настоящих методических рекомендаций под поисковыми клиническими исследованиями понимаются исследования, проводимые в начале I фазы, предполагающие ограниченную экспозицию и не предусматривающие оценку терапевтической эффективности и клинической переносимости. Их проводят для изучения различных параметров, таких как: ФД, ФК и другие биомаркеры, которые могут включать рецепторное связывание, определяемое с помощью ПЭТ, и замещение или другие диагностические параметры. Субъектами этих исследований могут являться как пациенты из целевой популяции, так и здоровые добровольцы.

В этих случаях объем и вид необходимых доклинических данных будут зависеть от величины экспозиции у человека с учетом как максимальной клинической дозы, так и продолжительности применения. Требования к поисковым клиническим исследованиям рекомендуется обсудить и согласовать с соответствующими регуляторными органами.

1.8. ИССЛЕДОВАНИЯ МЕСТНОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ

Местную переносимость при предполагаемом способе введения предпочтительно изучать в рамках исследования общетоксического действия; отдельные исследования обычно не требуются.

Для ограниченных исследований альтернативного нетерапевтическому способу введения (например, однократное в/в введение с целью определения абсолютной биодоступности лекарственного препарата, принимаемого внутрь) допустимо изучение переносимости однократной дозы на одном виде животных. В случаях, когда ожидаемая системная экспозиция (AUC и C_{max}) для нетерапевтического способа введения перекрывается имеющимися токсикологическими данными, конечные точки исследования местной переносимости могут быть ограничены клиническими эффектами и макро- и микроскопическим обследованием места введения. Состав лекарственного препарата, предназначенного для изучения местной переносимости, может не быть идентичным, но должен быть подобным составу и лекарственной форме лекарственного препарата, используемого в клинических исследованиях.

Для в/в микродозового исследования, которое проводится при наличии токсикологических данных для перорального введения (см. раздел 7), оценка местной переносимости фармацевтической субстанции не требуется. Если будет использоваться новый растворитель, необходимо изучить его местную переносимость.

Для парентеральных лекарственных препаратов изучение местной переносимости в непредусмотренных местах инъекций, если требуется, необходимо провести до назначения лекарственного препарата большому количеству пациентов (например, до III фазы клинических исследований). Подход к таким исследованиям в разных регионах различен. Такие исследования не требуются в США (примером исключения может быть интратекальное введение при рекомендованном эпидуральном введении). В Японии и ЕС рекомендуется однократное паравенозное введение для в/в способа. Другие парентеральные пути введения исследуются по необходимости.

1.9. ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ

Для всех клинических исследований с однократным введением лекарственного препарата тест на генные мутации обычно считается достаточным. Для клинических исследований с многократным введением лекарственного препарата необходимы дополнительные исследования, позволяющие выявить хромосомные повреждения у млекопитающих (10). Полный набор тестов на генотоксичность необходимо выполнить до начала II фазы исследований.

Если результаты положительны, необходимо их оцепить и, возможно, провести дополнительные исследования (10), чтобы установить приемлемость дальнейшего применения лекарственного препарата у человека.

Исследования генотоксичности, рекомендуемые для подходов поисковых клинических исследований, обсуждаются в соответствующем разделе.

1.10. ИССЛЕДОВАНИЯ КАНЦЕРОГЕННОСТИ

Ситуации, требующие изучения канцерогенности, обсуждаются в методических рекомендациях по оценке необходимости изучения канцерогенности лекарственных препаратов (в разработке) (11). Исследования канцерогенности, как правило, проводятся до начала процедуры государственной регистрации. В случаях, когда имеются веские причины, указывающие на канцерогенный риск, результаты исследований необходимо представить перед проведением клинических исследований. Большая продолжительность клинического исследования не рассматривается в качестве достаточной причины для исследований канцерогенности.

При необходимости исследования канцерогенности лекарственных препаратов, разрабатываемых для лечения серьезных заболеваний у взрослых и детей, допускается проводить после их государственной регистрации.

1.11. ИССЛЕДОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Исследования репродуктивной токсичности (4) необходимо проводить, принимая во внимание популяцию пациентов, которая будет применять исследуемый лекарственный препарат.

1.11.1. Мужчины

Ввиду того, что оценка репродуктивной системы самцов проводится в исследованиях токсичности при многократном введении, допускается включать мужчин в исследования I и II фазы до проведения исследования фертильности у самцов (примечание 2).

Исследования фертильности у самцов (4) необходимо завершить до начала крупномасштабных или длительных клинических исследований (например, исследований III фазы).

1.11.2. Женщины с несохранным детородным потенциалом

Если проведены соответствующие исследования токсичности при многократном введении (которые включают оценку репродуктивных органов самок), допускается включать в клинические исследования женщин с несохранным детородным потенциалом (то есть перманентно стерилизованные, находящиеся в постменопаузе) без исследований репродуктивной токсичности. Постменопауза определяется как отсутствие менструаций в течение 12-ти месяцев без иных медицинских причин.

1.11.3. Женщины с сохранным детородным потенциалом

Для женщин с сохранным детородным потенциалом (ЖСДП) существует высокий риск непреднамеренного воздействия лекарственного препарата на эмбрион или плод до получения информации о соотношении потенциальной пользы и риска. Во всех регионах ИСН рекомендации по срокам проведения исследований репродуктивной токсичности для включения ЖСДП в клинические исследования сходны.

При включении в исследования ЖСДП необходимо описать и минимизировать риск непреднамеренного воздействия на эмбрион или плод. Первый подход к достижению поставленной цели заключается в проведении исследований репродуктивной токсичности для оценки риска применения лекарственного препарата и принятия надлежащих мер предосторожности в клинических исследованиях у ЖСДП. Вторым подходом заключается в ограничении риска за счет принятия мер по недопущению наступления беременности во время клинических исследований. К таким мерам относятся тесты на беременность (например, по свободной р-субъединице ХГЧ), использование высоконадежных методов контрацепции (примечание 3) и включение в исследование только после подтверждения наличия менструаций. Тесты на беременность, осуществляющиеся в ходе исследования, и обучение пациентов должны быть достаточными, чтобы обеспечить приверженность мерам, направленным на недопущение беременности в период экспозиции лекарственного препарата (который может превышать продолжительность исследования). Для обеспечения этих подходов информированное согласие должно основываться на всей имеющейся информации по репродуктивной токсичности, как то: общая оценка потенциальной токсичности лекарственных препаратов, имеющих сходное строение, или их фармакологические эффекты. Если значимая информация о влиянии на репродукцию отсутствует, необходимо оповестить о потенциальном невыделенном риске для эмбриона или плода.

Во всех регионах ИСН при определенных условиях допускается включать ЖСДП в клинические исследования ранних фаз без доклинического изучения онтогенетической токсичности (например, без исследования эмбриофетального развития). Одним из таких условий является надлежащий контроль риска в краткосрочных (например, 2-недельных) клинических исследованиях. Другим условием является преобладание заболевания среди женщин, когда невозможно достичь цели исследования без включения ЖСДП, при этом приняты достаточные меры по недопущению беременности (см. выше).

Дополнительными факторами проведения исследований у ЖСДП без доклинических исследований онтогенетической токсичности являются сведения о механизме действия лекарственного препарата, его свойствах, продолжительности экспозиции плода или сложности проведения исследований онтогенетической токсичности на подходящей модели животных. Например, для моноклональных антител, для которых по имеющимся научным данным установлена низкая эмбриофетальная экспозиция в период органогенеза, исследования онтогенетической токсичности допуска-

ется проводить во время III фазы. Полный отчет необходимо представить в составе регистрационного досье.

В целом, при наличии предварительных данных о репродуктивной токсичности на двух видах животных (см. примечание 4) и при принятии мер по недопущению беременности (см. выше), допускается включение ЖСДП (до 150 субъектов), получающих исследуемый лекарственный препарат в течение относительно короткого периода (до 3 месяцев), до проведения специальных исследований репродуктивной токсичности. Основанием этого являются очень низкая частота наступления беременности в контролируемых исследованиях такого размера и продолжительности (см. примечание 5) и способности надлежащим образом спланированных предварительных исследований выявить наиболее важные онтогенетические токсические эффекты, которые могут повлиять на включение ЖСДП в клинические исследования. На количество ЖСДП и продолжительность исследования могут повлиять характеристики популяции, которые влияют на вероятность наступления беременности (например, возраст, заболевание).

В США исследования эмбриофетального развития могут быть отсрочены до III фазы исследований с ЖСДП при принятии мер по недопущению беременности (см. выше). В ЕС и Японии (за исключением ситуаций, описанных в предыдущих подразделах) специальные исследования онтогенетической токсичности необходимо завершить до включения в исследование ЖСДП.

Ввиду того, что оценка органов репродуктивной системы самок осуществляется в рамках исследований токсичности при многократном введении, во всех регионах ИСН допускается включать ЖСДП в клинические исследования I и II фаз с многократным введением лекарственного препарата до проведения исследования фертильности у самок (примечание 2). Для включения ЖСДП в крупномасштабные и продолжительные клинические исследования (например, исследования III фазы) необходимо провести специальные доклинические исследования фертильности у самок (4).

Во всех регионах ЮН с целью государственной регистрации лекарственного препарата необходимо представить результаты исследований пре- и постнатального онтогенетического развития.

До включения ЖСДП в любые исследования, в которых не используются высокоэффективные методы контрацепции (см. примечание 3), или при неизвестном гестационном статусе, необходимо провести полное исследование репродуктивной токсичности (4) и стандартный набор тестов на генотоксичность (10).

1.11.4. Беременные женщины

До включения беременных женщин в клинические исследования необходимо провести полное исследование репродуктивной токсичности (4) и стандартный набор тестов на генотоксичность (10). Помимо этого, необходимо оценить имеющиеся данные о безопасности применения лекарственного препарата у человека.

1.12. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ

Когда в клинические исследования включаются дети, наиболее значимую информацию представляют данные по безопасности из предшествующих исследований на взрослых пациентах — она должна быть доступна до начала исследований у детей. Достаточность и объем данных о взрослых определяются в индивидуальном порядке. До начала применения у детей достаточные данные об опыте применения у взрослых могут отсутствовать (например, при исключительно детских показаниях).

До начала исследований у детей необходимо получить результаты исследований токсичности при многократном введении соответствующей продолжительности на

взрослых животных (см. табл. 1), основной набор исследований фармакологической безопасности и стандартный набор тестов на генотоксичность. Источником информации о прямом токсическом риске или влиянии на развитие (например, исследования фертильности, пре- и постнатального развития) также могут служить исследования репродуктивной токсичности, соответствующие возрасту и полу исследуемых детей. Исследования эмбриофетального развития могут не иметь решающего значения для клинических исследований у пациентов мужского пола и преспубертатных пациентов женского пола.

Проведение любых исследований на неполовозрелых животных допускается, только если предшествующие данные у животных и данные по безопасности у человека, включая эффекты других лекарственных препаратов данного фармакологического класса, расцениваются как недостаточные для проведения исследований у детей. Если необходимость исследования обоснована, достаточно использование одного вида животных, предпочтительно грызунов. При достаточном научном обосновании допускается исследование на негрызунах.

Для краткосрочных ФК-исследований у детей (например, 1-3 дозы) исследования токсичности на неполовозрелых животных, как правило, не считаются необходимыми.

В зависимости от показаний к применению, возраста детей и данных по безопасности применения у взрослых животных и пациентов следует рассмотреть вопрос о необходимости получения результатов исследований на неполовозрелых животных до начала краткосрочных клинических исследований эффективности и безопасности лекарственного препарата с использованием большого диапазона доз. Одним из наиболее важных вопросов является возраст участников исследования по отношению к продолжительности исследования (то есть доля периода развития, в течение которого участники принимают лекарственный препарат). Ответ на этот вопрос может определить, насколько обоснованы исследования на неполовозрелых животных, и, если они необходимы, установить сроки их проведения по отношению к клиническим исследованиям.

До начала длительных клинических исследований у детей, при которых показаны исследования токсичности на неполовозрелых животных, их необходимо выполнить до начала клинических исследований.

Возможны ситуации, когда детская популяция является первоначальной, а имеющиеся экспериментальные данные указывают на потенциальное влияние на развитие органов-мишеней (токсикологическое или фармакологическое). В некоторых из этих случаев могут потребоваться длительные исследования на неполовозрелых животных. Это может быть хроническое исследование на животных соответствующего вида и возраста (например, 12-месячное исследование на собаках или 6-месячное исследование на крысах). 12-месячное исследование может охватывать весь период развития собак. Для других видов животных при определенных условиях этот дизайн можно адаптировать для замены соответствующего стандартного хронического исследования и отдельного исследования на неполовозрелых животных.

До начала длительных клинических исследований у детей требуется определить необходимость изучения канцерогенности. Однако, если существенные основания (например, доказательства генотоксичности по разным тестам или наличие проканцерогенного риска, обусловленного механизмом действия или эффектами, выявленными при изучении общетоксического действия) отсутствуют, изучение канцерогенное™ для проведения клинических исследований у детей не требуется.

1.13. ИММУНОТОКСИЧНОСТЬ

Как указано в рекомендациях по исследованиям иммунотоксичности лекарственных препаратов (в разработке) (13), все новые лекарственные препа-

раты подлежат оценке на наличие иммунотоксического потенциала с использованием стандартных токсикологических исследований и дополнительных исследований иммунотоксичности, проводимых на основании обзора совокупности доказательств, включая иммуноопосредованные сигналы, выявленные в стандартных токсикологических исследованиях. Если показаны дополнительные исследования иммунотоксичности, их необходимо завершить до начала применения исследуемого лекарственного препарата у больших популяций пациентов (например, III фаза).

1.14 ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОБЕЗОПАСНОСТИ

Необходимость или сроки исследования фотобезопасности в зависимости от экспозиции у человека определяются:

- фотохимическими свойствами (например, фотоабсорбцией и фотостабильностью) молекулы;

- информацией о фототоксическом потенциале химически сходных соединений;

- распределением в тканях;

- клиническими или доклиническими проявлениями, указывающими на фототоксичность.

Начальная оценка фототоксического потенциала базируется на фотохимических свойствах лекарственного препарата и его фармакологическом/химическом классе. Если оценка всех доступных данных и предполагаемого плана клинических исследований указывает на значимый риск фототоксичности для человека, необходимо предусмотреть меры защиты пациента в течение амбулаторных клинических исследований. Кроме того, для получения сведений о риске для человека и потребности в дальнейшем изучении необходимо выполнить последующую доклиническую оценку распределения в коже и глазах. Тогда, если применимо, экспериментальную оценку (доклиническая *in vitro* или *in vivo* или клиническая) фототоксического потенциала необходимо выполнить до начала применения лекарственного препарата у большого количества пациентов (III фаза).

Альтернативно, вместо вышеописанного пошагового подхода, прямую оценку фототоксического потенциала можно провести в доклинических или клинических исследованиях. Если результаты этих исследований отрицательны, то ранняя оценка распределения лекарственного препарата в глазах/коже и профилактические меры при проведении клинического исследования не требуются.

Если результаты оценки фототоксичности указывают на фотоканцерогенный потенциал, у пациентов этот риск обычно должным образом контролируется с помощью защитных мер, включающих предостережение в информированном согласии и инструкции по применению (примечание 6).

1.15. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Для лекарственных препаратов, влияющих на ЦНС, независимо от показаний к применению, требуется определить необходимость оценки риска развития лекарственной зависимости. Доклинические исследования необходимы для правильного подбора дизайна клинических исследований, определения категории (психотропный, наркотический) и составления инструкции по применению. Существуют региональные руководства по доклинической оценке риска развития лекарственной зависимости, которые помогают сформировать набор необходимых исследований.

Доклинические данные, собранные на ранних этапах разработки лекарственного препарата, полезны для выявления ранних предвестников потенциала развития зависимости. Сведения о таких ранних предвестниках должны быть доступны до

первого применения лекарственного препарата у человека и должны включать ФК/ФД-профиль для определения продолжительности действия, сходства химической структуры с известными лекарственными препаратами, вызывающими развитие лекарственной зависимости, профиль рецепторного связывания и поведенческие/клинические симптомы из доклинических исследований *in vivo*. Если по результатам ранних исследований потенциал развития лекарственной зависимости не обнаружен, расширенное доклиническое изучение на моделях лекарственной зависимости может не потребоваться. Обычно, если фармацевтическая субстанция проявляет признаки, сходные с известными моделями лекарственной зависимости, или она имеет новый механизм действия на ЦНС, перед началом больших клинических исследований (например, III фаза) рекомендуется проведение дальнейших доклинических исследований.

Если профиль метаболитов и мишеней действия лекарственного препарата у грызунов соответствует таковому человека, доклиническую оценку риска развития лекарственной зависимости проводят на грызунах. Нечеловекообразных приматов допускается использовать только в тех редких случаях, когда есть неоспоримые доказательства, что они способны прогнозировать подверженность человека лекарственной зависимости, а модели на грызунах неадекватны. Для оценки риска развития лекарственной зависимости наиболее часто проводятся три вида исследований: предпочтение лекарственного препарата, самовведение лекарственного препарата и оценка состояния после его отмены. Исследования предпочтения и самовведения лекарственного препарата обычно проводятся как отдельные эксперименты. Оценка отмены иногда может являться частью исследования токсичности при многократном введении (группа восстановления). Максимальная доза, которая позволяет достичь плазменной концентрации, в несколько раз превышающей терапевтическую у человека, рассматривается как подходящая для такой доклинической оценки риска развития лекарственной зависимости.

1.16. ПРОЧИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ

Если полученные ранее доклинические или клинические данные о лекарственном препарате или сходных лекарственных препаратах указывают на особые опасения в отношении безопасности, могут потребоваться дополнительные исследования (например, для определения потенциальных биомаркеров, для выяснения механизма действия).

В методических рекомендациях по примесям в новых фармацевтических субстанциях **И лекарственных препаратах (в разработке)** (12) представлены подходы к квалификации примесей и продуктов распада. Если для квалификации примесей и продуктов распада необходимы отдельные исследования, их проведение не требуется до начала III фазы, за исключением случаев, при которых **изменения приводят** к существенно более новому профилю примесей (например, новые пути синтеза, новые продукты распада, образующиеся в результате взаимодействия между компонентами лекарственного препарата). В последнем случае соответствующие квалификационные исследования могут потребоваться для проведения II фазы или более поздних этапов разработки.

1.17. ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Настоящий раздел посвящен комбинированным лекарственным препаратам, которые предназначены для одновременного применения в наборах или для применения в одной лекарственной форме («фиксированная комбинация»). Из-

ложенные ниже принципы также могут быть применены к некомбинированным лекарственным препаратам, которые согласно инструкции по применению, могут применяться одновременно с другими лекарственными препаратами, а также для лекарственных препаратов, не имеющих достаточных клинических данных по комбинированному применению.

Рассматриваемые комбинации могут включать: 1) два или более вещества, находящихся на поздних этапах разработки (соединения со значительным опытом клинического применения (то есть III фаза исследований или разрешенные к медицинскому применению); 2) одно или более веществ, находящихся на поздних этапах разработки, и одно или более веществ, находящихся на ранних этапах разработки (имеется ограниченный опыт клинического применения, например, II фаза и более ранние фазы исследования) или 3) более одного вещества, находящихся на ранних этапах разработки.

Для комбинаций, содержащих два вещества, находящихся на поздних этапах разработки, но не имеющих богатого клинического опыта совместного применения, в отсутствие по имеющимся данным причин для существенных токсикологических опасений, доклинические исследования для проведения небольших, относительно краткосрочных клинических исследований (например, исследования II фазы продолжительностью до 3 месяцев) не требуются. Вместе с тем, для продолжительных и крупномасштабных клинических исследований, а также для медицинского применения, проведение доклинических исследований подобных комбинаций обязательно.

Для комбинаций веществ, находящихся на ранних этапах разработки, с клиническим опытом применения с веществами, находящимися на поздних стадиях разработки, для которых отсутствуют существенные токсикологические опасения, токсикологические исследования комбинации для исследований по «проверке клинической концепции» продолжительностью до 1 месяца не требуются. Клинические исследования комбинации не должны по продолжительности превышать клинический опыт применения отдельных компонентов. Для клинических исследований более поздних стадий и большей продолжительности доклинические исследования комбинаций обязательны.

Для комбинаций, содержащих вещества, находящиеся на ранних этапах разработки, до начала проведения клинических исследований необходимы результаты их доклинического изучения.

Если для отдельных компонентов комбинации проведена полная программа доклинических исследований, а доклиническое токсикологическое изучение комбинации необходимо для возможности проведения клинического исследования, продолжительность исследования комбинации должна быть эквивалентной курсу клинического применения (но не более 90 дней). Для государственной регистрации комбинации также достаточно доклиническое изучение токсичности в течение 90 дней, но в зависимости от продолжительности предполагаемого клинического применения этот срок может быть меньше 90 дней.

Дизайн доклинических исследований, рекомендуемых для изучения комбинации, зависит от фармакологического, токсикологического и фармакокинетического профилей отдельных компонентов, показаний к применению, целевой популяции и имеющихся клинических данных.

Доклинические исследования комбинации обычно проводятся на одном подходящем виде животных. При выявлении неожиданной токсичности допускается проведение дополнительных исследований.

В тех случаях, когда полная программа доклинических исследований для отдельных компонентов не выполнена, допускается провести полную доклиническую токсикологическую программу только в отношении комбинации при ус-

ловии, что отдельные компоненты предназначены только для применения в комбинации.

Если отдельные компоненты были изучены в соответствии с действующими стандартами, для проведения клинических исследований или государственной регистрации исследования генотоксичности, фармакологической безопасности и канцерогенности комбинации, как правило, не требуются. В случаях, когда популяция пациентов включает ЖСДП, а исследования отдельных компонентов указывают на эмбриофетальный риск, исследования комбинации не рекомендуются, поскольку потенциальный вред для эмбриофетального развития человека уже доказан. Если доклинические исследования эмбриофетального развития указывают на то, что ни один из компонентов не несет риска развитию человека, исследования комбинации не требуются при отсутствии опасений, основанных на свойствах отдельных компонентов, что их комбинация может представлять опасность для человека. В случае, когда влияние на эмбриофетальное развитие отдельных компонентов изучено, но требуются исследования комбинации, результаты последних необходимо представить к моменту рассмотрения вопроса о государственной регистрации.

1.18. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕССА ГАРМОНИЗАЦИИ

Таким образом, в настоящих рекомендациях подробно описаны существенные достижения в гармонизации сроков доклинических исследований безопасности для проведения клинических исследований лекарственных препаратов. Однако в некоторых областях различия сохраняются. Уполномоченные органы и производители будут продолжать рассмотрение этих различий и прилагать усилия по дальнейшему улучшению процесса разработки лекарственных препаратов.

1.19. ПРИМЕЧАНИЯ

Примечание 1. В настоящем документе под «экспозицией» в целом подразумевается групповая средняя AUC. В некоторых случаях (например, если соединение или класс соединений способен вызывать острые сердечно-сосудистые изменения или симптомы связаны с влиянием на ЦНС) более целесообразно определение границ экспозиции по групповым средним значениям C_{max} .

Примечание 2. Оценка фертильности самцов и самок по стандартному гистологическому исследованию яичек и яичников в исследованиях токсичности при многократном введении (обычно грызунов) не менее 2-недельной продолжительности по способности выявлять токсические эффекты считается сопоставимой с исследованиями фертильности для выявления токсического действия на репродуктивные органы самцов и самок (4,14,15).

Примечание 3. Высоконадежными методами контрацепции считаются как одиночные, так и комбинированные, обеспечивающие низкую частоту неудач (то есть менее 1% в год) при их постоянном и правильном применении. Для пациентов, применяющих гормональные контрацептивы, необходимо представить информацию о влиянии исследуемого лекарственного препарата на контрацепцию.

Примечание 4. Если дозы адекватны, для достижения этой цели целесообразно предварительное исследование эмбриофетального развития, которое включает оценку выживаемости плодов, массы тела, внешнее изучение и изучение внутренних органов с использованием не менее шести самок на группу при наличии самок, получавших лекарственный препарат в период органогенеза. Такие предварительные

доклинические исследования должны проводиться по высоким научным стандартам с простым доступом к данным или в соответствии с требованиями GLP.

Примечание 5. Частота наступления беременности у женщин, впервые предпринимающих попытку забеременеть, составляет примерно 17% на менструальный цикл. Частота наступления беременности в исследованиях III фазы, проведенных у женщин с сохраненным детородным потенциалом, составляет < 0,1% на менструальный цикл. В ходе этих исследований пациентов следует предупредить о нежелательности наступления беременности и необходимости соблюдения мер по недопущению беременности. По имеющимся данным, частота наступления беременности во II фазе ниже, чем в III фазе, но в силу ограниченного количества включенных женщин величину снижения установить невозможно. Основываясь на данных III фазы, частота наступления беременности в II фазе исследований, включающих 150 женщин с сохраненным детородным потенциалом и продолжительностью до 3-х месяцев, значительно ниже, чем 0,5 беременностей на лекарственный препарат, находящийся в разработке.

Примечание 6. Изучение фотоканцерогенности на негрызунах с использованием доступных в настоящее время моделей (например, безволосых грызунов) при разработке лекарственных препаратов считается нецелесообразным и, как правило, не требуется. Если исследования фототоксичности указывают на фотоканцерогенный риск, и становится доступным соответствующий метод изучения; исследование обычно необходимо завершить до государственной регистрации, а его результаты необходимо учитывать при оценке риска для человека.

Литература

1. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, M3(R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт]: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf (дата обращения: 12.08.2012).
2. Доклиническая оценка безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем (глава 12 том 1).
3. Общие принципы проведения клинических исследований (глава 3 том 1).
4. Методические рекомендации по выявлению токсичности лекарственных препаратов на репродукцию и токсичности на мужскую фертильность (в разработке).
5. Методические рекомендации по изучению канцерогенности лекарственных препаратов (в разработке).
6. Изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов (глава 2 том 1).
7. Методические рекомендации по изучению токсикокинетики лекарственных препаратов (в разработке).
8. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research. Challenging Requirements for Acute Toxicity Studies: Workshop Report; May 2007.
9. Robinson S., Delongas J.L., Donald E., Dreher D., Festag M., Kervyn S. et al. A European pharmaceutical company initiative challenging the regulatory requirement for acute toxicity studies in pharmaceutical drug development. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2008; 50:345-352.
10. Методические рекомендации по изучению генотоксичности лекарственных препаратов (в разработке).

И. Методические рекомендации по изучению канцерогенности лекарственных препаратов (в разработке).

12. Методические рекомендации по изучению примесей лекарственных препаратов (в разработке).

13. Методические рекомендации по изучению иммунотоксичности лекарственных препаратов (в разработке).

14. Sakai T., Takahashi M., Mitsumori K., Yasuhara K., Kawashima K., Mayahara H. et al. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by 2-week repeated-dose toxicity studies in rats. Overview of the studies. *J. Toxicol. Sci.* 2000; 25:1-21.

15. Sanbuissho A., Yoshida M., Hisada S., Sagami F., Kudo S., Kumazawa T. et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity by repeated-dose and fertility studies in female rats. *J. Toxicol. Sci.* 2009; 34:1-22.

ГЛАВА 2

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. б. н. А.Н. Васильев; д. м. н. О.Л. Верстакова;
к. б. и. Т.Н. Енгальчева; д. м. н., профессор А.Н. Миронов;
к. м. н. Р.Р. Ниязов; к. фарм. н. И.В. Сакаева;
А.А. Снегирева; д. м. н. Р.Д. Сюбаев*

ЧАСТЬ I

ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

2.1. ВВЕДЕНИЕ

2.1.1. Цели

Настоящая глава Руководства разработана для создания условий для предупреждения нежелательного фармакологического действия лекарственных препаратов в клинических исследованиях и при медицинском применении, а также для рационального использования животных и других ресурсов проводимых исследований.

В части I настоящей главы представлены определения, общие принципы и рекомендации по проведению исследований фармакологической безопасности.

2.1.2. Предпосылки

В мире на протяжении многих лет исследования фармакологической безопасности проводятся как часть доклинического изучения лекарственных препаратов. Однако до сих пор отсутствовали общепринятые определения, цели и рекомендации по дизайну и проведению исследований фармакологической безопасности (примечание 1).

Термин «исследования фармакологической безопасности» упоминается в главе 7 тома 1 настоящего Руководства, посвященной доклиническим исследованиям безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов и в главе 1 настоящего тома Руководства, посвященной доклинической оценке безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, как исследования, необходимые для обоснования возможности медицинского применения лекарственных препаратов (2, 3).

2.1.3. Сфера применения

Настоящий документ распространяется на новые химические соединения и лекарственные препараты, полученные биотехнологическим путем. При необходимости они могут применяться в отношении зарегистрированных лекарственных препаратов (например, в связи с выявлением новых нежелательных явлений, изменением популяции пациентов или новым путем введения).

2.1.4. Общие принципы

При планировании исследований фармакологической безопасности и их проведении необходимо придерживаться рационального подхода. Вид исследований и их дизайн зависят от индивидуальных свойств и предполагаемого применения лекарственных препаратов. Необходимо использовать научно-обоснованные, предпочтительно признанные в мире методы изучения лекарственных препаратов. Более того, рекомендуется использовать новые технологии и методологии, отвечающие строгим научным принципам.

Некоторые конечные точки фармакологической безопасности допускается включать в дизайн токсикологических, кинетических, клинических исследований и т. д., тогда как другие подлежат оценке только в специальных исследованиях фармакологической безопасности. Необходимо учитывать, что хорошо спланированные исследования фармакологической безопасности позволяют обнаружить нежелательные явления, которые могут быть не выявлены в ходе стандартных токсикологических исследований.

2.1.5. Определение фармакологической безопасности

Фармакологические исследования можно разделить на три категории: первичные фармакодинамические, вторичные фармакодинамические и исследования фармакологической безопасности.

В настоящем документе под исследованиями фармакологической безопасности подразумеваются исследования, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов фармацевтической субстанции со стороны физиологических функций в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше (см. примечание 2 для определений исследований первичной и вторичной фармакодинамики).

В некоторых случаях сведения о первичных и вторичных фармакодинамических эффектах фармацевтической субстанции могут вносить вклад в оценку безопасности потенциальных нежелательных явлений у человека, поэтому их необходимо рассматривать наряду с результатами исследований фармакологической безопасности.

2.2. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

2.2.1. Цели исследований

Цели исследований фармакологической безопасности:

выявление нежелательных фармакодинамических свойств фармацевтической субстанции, которые могут оказаться значимыми для безопасности человека;

оценка нежелательных фармакодинамических и (или) патофизиологических эффектов фармацевтической субстанции, выявленных в ходе токсикологических и (или) клинических исследований;

изучение механизма реализации наблюдавшихся и (или) подозреваемых нежелательных фармакодинамических эффектов.

Необходимо представить и подробно описать план исследования, направленный на достижение перечисленных целей.

2.2.2. Общие принципы планирования исследований фармакологической безопасности

Ввиду того, что фармакологические эффекты зависят от свойств конкретной фармацевтической субстанции, при планировании исследований с целью изучения фармакологической безопасности необходимо учитывать следующие факторы (список не является исчерпывающим):

эффекты, характерные для фармакологического класса, к которому относится исследуемая фармацевтическая субстанция, так как механизм действия может обуславливать определенные нежелательные явления (например, аритмогенный эффект является общим свойством антиаритмиков);

нежелательные явления, характерные для химического и фармакологического классов, но не зависящие от первичной фармакодинамики (например, способность нейролептиков удлинять интервал QT);

данные о связывании с лигандом или влиянии на ферментные системы, вызывающие развитие нежелательных явлений;

результаты ранее проведенных исследований фармакологической безопасности, изучения вторичной фармакодинамики, токсикологических исследований или клинического применения, требующие дальнейшего изучения, чтобы определить значимость их для человека.

На ранних этапах разработки могут отсутствовать необходимые данные (например, сравнительный метаболизм) для рационального подбора и планирования исследований в соответствии с вышеуказанными положениями. В этом случае применяются более общие подходы к проведению исследований фармакологической безопасности.

Прежде всего, необходимо оценить влияние препарата на функцию жизненно важных систем. К ним относятся сердечно-сосудистая, дыхательная и центральная нервная. Влияние на системы, функции которых могут временно нарушаться (мочевыделительная, пищеварительная и др.) без причинения необратимого вреда, не требуют немедленного изучения. Оценка фармакологической безопасности на другие системы зависит от планируемого клинического исследования или популяции пациентов (например, пищеварительная система при болезни Крона, функция почек при первичной ренальной артериальной гипертензии, иммунная система у иммунокомпромитированных лиц).

2.2.3. Тест-системы

2.2.3.1. Общие положения по выбору тест-систем

Чтобы получить достоверные данные, необходимо обосновать выбор животных или иной тест-системы. При этом учитывают: способность реагировать на фармакодинамические эффекты, фармакокинетический профиль, вид животных, их породу, пол и возраст, восприимчивость, чувствительность и воспроизводимость тест-системы и доступность ранее полученных данных о фармацевтической субстанции. При наличии данных, полученных из исследований с участием человека, их необходимо учитывать при выборе тест-системы (например, метаболизм *in vitro*). При проведении исследований (например, схема забора биологического материала) необходимо руководствоваться сведениями о фармакодинамических и фармакокинетических свойствах препарата, представить обоснование выбора конкретной модели животных или тест-системы.

2.2.3.2. Исследования *in vitro* и *in vivo*

В качестве тест-систем допускается использовать целых животных препараты *ex vivo* и *in vitro*, например, изолированные органы и ткани, культуры клеток, клеточные фрагменты, органеллы, рецепторы, ионные каналы, транспортеры и ферменты. *In vitro* системы допускается использовать во вспомогательных исследованиях (например, чтобы установить профиль активности фармацевтической субстанции или изучить механизм реализации наблюдаемых *in vivo* эффектов).

При проведении исследований *in vivo* предпочтительно использовать животных, не подвергшихся анестезии. С этой целью используются методы телеметрии и дру-

гие методы исследования у животных с сохраненным сознанием. Такие данные предпочтительны данным, полученным от обездвиженных или неприспособленных животных. Одним из главных условий при использовании животных, не подвергшихся анестезии, является избежание дискомфорта и боли.

2.2.3.3. Экспериментальный дизайн

Размер выборки и использование контролен

Размер группы должен быть достаточным для полноценной научной интерпретации полученных данных. При этом необходимо учитывать величину биологического эффекта, имеющего клиническое значение. При проведении исследований необходимо использовать как негативный, так и позитивный контроль. Для хорошо описанных *in vivo* тест-систем позитивные контроли могут не понадобиться (исключение контрольных групп из исследований необходимо обосновать).

Путь введения

При проведении исследований целесообразно использовать предполагаемый клинический путь введения. Независимо от пути введения экспозиция исходного вещества или его основных метаболитов должна быть сопоставима или превышать значения, достигаемые у человека (при наличии таких данных). Если исследуемая фармацевтическая субстанция предназначена для введения несколькими путями (например, внутрь и парентерально) или если отмечаются или ожидаются значительные качественные и количественные различия между системной и местной экспозицией, рекомендуется проводить оценку эффектов для более чем одного пути введения.

2.2.4. Величина доз или концентраций исследуемой фармацевтической субстанции

2.2.4.1. Исследования *in vivo*

Исследования фармакологической безопасности необходимо спланировать таким образом, чтобы установить зависимость доза-эффект в отношении наблюдаемых нежелательных явлений. По возможности необходимо изучить зависимость нежелательных явлений от времени (например, начало и длительность эффекта). По возможности, необходимо сравнить дозы, вызывающие нежелательные явления, с дозами, оказывающими первичный фармакодинамический эффект у животных или вызывающими предполагаемый терапевтический эффект у человека. Ввиду наличия межвидовых различий по фармакодинамической чувствительности, изученные дозы должны соответствовать и превышать первичный фармакодинамический и терапевтический диапазоны. В отсутствие нежелательных явлений при изучении фармакологической безопасности, в качестве высшей исследуемой дозы необходимо выбрать дозу, которая вызывает нежелательные явления средней тяжести в этом или других исследованиях с аналогичным путем введения и эквивалентными по длительности. Такие нежелательные явления могут включать дозолIMITИРУЮЩИЕ фармакодинамические или токсические эффекты. На практике некоторые эффекты, возникающие в токсическом диапазоне (например, тремор и фасцикуляции во время снятия ЭКГ), могут исказить интерпретацию результатов, а также ограничивать величину дозы. Исследование одной группы при ограничивающей дозе по указанной выше схеме может быть достаточным, если нежелательные явления по конечным точкам фармакологической безопасности у экспериментальных видов животных отсутствуют.

2.2Л.2. Исследования *in vitro*

Исследования *in vitro* следует спланировать таким образом, чтобы установить взаимосвязь концентрация-эффект. Необходимо выбрать такой диапазон концентраций, чтобы повысить вероятность выявления эффекта на используемой тест-системе. На верхнюю границу указанного диапазона может повлиять физико-химические свойства исследуемой фармацевтической субстанции и другие специфические для метода факторы. При отсутствии эффекта необходимо обосновать выбранный диапазон концентраций.

2.2.5. Длительность исследований

Исследования фармакологической безопасности, как правило, проводятся при однократном введении. Если фармакодинамические эффекты проявляются после определенной длительности лечения или если результаты исследований токсичности при многократном введении или результаты применения у человека вызывают озабоченность в отношении фармакологической безопасности, необходимо правильно подобрать длительность исследований фармакологической безопасности, чтобы учесть такие эффекты.

2.2.6. Изучение метаболитов, изомеров и готовых лекарственных препаратов

В исследованиях фармакологической безопасности необходимо изучить любое исходное вещество и его основные метаболиты, которые достигают или могут достичь системной экспозиции у человека. Оценку основных метаболитов зачастую осуществляют в рамках исследований исходного вещества у животных. Если выясняется, что основные метаболиты у человека отсутствуют или образуются лишь в относительно низких концентрациях у животных, необходимо изучить влияние таких метаболитов на конечные точки фармакологической безопасности. Если известно, что метаболиты человека вносят значительный вклад в фармакологическое действие лекарственного препарата, такие активные метаболиты необходимо изучить. Если в исследованиях исходного соединения *in vivo* метаболиты должным образом (как указано выше) не изучались, из соображений целесообразности допускается изучать метаболиты в *in vitro* системах.

Если лекарственный препарат представляет собой смесь изомеров, необходимо изучить каждый отдельный изомер *in vitro* или *in vivo*.

Исследования фармакологической безопасности готового лекарственного препарата необходимо проводить только в случае существенного изменения его состава, который изменяет фармакокинетику и (или) фармакодинамику фармацевтической субстанции по сравнению с ранее изученным составом (т.е. за счет активных вспомогательных веществ, как то: усилители проницаемости, липосомы и другие изменения, включая полиморфизм).

2.2.7. Основная батарея тестов при исследовании фармакологической безопасности

Основная батарея тестов обеспечивает изучение эффектов исследуемой фармацевтической субстанции на жизненно важные функции организма. В этой связи, прежде всего, оценивают влияние лекарственного препарата на функцию сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы. В некоторых случаях, руководствуясь научными данными, основной набор требует дополнения (см. раздел 2.2.8) или не требует реализации (см. также раздел 2.2.9).

Необходимо научно обосновать исключение определенных тестов или исследований определенных органов, систем или функций.

2.2.7.1. Центральная нервная система

Необходимо изучить влияние исследуемой фармацевтической субстанции на центральную нервную систему. Необходимо оценить двигательную активность, изменение поведения, координацию движений, сенсорные/моторные рефлексы и температуру тела. Можно использовать стандартные тесты оценки функционального состояния ЦНС (4), модифицированный тест Ирвина (5) или прочие (6).

2.2.7.2. Сердечно-сосудистая система

Необходимо изучить влияние исследуемой фармацевтической субстанции на сердечно-сосудистую систему. Необходимо оценить артериальное давление, частоту сердечных сокращений и электрокардиограмму. Необходимо также изучить данные, полученные *in vivo*, *in vitro* и (или) *ex vivo*, включая методы оценки нарушений реполяризации и проведения (см. часть II).

2.2.7.3. Дыхательная система

Необходимо изучить влияние исследуемой фармацевтической субстанции на дыхательную систему. Необходимо оценить частоту дыхания и другие параметры (например, дыхательный объем (7) или насыщение гемоглобина кислородом). Для оценки функции дыхания клиническое наблюдение за животными, в целом, считается недостаточным, изучаемые параметры необходимо количественно измерить, используя подходящую методологию.

2.2.8. Последующие и дополнительные исследования фармакологической безопасности

Возможность развития нежелательных явлений можно прогнозировать, основываясь на фармакологических свойствах и химическом классе исследуемой фармацевтической субстанции. Дополнительные основания для проведения дальнейших исследований могут возникать по результатам проведения основного набора тестов, клинических исследований, источников фармаконадзора, экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* или по данным литературы. Если такого рода нежелательные явления служат причиной опасений в отношении безопасности человека, их необходимо должным образом изучить в рамках последующих или дополнительных исследований фармакологической безопасности.

2.2.8.1. Последующие исследования влияния на жизненно важные системы организма

Последующие исследования направлены на обеспечение более глубокого понимания результатов исследований основного набора по изучению витальных функций или получения дополнительных данных. В последующих подразделах приводится перечень исследований, направленных на дальнейшее изучение указанных систем на предмет потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов. Указанный перечень не является полным или обязательным, описанные исследования необходимо подбирать в индивидуальном порядке после учета таких факторов, как ранее полученные доклинические и клинические данные. В некоторых случаях такие явления более предпочтительно изучать в рамках других доклинических и (или) клинических исследований.

Центральная нервная система

Поведенческая фармакология, обучение и память, лигандспецифическое связывание, нейрохимия, зрительные, слуховые и (или) электрофизиологические исследования и т.д.

Сердечно-сосудистая система

Сердечный выброс, сократимость желудочков, сопротивляемость сосудов, эффекты эндогенных и (или) экзогенных веществ на сердечно-сосудистую систему и т.д.

Дыхательная система

Сопротивление дыхательных путей, эластичность легочной ткани (compliance), легочное артериальное давление, газы крови, рН крови и т.д.

2.2.8.2. Дополнительные исследования фармакологической безопасности

Дополнительные исследования направлены на оценку потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов со стороны функций системы органов, которые не изучались в основном наборе или исследованиях токсичности при многократном введении, если возникают основания для такой оценки.

Мочевыделительная система

Необходимо изучить влияние исследуемой фармацевтической субстанции на показатели работы почек. Например, могут исследоваться объем мочи, удельная плотность, осмоляльность, рН, водно-электролитный баланс, белки, цитология и показатели биохимии крови, как то: азот мочевины крови, креатинин и белки плазмы.

Автономная нервная система

Необходимо изучить влияние исследуемой фармацевтической субстанции на автономную нервную систему. Например, могут исследоваться связывание с рецепторами автономной нервной системы, функциональная реакция на применение агонистов или антагонистов *in vitro* или *in vivo*, прямая стимуляция автономных нервов и измерение реакции сердечно-сосудистой системы, оценка барорефлексов, вариация ритма сердца.

Пищеварительная система

Необходимо изучить влияние исследуемой фармацевтической субстанции на пищеварительную систему. Например, могут исследоваться желудочная секреция, потенциал поражения желудочно-кишечного тракта, секреция желчи, длительность транзита *in vivo*, сократимость подвздошной кишки *in vitro*, измерение рН желудка и задержка пищи в желудке.

Прочие системы органов

При наличии оснований необходимо оценить влияние исследуемой фармацевтической субстанции на системы органов, не изученных ранее. Например, могут исследоваться потенциал развития лекарственной зависимости, мышечная, иммунная и эндокринная функции.

2.2.9. Условия, при которых исследования не требуются

Если фармакологические свойства исследуемой фармацевтической субстанции, применяемой местно, хорошо описаны, и установлено, что системная экспозиция или распределение по другим органам и тканям низкая, то исследования фармакологической безопасности могут не потребоваться.

Исследования фармакологической безопасности до первого введения цитотоксических лекарственных препаратов, предназначенных для лечения пациентов с терминальными формами рака, могут не потребоваться. Для цитотоксических ле-

карствнных препаратов с новым механизмом действия результаты исследований фармакологической безопасности могут представлять ценность.

Для лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, с высокой специфичностью в отношении рецептора-мишени зачастую достаточно оценить конечные точки фармакологической безопасности в рамках токсикологических и (или) фармакодинамических исследований, поэтому программа исследований фармакологической безопасности для таких лекарственных препаратов может быть сокращена или исключена.

Для лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, представляющих собой новый терапевтический класс и (или) лекарственных препаратов, не обладающих высокой специфичностью в отношении рецептора-мишени, необходимо предусмотреть более глубокие исследования фармакологической безопасности.

Встречаются и другие исключения, когда проведение исследований фармакологической безопасности не требуется, например, для новой соли, обладающей теми же фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

2.2.10. Сроки проведения исследований фармакологической безопасности по отношению к клинической разработке

При планировании программы изучения фармакологической безопасности, следует повторно обратиться к разделу 2.2.9, чтобы определить необходимость проведения определенных исследований.

2.2.10.1. Исследования, необходимые до первого применения лекарственного препарата у человека

До первого применения лекарственного препарата у человека необходимо изучить влияние фармацевтической субстанции на функции ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также провести все дополнительные исследования, в отношении которых выявлена необходимость их проведения. Данные из хорошо спланированных и проведенных токсикологических исследований, в которых изучались конечные точки фармакологической безопасности, могут сократить или исключить необходимость проведения исследований фармакологической безопасности.

2.2.10.2. Исследования в ходе клинической разработки

Для прояснения наблюдавшихся или подозреваемых нежелательных явлений у животных или людей в ходе клинической разработки могут потребоваться дополнительные исследования.

2.2.10.3. Исследования до государственной регистрации

До государственной регистрации необходимо оценить влияние лекарственного препарата на системы, перечисленные в разделе 2.2.8, отсутствие необходимости проведения таких исследований требует должного обоснования. Доступные данные из хорошо спланированных и проведенных токсикологических исследований, в которых изучались конечные точки фармакологической безопасности, и данные клинических исследований могут способствовать такой оценке и заменить собой исследования фармакологической безопасности.

2.2.11. Соответствие Надлежащей лабораторной практике (Good Laboratory Practice - GLP)

Необходимо гарантировать качество и надежность доклинических исследований безопасности. Это, как правило, достигается путем проведения исследований в соответствии с правилами GLP. Ввиду уникального дизайна и практических особенно-

11. Методические рекомендации по изучению канцерогенности лекарственных препаратов (в разработке).

12. Методические рекомендации по изучению примесей лекарственных препаратов (в разработке).

13. Методические рекомендации по изучению иммунотоксичности лекарственных препаратов (в разработке).

14. Sakai T., Takahashi M., Mitsumori K., Yasuhara K., Kawashima K., Mayahara H. et al. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by 2-week repeated-dose toxicity studies in rats. Overview of the studies. *J. Toxicol. Sci.* 2000; 25:1-21.

15. Sanbuissho A., Yoshida M., Ilisada S., Sagami F., Kudo S., Kumazawa T. et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity by repeated-dose and fertility studies in female rats. *J. Toxicol. Sci.* 2009; 34:1-22.

Литература

1. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, S7A // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт], http://www.ich.org/filcadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf (дата обращения: 13.08.2012).
2. Методические рекомендации по доклиническим исследованиям безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов (глава 7 тома 1).
3. Методические рекомендации по доклинической оценке безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем. (Глава 1 настоящего тома Руководства).
4. Mattsson J.L., Spencer P.J. and Albee R.R. A performance standard for clinical and Functional Observational Battery examinations of rats. J. Am. Coll. Toxicol. V. 15. P. 39 (1996).
5. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologia (Berl.) V. 13. P. 222-257 (1968).
6. Haggerty G.C.: Strategies for and experience with neurotoxicity testing of new pharmaceuticals. J. Am. Coll. Toxicol. 10:677-687 (1991).
7. Murphy D.J. Safety Pharmacology of the Respiratory System: Techniques and Study Design. Drug Dev. Res. 32: 237-246 (1994).

ЧАСТЬ II
ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ЗАМЕДЛЯТЬ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ ЖЕЛУДОЧКОВ
(УДЛИНЯТЬ ИНТЕРВАЛ QT)

2.1. ВВЕДЕНИЕ

Оценка влияния лекарственных препаратов на реполяризацию желудочков и аритмогенный риск являются предметом активных изысканий. В будущем, по мере накопления данных (доклинических и клинических), они будут обобщены, а часть II настоящих методических рекомендаций пересмотрена.

2.1.1. Цель части II

В части II описывается стратегия доклинической оценки способности исследуемых фармацевтических субстанций замедлять реполяризацию желудочков. Настоящая часть включает информацию о доклинических методах изучения и интегральной оценке риска.

2.1.2. Предпосылки

Интервал QT (время от начала комплекса QRS до конца зубца T) на электрокардиограмме (ЭКГ) — это мера длительности деполяризации и реполяризации желудочков. Удлинение интервала QT может быть как врожденным, так и приобретенным (например, лекарственно обусловленным). При замедлении реполяризации желудочков и удлинении интервала QT повышается риск желудочковых тахикардий, включая пируэтную тахикардию (*torsades de pointes*), особенно в сочетании с другими факторами риска (например, гипокалиемия, органические заболевания сердца, брадикардия). В связи с этим уделяется большое внимание потенциальному аритмогенному эффекту лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Реполяризация желудочков, определяемая как длительность потенциала действия миокарда, — сложный физиологический процесс. Это совокупный результат деятельности ряда мембранных ионных каналов и транспортеров. В физиологических условиях функции этих ионных каналов и транспортеров тесно взаимосвязаны. На активность каждого ионного канала и транспортера влияют множество факторов, включая внутриклеточную и внеклеточную концентрацию ионов, мембранный потенциал, межклеточное электрическое взаимодействие, ритм сердца и активность автономной нервной системы (перечень не исчерпывающий). Также важны метаболическое состояние (например, кислотно-основное) и расположение и вид кардиомиоцитов. Потенциал действия желудочков человека состоит из пяти последовательных фаз:

фаза 0. Пик потенциала действия преимущественно обусловлен быстрым кратковременным входящим током Na^+ (I_{Na}) через Na^+ -каналы;

фаза 1. Снижение пика потенциала действия и ранняя фаза реполяризации происходят за счет инактивации Na^+ -каналов и кратковременным выходящим током K^+ (I_{to}) через K^+ -каналы;

фаза 2. Плато потенциала действия отражает баланс между входящим током Ca^{2+} (I_{Ca}) через Ca^{2+} -каналы L-типа и выходящими реполяризирующими K^+ -токами;

фаза 3. Устойчивый нисходящий ход потенциала действия и поздняя фаза реполяризации происходят за счет выходящего тока K^+ (I_{Kr} и I_{Ks}) через K^+ -каналы задержанного выпрямления.

фаза 4. Потенциал покоя поддерживается за счет входящих выпрямляющих K^+ -токов (I_{K1}).

Удлинение потенциала действия может происходить за счет сниженной инактивации входящих Na^+ - или Ca^{2+} -токов, повышенной активации Ca^{2+} -тока или замедления одного или нескольких выходящих K^+ -токов. Быстро и медленно активирующиеся компоненты калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr} и I_{Ks}) во всей вероятности, играют наиболее важную роль в определении длительности потенциала действия и, таким образом, интервала QT. Ген hERG (human ether-a-go-go-related gene) и ген KvLQT1 кодируют формирующие поры белки KCNH2 и KCNQ1, которые, как считается, представляют α -субъединицу калиевых каналов человека, ответственных за I_{Kr} и I_{Ks} , соответственно. Указанные белки α -субъединицы могут образовывать гетеро-олигомерные комплексы со вспомогательными β -субъединицами (продуктами генов MiRP и MinK), которые, предположительно, модулируют пропускные свойства белков каналов. Наиболее распространенным механизмом удлинения интервала QT лекарственными препаратами является ингибирование калиевого тока задержанного выпрямления, отвечающего за I_{Kr} .

2.1.3. Сфера применения

Часть II расширяет и дополняет часть I главы 2 настоящего Руководства. Положения части II затрагивают новые химические соединения, которые предполагается применять у человека, и в определенных случаях зарегистрированные лекарственные препараты (например, если в связи с новыми нежелательными клиническими явлениями, новой популяцией пациентов или новым путем введения возникают ранее не разрешенные затруднения). Условия, при которых исследования не требуются, описаны в части I.

2.1.4. Общие принципы

Принципы и рекомендации, описанные в части I, справедливы и для исследований, проводимых в соответствии с частью II данной главы. Исследования IKr *in vitro* и интервала QT *in vivo*, описанные в разделе 2.2.3.1 и 2.2.3.2, осуществляемые согласно регуляторным требованиям, должны проводиться в соответствии с GLP. Последующие исследования, описанные в разделе 2.2.3.5, должны максимально возможно соответствовать требованиям GLP.

Исследования *in vitro* и *in vivo* являются взаимодополняющими, поэтому, руководствуясь текущими представлениями, необходимо проводить оба вида исследований.

В зависимости от фармакодинамического, фармакокинетического профилей и профиля безопасности исследуемой фармацевтической субстанции необходимо индивидуализировать исследовательский подход и подтверждение риска.

2.2. РУКОВОДСТВО

2.2.1. Цели изучения способности лекарственных препаратов замедлять реполяризацию желудочков (удлинять интервал QT)

Цели исследований:

1. Установить способность исследуемой фармацевтической субстанции и ее метаболитов замедлять реполяризацию желудочков.
2. Определить степень замедления реполяризации желудочков в зависимости от концентрации исследуемой фармацевтической субстанции и ее метаболитов.

Результаты исследования могут использоваться для прояснения механизма действия и, при рассмотрении в совокупности с другими данными, оценки риска замедления реполяризации желудочков и удлинения интервала QT у человека.

2.2.2. Принципы выбора и дизайна исследований

Доклинические исследования могут прояснить следующее:

ионные токи в изолированных животных или человеческих кардиомиоцитах, культурах клеточных линий сердца и гетерологических системах экспрессии клонированных ионных каналов человека;

параметры потенциала действия в изолированных препаратах сердца или определенные электрофизиологические параметры, являющиеся показателями продолжительности потенциала действия у животных, подвергнутых анестезии;

параметры ЭКГ у животных, находящихся в сознании или подвергнутых анестезии;

аритмогенные эффекты в изолированных препаратах сердца или на животных.

Как описано выше, указанные четыре функциональных уровня можно изучать, используя методы *in vitro* и *in vivo*. Сведения, полученные из указанных функциональных уровней, считаются важными и взаимодополняющими.

С помощью *in vitro* электрофизиологических исследований изучают некоторые клеточные механизмы, которые сложно выявить в моделях *in vivo*. Изменения других сердечно-сосудистых параметров и эффектов, оказывающих влияние на множество ионных каналов, может осложнить интерпретацию полученных результатов. Эта проблема решается за счет проведения дополнительных исследований с использованием других тест-систем. Несмотря на то что замедление реполяризации может возникать в связи с модуляцией нескольких видов ионных каналов, ингибирование I_{Kr} — наиболее частый механизм реализации лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT у человека.

Модели *in vivo*, включающие в себя полный набор молекулярных, биохимических и физиологических систем, также информативны при изучении реакции человека на исследуемую фармацевтическую субстанцию. Качественно спланированные и проведенные исследования *in vivo* позволяют оценить исходное соединение и метаболиты и дают возможность определить границы безопасности. Изучение ЭКГ *in vivo* предоставляет данные о свойствах проведения и внесердечных влияниях (например, тонус автономной нервной системы). Исследования параметров потенциала действия предоставляют данные о целостной активности множества ионных каналов сердца.

2.2.3. Стратегия доклинического изучения

В нижеследующих разделах описывается общая стратегия доклинической оценки риска замедления реполяризации желудочков и удлинения интервала QT, являющаяся практической и основывающейся на имеющихся современных данных. На рисунке представлены элементы исследовательской стратегии, но не отдельные тест-системы и их дизайн.

2.2.3.1. Изучение I_{Kr} *in vitro*

Исследование I_{Kr} *in vivo* позволяет оценить ионные токи в нативных или экспрессирующих I_{Kr} -каналы белках, например, кодируемые геном hERG (см. раздел 2.3.1.2).

2.2.3.2. Изучение интервала QT *in vivo*

Исследования интервала QT *in vivo* позволяет измерить реполяризацию желудочков, например, продолжительность интервала QT (см. раздел 2.3.1.3). Такое исследование можно спланировать таким образом, чтобы достигнуть целей как части I, так и части II настоящей главы Руководства. Это позволяет снизить использование животных и других ресурсов.

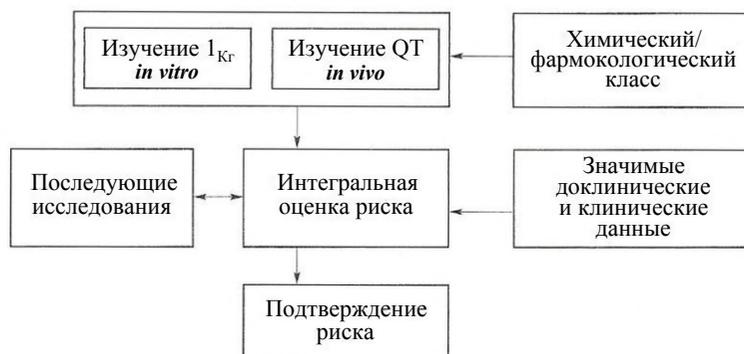


Рис. 1. Стратегия доклинического изучения

2.2.3.3. Химический/фармакологический класс

Необходимо определить, принадлежит ли исследуемая фармацевтическая субстанция химическому/фармакологическому классу, некоторые члены которого проявляли способность удлинять интервал QT у человека (например, нейролептики, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, фторхинолоны). Если применимо, при выборе соединений сравнения необходимо учитывать указанные факторы и включать их в интегральную оценку риска.

2.2.3.4. Значимые доклинические и клинические данные

Дополнительные данные, необходимые для интегральной оценки риска, включают результаты:

- фармакодинамических исследований;
- токсикологических исследований/исследований безопасности;
- фармакокинетических исследований, включая плазменные концентрации исходного соединения и метаболитов (в том числе данные у человека при их наличии);
- исследований лекарственного взаимодействия;
- исследований распределения в тканях и кумуляции;
- пострегистрационного наблюдения.

2.2.3.5. Последующие исследования

Последующие исследования направлены на обеспечение более глубокого понимания (или получения дополнительных данных) способности исследуемой фармацевтической субстанции замедлять реполяризацию желудочков и удлинять интервал QT у человека. Такие исследования могут предоставлять дополнительные данные о выраженности, механизме действия, наклоне кривой доза-эффект и величине эффекта. Последующие исследования направлены на решение определенных задач и, как следствие, в этом случае применимы различные дизайны исследований *in vivo* и *in vitro*.

Если результаты различных доклинических исследований неоднородны и (или) результаты клинических исследований отличаются от таковых доклинических, ретроспективная оценка и последующие доклинические исследования могут пролить свет на возникшие расхождения. Результаты последующих исследований могут являться значимым компонентом интегральной оценки риска.

При определении объема и дизайна последующих исследований наряду со значимыми доклиническими и клиническими данными необходимо учитывать следующее:

- использование методов изучения реполяризации желудочков, позволяющих определить параметры потенциала действия на изолированных препаратах сердца (см. раздел 2.3.1.2);

использование определенных электрофизиологических параметров, являющихся показателями продолжительности потенциала действия у животных, подвергнутых анестезии (2.3.1.3);

многократное введение исследуемой фармацевтической субстанции;

выбор видов животных и их пола;

применение индукторов и ингибиторов метаболизма;

применение субстанций, являющихся конкурентным положительным контролем, или соединений сравнения (см. раздел 2.3.1.1);

ингибирование прочих ранее не изученных каналов;

изучение электрофизиологических параметров в различные временные точки;

искажающие эффекты у животных, находящихся в сознании, снижающие правильность интерпретации данных, как то: влияния на ритм сердца или тонус автономной нервной системы, вызванные исследуемой фармацевтической субстанцией, или токсичность, включая тремор, судороги и рвоту.

2.2.3.6. Интегральная оценка риска

Под интегральной оценкой риска понимается оценка результатов доклинических исследований, включая результаты последующих исследований и прочие значимые данные. Интегральная оценка риска должна основываться на научных принципах и учитывать особенности каждой исследуемой фармацевтической субстанции. Такая оценка может влиять на дизайн клинических исследований и интерпретацию их результатов. По возможности, результаты интегральной оценки риска необходимо включить в брошюру исследователя и обзор доклинических исследований регистрационного досье. В зависимости от этапа разработки лекарственного препарата при интегральной оценке риска необходимо учитывать:

аналитическую чувствительность и специфичность;

активность исследуемой фармацевтической субстанции в исследованиях, проводимых в соответствии с частью II настоящего документа, по отношению к соединениям сравнения;

взаимосвязь между экспозициями, оказывающими влияние на реполяризацию, и экспозициями, при которых проявляется первичный фармакодинамический эффект на доклинических моделях животных или предполагаемый терапевтический эффект у человека;

вклад метаболитов в удлинение интервала QT, а также метаболические различия между человеком и животными.

2.2.3.7. Подтверждение риска

Подтверждение риска — общий вывод интегральной оценки риска способности исследуемой фармацевтической субстанции замедлять реполяризацию желудочков и удлинять интервал QT у человека.

2.2.4. Сроки проведения доклинических исследований и интегральной оценки риска по отношению к клинической разработке

Необходимо рассмотреть возможность проведения доклинических исследований в соответствии с частью II настоящей главы для оценки риска замедления реполяризации желудочков и удлинения интервала QT до первого введения лекарственного препарата человеку. Результаты этих исследований как часть интегральной оценки риска может способствовать планированию и интерпретации результатов последующих клинических исследований.

2.3. ТЕСТ-СИСТЕМЫ

2.3.1. Выбор тест-систем

В настоящем разделе представлен обзор методологий, используемых в настоящее время для оценки способности исследуемой фармацевтической субстанции замедлять реполяризацию желудочков и удлинять интервал QT. При выборе наиболее подходящих тест-систем необходимо принимать во внимание следующее:

- методология исследования и экспериментальные конечные точки достоверны и надежны с научной точки зрения;
- методики и препараты стандартизованы;
- результаты воспроизводимы;
- конечные точки/параметры исследований значимы для оценки риска у человека.

2.3.1.1. Использование субстанций, являющихся положительным контролем, и соединений сравнения

Для подтверждения наличия реакций препаратов, направленных на изучение ионных каналов и продолжительности потенциала действия *in vitro*, необходимо в качестве позитивных контролей использовать вещества в их субмаксимально эффективных концентрациях и включать их в каждое исследование. В исследованиях *in vivo* вещества, являющиеся положительным контролем, необходимо использовать для валидации и определения чувствительности тест-систем, однако их включение в каждое исследование не требуется.

Для исследуемых фармацевтических субстанций, принадлежащих химическому/фармакологическому классу, в отношении членов которого выявлена способность удлинять интервал QT у человека, необходимо рассмотреть возможность одновременного использования в исследованиях *in vitro* и *in vivo* соединений сравнения (членов того же класса) с целью оценки относительной способности исследуемой фармацевтической субстанции по отношению к другим соединениям сравнения удлинять интервал QT.

2.3.1.2. Электрофизиологические исследования *in vitro*

Электрофизиологические исследования *in vitro* позволяют получить ценную информацию о влиянии исследуемой фармацевтической субстанции на продолжительность потенциала действия и (или) ионные токи в сердце. Эти методы играют важную роль при оценке потенциала удлинения интервал QT и выявлении клеточных механизмов, влияющих на реполяризацию. В электрофизиологических исследованиях *in vitro* используются либо изолированные клетки (например, гетерологические экспрессирующие системы, дезагрегированные кардиомиоциты), либо многоклеточные (например, волокно Пуркинье, сосочковая мышца, трабекулы, перфузируемый миокард, целое сердце) препараты. Гетерологические экспрессирующие системы (когда белки ионных каналов человека экспрессируются на несердечных клеточных линиях) используются для оценки влияния исследуемой фармацевтической субстанции на определенный ионный канал. По сравнению с экспрессирующими системами использование дезагрегированных миоцитов технически более затруднительно, однако позволяет более качественно оценить влияния как на продолжительность потенциала действия, так и на ионные токи. Несмотря на то, что препараты изолированных клеток более хрупкие, в них минимизированы диффузионные барьеры в месте действия. Многоклеточные препараты являются стабильными тест-системами для изучения продолжительности потенциала действия. Анализ параметров каждой фазы потенциала действия, как то V_{\max} для фазы 0 (I_{Na}), APD_{30} или APD_{40} для фазы 2 (I_{Ca}) и «триангуляция» для фазы 3 (I_K) позволяет изучить влияние на определенные каналы, ответственные за указанные

фазы. К тому же, сообщается, что некоторые параметры, получаемые из препарата Лангендорфа, позволяет оценить аритмогенный риск.

Препараты тканей и клеток для исследований *in vitro* получают от различных лабораторных видов животных, включая кроликов, хорьков, морских свинок, собак, свиней, а в некоторых случаях и человека. Ионные механизмы реполяризации у взрослых крыс и мышей отличаются от таковых более крупных видов животных, включая человека (основные ионные токи, контролирующие реполяризацию у взрослых крыс и мышей, — I_{To}), поэтому использование тканей этих видов животных не приемлемо. При использовании нативных тканей или клеток, необходимо учитывать свойства и источник получения препарата, так как распределение ионных каналов зависит от места (region) и вида клеток.

Концентрации исследуемой фармацевтической субстанции в исследованиях *in vitro* должны охватывать широкий диапазон, включающий и превышающий ожидаемую максимальную терапевтическую плазменную концентрацию. Необходимо использовать возрастающие концентрации до получения надлежащей характеристики кривой концентрация-эффект или достижения физико-химических эффектов, ограничивающих концентрацию. В идеале, продолжительность экспозиции должна быть достаточной для получения равновесных электрофизиологических эффектов, если этому не препятствует жизнеспособность препаратов клеток или тканей. Необходимо указать продолжительность экспозиции. Для определения чувствительности *in vitro* тест-систем необходимо использовать соответствующие вещества, являющиеся позитивным контролем.

К факторам, которые могут исказить или ограничить интерпретацию результатов электрофизиологических исследований *in vitro* относятся:

изучению высоких концентраций исследуемой фармацевтической субстанции может препятствовать ее низкая растворимость в водных физиологических растворах солей;

адсорбция на стекло или пластик или неспецифическое связывание с исследуемой основой (test matrix) может снизить концентрацию исследуемой фармацевтической субстанции в инкубационном и перфузионном растворе;

концентрации исследуемой фармацевтической субстанции могут быть ограничены ее цитотоксическими или физико-химическими свойствами, нарушающими целостность клеточной мембраны, что не позволяет достичь электрофизиологических конечных точек;

клетки и ткани сердца обладают низкой метаболической способностью утилизировать лекарственные препараты, поэтому исследования *in vitro*, в которых используются исходное соединение, не предоставляют данные о метаболитах. Если в доклинических или клинических исследованиях *in vivo* обнаруживается удлинение интервала QT, не соответствующее результатам исследований *in vitro* с использованием исходного соединения, необходимо провести исследование метаболитов на *in vitro* тест-системах.

Разработаны новые технологии для изучения калиевых каналов. Новые методы изучения активности ионных каналов могут пригодиться для предварительного скрининга фармацевтических субстанций для выявления потенциальных кандидатов. До принятия на вооружение новых технологий в регуляторных целях необходимо определить их соответствие традиционным технологиям.

Используются протоколы конкурентного связывания, согласно которым исследуемые фармацевтические субстанции изучаются на предмет их способности заменять собой радиоактивно меченый блокатор hERG-канала в клеточной линии, экспрессирующей hERG. Однако конкуренция за участки связывания с радиоактивно мечеными лигандами не позволяет получить данные об агонистическом или антагонистическом характере влияния исследуемой фармацевтической субстанции на I_{Kr} .

Более того, эти методы не позволяют определить фармацевтические субстанции, которые связываются с hERG в местах, не имеющих отношения к участкам связывания радиоактивной метки. Основываясь на этих потенциальных ограничениях, такие исследования не являются заменой описанным выше исследованиям фиксации потенциала (напряжения).

2.3.1.3. Электрофизиологические исследования *in vivo*

Животные модели позволяют изучить реполяризацию желудочков и ассоциированные с ней аритмии после получения данных о всестороннем влиянии исследуемой фармацевтической субстанции на все ионные каналы и виды клеток. На них также можно оценить потенциальные нейрональные и гормональные влияния фармакодинамических эффектов лекарственных препаратов.

Длина интервала QT на ЭКГ — наиболее часто используемая конечная точка, измеряющая влияние исследуемой фармацевтической субстанции на реполяризацию желудочков. В специальных электрофизиологических исследованиях можно получить данные о реполяризации желудочков (например, продолжительность монофазного потенциала действия и эффективный рефрактерный период) на моделях *in vivo*. С помощью них одновременно можно изучить другие представляющие интерес параметры безопасности, включая артериальное давление, ритм сердца, интервал PR, ширину комплекса QRS и аритмии.

Отношение между интервалом QT и ритмом сердца описывается обратной нелинейной взаимосвязью, которая варьирует от вида к виду и от особи к особи внутри одного вида. Таким образом, изменение ритма сердца может изменять интервал QT, что может исказить результаты оценки влияния исследуемой фармацевтической субстанции на реполяризацию желудочков и продолжительность интервала QT. Необходимо учитывать две важные ситуации, при которых ритм сердца у животных варьирует: во-первых, в силу различий тонуса автономной нервной системы, во-вторых, вследствие влияния исследуемой фармацевтической субстанции на ритм сердца. Поэтому при интерпретации данных, полученных из *in vivo* тест-систем, необходимо принимать во внимание одновременное изменение ритма сердца. В идеале, данные об интервале QT, полученные после введения исследуемой фармацевтической субстанции, необходимо сравнить с контролем и исходными данными при сопоставимом ритме сердца. Если исследуемая фармацевтическая субстанция не является причиной вариации ритма сердца, ее можно снизить путем акклиматизации или использованием животных моделей, предполагающих применение анестезии. Если источником является исследуемая фармацевтическая субстанция, то наиболее распространенным подходом является коррекция интервала QT по ритму сердца, используя формулы Базетта, Фредериция и другие. Выбор формулы коррекции ритма сердца необходимо обосновать данными, полученными от используемой тест-системы. Если различия в ритме сердца между исследуемой и контрольной группами существенны, корректирующие формулы при оценке риска удлинения интервала QT могут оказаться неэффективными. Альтернативным подходом может служить поддержание постоянного ритма сердца с помощью искусственного водителя ритма. Более правильным может оказаться анализ отношения QT/RR, включая коррекцию интервала QT, используя формулы в отношении отдельных животных.

К лабораторным видам животных, используемым в электрофизиологических исследованиях *in vivo*, относятся собаки, обезьяны, свиньи, кролики, хорьки и морские свинки. Ионные механизмы реполяризации у взрослых крыс и мышей отличаются от таковых более крупных видов животных, включая человека (основные ионные токи, контролируемые реполяризацию у взрослых крыс и мышей, — I_{to}), поэтому использование этих видов животных не приемлемо. Необходимо подобрать наиболее подходящие *in vivo* тест-системы и обосновать такой выбор.

Выбор диапазона доз должен отвечать требованиям части I настоящей главы и, по возможности, включать или превышать ожидаемую экспозицию у человека. Указанный диапазон может ограничиваться непереносимостью исследуемой фармацевтической субстанции животными, например, вследствие рвоты, тремора или гинерактивности. В исследованиях, направленных на выявление степени замедления реполяризации желудочков в зависимости от концентраций исходного соединения и его метаболитов, может использоваться контролируемая экспозиция путем постоянной внутривенной инфузии. Мониторинг экспозиции исследуемой фармацевтической субстанции и метаболитов (см. методические рекомендации по изучению токсикокинетики) способствует интерпретации данных о взаимосвязи доза - и концентрация-эффект и планированию последующих исследований, если в таковых возникает потребность.

При проведении и интерпретации результатов исследований необходимо учитывать следующие факторы:

- методы сбора и анализа данных;
- чувствительность и воспроизводимость тест-систем;
- период дозирования и временные точки сбора данных;
- ритм сердца и другие эффекты, искажающие интерпретацию данных об интервале QT;
- межвидовые и половые различия, например, электрофизиология сердца, гемодинамика и метаболизм лекарственных препаратов;
- лекарственным препаратам, влияющим на несколько ионных каналов, может быть присуща сложная взаимосвязь доза-эффект, что может затруднять интерпретацию данных.

2.3.1.4. Симулирование патологических состояний и аритмий

Непосредственная взаимосвязь между замедлением реполяризации желудочков, обусловленным исследуемой фармацевтической субстанцией, и риском аритмогенного эффекта не известна. Логично напрямую изучить аритмогенный риск лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT. При оценке аритмогенного действия могут использоваться животные модели и признаки аритмогеной активности (например, электрическая нестабильность, временная и (или) пространственная дисперсия рефрактерности, обратная частотная зависимость, изменения конфигурации потенциала действия). Разработка описанных моделей и оценка их пригодности при определении риска для человека заинтересованными сторонами поощряется.

Литература

1. The Non-Clinical Evaluation of The Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals, S7B // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf (дата обращения: 12.08.2012).

ГЛАВА 3

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. б. н. А.Н. Васильев; к. м. н. Е.В. Гавришина; д. м. н. Д.В. Горячев;
к. м. н. А.Л. Кузнецов; академик РАМН, профессор В.Г. Кукес;
д. м. н., профессор А.П. Миронов; к. м. н. Р.Р. Ниязов;
к. фарм. н. И.В. Сакаева*

3.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

3.1.1. Сфера применения

В настоящей главе рассматриваются общие принципы проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения.

Данная глава неразрывно связана со всеми действующими и будущими документами, затрагивающими проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения.

Принципы, установленные в данной главе, могут применяться в отношении других клинических исследований, например, радиотерапии, психотерапии, хирургии, медицинским приборам и оборудованию, альтернативной терапии.

3.1.2. Нормативно-правовая база

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями и дополнениями по состоянию на 6 декабря 2011 г.

3.1.3. Цель

Эволюция стратегий разработки лекарственных препаратов и их экспертизы привела к возникновению региональных руководств по общим принципам проведения клинических исследований и процесса клинической разработки лекарственных препаратов для медицинского применения. Настоящая глава составлена на основании руководства ЮН.

Цели настоящей главы руководства:

- а. Описать принципы и подходы к проведению отдельных клинических исследований и стратегии разработки лекарственных препаратов в целом.
- б. Способствовать экспертизе результатов клинических исследований путем содействия широкому пониманию общих принципов, общих подходов и определению соответствующих терминов.
- в. Представить определение терминов, используемых при проведении клинических исследований и затрагивающих клиническую эффективность и безопасность.

3.1.4. Общие принципы

3.1.4.1. Защита субъектов клинических исследований

Принципы и подходы, затрагивающие безопасность субъектов клинических исследований, отражены в Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ

Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Эти принципы исходят из Хельсинкской Декларации и должны соблюдаться при проведении всех клинических исследований лекарственных препаратов у людей.

До начала проведения клинического исследования, необходимо представить результаты доклинических или ранее проведенных клинических исследований, подтверждающих безопасность планируемого клинического исследования у людей. Цель и сроки фармакологических и токсикологических исследований на животных, необходимых для начала клинического исследования заданной длительности, обсуждаются в главе 7 настоящего издания («Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов»). Роль таких исследований в отношении лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, описана в главе 1 II тома настоящего издания («Доклиническая оценка безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем»).

В рамках разработки лекарственного препарата квалифицированные эксперты должны рассмотреть и оценить с позиций безопасности для субъектов исследований результаты вновь появляющихся токсикологических и клинических исследований. По результатам таких находок с целью обеспечения безопасности участников клинических исследований необходимо своевременно и соответствующим образом вносить изменения в планируемые и, при необходимости, в проводимые в настоящий момент клинические исследования. Защита субъектов клинических исследований является общей обязанностью исследователя, спонсора и Экспертного совета Организации/Независимого этического комитета. Обязанности указанных сторон отражены в Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

3.1.4.2. Научный подход к дизайну и анализу

Для достижения поставленных целей клинические исследования необходимо организовать, провести, проанализировать и составить отчет по ним, основываясь на твердых научных принципах. Основой рациональной разработки лекарственных препаратов является постановка важных вопросов и получение ответов на них путем проведения соответствующих исследований. Необходимо ясно и однозначно указывать основную цель любого исследования.

Клинические исследования классифицируют в соответствии с очередностью их проведения в течение клинической разработки или, как указано в табл. 1, по их целям (примеры не являются исчерпывающими). Логическим подходом к проведению при планировании будущих клинических исследований лекарственного препарата является необходимость учета результатов предыдущих. Вновь возникающие данные зачастую требуют изменения стратегии разработки. Например, результаты подтверждающих терапевтических исследований могут потребовать проведения дополнительных исследований фармакологических свойств у человека.

Таблица 1

Подходы к классификации клинических исследований по их целям

Вид исследования	Цель исследования	Примеры
Исследование фармакологических свойств у человека	Оценка переносимости Оценка/описание ФК ¹ и ФД ² Исследование метаболизма лекарственного средства и лекарственных взаимодействий Оценка активности	Исследования переносимости различных доз Исследование ФК и (или) ФД однократной и многократных доз Исследование лекарственных взаимодействий

Окончание табл. 1.

Вид исследования	Цель исследования	Примеры
Поисковые терапевтические исследования	Поисковое исследование по целевому показанию к применению Подбор дозы для последующих исследований Обеспечение основы для подв. рждающих терапевтических исследований в части дизайна, конечных точек и методологий	Ранние исследования относительно небольшой продолжительности у четко заданной небольшой группы пациентов с использованием суррогатных или фармакологических конечных точек или клинических показателей Поисковые исследования с целью подбора дозы
Подтверждающие терапевтические исследования	Подтверждение эффективности Установление профиля безопасности Обеспечение достаточной основы для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения с целью поддержки регистрации Установление взаимосвязи между дозой и клиническими эффектами	Качественные и хорошо контролируемые исследования с целью установления эффективности Рандомизированные параллельные исследования с целью подбора дозы Исследования клинической безопасности Исследования заболеваемости и смертности Большие «простые» исследования Сравнительные исследования
Исследования терапевтического применения	Уточнение оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения для популяции в целом, отдельных се групп или окружающей среды Выявление менее частых нежелательных реакций Оптимизация режима дозирования	Исследования сравнительной эффективности Исследования заболеваемости и смертности Исследования дополнительных конечных точек Большие «простые» исследования Фармакоэкономические исследования

¹ Фармакокинетика

² Фармакодинамика

3.2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ

В настоящем разделе освещаются принципы и подходы к плану разработки и исследований отдельных его компонентов.

3.2.1. Принципы плана разработки

3.2.1.1. Доклинические исследования

Важными аспектами при определении объема и сроков проведения доклинических исследований с целью последующего проведения клинических исследований являются:

а. Длительность применения и предполагаемая курсовая доза у отдельных пациентов.

- б. Свойства лекарственного средства (например, длительный период полувыведения, лекарственные средства, полученные биотехнологическим путем).
- в. Исследуемое заболевание или состояние.
- г. Применение лекарственного препарата у особых групп пациентов (например, женщины с детородным потенциалом).
- д. Путь введения.

Сведения о доклинических (токсикологических, фармакологических и фармакокинетических) исследованиях с целью последующего проведения клинических исследований представлены в документах ICH M3 и в главе 1 II тома настоящего издания («Доклиническая оценка безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем»),

3.2.1.2. Исследования безопасности

Величину дозы для впервые проводимых у человека клинических исследований необходимо определить путем детального анализа предварительных доклинических фармакокинетических, фармакологических и токсикологических исследований (см. документ ЮН МЗ). В ранних доклинических исследованиях необходимо получить достаточный объем данных для выбора начальной дозы у человека и установить безопасную длительность ее применения, а также получить информацию о физиологических и токсикологических эффектах нового лекарственного средства.

3.2.1.3. Фармакологические и фармакокинетические исследования

Отправная точка и направление разработки и клинического изучения определяются профилем доклинических фармакокинетических и фармакологических исследований, который включает в себя следующую информацию:

- а. Фармакологическая основа основных эффектов (механизм действия).
- б. Взаимосвязь между дозой или концентрацией, эффектом и его продолжительностью.
- в. Изучение потенциальных путей введения.
- г. Систематизированные данные об общей фармакологии, включая фармакологические эффекты, влияющие на основные системы органов и физиологические реакции.
- д. Исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения.

3.2.2. Качество исследуемых лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, подлежащие клиническому изучению, требуют надлежащего описания, включая, при необходимости, сведения об их биодоступности. Качество лекарственного препарата должно соответствовать этапу его клинической разработки. В идеале, показатели качества лекарственного препарата должны позволить провести серию клинических исследований с целью изучения диапазона доз. В течение процесса разработки лекарственный препарат изучают в различных лекарственных формах и с различным составом. Установленные на протяжении программы разработки в исследованиях биоэквивалентности или другим способом взаимосвязи между различными лекарственными формами являются важным аспектом в интерпретации результатов клинических исследований.

3.2.3. Фазы клинической разработки

Клиническую разработку лекарственного препарата часто описывают как процесс, состоящий из четырех фаз (I-IV фазы). Важно понимать, что фаза разработки является недостаточным признаком для классификации клинических исследований, так как тот или иной вид исследования может проводиться в рамках несколь-

ких фаз (см. рис. 1). Поэтому рекомендуется использовать описанную в разделе 2.2 классификацию, основанную на целях исследования. Концепцию «фаза» следует понимать как характеристику, а не набор требований. Необходимо также осознавать, что фазы не подразумевают строгую последовательность исследований, так как для некоторых лекарственных препаратов такой план разработки не подходит или является не обязательным. Например, несмотря на то, что исследования фармакологических свойств у человека обычно проводятся на I фазе, многие из них также осуществляются в рамках трех других фаз, но тем не менее, в некоторых случаях их обозначают как исследования I фазы. Указанная близкая, но все же отличающаяся, взаимосвязь между двумя классификациями представлена на рис. 1. Распределение точек на графе свидетельствует, что вид исследования не полностью соответствует фазе разработки.

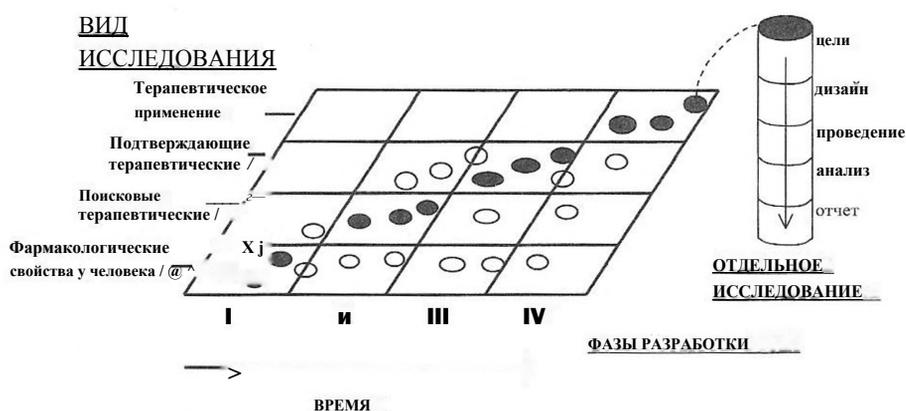


Рис 1. Взаимосвязь между фазами разработки и видами исследований. На матричном графе представлена взаимосвязь между фазами разработки и видами исследований по их цели, которые могут проводиться в рамках клинической разработки нового лекарственного препарата. Закрашенными кружками обозначены виды исследований, наиболее часто проводящиеся в определенную фазу разработки, незакрашенными кружками обозначены виды исследований, которые могут реже проводиться в указанную фазу разработки. Каждый кружок представляет собой отдельное исследование. Чтобы показать структуру отдельного исследования от одного из кружков отходит пунктирная, линия, соединяющаяся со столбиком, отражающим последовательность этапов отдельного исследования

Идеально, если разработка лекарственного препарата является логическим, пошаговым процессом, в котором результаты ранее проведенных небольших исследований используются для обоснования и планирования более крупных, хорошо продуманных исследований. Для эффективной разработки нового лекарственного препарата необходимо на ранних этапах определить его свойства и, основываясь на установленном профиле, составить дальнейший план изучения.

По результатам начальных исследований получают первые сведения о краткосрочной безопасности и переносимости, а также фармакодинамических и фармакокинетических свойствах, необходимых для выбора оптимального диапазона доз и режимах дозирования в рамках поисковых терапевтических исследований. Затем проводятся более крупные и более длительные подтверждающие исследования, включающие более разнообразную популяцию пациентов. На всех этапах разработки, начиная с ранних исследований переносимости и краткосроч-

ных фармакодинамических эффектов и заканчивая крупными исследованиями по изучению эффективности, необходимо исследовать взаимосвязь между дозой и эффектом (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов (в разработке)). Новые данные, возникающие в ходе разработки могут потребовать проведения дополнительных исследований, которые обычно являются частью более ранних фаз. Например, сведения о концентрации в крови, полученные по результатам поздних исследований могут потребовать проведения исследования лекарственных взаимодействий, а нежелательные явления — проведения исследования подбора доз и (или) дополнительных доклинических исследований. К тому же, для обоснования новых показаний к применению необходимо провести фармакокинетические или поисковые терапевтические исследования, которые считаются исследованиями I—II фаз разработки.

3.2.3.1. Фаза I (наиболее типичный вид исследования: изучение фармакологических свойств у человека)

I фаза начинается с первого введения нового исследуемого лекарственного препарата человеку.

Несмотря на то, что исследования фармакологических свойств у человека, как правило, являются исследованиями I фазы, их проведение может потребоваться на более поздних этапах разработки. Исследования настоящей фазы обычно преследуют терапевтические цели и могут проводиться у здоровых добровольцев или определенных групп пациентов, например, пациентов с легкой артериальной гипертензией. Потенциально высокотоксичные лекарственные препараты, например, цитотоксические, обычно исследуют у пациентов. На этой фазе исследования могут быть открытыми, контролируемыми по исходным параметрам или, для повышения надежности результатов, рандомизированными и ослепленными.

Исследования I фазы обычно решают одну или несколько описанных ниже задач.

Оценка первичной безопасности и переносимости

Целью первого и последующих введений нового исследуемого лекарственного препарата людям обычно является определение переносимости определенного диапазона доз, предназначенного для дальнейших клинических исследований, а также определения природы ожидаемых нежелательных реакций. Эти исследования, как правило, включают как однократное, так и многократное введение лекарственного препарата.

Фармакокинетика

Изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственного средства продолжается на протяжении всего процесса разработки. Однако их предварительное описание является важной целью I фазы. Фармакокинетику оценивают в отдельных исследованиях или как часть исследований эффективности, безопасности и переносимости. Фармакокинетические исследования играют особо важную роль при изучении клиренса лекарственного средства, оценки возможной кумуляции исходного соединения или его метаболитов, а также возможных лекарственных взаимодействий. Для получения определенных данных некоторые фармакокинетические исследования обычно проводят на более поздних фазах. Для многих принимаемых внутрь лекарственных препаратов, особенно с модифицированным (пролонгированным) высвобождением, необходимо оценить влияние приема пищи на биодоступность. Необходимо предусмотреть исследование фармакокинетических свойств у особых групп пациентов, как то пациенты с нарушением выведения

(почечная или печеночная недостаточность), пожилые, дети, женщины и этнические подгруппы. Для большинства лекарственных препаратов необходимы исследования лекарственных взаимодействий, такие исследования, как правило, проводят на более поздних фазах, однако результаты исследований метаболизма и возможных взаимодействий на животных и *in vitro* могут способствовать проведению таких исследований раньше.

Оценка фармакодинамики

В зависимости от лекарственного препарата и исследуемых конечных точек фармакодинамические исследования и исследования по изучению зависимости между концентрацией лекарственного средства в крови и его фармакологическими эффектами (ФК/ФД-исследования) могут проводиться у здоровых добровольцев или пациентов с исследуемым заболеванием. При наличии соответствующих критериев данные фармакодинамических исследований, полученных у пациентов, могут являться ранней оценкой активности и потенциальной эффективности и способствовать подбору дозы и режима дозирования в более поздних исследованиях.

Раннее определение активности лекарственного препарата

Предварительное изучение активности и потенциальной терапевтической пользы в рамках I фазы может являться второстепенной целью. Такие исследования, как правило, проводятся на более поздних фазах, но они могут быть уместны, если активность лекарственного средства при коротком его применении у пациентов с легкостью поддается измерению.

3.2.3.2. Фаза II (наиболее типичный вид исследования: поисковое терапевтическое)

Начало проведения исследований, в которых основной целью является выявление терапевтической эффективности у пациентов, как правило, считается стартом II фазы.

Дизайн начальных поисковых терапевтических исследований может быть различным, включая параллельный контроль и сравнение с исходными значениями. В последующем для оценки эффективности лекарственного препарата и его безопасности при определенном терапевтическом показании проводят рандомизированные параллельно контролируемые исследования. Исследования II фазы обычно проводят у пациентов, отобранных по жестким критериям, способствуя набору относительно гомогенной популяции, подлежащей пристальному наблюдению.

Важной целью II фазы является определение доз(ы) и режима дозирования для исследований III фазы. Для ранней оценки данных о взаимосвязи доза-эффект в начальных исследованиях этой фазы часто используется дизайн, предполагающий эскалацию (повышение) дозы (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов (в разработке)); в последующих исследованиях, используя параллельный дизайн доза-эффект, подтверждают взаимосвязь между дозой и эффектом по изучаемому показанию к применению (такие исследования можно отложить до III фазы). Подтверждающие исследования доза-эффект можно провести как в рамках II фазы, так и отложить их до III фазы. Дозы, используемые во II фазе, как правило, но не всегда, ниже высших доз, изученных в рамках I фазы.

Дополнительной целью клинических исследований II фазы может служить определение потенциальных конечных точек, терапевтического режима (включая сопутствующие лекарственные препараты) и целевой популяции (например, легкое или тяжелое течение заболевания) для последующих исследований I—III фаз. Этой цели

можно достичь с помощью поискового анализа, исследования подмножества данных и включения множества конечных точек в исследования.

3.2.3.3. Фаза III (наиболее типичный вид исследования: подтверждающее терапевтическое)

Начало проведения исследований, в которых основной целью является подтверждение терапевтической пользы, как правило, считается стартом III фазы.

Дизайн III фазы исследований направлен на подтверждение предварительных данных, полученных в рамках II фазы, свидетельствующих, что лекарственный препарат эффективен и безопасен для применения по исследуемому показанию к применению у целевой популяции. Целью этих исследований является получение достаточных данных для регистрации лекарственного препарата. В исследованиях III фазы дополнительно исследуют взаимосвязь между дозой и эффектом, возможность применения лекарственного препарата у различных групп пациентов, на различных стадиях заболевания или в комбинации с другими лекарственными препаратами. Лекарственные препараты, предназначенные для длительного применения, изучают в рамках долгосрочных исследований, которые, как правило, являются исследованиями III фазы, однако такие исследования допускается начинать во II фазе (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований в особых группах пациентов (в разработке)). В методических рекомендациях по проведению клинических исследований в особых группах пациентов (в разработке) представлены общие требования к клинической безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для длительного применения и у пожилых. Исследования III фазы завершают сбор информации, необходимой для обеспечения надлежащих рекомендаций для применения лекарственного препарата (официальные рекомендации по применению).

3.2.3.4. Фаза IV (различные исследования: терапевтическое применение)

После регистрации лекарственного препарата начинается IV фаза разработки. Она не преследует предыдущих целей: подтверждение эффективности и безопасности и подбор доз.

Исследованиями IV фазы являются любые исследования (помимо рутинного мониторинга), проводимые после регистрации и затрагивающие одобренные показания к применению. Эти исследования не считаются необходимыми для регистрации лекарственного препарата, но являются важными для оптимизации его применения. Вид исследования может быть любым, но исследования должны иметь обоснованные научные цели. Обычно такие исследования включают изучение дополнительных лекарственных взаимодействий, исследования взаимосвязи доза-эффект или исследования безопасности, направленные на подтверждение применения по одобренному показанию, например, исследования заболеваемости и смертности, эпидемиологические исследования.

3.2.3.5. Подготовка заявления, не связанного с первичным одобренным применением

После регистрации, можно продолжить разработку лекарственного препарата путем проведения исследований новых или модифицированных показаний к применению, новых режимов дозирования, новых путей введения или у новых групп пациентов. При изучении новой дозы, новых лекарственных форм или новых комбинаций могут потребоваться дополнительные исследования фармакологических свойств у человека, требующих составления нового плана разработки.

При наличии данных из изначального плана разработки или результатов терапевтического применения необходимость в проведении некоторых исследований может отсутствовать.

3.2.4. Особые указания

Ряд особых обстоятельств и групп пациентов требуют отдельного внимания, когда они являются частью плана разработки.

3.2.4.1. Исследования метаболитов лекарственного средства

Необходимо идентифицировать основные активные метаболиты и провести их детальное фармакокинетическое изучение. Сроки проведения исследований метаболитов в рамках плана разработки зависят от свойств лекарственного препарата.

3.2.4.2. Лекарственные взаимодействия

Если на основании профиля метаболитов, результатов доклинических исследований или сведений о подобных лекарственных средствах предполагается наличие лекарственных взаимодействий, в рамках клинической разработки настоятельно рекомендуется провести исследования лекарственных взаимодействий. Для лекарственных препаратов, часто назначаемых совместно, исследования лекарственных взаимодействий необходимо провести в рамках доклинического и, при необходимости, клинического этапов. Это особенно справедливо для лекарственных препаратов, влияющих на абсорбцию и метаболизм других лекарственных средств (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований в особых группах пациентов (в разработке)), и лекарственных препаратов, на чей метаболизм и экскрецию влияют другие лекарственные средства.

3.2.4.3. Особые популяции

В силу особых обстоятельств, требующих учета во время разработки лекарственного препарата или вследствие ожидаемой необходимости модификации дозы, или режима дозирования по сравнению с общей популяцией, при определении отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения у некоторых групп пациентов может понадобиться провести дополнительные исследования. Фармакокинетические исследования у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью являются важным этапом при оценке влияния нарушенного метаболизма или экскреции лекарственного средства. Вопросы проведения клинических исследований у пожилых и пациентов различных этнических групп рассматриваются в методических рекомендациях по проведению клинических исследований в особых группах пациентов (в разработке). Необходимость проведения доклинических исследований безопасности с целью обоснования проведения клинических исследований у особых групп пациентов отражена в главе 1 настоящего издания («Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов»).

Необходимо уделить особое внимание этическим аспектам, затрагивающим информированное согласие со стороны уязвимых групп пациентов, и процедурам их обеспечивающим (см. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»).

Исследования у беременных

Если лекарственный препарат не предназначен для применения во время беременности, беременных из клинических исследований необходимо исключить. Если в течение периода назначения лекарственного препарата наступает беременность,

лечение необходимо отменить (при безопасности такой отмены). Важно установить последующее наблюдение за течением беременности, плодом и ребенком. Если лекарственный препарат предназначен для применения во время беременности, необходимость наблюдения за течением беременности, плодом и ребенком не отпадает.

Исследования у кормящих грудью

По возможности, необходимо изучить проникновение лекарственного средства или его метаболитов в грудное молоко. Если кормящие грудью женщины участвуют в клинических исследованиях, необходимо установить наблюдение за их детьми на предмет влияния на них лекарственного препарата.

Исследования у детей

Объем необходимых исследований зависит от текущих знаний о лекарственном средстве и возможности экстраполяции данных, полученных от взрослых и детей других возрастных групп. Некоторые лекарственные препараты допустимо изучать у детей, начиная с ранних стадий разработки (см. главу 1 настоящего издания («До-клинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов»)).

Если ожидается, что лекарственный препарат будет применяться у детей, необходимо провести его оценку в соответствующих возрастных группах. Если в клинической разработке предусмотрены исследования у детей, до начала изучения лекарственного препарата в младших возрастных группах, включая младенцев, его свойства необходимо изучить у детей старшего возраста.

3.3. ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При планировании целей, дизайна, проведения, анализа и при подготовке отчета о клиническом исследовании необходимо руководствоваться важным и принципами, описанными ниже. До начала клинического исследования каждую его часть необходимо описать в протоколе (см. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»),

3.3.1. Цели

Необходимо четко описать цель исследования; к целям исследования могут относиться поисковое или подтверждающее описание безопасности и (или) эффективности и (или) оценка фармакокинетических параметров и фармакологических, физиологических или биохимических свойств.

3.3.2. Дизайн

Для получения желаемой информации необходимо выбрать правильный дизайн исследования, например, параллельный, перекрестный, факторный, эскалации дозы и взаимосвязь доза-эффект (см. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов (в разработке), глава 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований» и глава 4 настоящего издания «Составление протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы)»). Для достижения поставленной цели необходимо использовать соответствующие методы сравнения и включить в исследование достаточное количество субъектов. Необходимо ясно изложить первичные и вторичные конечные точки и план их анализа (см. главу 6 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований»). Необходимо опи-

сать методы наблюдения за нежелательными явлениями, основанные на изменении клинической симптоматики и лабораторных данных (см. Методические рекомендации по структуре и содержанию отчетов о клинических исследованиях — сделать ссылку на главу 5 — с учетом возможного изменения оглавления). В протоколе необходимо описать процедуры последующего наблюдения за пациентами, досрочно прекратившими лечение.

3.3-2.1. Выбор субъектов исследования

При выборе исследуемой популяции (например, здоровые добровольцы, пациенты со злокачественными новообразованиями или другие особые группы для ранней фазы разработки) необходимо учитывать этап разработки и исследуемое показание к применению, а также результаты доклинических и ранее проведенных клинических исследований. С целью снижения гетерогенности групп пациентов или здоровых добровольцев в ранних исследованиях допускается установление строгих критериев включения, однако по мере продолжения разработки с целью надлежащего описания целевой популяции критерии включения необходимо расширять.

В зависимости от этапа разработки и степени опасений в отношении безопасности может возникнуть необходимость в проведении исследования в условиях тщательного наблюдения за субъектами, т.е. в стационаре.

Недопущение участия субъектов исследования более чем в одном клиническом исследовании одновременно является общим принципом, но могут быть обоснованные исключения. С целью обеспечения надлежащей безопасности и исключения эффектов переноса субъектов исследования недопустимо повторное включение в клинические исследования без перерыва в лечении.

Для участия в клинических исследованиях женщинам с детородным потенциалом, как правило, необходимо использовать высоко надежные методы контрацепции (см. главу 6 настоящего издания «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях»).

В отношении субъектов мужского пола, участвующих в исследовании, необходимо рассмотреть потенциальную угрозу экспозиции лекарственного средства их сексуальным партнерам и будущему потомству. При наличии показаний (например, исследования лекарственных средств, потенциально мутагенных или токсичных для репродуктивной системы) необходимо предусмотреть включение методов надежной контрацепции.

3.3.2.2. Выбор контрольной группы

В исследовании необходимо включать надлежащие контрольные группы. Сравнения осуществляют с плацебо, отсутствием лечения, активным контролем или другими дозами исследуемого лекарственного препарата. Выбор метода сравнения зависит, помимо прочего, от цели исследования (см. главу 6 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований» и главу 4 настоящего издания «Составление протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы)»). В некоторых случаях исторический (внешний) контроль может быть обоснован, однако во избежание ложных выводов следует соблюдать особую осторожность при его использовании.

3.3.2.3. Количество субъектов

Размер исследования зависит от исследуемого заболевания, цели исследования и его конечных точек. Статистическая оценка размера выборки должна определяться ожидаемой величиной терапевтического эффекта, вариацией данных, оговоренной (малой) вероятностью ошибки (см. главу 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований»), а также требуемой информации.

ей, подгруппами пациентов или вторичными конечными точками. В методических рекомендациях по проведению клинических исследований в особых группах пациентов (в разработке) устанавливаются минимальные требования к оценке безопасности для получения регистрационных данных по новому показанию к применению. Эти цифры не следует рассматривать как абсолютные, в некоторых случаях данных может быть недостаточно (например, если ожидается длительное применение у здоровых лиц).

3.3.2.4. Переменные ответа

Необходимо заранее обозначить переменные ответа с указанием методов наблюдения за ними и их подсчета. По возможности, если применимо, необходимо использовать объективные методы наблюдения (см. главу 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований»).

Конечные точки исследования — есть переменные ответа, выбранные для оценки эффектов лекарственного препарата в части изучения фармакокинетических параметров, фармакодинамических свойств, эффективности и безопасности. Первичная конечная точка отражает клинически значимые эффекты, ее обычно выбирают, руководствуясь основной целью исследования. Вторичные конечные точки измеряют другие эффекты лекарственного препарата, которые могут не иметь отношения к первичной конечной точке. Конечные точки и план их анализа необходимо описать в протоколе клинического исследования.

Суррогатная конечная точка — это конечная точка, которая взаимосвязана с клинически значимым исходом, но сама по себе не является мерой клинической пользы. Суррогатные конечные точки допускается использовать в качестве первичных конечных точек при достаточном на то обосновании (если высоко вероятно или хорошо известно, что такая конечная точка является показателем клинического исхода).

Как субъективные, так и объективные методы измерения конечных точек должны быть валидированы и удовлетворять соответствующим стандартам по точности, прецизионности, воспроизводимости, надежности и реактивности (чувствительности к изменениям во времени).

3.3.2.5. Методы минимизации или выявления систематических ошибок (субъективности)

В протоколе необходимо описать методы распределения субъектов по группам лечения и ослепления (см. главу 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований» и главу 4 настоящего издания «Составление протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы)»).

Рандомизация

При проведении контролируемых исследований рандомизированное распределение является предпочтительным способом обеспечения сопоставимости исследуемых групп и минимизации возникновения систематической ошибки отбора.

Ослепление

Ослепление является важным методом снижения (минимизации) риска возникновения необъективных выводов. Если субъектам исследования не известна схема выбора метода лечения вследствие применения плацебо или других методов маскировки, такое исследование считается простым слепым. Если исследователю и персоналу спонсора, участвующим в исследовании или осуществляющим оценку субъектов или анализ данных, также неизвестна схема выбора метода лечения, такое исследование считается двойным слепым.

Приверженность

В протоколе исследования и инструкциях необходимо описать используемые методы оценки применения лекарственного препарата пациентами.

3.3.3. Проведение клинического исследования

Исследование необходимо проводить в соответствии с принципами, изложенными в настоящей главе; соответствующими положениями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и другими методическими рекомендациями. Соблюдение протокола исследования обязательно. Если протокол требует внесения изменений, в поправке к протоколу необходимо представить четкое обоснование вносимых изменений (см. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»). Необходимо своевременно сообщать и документировать нежелательные явления, возникающие в ходе исследования. Рекомендации по представлению срочных отчетов по безопасности Уполномоченному органу, содержанию отчетов по безопасности, политике конфиденциальности устанавливаются Уполномоченным органом, а также представлены в Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

3.3.4. Анализ

В протоколе исследования необходимо предусмотреть план анализа, соответствующий целям и дизайну исследования, учитывающий способ распределения субъектов, методы измерения переменных ответа, тестируемую гипотезу и аналитические подходы к общепризнанным проблемам, включая раннее исключение из исследования и нарушения протокола. В протокол исследования также необходимо включить описание используемых статистических методов, включая сроки всех планируемых промежуточных анализов (см. документы ICH E3, E9 и Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»).

Анализ результатов клинического исследования необходимо осуществлять в соответствии с заранее оговоренным в протоколе планом, все отклонения от этого плана необходимо описать в отчете об исследовании. Подробные рекомендации по составлению протокола исследования, аналитического плана и статистического анализа результатов и подготовке отчета об исследовании представлены, соответственно, в Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», главе 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований» и главе 6 настоящего издания «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях».

Как правило, ожидается, что исследования проводятся до их запланированного завершения, однако формально признается, что некоторые из них могут заканчиваться досрочно. В этих случаях в протоколе необходимо четко отразить такую возможность с надлежащим статистическим описанием общего уровня статистической значимости и необходимостью коррекции оценки величины терапевтических эффектов (глава 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований»).

Во всех клинических исследованиях необходимо осуществлять сбор данных по безопасности, надлежащим образом составляя таблицы и классифицируя нежелательные явления по степени их серьезности и причинно-следственной обусловленности.

3.3.5. Отчетность

Необходимо надлежащим образом составлять отчеты о клинических исследованиях, соответствующие рекомендации изложены в других документах ICI4 (см.

главу 6 настоящего издания «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях» и Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и др.).

Литература

1. General Considerations for Clinical Trials, E8 // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт! http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf (дата обращения: 16.06.2012).

2. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Принят Гос. Думой 24 марта 2010 года с изменениями и дополнениями по состоянию на 6 декабря 2011 г.] // Российская газета — Федеральный выпуск № 5157 от 12 апреля 2010 г.

3. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. N 232-ст) // КонсультантПлюс [электронный ресурс].

ГЛАВА 4

СОСТАВЛЕНИЕ ПРОТОКОЛА КОНТРОЛИРУЕМОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ВЫБОР КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ)

*СОСТАВИТЕЛИ: д. б. н. А.Н. Васильев; к. м. н. Е.В. Гавришина; д. м. н. Д.В. Горячев;
к. м. н. А.Л. Кузнецов; академик РАМН, профессор В.Г. Кукес;
д. м. н., профессор А.Л. Миронов; к. м. н. Р.Р. Ниязов;
к. фарм. н. И.В. Сакаева*

4.1. ВВЕДЕНИЕ

При планировании клинического исследования выбор контрольной группы всегда является ключевым решением. Этот выбор влияет на выводы, получаемые по результатам проведенного клинического исследования; его этическую приемлемость; степень минимизации систематических ошибок, которые могут возникать в ходе проведения исследования и анализа его результатов; группы набираемых субъектов и скорость их набора; характер исследуемых конечных точек; общественную и научную правдоподобность результатов; приемлемость результатов регуляторными органами и многие другие стороны исследования, его проведение и интерпретацию результатов.

4.1.1. Сфера применения

В настоящей главе рассматриваются принципы составления протокола контролируемого клинического исследования.

Настоящий документ неразрывно связан со всеми действующими и будущими руководствами, затрагивающими проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения.

4.1.2. Нормативно-правовая база

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями и дополнениями по состоянию на 6 декабря 2011 г. и Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Согласно ч. 1 ст. 38 указанного Федерального закона:

Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе международные многоцентровые, многоцентровые, пострегистрационные, проводятся для государственной регистрации лекарственных препаратов и иного предназначения в одной или нескольких медицинских организациях в соответствии с правилами клинической практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, соответственно в следующих целях:

установление безопасности лекарственных препаратов для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами, за исключением таких исследований лекарственных препаратов, произведенных за пределами Российской Федерации;

подбор оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения для пациентов с определенным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев;

установление безопасности лекарственного препарата и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев;

изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов.

Согласно разделу 6 Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» в протоколе клинического исследования должны быть отражены следующие сведения:

- общая информация;
- обоснование исследования;
- цели и задачи исследования;
- дизайн исследования;
- отбор и исключение субъектов;
- лечение субъектов;
- оценка эффективности;
- оценка безопасности;
- статистика;
- прямой доступ к первичным данным/документации;
- контроль качества и обеспечение качества;
- этика;
- работа с данными и ведение записей;
- финансирование и страхование;
- публикации;
- приложения.

Более подробные требования к общим принципам составления протокола клинического исследования представлены в Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

4.1.3. Общая схема и цель настоящего документа

Целью настоящей главы является описание общих принципов выбора контрольной группы для клинических исследований, направленных на подтверждение эффективности лекарственного препарата, и обсуждение вопросов, затрагивающих дизайн и проведение таких исследований. В настоящей главе отсутствуют регуляторные требования, но представлено описание свойств различных дизайнов исследования. Общие принципы, описанные здесь, справедливы для любого контролируемого исследования, но выбор контрольной группы имеет особое значение для клинических исследований, проводимых в рамках разработки лекарственного препарата и направленных на подтверждение его эффективности. Выбор контрольной группы необходимо рассматривать в свете доступной стандартной терапии, достаточности данных, обосновывающих выбранный дизайн, и исходя из этических соображений.

В настоящей главе сначала описывается предназначение контрольных групп и их виды, наиболее часто используемые для подтверждения эффективности. Затем рассматриваются ключевые стороны дизайна и его интерпретация, связанная с проведением исследований с активным контролем для обоснования эффективности путем подтверждения не меньшей эффективности или эквивалентности контролю (см. раздел 1.7). При некоторых обстоятельствах подтверждение не меньшей эффективности не может служить обоснованием последней. В частности, чтобы сделать заключение, что подтверждение не меньшей эффективности является доказательством послед-

ней, исследование должно обладать способностью различать эффективный лекарственный препарат от менее эффективного или неэффективного.

Далее представлена более детальная характеристика исследований, в которых используются все разновидности контрольных групп, с освещением следующих аспектов:

- способность минимизировать систематические ошибки;
- этические и практические аспекты, обусловленные их использованием;
- польза и качество выводов в определенных ситуациях;
- модификации дизайна исследования или комбинирование с другими видами контроля для решения этических и практических вопросов и разногласий по выводам;
- общие преимущества и недостатки.

Ряд других документов неразрывно связан с настоящими методическими рекомендациями:

- глава 6 настоящего издания «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях»;
- методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов (в разработке);
- методические рекомендации по проведению клинических исследований в особых группах пациентов (в разработке);
- национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;
- глава 3 настоящего издания «Общие принципы проведения клинических исследований»;
- глава 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований».

Несмотря на то что с точки зрения проведения клинических исследований, удовлетворяющих условиям последующей регистрации, использование описанных в настоящей главе контрольных групп в исследованиях может быть полезным и приемлемым, в некоторых случаях они могут не быть одинаково уместными или полезными. Общий подход к выбору вида контроля представлен на рис. 1 и в табл. 1 раздела 3.

Основной целью настоящего документа является описание клинических исследований, направленных на оценку эффективности лекарственного препарата, однако многие из обсуждаемых положений применимы к оценке некоторых гипотез по безопасности и к сравнению безопасности или эффективности двух лекарственных препаратов.

4.2. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Основным предназначением контрольной группы является выявление различий в исходах у пациентов (например, изменение симптомов, признаков или заболеваемости), обусловленных исследуемым лекарственным препаратом, от исходов, обусловленных другими причинами, как то естественное течение заболевания, ожидания наблюдателя или пациента или иная терапия. Использование контрольной группы отражает исходы, которые могли бы произойти, если бы они не получали исследуемого лекарственного препарата или получали другую эффективную терапию.

Если бы течение заболевания было универсальным во всей популяции пациентов или прогнозируемым на основании характеристик пациента: возможность надежного предсказания исхода у любого взятого пациента или группы пациентов, то результаты лечения можно было бы просто сравнить с исходом, развившимся без лечения. Например, можно предположить, что боль будет продолжаться в течение

определенного времени, артериальное давление не будет меняться, депрессия будет длиться некоторое время, опухоли будут прогрессировать, а смертность после перенесенного острого инфаркта миокарда будет оставаться прежней. В необычных ситуациях течение болезни у определенной группы пациентов действительно является прогнозируемым, в связи с чем допускается использовать в качестве исторического контроля (см. раздел 4.2.3.5) ранее исследованную аналогичную группу пациентов. Однако вследствие невозможности прогнозирования с надлежащей точностью и определенностью будущих исходов в большинстве случаев необходим параллельный контроль.

Параллельный контроль — это выбранная из той же популяции, что и исследуемая группа, группа пациентов, которая является частью исследования и находится на протяжении того же периода времени в тех же условиях, что и исследуемая группа. Не считая исследуемого лекарственного препарата, исследуемая и контрольная группы не должны отличаться по способным повлиять на исходы базовым переменным и переменным лечения. Невозможность достичь такой однородности может послужить причиной систематических ошибок. В настоящей главе руководства (а также в главе 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований») под систематической ошибкой понимается систематическая тенденция какого-либо аспекта дизайна, проведения, анализа или интерпретации результатов клинического исследования отклонять оценку свойств лекарственного препарата от ее истинного значения. С целью минимизации вероятности возникновения систематических ошибок и обеспечения сопоставимости исследуемой и контрольной групп в начале лечения и на всем его протяжении (см. главу 6 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований») используются процедуры рандомизации и ослепления. Использование этих методов является ключевым в определении качества дизайна исследования и убедительности его результатов.

4.2.1. Рандомизация

Обеспечение единообразия популяции субъектов между исследуемой и контрольной группами лучше всего достигается путем случайного разделения выборки на группы, получающих исследуемый лекарственный препарат и контроль. Рандомизация позволяет избежать систематических различий между группами в отношении известных или неизвестных исходных характеристик, которые могут повлиять на исход. Невозможность исключения систематических различий между сравниваемыми группами является основной проблемой исследований, проводящихся без рандомизированного параллельного контроля (см. исследования с внешним контролем, раздел 4.2.3.5). Рандомизация также является основой надежных статистических выводов.

4.2.2. Ослепление

Группы пациентов должны быть сходными не только по исходным характеристикам, но и получать в течение исследования одинаковое лечение (за исключением исследуемого лекарственного препарата и контроля) и подвергаться одинаковому наблюдению. Клинические исследования зачастую проводятся с «двойным ослеплением» («двойной маскировкой»), иными словами, и субъекты и исследователи, а также персонал спонсора и (или) исследователя, вовлеченный в терапию или клиническую оценку субъектов, не знают о лечении, которое получает субъект. Ослепление направлено на минимизацию потенциальных систематических ошибок, возникающих вследствие различий в подходе, лечении или оценке пациентов или интерпретации результатов, которые могут возникнуть вследствие осведомленности субъекта или исследователя о получаемом лечении.

Например:

субъекты, получающие действующий лекарственный препарат, в силу ожидаемого благоприятного эффекта или более высокой вероятности продолжения исследования, обусловленного осведомленностью о получаемой терапии, могут чаще сообщать о благоприятных исходах;

наблюдатели могут реже выявлять и сообщать о результатах лечения в группе, которая не получает исследуемый препарат или быть более восприимчивыми к благоприятным исходам или нежелательным явлениям пациентов, получающих действующий лекарственный препарат;

знание о распределении групп может повлиять на стремление получить данные в рамках исследования и по его завершении;

знание о распределении групп может повлиять на решение о продолжении ранее назначенного лечения, назначении других лекарственных препаратов или иной дополнительной терапии;

знание о распределении групп может повлиять на решение о включении результатов того или иного пациента в анализ;

знание о распределении групп может повлиять на выбор статистических методов анализа.

Ослепление направлено на обеспечении непредвзятости при оценке субъектов и принятии решений вследствие знания о распределении групп.

4.2.3. Виды контроля

Контрольные группы в клинических исследованиях классифицируют на основании двух ключевых признаков: (1) виду применяемой терапии и (2) методу определения субъектов, попадающих в контрольную группу. Контрольная терапия делится на следующие четыре разновидности: (1) плацебо, (2) отсутствие лечения, (3) различные дозы или режимы дозирования исследуемого лекарственного препарата или (4) иная активная терапия. Основными методами определения субъектов, попадающих в контрольную группу, являются рандомизация и выбор популяции контроля, не участвующей в исследовании (внешний или исторический контроль). В настоящих методических рекомендациях контрольные группы делятся на пять видов. Первые четыре — параллельный контроль (исследуемая и контрольная группы выбираются из одной и той же популяции, их лечение осуществляется одновременно — параллельно) с, как правило, случайным распределением субъектов по группам; его классификация приведена выше. Внешний (исторический) контроль, независимо от терапии сравнения, как пятый вид рассматривается здесь же. В силу серьезной озабоченности в способности таких исследований обеспечивать сопоставимость исследуемой и контрольной групп, а также в способности минимизировать важные систематические ошибки, такой дизайн допустим только при необычных обстоятельствах.

В настоящее время все чаще проводятся исследования с использованием более чем одного вида контроля. Каждый вид контроля уместен при определенных обстоятельствах, ни один из них не является универсальным. Далее рассмотрены все пять видов контроля.

4.2.3.1. Параллельный контроль с плацебо

В плацебо-контролируемых исследованиях субъектов в случайном порядке распределяют по группам: одни получают исследуемый лекарственный препарат, другие — имеющую идентичный исследуемому лекарственному препарату вид, но не содержащую действующего начала пустышку. Сравнимые агенты титруют до достижения эффекта или переносимости или назначают в одной или нескольких дозах. Такого рода исследования почти всегда являются двойными слепыми. Из названия

контроля следует, что оно направлено на устранения эффекта плацебо (улучшения состояния субъектов, обусловленного мнением, что они принимают лекарственный препарат), но это не основное или единственно возможное положительное свойство. Плацебо-контролируемый дизайн путем ослепления и рандомизации, а также путем включения группы, получающей неэффективную терапию, позволяет контролировать все потенциальные воздействия на течение заболевания, за исключением обусловленных фармакологическими эффектами исследуемого лекарственного препарата. К таким влияниям относятся спонтанные изменения (естественное течение заболевания и регрессия к среднему), ожидания субъекта или исследователя, фактор участия в исследовании, использование другой терапии и субъективные аспекты диагностики и оценки. Плацебо-контролируемые исследования направлены на выявление различий между сравниваемыми методами лечения с целью изучения эффективности, но могут проводиться и для подтверждения отсутствия различий определенной величины при оценке безопасности. В этой связи важно понимать, способно ли исследование обнаруживать различия, если таковые имеются (см. раздел 4.4).

Использование плацебо контроля не означает, что контрольная группа вовсе не получает лечения. В большинстве плацебо-контролируемых исследованиях новый лекарственный препарат и плацебо дополняет традиционную стандартную терапию (так называемые включенные исследования, см. раздел 4.4.2.3).

4.2.3.2. Параллельный контроль с отсутствием лечения

В контролируемых исследованиях с отсутствием лечения субъектов в случайном порядке распределяют по группам: одни получают исследуемый лекарственный препарат, другие — не получают никакого лечения. Главным отличием таких исследований от плацебо-контролируемых является отсутствие ослепления субъектов и исследователей в отношении распределения групп. В силу преимуществ двойных слепых дизайнов, настоящий может быть необходимым и уместным, только если сложно или невозможно двойное ослепление (например, лекарственные препараты с легко обнаруживаемой токсичностью) и только в случае, когда есть твердая уверенность, что исследуемые конечные точки являются объективными, а факторы, перечисленные в разделе 4.2.2, не влияют на результаты исследования. Следует отметить, что несмотря на отсутствие двойного ослепления в исследовании, зачастую можно «ослепить» лиц, оценивающих конечные точки. Необходимо всегда учитывать этот ценный подход в исследованиях, в которых невозможно ослепление, однако он не решает другие проблемы, обусловленные осведомленностью о распределении групп (см. раздел 4.2.2).

4.2.3-3- Параллельный контроль доза-эффект

В рандомизированных с неизменной дозой исследованиях взаимосвязи доза-эффект субъектов рандомизируют в несколько групп с неизменными дозами. Субъекты могут изначально получать заданную дозу или дозу постепенно титруют до целевой. В любом случае, сравнение осуществляют между группами, получающими окончательно подобранные дозы. Исследования доза-эффект, как правило, двойные слепые. Они могут включать плацебо (нулевой контроль) и (или) активный контроль. В исследованиях с контролем концентраций группы сравнения титруют до нескольких заданных диапазонов концентраций, этот вид исследований концептуально не отличается от исследований доза-эффект с неизменной дозой. В режим-контролируемых исследованиях субъектов рандомизируют по двум или более режимам дозирования исследуемого лекарственного препарата (например, прием 1 или 2 раза в сутки, прием в течение трех или семи дней).

4.2.3.4. Активный (положительный) параллельный контроль

В исследованиях с активным (положительным) контролем субъектов в случайном порядке распределяют в группу исследуемого лекарственного препарата или группу активного контроля. Такие исследования, как правило, двойные слепые, но это условие не всегда выполнимо: например, в силу различий в режиме дозирования, пути введения (см. раздел 4.2.3.2) и токсичности во многие онкологические исследования трудно внедрить ослепление. Исследования с активным контролем, направленные на подтверждение эффективности, могут преследовать две отдельные цели: (1) подтверждение сопоставимой эффективности исследуемого лекарственного препарата и активного контроля и (2) подтверждение превосходства исследуемого лекарственного препарата над активным контролем. Их также проводят для сравнения эффективности и (или) безопасности двух методов лечения (см. раздел 4.3). Независимо от того, является ли целью исследования подтверждение эффективности нового лекарственного препарата или сравнение двух методов лечения, вопрос о способности такого исследования различать эффективный лекарственный препарат от менее эффективного или неэффективного является ключевым (см. раздел 4.4).

4.2.3.5. Внешний контроль (включая исторический)

Во внешне контролируемых исследованиях сравниваются субъекты из группы, получающей исследуемый лекарственный препарат, с группой пациентов, являющейся внешней по отношению к исследованию, в отличие от внутренней группы контроля, состоящей из пациентов той же популяции, но получающих другое лечение. Внешним контролем может служить группа пациентов, получавших лечение ранее (исторический контроль) или группа, получавшая лечение в то же самое время, но в других условиях. Внешний контроль может быть заданным (определенная группа пациентов) или неопределенным (группа сравнения подбирается на основании общемедицинских знаний об исходе). Использование второго подхода особенно опасно (такие исследования в целом считаются неконтролируемыми), так как общее впечатление зачастую оказывается неточным. Так называемые исследования с контролем по исходным данным, в которых состояние субъектов, получающих лекарственный препарат, сравнивается с состоянием, наблюдавшимся до начала его применения (например, артериальное давление, размер опухоли), считаются неконтролируемыми или контролируемыми внешне (см. раздел 4.4.2.18).

4.2.3.6. Множественный контроль

Как будет описано ниже (см. раздел 4.4.1), зачастую возможно и полезно использовать более одной разновидности контроля одновременно, например, активного контроля и плацебо. Аналогично, допускается применять несколько доз исследуемого лекарственного препарата с несколькими дозами активного контроля с возможным включением плацебо. Такой дизайн удобен для сравнений лекарственных препаратов, когда их относительная активность по отношению друг к другу до конца не изучена, или если целью исследования является установление такого отношения.

4.3. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СВЯЗАННЫЕ С НИМ ВОПРОСЫ

Следует различать два предназначения клинических исследований: (1) установление эффективности и (или) безопасности лекарственного препарата и (2) установление относительной (сравнительной) эффективности, безопасности, отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения и полезности двух лекарственных препаратов.

4.3.1. Доказательства эффективности

В исследованиях с использованием любого вида контроля можно доказать эффективность исследуемого лекарственного препарата путем подтверждения его превосходства над контролем (плацебо, отсутствием лечения, более низкими дозами исследуемого лекарственного препарата, активным контролем). В дополнение к этому, в некоторых случаях в исследованиях с активным контролем можно доказать эффективность путем подтверждения, что новый лекарственный препарат сопоставим по эффективности с лекарственным препаратом с ранее доказанной эффективностью. Такая сопоставимость подтверждает эффективность исследуемого лекарственного препарата, только если активный контроль эффективен в условиях исследования, иначе можно подтвердить сопоставимость двух неэффективных сравниваемых лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).

Клинические исследования, направленные на доказательство эффективности нового лекарственного препарата путем подтверждения его сопоставимости по эффективности со стандартом, называются исследованиями эквивалентности. Большинство из них в действительности являются исследованиями не меньшей эффективности, так как в них обосновывается не меньшая по сравнению с контролем эффективность нового лекарственного препарата по заранее установленную величину, называемую границей.

4.3.2. Сравнительная эффективность и безопасность

В некоторых случаях целью исследования является сравнение одного лекарственного препарата с другим, а не «простое» подтверждение эффективности исследуемого лекарственного препарата *per se*. В зависимости от области клинического применения такие исследования следует рассматривать как представляющие важную информацию об относительной оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения сравниваемых лекарственных препаратов. Активный контроль должен быть зарегистрирован в стране, на территории и которой будут рассматриваться результаты исследования. Подтверждение превосходства над активным контролем не требуется, и, в зависимости от обстоятельств, бывает достаточно доказать не меньшую эффективность (безопасность). Например, менее эффективное лечение может быть более безопасным и в силу этого приемлемым.

Несмотря на то, что основной целью таких исследований является сравнение лекарственных препаратов, а не подтверждение их эффективности, необходимо принимать меры предосторожности, описанные в отношении проведения и интерпретации исследований не меньшей эффективности (см. раздел 1.7). В частности, необходимо установить способность сравнительного исследования обнаруживать различия между лекарственными препаратами, если таковые имеются, так как в отсутствие такой способности полученные результаты будут ненадежными.

4.3.3. Объективность сравнений

Для обеспечения информативности сравнительных исследований в части оценки безопасности и (или) эффективности они должны быть объективными: условия исследования не должны ненадлежащим образом благоприятствовать одному из сравниваемых лекарственных препаратов. На практике, исследования эквивалентности и не меньшей эффективности с использованием активного контроля, проводимые для подтверждения эффективности, почти всегда должны обеспечивать объективное сравнение эффективности с контролем, так как любые сомнения в способности активного контроля в рамках исследования проявлять свои типичные свойства будут вызывать сомнения в аналитической чувствительности исследования (см. раздел 4.4).

4.3.3.1. Доза

При сравнении исследуемого лекарственного препарата с активным контролем важно выбрать правильную дозу и режим дозирования того и другого. При анализе результатов сравнения двух лекарственных препаратов важно рассмотреть, не применялся ли лекарственный препарат с кажущейся недостаточной эффективностью в слишком низких дозах, а лекарственный препарат с кажущейся высокой токсичностью - в слишком высоких. В некоторых случаях для убедительного подтверждения превосходства по эффективности или безопасности необходимо провести исследование с несколькими дозами активного контроля и, возможно, несколькими дозами исследуемого лекарственного препарата.

4.3.3.2. Популяция пациентов

Выбор субъектов в исследование с активным контролем может повлиять на ИСХОДЫ, поэтому при оценке результатов исследования необходимо тщательно изучить популяцию пациентов. Например, если большинство субъектов по результатам ранее проведенных исследований не ответило на терапию активным контролем, возникнет систематическая ошибка, благоприятствующая исследуемому лекарственному препарату. Результаты такого исследования нельзя экстраполировать на пациентов, ранее не получавших лечение. Тем не менее, подтверждение превосходства нового лекарственного препарата будет служить доказательством его эффективности у исследованной популяции пациентов. По сути, исследование нового лекарственного препарата у пациентов, не ответивших на другой метод терапии, в котором последних рандомизируют в группу исследуемого препарата и группу терапии, которая ранее оказалась неэффективной (если такое исследование не представляет угрозу безопасности), может доказать ценность нового лекарственного препарата у таких пациентов, что является клинически важной находкой.

Аналогично этому в некоторых случаях удастся выявить подгруппу пациентов с более или менее благоприятным или неблагоприятным ответом на определенный лекарственный препарат. Например, негроиды, как правило плохо отвечают на гипотензивный эффект (3-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, поэтому сравнение нового гипотензивного лекарственного средства с представителями обозначенных выше подгрупп у данной категории пациентов будет благоприятствовать превосходству нового лекарственного препарата над ними. Однако общий вывод о превосходстве нового лекарственного препарата в целом в данном случае будет неверным. Тем не менее, исследование в подгруппе с пониманием его недостатков и ограничений в отношении выводов может оказаться информативным.

4.3.3.3. Выбор и сроки конечных точек

Применение двух лекарственных препаратов при одном и том же заболевании или состоянии может различным образом влиять на исследуемые исходы, особенно если они принадлежат различным фармакотерапевтическим группам или обладают различным механизмом действия. Поэтому при их сравнении в рамках клинического исследования выбор конечных точек и сроки их измерения могут благоприятствовать одному из сравниваемых лекарственных препаратов. Например, применение тромболитиков при остром инфаркте миокарда может снижать летальность, но повышать риск геморрагического инсульта. Если сравниваются новый фармакологически более активный тромболитик с хорошо известным, первый может казаться более предпочтительным с точки зрения летальности, но менее предпочтительным, если в качестве конечной точки выбраны и летальность, и частота возникновения инвалидизирующего инсульта. Аналогично при сравнении двух анальгетиков для купирования зубной боли придание большей значимости боли в раннем периоде будет бла-

гопрепятствовать анальгетику с быстрым началом действия, а придание большего веса отсутствию боли на поздних сроках — анальгетику с большой продолжительностью действия.

4.4. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Аналитическая чувствительность — это свойство клинического исследования отличать эффективный лекарственный препарат от менее эффективного или не эффективного. Аналитическая чувствительность является важной характеристикой для любого исследования, но играет различную роль в исследованиях, направленных на выявление различий между сравниваемыми лекарственными препаратами (исследования превосходства), и исследованиях, направленных на подтверждение не меньшей эффективности. Если исследование, направленное на доказательство эффективности путем подтверждения превосходства исследуемого лекарственного препарата над контролем, имеет низкую аналитическую чувствительность, оно не сможет продемонстрировать превосходство исследуемого лекарственного препарата, то есть не подтвердит его эффективность. С другой стороны, если исследование, направленное на доказательство эффективности путем подтверждения не меньшей эффективности исследуемого препарата по сравнению с активным контролем, имеет низкую аналитическую чувствительность, то будет показано, что неэффективное лечение не уступает активному контролю и будет сделан ошибочный вывод об эффективности исследуемого лекарственного препарата.

Если по результатам исследования показана различная эффективность двух лекарственных препаратов (один по эффективности превосходит другой), такая находка сама по себе подтверждает, что исследование обладает аналитической чувствительностью. С другой стороны, успешное исследование не меньшей эффективности (один лекарственный препарат по эффективности не уступает другому) или псевдавшееся исследование превосходства не является прямым свидетельством наличия у исследования аналитической чувствительности.

4.4.1. Аналитическая чувствительность в исследованиях не меньшей эффективности и эквивалентности

Наличие в исследованиях не меньшей эффективности и эквивалентности аналитической чувствительностью может быть установлено двумя путями.

Во-первых, ретроспективным подтверждением наличия чувствительности к эффектам лекарственного препарата: аналогично спланированные исследования, проведенные ранее, регулярно позволяли отличить эффективный лекарственный препарат от менее эффективного или неэффективного.

Во-вторых, надлежащим проведением исследования: проведение исследования не нарушало его способность отличать эффективный лекарственный препарат от менее эффективного или неэффективного.

Ретроспективное подтверждение наличия чувствительности к эффектам лекарственного препарата можно и необходимо оценить до начала исследования не меньшей эффективности. В частности, необходимо в исследуемой клинической области найти надлежащим образом спланированные и проведенные исследования, в которых использовался определенный активный лекарственный препарат или другие лекарственные препараты с подобными свойствами, и было достоверно показано наличие у них эффекта. В идеале это подтверждается результатами исследования, в которых планируемый к использованию в качестве активного контроля лекарственный препарат достоверно показал свое превосходство над плацебо. Такого рода находки являются ретроспективным подтверждением наличия чувствительности к эффектам лекарственного препарата у аналогичным образом спланированных исследований с активным контролем (см. раздел 4.4.1.1).

Полностью оценить, проведено ли исследование надлежащим образом, можно только по завершении исследования не меньшей эффективности с активным контролем. В исследованиях не меньшей эффективности не только дизайн должен совпадать

С ТИКОВЫМ ранее проведенных исследований, использованных для ретроспективного подтверждения чувствительности к эффектам лекарственного препарата (например, критерии включения, разрешенная сопутствующая терапия), но также необходимо оценить и саму исследуемую популяцию, участвовавшую в исследовании, сопутствующую терапию, которая в нем использовалась, и т.п., чтобы убедиться, что проведение исследования действительно не отличалось от предыдущих. Качество исследования должно быть достаточно высоким (включая высокую приверженность и низкое выбывание субъектов). Наряду с ретроспективным подтверждением чувствительности к эффектам лекарственного препарата надлежащее проведение исследования (раздел 4.4.1.2) обеспечивает надежную аналитическую чувствительность нового исследования с активным контролем.

Таким образом, планирование и проведение исследования не меньшей эффективности включает следующие четыре ключевых элемента.

1. Установление, что имеется ретроспективное подтверждение чувствительности к эффектам лекарственного препарата. Без него подтверждение эффективности путем доказательства не меньшей эффективности невозможно и не должно предприниматься.

2. Планирование исследования. Важные стороны дизайна исследования, как то исследуемая популяция, сопутствующая терапия, конечные точки, подготовительный период должны максимально соответствовать дизайну исследований, использованных для установления, что имеется ретроспективное подтверждение чувствительности к эффектам лекарственного препарата.

3. Установление границ. Принимая во внимание ретроспективные данные и имеющие отношение к проблеме клинические и статистические факторы, необходимо установить приемлемые границы не меньшей эффективности.

4. Проведение исследования. Проведение исследование должно как можно меньше отличаться от ранее проведенных и иметь высокое качество.

4.4.1.1. Ретроспективное подтверждение чувствительности к эффектам лекарственного препарата и выбор границ не меньшей эффективности

Как указывалось ранее, большинство исследований эквивалентности с активным контролем — есть исследования не меньшей эффективности, направленные на установление эффективности нового лекарственного препарата. Анализ результатов исследований не меньшей эффективности представлен в главе 6 настоящего издания «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях» и в главе 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований». Схематически в таких исследованиях сравниваются исследуемый лекарственный препарат и активный контроль. До начала исследования выбирается граница эквивалентности или не меньшей эффективности, иногда называемая дельта (A). Эта граница представляет собой степень меньшей эффективности исследуемого лекарственного препарата по сравнению с контролем, которую в исследовании необходимо статистически исключить. Если доверительный интервал для разницы между исследуемым лекарственным препаратом и контролем не включает степень меньшей эффективности исследуемого лекарственного препарата, по величине равную или превышающую границу, исследуемый лекарственный препарат можно признать не менее эффективным; если доверительный интервал включает разницу, по величине соответствующую границе, исследуемый лекарственный препарат не считается не менее эффективным.

Выбираемая граница в исследовании не меньшей эффективности не может превышать минимальную величину эффекта активного контроля, которая, как ожидается, достоверно наблюдалась бы, если в исследование было включено плацебо. Если разница между активным контролем и новым лекарственным препаратом благоприятствует контролю по степени равной или превышающей границу, то новый лекарственный препарат может вовсе не обладать никакими эффектами. Установление минимальной величины эффекта активного контроля, которая, как ожидается, достоверно наблюдалась бы возможно только при наличии ретроспективного подтверждения чувствительности к эффектам лекарственного препарата. Установление границы, на самом деле, и основано на таком подтверждении. Границу, как правило, устанавливают, основываясь на результатах ранее проведенных плацебо-контролируемых исследований с качественным дизайном в условиях, напоминающих условия планируемого исследования, но эти сведения также допускается черпать из исследований доза-эффект и исследований превосходства с активным контролем. Независимо от использованного контроля в предыдущих исследованиях, искомым значением при определении границы является степень превосходства лекарственного препарата над его контролем, а не неконтролируемые способы измерения, как то изменение по отношению к исходным значениям. Следует отметить, что в настоящих методических рекомендациях не представлены способы расчета границы, а в научной литературе таких сведений недостаточно.

Определение границы в исследовании не меньшей эффективности основано как на статистических соображениях, так и клинической оценке; оно должно отражать неопределенность аргументов, на которых основывается выбор, и быть приемлемо консервативным. Если все сделано правильно, установление, что доверительный интервал для разницы между новым лекарственным препаратом и активным контролем не включает правильно выбранную границу, является подтверждением, что эффект исследуемого лекарственного препарата больше нуля. На практике выбранная граница не меньшей эффективности, как правило, меньше предполагаемой минимальной величины эффекта активного контроля, так как исследователей больше интересует наличие клинически приемлемой величины эффекта (или доли от величины эффекта контроля). Например, в исследовании летальности, направленном на подтверждение не меньшей эффективности, в целом, считается неприемлемым доказательство, что эффект исследуемого препарата больше нуля; целью исследования, как правило, является подтверждение, что исследуемый препарат обладает значительной долей эффективности активного контроля в отношении смертности. Это также было бы справедливо для исследования, основной целью которого является изучение сравнительной эффективности исследуемого лекарственного препарата и активного контроля (см. раздел 4.3.2), когда целью поисков является подтверждение сопоставимости сравниваемых препаратов, а не доказательство наличия у нового лекарственного препарата какой-либо активности.

Тот факт, что выбор границы, подлежащей исключению, основан на ретроспективных данных, сближает исследование не меньшей эффективности с исследованиями с историческим (внешним) контролем. Дизайн исследования не меньшей эффективности считается надлежащим и достоверным только в том случае, если ретроспективная оценка величины эффекта лекарственного препарата хорошо подтверждается ссылками на результаты предыдущих исследований лекарственного препарата, выбранного в качестве контроля. Из результатов этих исследований должен вытекать вывод, что в исследованиях с достаточной мощностью и дизайном, подобным дизайну рассматриваемого исследования, активный контроль всегда можно отличить от плацебо, и что на основании этих результатов можно установить минимальную величину эффекта активного контроля, которая, как ожидается, достоверно наблюдалась бы. Если по результатам плацебо-контролируемых исследований с дизайном,

подобным дизайну рассматриваемого исследования, различия между предлагаемым активным контролем и плацебо нередко не выявляются, и это невозможно объяснить особыми характеристиками таких исследований, интерпретации подлежат только исследования, в которых было показано превосходство исследуемого лекарственного препарата.

Установление наличия ретроспективных подтверждений чувствительности к эффектам лекарственного препарата в каждом конкретном случае носит в некоторой степени субъективный характер. В некоторых случаях чувствительность к эффектам лекарственного препарата явствует из стойких однородных результатов предыдущих плацебо-контролируемых исследований или в силу больших различий между исходами заболевания, подвергнутого и не подвергнутого лечению. Например, в течение краткосрочных исследований частота излечения от большинства инфекционных заболеваний вследствие применения эффективной терапии значительно превышает частоту самопроизвольного выздоровления. Однако имеется много состояний, при которых в хорошо контролируемых исследованиях не удается систематически подтвердить превосходство лекарственного препарата, считающегося эффективным, над плацебо. Поэтому в таких случаях невозможно достоверно определить минимальный эффект лекарственного препарата, который должен проявиться в условиях определенного исследования. Эти ситуации обычно возникают при состояниях, при которых отмечаются значительное улучшение и вариация в группах плацебо или когда эффекты лечения небольшие или изменчивы, как то депрессия, тревога, деменция, стенокардия, симптоматическая хроническая сердечная недостаточность, сезонные аллергии и симптоматическая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

При всех этих состояниях без сомнения стандартные методы терапии являются эффективными, так как имеется множество хорошо контролируемых исследований, подтверждающих эффективность всех применяемых при этих состояниях лекарственных препаратов. Однако, основываясь на имеющемся опыте, сложно описать условия исследования, при которых лекарственный препарат мог бы проявить хотя бы минимальный эффект (т.е. условия, при которых отмечается ретроспективное подтверждение чувствительности к эффектам лекарственного препарата) и которые в связи с этим можно было бы использовать для определения правильной границы. В некоторых случаях опыт, на котором основано определение ретроспективного подтверждения чувствительности к эффектам лекарственного препарата, является сомнительным, например, если стандарты диагностики и лечения с течением времени значительно изменились (в качестве примера см. раздел 4.4.2.9). Если в исследовании с определенной границей не меньшей эффективности использование активного контроля и дизайна не меньшей эффективности не может быть достаточно обосновано путем ретроспективного подтверждения чувствительности к эффектам лекарственного препарата, подтверждение такой не меньшей эффективности не считается достаточным.

Как указывалось, установление ретроспективного подтверждения чувствительности к эффектам лекарственного препарата применимо только в отношении исследований с определенным дизайном. Ключевые элементы дизайна планируемого исследования не меньшей эффективности, чувствительность к эффектам лекарственного препарата которого подобна предыдущим, не должны отличаться от таковых у ранее проведенных исследований. К некоторым из таких элементов дизайна относятся: критерии включения (тяжесть заболевания, сопутствующая патология, методы диагностики), доза и режим дозирования активного контроля, разрешенная сопутствующая терапия, конечные точки и сроки их оценки, а также использование отмывочного периода для исключения некоторых пациентов. Если различия по дизайну исследования неизбежны или они желательны (например, в силу технологического или медицинского прогресса), необходимо рассмотреть все вытекающие из

этого последствия возникающих различий при определении неизменности ретроспективного подтверждения чувствительности к эффектам лекарственного препарата и выбора границы.

4.4.1.2. Надлежащее проведение исследования

Даже при наличии ретроспективного подтверждения чувствительности к эффектам лекарственного препарата и сопоставимости дизайна нового исследования с ранее проведенными аналитическая чувствительность может быть снижена характером проведения исследования. Для обеспечения надлежащей аналитической чувствительности исследования оно должно проводиться на высоком уровне, а критерии включения пациентов, применяемое лечение (за исключением исследуемого лекарственного препарата) и его анализ необходимо осуществлять сходным с исследованиями, на основании которых было определено ретроспективное подтверждение чувствительности к эффектам лекарственного препарата, образом.

Существует множество условий проведения исследования, которые способны снизить наблюдаемые различия между эффективным лекарственным препаратом и менее эффективным или неэффективным и которым могут уменьшить аналитическую чувствительность исследования, как то:

- низкая приверженность к терапии;
- недостаточная реакция пациентов на эффекты лекарственного препарата;
- применение лекарственных препаратов или других методов лечения, не отраженных в протоколе, которые препятствуют действию исследуемого лекарственного препарата или снижают степень потенциального ответа на его применение;
- пациенты склонны к самопроизвольному выздоровлению, не оставляя возможности лекарственному препарату проявить свои терапевтические свойства;
- неудовлетворительное использование диагностических критериев (включение пациентов, у которых отсутствует искомое заболевание);
- предвзятая оценка конечных точек, основанная на убеждении, что все пациенты принимают потенциально эффективный лекарственный препарат, например, тенденция интерпретировать результаты измерения артериального давления в качестве нормальных, что потенциально снижает различия между исследуемым лекарственным препаратом и контролем.

Клинические исследователи и спонсоры исследования склонны проводить высококачественные исследования, наличие руководства по Надлежащей клинической практике (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика») будет этому способствовать. Тем не менее, следует учитывать, что в исследованиях, направленных на выявление различий между лекарственными препаратами, существуют веские доводы использовать качественный дизайн и минимизировать исследовательские ошибки, так как многие недостатки исследования увеличивают вероятность не найти различий между лекарственными препаратами там, где они имеются. При проведении плацебо-контролируемых исследований, для обеспечения возможности нахождения различий между эффективным лекарственным препаратом и плацебо, прилагается множество усилий с целью повышения приверженности и увеличения вероятности того, что пациенты будут реагировать на эффекты лекарственного препарата. Тем не менее, во многих случаях, несмотря на веские причины и значительные усилия для обеспечения высокого уровня исследования и аналитической чувствительности, клинические исследования зачастую не способны достоверно найти различия между эффективным лекарственным препаратом и плацебо.

С другой стороны, в исследованиях, направленных на подтверждение отсутствия различий определенной величины (не меньшей эффективности) между двумя ле-

карственными препаратами, возникает еще меньше причин прилагать большинство из таких усилий, чтобы обеспечить качество исследования, которое помогало бы выявлять возможные различия, то есть обеспечивало бы аналитическую чувствительность. Виды ошибок исследования, снижающих наблюдаемые различия между сравниваемыми лекарственными препаратами (например, низкая приверженность, высокая реакция на плацебо, определенные виды сопутствующей терапии, неправильная группировка исходов), являются предметом особого беспокойства в отношении поддержания аналитической чувствительности. В то же время при наличии твердой уверенности, что новый лекарственный препарат превосходит контроль, возникают веские причины проводить высококачественные исследования, чтобы с большой долей вероятности исключить границу не меньшей эффективности. Следует также отметить, что некоторые виды ошибок исследования могут увеличивать вариацию, которая путем расширения доверительного интервала может снизить вероятность подтверждения не меньшей эффективности, в результате чего различия между исследуемым лекарственным препаратом и контролем, превышающие границу, не будут исключены. В этой связи при проведении исследований не меньшей эффективности появятся веские основания уменьшить такие источники вариации, как некачественное осуществление измерений.

Как указывалось ранее, для определения, что исследование не меньшей эффективности проведено надлежащим образом, необходимо убедиться, что условия, которые могли затруднить выявление различий между сравниваемыми лекарственными препаратами, и условия, которые могли послужить причиной различий между рассматриваемым исследованием и исследованиями, на основании которых была выбрана граница не меньшей эффективности, не возникали. В частности, необходимо установить, могли ли отмечаемые различия между исследуемыми пациентами, сопутствующей терапией, приверженностью к лечению и степенью и причинами выхода из исследования негативным образом сказаться на аналитической чувствительности. Даже если кажется, что дизайн и проведения исследования достаточно похожи на исследования, на основании которых была выбрана граница не меньшей эффективности, исходы, наблюдаемые после применения активного контроля, являющиеся явно нетипичными (например, необычно высокая или низкая эффективность в исследовании антибиотика), могут свидетельствовать о наличии важных различий.

4.4.2. Чувствительность в исследованиях, направленных на подтверждение превосходства

Проблема аналитической чувствительности, особенно важная для исследований не меньшей эффективности, актуальна для любого исследования, неспособного выявить различия между сравниваемыми лекарственными препаратами, включая плацебо-контролируемые исследования и исследования доза-эффект. Например, если в исследовании не удалось продемонстрировать превосходства над плацебо, это значит, что либо лечение оказалось неэффективным, либо исследование с таким дизайном и таким способом проведения не способно выявить различия между эффективным лекарственным препаратом и плацебо.

Полезным подходом для оценки аналитической чувствительности исследований с активным контролем и плацебо-контролируемых исследований является трехстороннее исследование, включающее как плацебо, так и активный контроль — такой дизайн имеет ряд преимуществ. В этом исследовании можно установить величину эффекта (исследуемого лекарственного препарата по сравнению с плацебо) и сравнить исследуемый лекарственный препарат с активным контролем в условиях, когда аналитическая чувствительность определена путем сравнения активного контроля с плацебо (см. раздел 4.4.2.2). Далее будут рассмотрены различные виды контроля.

4.4.2.1. Плацебо контроль

Описание (см. раздел 4.2.3.1)

В плацебо-контролируемых исследованиях субъектов распределяют почти всегда путем рандомизации либо в группу исследуемого лекарственного препарата, либо в группу плацебо. Плацебо представляет собой «пустышку», которая по физическим свойствам: цвету, массе, вкусу и запаху, должна быть как можно больше похожа на исследуемый препарат, но при этом не содержит его. В некоторых исследованиях изучается несколько доз исследуемого лекарственного препарата или в них имеется и плацебо, и активный контроль. В таких случаях иногда проще использовать несколько плацебо («двойная пустышка»), чем пытаться обеспечить одинаковые характеристики для всех используемых в исследовании агентов. Использование плацебо усиливается техникой двойного ослепления (двойной маскировки), которые, как правило, всегда сопровождают друг друга. Различия в исходах между группами активного лекарственного препарата и плацебо являются мерой терапевтического эффекта, возникающего в условиях исследования. В рамках представленного общего описания выделяют большое множество успешно используемых дизайнов: параллельный или перекрестный (см. главу 5 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований»), с одной дозой или титрацией активного лекарственного препарата, несколькими дозами. Ниже будет дано описание нескольким заслуживающим особое внимание дизайнам. Следует отметить, что не все исследования, включающие плацебо, являются плацебо-контролируемыми. Например, в исследовании с активным контролем с целью повышения качества ослепления может использоваться плацебо каждого из сравниваемых лекарственных препаратов («двойная пустышка»), его следует рассматривать как исследование с активным контролем, а не плацебо-контролируемое. В плацебо-контролируемом исследовании сравниваются эффекты лечения плацебо и лечения исследуемым лекарственным препаратом.

Следует также отметить, что не все плацебо полностью инертны. Например, некоторые мазевые (кремовые и др.) основы, используемые в исследовании лекарственных препаратов для наружного применения, могут обладать полезными свойствами. Однако они не снижают способности дизайна измерять терапевтический эффект исследуемого лекарственного препарата. Возникают определенные затруднения, если мазевая основа обладает неблагоприятными эффектами. В таких случаях с помощью группы «без лечения» необходимо измерить совокупное влияние исследуемого агента и мазевой основы.

Минимизация систематических ошибок

Плацебо-контролируемые исследования, в которых используются рандомизация и ослепление, как правило, минимизируют систематические ошибки субъекта и исследователя. Однако такие исследования остаются уязвимыми к снятию ослепления вследствие распознавания фармакологических эффектов одного из сравниваемых агентов, и в этих случаях во избежание систематической ошибки можно использовать ослепленную оценку исходов. Описанный подход особенно значим в перекрестных исследованиях.

Этические аспекты

При исследовании нового лекарственного препарата при состоянии, в отношении которого нет известных эффективных методов лечения, этических затруднений, обусловленных сравнением нового лекарственного препарата с плацебо, как правило, не возникает. Однако вопрос этичности, приемлемости и допустимости использования плацебо возникает в случае, если для планируемого к изучению в исследовании

состояния разработаны эффективные методы лечения. В случаях, когда имеющиеся методы лечения позволяют избежать у исследуемой популяции серьезного вреда, как то смерть или необратимые осложнения, использование плацебо-контроля, в целом, считается недопустимым. Тем не менее, существуют редкие исключения, например, если стандартная терапия может обладать такой тяжелой токсичностью, что большинство пациентов от нее отказываются.

В других ситуациях, когда нет угрозы серьезных осложнений, в целом, этически приемлемым считается предложить пациентам принять участие в плацебо-контролируемом исследовании, даже если по его результатам у них может возникнуть дискомфорт (принимая во внимание, что такое предложение не было принудительным, а пациенты были полностью осведомлены об имеющихся методах лечения и последствиях отсрочки терапии). Несмотря на этическую приемлемость, такие исследования могут обладать существенными практическими недостатками. Например, отсроченное купирование боли или других симптомов может быть неприемлемым для пациентов или врачей, поэтому они могут отказаться от участия в исследовании, в котором такое требование является одним из условий его проведения. Приемлемость некоторого плацебо-контролируемого исследования нового лекарственного препарата для субъектов и исследователей при наличии эффективных методов лечения **является** компетенцией исследователя, пациента, Экспертного совета организации/ Независимого этического комитета; она может отличаться от страны к стране. Как будет показано ниже, такая приемлемость может зависеть от особых элементов дизайна исследования и популяции пациентов (см. раздел 4.4.2.1).

Этичность некоторого плацебо-контролируемого исследования может зависеть от ожидаемых клинических результатов и определенных обстоятельств исследования. Например, краткосрочное плацебо-контролируемое исследование нового гипотензивного средства у пациентов с легкой эссенциальной артериальной гипертензией в отсутствие поражения органов-мишеней в целом может считаться приемлемым, тогда как более длительное исследование или исследование у пациентов, находящихся в более тяжелом состоянии, таковым считаться не будет.

Следует особо подчеркнуть, что использование плацебо или контроля с отсутствием лечения не означает, что пациент лишится терапевтического сопровождения. Например, в одобренных к проведению онкологических исследованиях без активного лекарственного препарата как пациентам из группы плацебо (группы без лечения), так и пациентам из группы исследуемого лекарственного препарата будет оказываться паллиативная помощь, как то анальгетики и соответствующий уход. Многие плацебо-контролируемые исследования проводятся как включенные, когда все пациенты получают определенную стандартную терапию или терапию, выбранную врачом или исследовательским центром (см. раздел 4.4.2.1).

Польза плацебо-контролируемых исследований и надежность выводов в определенных ситуациях

Использование плацебо-контролируемых исследований для подтверждения эффективности лекарственного препарата является способом, не нуждающимся во внешних (полученных вне исследования) допущениях и предположениях. Большинство упущений при планировании или проведении исследования повышает вероятность не найти различий между сравниваемыми лекарственными препаратами (и таким образом не подтвердить эффективность), а плацебо-контролируемые исследования имеют встроенную мотивацию для высокого уровня их проведения. Даже если основной целью исследования является сравнение двух активных лекарственных препаратов или оценка доза-эффект, добавление плацебо становится внутренним стандартом, способствующим получению выводов, которые можно получить, проводя другие сравнения.

Плацебо-контролируемые исследования также обеспечивают наилучшую возможность распознать нежелательные явления, опосредованные лекарственным препаратом, от опосредованных самим заболеванием или сопутствующими состояниями. Следует, однако, отметить, что при использовании их для подтверждения сопоставимости двух методов лечения, например, доказательства, что лекарственный препарат не обладает определенными нежелательными явлениями путем сравнения одинаковой частоты возникновения явлений в группах исследуемого лекарственного препарата и плацебо, в отношении плацебо-контролируемых исследований возникают те же проблемы аналитической чувствительности, что в отношении любого исследования эквивалентности и не меньшей эффективности (см. раздел 4.4.1). Для интерпретации результатов необходимо знать, что если исследуемый лекарственный препарат вызвал нежелательное явление, то оно должно было проявиться. Обычно такое исследование включает терапию активным контролем, который не вызывает рассматриваемое нежелательное явление, но в некоторых случаях можно заключить, что исследование обладает аналитической чувствительностью по отношению к этому эффекту путем установления для конкретного дизайна исследования «ретроспективной чувствительности к нежелательным явлениям лекарственного препарата».

4.4.2. Модификации дизайна плацебо контроля и комбинирование с другими видами контроля для решения этических и практических вопросов и разногласий по выводам

Зачастую для снятия этических и практических ограничений, присущих плацебо-контролируемым исследованиям, можно использовать модифицированные дизайны, которые сохраняют преимущества таких исследований в построении выводов. К тому же, можно достичь большей информативности плацебо-контролируемых исследований включением дополнительных групп сравнения, как то несколько доз исследуемого лекарственного препарата или активный контроль.

Трехсторонние исследования, ?плацебо и активный контроль

Как указано в разделе 4.4.1, трехсторонние исследования, включающие активный контроль и плацебо, позволяют определить, является ли отсутствие различий между плацебо и исследуемым лекарственным препаратом свидетельством неэффективности последнего или неспособностью исследования выявлять действующее вещество. Сравнение плацебо и стандартного лекарственного препарата в таких исследованиях обеспечивает внутреннее подтверждение наличия аналитической чувствительности. С целью повышения точности сравнений активных лекарственных препаратов, при такой необходимости, группы, которым они назначаются, можно увеличить по сравнению с группой плацебо. Такой дизайн позволяет повысить приемлемость исследования для пациентов и исследователей, так как шанс случайного попадания в группу плацебо снижается.

Дополнительные дозы

Рандомизация в группы с различными дозами исследуемого лекарственного препарата в дополнение к плацебо позволяет оценить отношение доза-эффект, что особенно полезно для обеспечения объективности результатов сравнений в таких исследованиях (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов (в разработке)).

Факторные дизайны

Факторные дизайны используют для изучения эффективности различных доз исследуемого лекарственного препарата как в монотерапии, так и в комбинации с

различными дозами другого лекарственного препарата, с которым предполагается одновременное применение. Одно такое исследование позволяет определить применимость различных комбинаций. Их обычно проводят при разработке новых гипотензивных лекарственных препаратов, но они показаны в любых ситуациях, в которых предполагается комбинированная терапия. Например, в одном из таких исследований был показан независимый аддитивный эффект ацетилсалициловой кислоты и стрептокиназы в снижении летальности после инфаркта миокарда.

4.4.2.3. Плацебо-контролируемое включенное исследование, заместительная терапия

Включенное исследование — это такое исследование нового лекарственного препарата, в котором пациентам, получающим стандартную терапию, добавляют плацебо-контроль. Подобные исследования особенно полезны, когда имеется доступная терапия для предотвращения летальных исходов или необратимых осложнений или когда исследования не меньшей эффективности со стандартной терапией в качестве активного контроля невозможны или их результаты трудно поддаются интерпретации (см. раздел 4.4). Они типичны при разработке противоопухолевых, противосудорожных средств и средств для лечения сердечной недостаточности. Такой дизайн уместен только в случае, если стандартная терапия не является в полной мере эффективной (именно так часто и бывает), но он также имеет преимущества и при представлении доказательств улучшения клинических исходов (а не только «простом» подтверждении не меньшей эффективности). Эффективность в таких исследованиях, разумеется, подтверждается только для комбинированной терапии, а доза для монотерапии исследуемым лекарственным препаратом может отличаться от установленной при его применении в комбинации. В целом, успех указанного подхода возможен лишь в случаях, когда исследуемый лекарственный препарат и стандартная терапия обладают разными механизмами действия, тем не менее, есть и исключения. Например, комбинированная терапия лиц со СПИД фармакологически близкими препаратами может оказаться полезной в силу более позднего развития устойчивости.

Разновидностью такого дизайна, которые иногда дают полезную информацию о монотерапии и особенно уместны в условиях лечения хронического заболевания, является исследование с замещением, в котором пациентам, получающим стандартную терапию в эффективных дозах, случайным образом назначают исследуемый лекарственный препарат или плацебо, а стандартную терапию постепенно отменяют. Затем, руководствуясь заранее установленными критериями, наблюдают за способностью исследуемого лекарственного препарата и плацебо поддерживать исходное состояние субъекта. Этот прием использовался в исследованиях по замещению кортикостероидов у кортикостероидзависимых пациентов, он позволяет избежать исходной отмены кортикостероидов и обострения симптоматики в отмывочный период. Его также использовали при изучении монотерапии противосудорожными средствами.

4.4.2.4. «Ранний выход», неотложная терапия

Существует возможность предусмотреть в дизайне исследования ранний выход из группы с неэффективной терапией. Под ранним выходом понимается немедленное исключение субъектов из исследования, чей клинический статус ухудшается или не улучшается до определенного уровня (в определенные сроки не удается установить контроль над артериальным давлением, частота судорог превышает заданные значения, артериальное давление повышается до определенных значений, частота приступов стенокардии превышает заданные значения, отсутствие к определенному моменту времени нормализации активности печеночных ферментов у пациентов с

гепатитом), у которых впервые возникает явление, на профилактику которого было направлено лечение (первый рецидив нестабильной стенокардии, большой судорожный припадок, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия), или которые по иным причинам нуждаются в неотложной терапии. Необходимость замены терапии в таких случаях становится конечной точкой. Необходимо правильно установить критерии, свидетельствующие о достижении этих конечных точек, а сроки их измерения должны гарантировать, что пациенты не останутся без эффективной терапии, когда заболевание не поддается лечению исследуемыми лекарственными препаратами. Основным неудобством такого дизайна является способность исследования представить информацию только о краткосрочной эффективности. Информацию о долгосрочной эффективности способно представить исследование с рандомизированной отменой (см. раздел 4.4.2.6), в которую включены элементы раннего выхода.

4Л.2.5. Ограниченный период применения плацебо

В случаях, когда длительное применение плацебо неприемлемо, краткосрочное использование группы плацебо в начале исследования с активным контролем может позволить подтвердить наличие аналитической чувствительности (как минимум, в отношении краткосрочных эффектов). Далее исследование продолжается без применения плацебо.

4.4.2.6. Рандомизированная отмена

В исследовании с рандомизированной отменой, субъектов, получающих исследуемый лекарственный препарат, случайным образом распределяют в группу, продолжающую принимать исследуемый препарат, и группу плацебо (т.е. терапия лекарственным препаратом отменяется). Субъектов для такого исследования обычно набирают из упорядоченного открытого одностороннего исследования, определенной клинической когорты (но обычно с предусмотренным протоколом отмывочным периодом для установления исходных значений терапевтических переменных), активной группы контролируемого исследования или одной или обеих групп исследования с активным контролем. Любые различия, возникающие между группой, продолжающей принимать активный препарат, и группой, получающей плацебо, будет свидетельствовать об эффектах исследуемого лекарственного препарата. Предрандомизационный период лечения может иметь любую продолжительность, поэтому такой подход позволяет установить наличие долгосрочной эффективности, когда длительное применение плацебо нецелесообразно. Продолжительность периода наблюдения после отмены может быть фиксированной, или могут использоваться подходы раннего выхода и времени до возникновения явления (например, рецидива депрессии). Как и в случае с дизайном раннего выхода, необходимо уделить особое внимание процедурам наблюдения за пациентами и оценки исследуемых конечных точек, которые позволят своевременно выявлять пациентов, у которых назначенное лечение окажется не эффективным.

Подход, основанный на рандомизированной отмене, полезен в нескольких ситуациях. Во-первых, он уместен при изучении лекарственных препаратов, считающихся эффективными для разрешения эпизодов рецидивирующего заболевания (например, антидепрессанты), в таком случае исследование с отменой фактически является исследованием противорецидивной эффективности. Во-вторых, его можно использовать в отношении лекарственных препаратов, снижающих симптоматику (хроническая боль, артериальная гипертензия, стенокардия), проведение длительных плацебо-контролируемых исследований с которыми затруднительно; в таком случае исследование позволяет установить долгосрочную эффективность. В-третьих, такой дизайн особенно полезен для определения длительности терапии (например, лечение 3-адреноблокаторами пациентов, перенесших инфаркт миокарда).

Общим преимуществом дизайнов с рандомизированной отменой, используемых совместно с конечной точкой раннего выхода, как то возобновление симптоматики, является короткий период применения плацебо, на которое пациенты не реагируют.

Такой дизайн можно использовать для подбора дозы. После того, как все пациенты начнут принимать одинаковую начальную дозу, в фазе отмены их можно в случайном порядке распределить в группы с различными дозами (в том числе в группу плацебо), этот подход особенно полезен, если предполагается, что в силу фармакодинамических причин или значительной кумуляции активного агента, обусловленной длинным периодом полувыведения исходного соединения или его активных метаболитов, начальная и поддерживающая дозы различаются. Следует отметить, что по окончании плацебо-контролируемого фазы дозы титрации (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов (в разработке)) дизайн с рандомизированной отменой можно использовать для оценки взаимосвязи доза-эффект. Исследование титрации дозы является действенным способом установления эффективности, но в большинстве случаев оно позволяет получить качественные данные о взаимосвязи доза-эффект. Фаза рандомизированной отмены у пациентов в случайном порядке распределенных в группы различных доз и плацебо позволяет с высокой точностью изучить взаимосвязь доза-эффект, оставляя возможность проведения исследования с дизайном титрации доз в начальной фазе.

При использовании дизайнов с рандомизированной отменой важно понимать возможность ее осуществления и учитывать необходимость постепенного снижения дозы. Может оказаться, что у пациента возникло привыкание к действию лекарственного препарата, что не позволяет зарегистрировать значимую пользу от его применения, но отмена может привести к обострению заболевания и явиться причиной необоснованного вывода о наличии эффективности. Важно также понимать, что эффекты лекарственного препарата, наблюдаемые в таких исследованиях, могут оказаться более значительными, чем в общей популяции, так как исследования с рандомизированной отменой «обогащаются» пациентами, отвечающими на лекарственный препарат, тогда как пациенты с непереносимостью из исследования исключаются. Это явление возникает вследствие намеренного включения в исследование субъектов, ответивших на лечение или лиц, завершивших предыдущую фазу исследования (что зачастую является показателем хорошего ответа и удовлетворительной переносимости). Для исследований, направленных на установление возможной продолжительности лечения, такие критерии включения характеризуют исследуемую популяцию и обеспечивают искомое сравнение.

4.4.2.7. Иные дизайны исследования

Любое плацебо-контролируемое исследование с неравномерной рандомизацией (например, 2:1 групп лекарственного препарата и плацебо, соответственно) может увеличить объем данных по безопасности и быть более привлекательным для пациентов и (или) исследователей.

4.4.2.8. Преимущества плацебо-контролируемых исследований

Возможность подтверждения эффективности

Как и другие исследования превосходства, плацебо-контролируемому исследованию присуща аналитическая чувствительность. При обнаружении различий они поддаются интерпретации без обращения к внешним источникам.

Измерение «абсолютной» эффективности и безопасности

Плацебо-контролируемые исследования измеряют общий фармакологически опосредованный эффект лечения. В противоположность этому исследования с ак-

тивным контролем или исследования сравнения доз измеряют относительный по отношению друг другу эффект. Плацебо-контролируемые исследования также позволяют разграничить нежелательные явления, обусловленные лекарственным препаратом от обусловленных самим заболеванием или «фоном». Сведения об абсолютной величине эффекта являются ценными и в трехстороннем исследовании (исследуемый лекарственный препарат, плацебо, активный контроль), даже если основной его целью является сравнение исследуемого лекарственного препарата и активного контроля.

Экономичность/продуктивность

Плацебо-контролируемые исследования более экономичны/продуктивны, так как они позволяют обнаружить эффекты лекарственного препарата менее на крупных выборках, чем другие исследования с конкурентным контролем.

Минимизация влияния, вызванного ожиданиями субъектов и исследователей

Использование плацебо в ослепленных исследованиях может снизить степень улучшений, возникающих вследствие ожиданий субъекта или исследователя, в силу осведомленности, что некоторые субъекты не будут получать активного агента. Это увеличивает способность исследования обнаруживать истинные эффекты лекарственного препарата.

4.4.2.9. Недостатки плацебо-контролируемых исследований

Этические аспекты (см. раздел 4.4.2.1)

Если известно, что для предотвращения летальных исходов или необратимых осложнений у определенной популяции пациентов существуют эффективные методы лечения; с этической точки зрения таких пациентов не следует включать в плацебо-контролируемое исследование. Непосредственные условия и группы пациентов, в отношении которых это утверждение справедливо, неоспорны. Этическая осторожность может склонять исследования к изучению пациентов с более легким заболеванием или оценке краткосрочных конечных точек, тогда как наибольший интерес представляют долгосрочные. Если плацебо-контролируемое исследование является неэтичным, а исследование с активным контролем не заслуживает доверия, изучение нового лекарственного препарата может стать непростой задачей. Например, считается этически неприемлемым изучение в плацебо-контролируемом исследовании тромболитического средства у пациентов с острым инфарктом миокарда. Однако в текущих условиях затруднительно, основываясь на ретроспективных данных, достоверно установить границу не меньшей эффективности, так как появились процедуры быстрой реваскуляризации, которые могут повлиять на оценку степени полезности тромболитиков. В некоторых из таких случаев можно использовать дизайны, описанные в разделе 4.4.2.2.

Практические вопросы: пациенты и врачи

Даже понимая, что приостановка или отсрочка лечения не нанесут ущерба, пациенты и (или) лечащие их врачи могут не хотеть включения пациента в группу плацебо. Пациентам, которым кажется, что их состояние не улучшается, могут покидать исследование, приписывая отсутствие эффекта тому, что они получают плацебо; это еще больше осложняет анализ. Тем не менее, в некоторых случаях с осторожностью можно использовать дизайн отмены, выбрав в качестве конечной точки недостаточную эффективность. Несмотря на то, что такое исследование является источником определенных сведений об эффективности лекарственного препарата, такая инфор-

мация является менее точной, чем данные о клиническом состоянии субъектов, получающих назначенное в условиях исследования лечение.

Обобщаемость результатов исследования

В некоторых случаях утверждается, что любое контролируемое исследование, а в особенности плацебо-контролируемое, представляет собой искусственную среду, а его результаты отличаются от истинной эффективности «реального мира». Если исследуемая популяция плацебо-контролируемого исследования вследствие этических или практических особенностей является нерепрезентативной, могут возникнуть сомнения относительно обобщаемости результатов исследования. Например, пациенты с тяжелыми формами заболевания могут быть исключены из плацебо-контролируемого исследования протоколом, исследователем или по воле пациента. В некоторых случаях только ограниченная популяция пациентов или немногие центры могут согласиться участвовать в исследовании. Не известно, в какой степени эти обстоятельства ограничивают обобщаемость результатов с практической точки зрения (в противовес теоретической).

Отсутствие сравнительной информации

Плацебо-контролируемые исследования, проводимые без включения активного контроля, не дают полезной информации о сравнительной эффективности, сведения о которой во многих случаях важны и необходимы. Достоверно ее получить, сравнивая исследования между собой, невозможно, так как условия сравниваемых исследований могут сильно различаться.

4.4.2.10. Параллельный контроль с отсутствием лечения (см. раздел 4.2.3.2)

Рандомизированные контролируемые исследования с отсутствием лечения по своим свойствам, преимуществам и недостаткам в целом схожи с плацебо-контролируемыми исследованиями. Тем не менее, в отличие от последних в них невозможно полностью осуществить ослепление, что может повлиять на свойства исследования, включая удержание субъектов, ведение пациентов и все элементы наблюдения (см. раздел 4.2.2). Такой дизайн уместен во всех случаях, когда можно провести плацебо-контролируемое исследование, но ослепление невозможно или нецелесообразно. При использовании этого дизайна желательно, чтобы такие важные решения, как включение субъектов, измерение конечных точек и изменение в ведении пациентов, принимались ослепленным исследователем. Решения, влияющие на анализ данных, как то выбор пациентов, подлежащих анализу, также должны приниматься лицом, не имеющим доступа к плану рандомизации. Более подробно см. главу 6 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований».

4.4.2.11. Параллельный контроль доза-эффект (см. раздел 4.2.3.3)

Описание

В исследовании доза-эффект субъекты в случайном порядке распределяются в две или более группы различных доз, а также в группу плацебо или без таковой. Исследования доза-эффект проводят с целью установления взаимосвязи между дозой и эффективностью и нежелательными явлениями и (или) для подтверждения эффективности. Первое рассматривается в методических рекомендациях по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов (в разработке), проведение таких исследований для подтверждения эф-

эффективности — предмет настоящих методических рекомендаций. Подтверждением эффективности могут служить значительные различия при парных сравнениях между группами с различными дозами или между группами с различными дозами, с одной стороны, и с плацебо, с другой, а также ярко выраженная положительная тенденция, отмечаемая при увеличении дозы, даже если при парных сравнениях значительных отличий не наблюдается. В последнем случае могут понадобиться дополнительные исследования для подтверждения эффективности низких доз. Как указано в главе 6 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований», подход к анализу первичной эффективности необходимо оговорить заранее.

В отношении исследования, в которых сравниваемые группы различаются по режиму дозирования, справедливы те же положения, что для исследований доза-эффект. В силу того, что использование исследований с контролем по режиму для подтверждения эффективности — явление нечастое, ниже рассматриваются только исследования доза-эффект.

Существует несколько преимуществ включения группы плацебо (нулевая доза) в исследование доза-эффект. Во-первых, это позволяет избежать неинтерпретируемости результатов исследования в силу того, что все дозы оказывают сходное действие, что не позволяет оценить, являются ли все дозы одинаково эффективными или одинаково неэффективными. Во-вторых, группа плацебо позволяет оценить общий фармакологически опосредованный эффект лечения, хотя оценка может быть не очень точной вследствие небольшого размера групп. В-третьих, из-за того, что различия между лекарственным препаратом и плацебо более выражены, чем между различными дозами лекарственного препарата, использованное плацебо позволяет снизить размер выборки. Размер групп с различными дозами может быть неодинаковым, например, большие выборки можно использовать для более точного определения эффекта меньших доз или для повышения мощности исследования для точного подтверждения эффекта предполагаемой оптимальной дозы. Исследования доза-эффект могут включать одну или более доз активного контроля. Для распределения субъектов по группам с различными дозами допускается использовать дизайны с рандомизированной отменой.

Минимизация систематических ошибок

Если исследование доза-эффект ослепленное, то оно, подобно другим рандомизированным и ослепленным исследованиям, способно минимизировать субъективность субъекта и исследователя. Если лекарственный препарат обладает фармакологическими свойствами, способными снять ослепление с некоторых пациентов или исследователей, в исследованиях доза-эффект проще сохранить ослепление, чем в плацебо-контролируемых. Для маскировки лекарственных препаратов может потребоваться множество пустышек или обеспечение одинакового внешнего вида всем дозам.

Этические аспекты

Этические и практические аспекты исследований доза-эффект подобны плацебо-контролируемым. При наличии эффективных методов предотвращения летальных исходов или необратимых осложнений преднамеренное включение пациентов в группы с субэффективными дозами, подобно назначению плацебо, является неэтичным. Если терапия направлена на лечение менее серьезных состояний или токсичность лекарственного препарата сопоставима с его пользой, проведение исследования доза-эффект с потенциально менее эффективными и менее токсичными дозами или плацебо может быть приемлемым как для пациентов, так и для исследователей.

Польза исследований доза-эффект и надежность выводов в определенных ситуациях

Слепые исследования доза-эффект, в целом, пригодны для установления эффективности и безопасности в тех же ситуациях, что и плацебо-контролируемые исследования, и обладают сопоставимой с ними надежностью (см. раздел 4.4.2.1).

4.4.2.12. Модификации дизайна и комбинирование с другими видами контроля для решения этических и практических вопросов и разногласий по выводам

Разновидности модификации плацебо-контролируемых исследований, направленных на решение этических и практических вопросов и снятия разногласий по выводам, по сути, применимы и к исследованиям доза-эффект (см. раздел 4.4.2.1).

4.4.2.13. Преимущества исследований доза-эффект

Экономичность/продуктивность

Несмотря на то что сравнение высокой, полностью эффективной дозы с плацебо является максимально действенным способом установления эффективности, такой дизайн может служить причиной неприемлемой токсичности и не проливать свет на отношение доза-эффект. Если отношение доза-эффект монотонное, исследование доза-эффект с высокой надежностью позволяет выявить наличие эффективности, но оно также представляет сведения об отношении доза-эффект. Если оптимальная доза не известна, считается более целесообразным изучение диапазона доз, чем выбор одной дозы, которая может оказаться субоптимальной или вызывать неприемлемые нежелательные явления.

Возможные этические преимущества

В некоторых случаях, особенно в тех, в которых может проявиться дозозависимая эффективность или требующая внимания дозозависимая токсичность, исследование доза-эффект может оказаться способным выявлять такие различия и оставаться при этом этически и практически приемлемым даже в тех случаях, когда плацебо-контролируемое исследование не способно удовлетворять указанным требованиям. Это объясняется тем, что пациенты и исследователи охотнее соглашаются на меньшую эффективность в обмен на большую безопасность.

4.4.2.14. Недостатки исследований доза-эффект

Потенциальной проблемой, о которой необходимо помнить, является то, что позитивная тенденция доза-эффект (высокая корреляция между дозой и исходом, определяющим эффективность), без множественных парных сравнений, может выявить эффективность (см. раздел 4.4.2.11), но достоверно не укажет, какие дозы (помимо наивысшей) также являются эффективными. Разумеется, в исследовании с одной дозой возникает та же проблема в отношении более низких доз, но он при этом не дает никакой информации об этих дозах.

Следует также учитывать, что зачастую в исследовании доза-эффект различия между дозами не выявляются. Если в исследовании не включена группа плацебо, такой исход считается неинформативным.

Если терапевтический диапазон вовсе не известен, дизайн может оказаться неэффективным, так как большинству пациентов могут быть назначены суб- или супра-терапевтические дозы.

По сравнению с плацебо-контролируемыми дизайнами титрации доз дизайны доза-эффект могут быть менее эффективны в способности обнаруживать эффекты лекарственного препарата, но в большинстве случаев они представляют более каче-

ственные данные о зависимости доза—эффект (см. главу 6 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований»).

4.4.2.15. Активный контроль (см. раздел 4.2.3.4)

Описание

В исследовании с активным (положительным) контролем исследуемый лекарственный препарат сравнивают с лекарственным препаратом с доказанной эффективностью (стандартом). Такие исследования обычно являются двойными слепыми рандомизированными. Ключевая сторона дизайна — направлено ли исследование на выявление различий между двумя лекарственными препаратами или на подтверждение не меньшей эффективности или эквивалентности. Если исследование направлено на подтверждение эффективности путем подтверждения не меньшей эффективности исследуемого лекарственного препарата по сравнению со стандартом, необходимо учитывать вопросы аналитической чувствительности, описанные в разделе 4.4. Для исследований не меньшей эффективности и эквивалентности необходимо в отношении активного контроля заранее подтвердить эффективность дозы и применимость его в условиях планируемого исследования (см. главе 6 настоящего издания «Статистические принципы проведения клинических исследований»). Это обычно означает, что лекарственный препарат сравнения должен быть зарегистрирован по тому же показанию к применению и с тем же режимом дозирования, которые планируются в исследовании, на территории Российской Федерации. С другой стороны, исследования превосходства, результаты которого благоприятствуют исследуемому лекарственному препарату, с легкостью поддаются интерпретации в качестве подтверждения эффективности, даже если доза активного контроля слишком низкая или он представляет неопределенную пользу (но при этом он не должен наносить вред). Однако такие результаты (исследование превосходства исследуемого лекарственного препарата над контролем) принимаются в качестве истинных исследований превосходства исследуемого лекарственного препарата над контролем только при условии, что активный контроль применяется у надлежащей группы пациентов в разрешенных дозах по одобренному режиму дозирования (раздел 4.3.3). Если превосходство исследуемого лекарственного препарата не доказано, ненадлежащее применение активного контроля делает непригодным рассмотрение исследования в качестве исследования не меньшей эффективности, так как для последнего необходимо подтвердить его аналитическую чувствительность (см. раздел 4.4.2).

Минимизация систематических ошибок

Рандомизированные ослепленные исследования с активным контролем в целом минимизируют субъективность субъекта и исследователя, но все же необходимо сохранять бдительность. В исследованиях не меньшей эффективности и исследователи, и субъект знают, что все субъекты принимают активные лекарственные препараты, им неизвестна только схема распределения. Это может способствовать тенденции отнесения пограничных случаев при их частичной субъективной оценке к успешным, например, в исследовании антидепрессантов может наблюдаться меньше различий между сравниваемыми препаратами, а возникающая вследствие этого более высокая вероятность подтверждения не меньшей эффективности не будет служить доказательством эффективности исследуемого лекарственного препарата.

Этические аспекты

В силу того, что все субъекты исследования получают лечение активными лекарственными препаратами, по сравнению с плацебо-контролируемыми исследования с активным контролем вызывают меньше этических и практических затруднений. Тем

не менее, следует учитывать, что субъекты, получающие лечение новым лекарственным препаратом, не получают стандартную терапию (аналогично группе плацебо), а также сам исследуемый лекарственный препарат может оказаться неэффективным или токсичным. Это особенно важно, если терапия активным контролем улучшает выживаемость или снижает частоту возникновения необратимых осложнений, то есть тех состояний, при которых применение плацебо или дизайна с отсутствием лечения являлось бы неприемлемым. Поэтому необходимо представить надежные обоснования возможности изучения исследуемого лекарственного препарата. Если отсутствует твердая уверенность, что от исследуемого лекарственного препарата можно ожидать не меньшей по сравнению со стандартной терапией активности, в зависимости от условий следует рассмотреть возможность проведения включенного исследования (4.4.2.3).

Польза исследований с активным контролем и надежность выводов в определенных ситуациях

Если преимущества исследуемого лекарственного препарата превышают таковые активного контроля, как и в отношении любого исследования превосходства, эффективность считается доказанной (при условии безопасности активного контроля). При использовании исследований с активным контролем для подтверждения эффективности путем обоснования не меньшей эффективности возникает ряд вопросов к аналитической чувствительности, рассмотренных в разделе 1.7. При наличии аналитической чувствительности исследования с активным контролем допускается использовать для оценки сравнительной эффективности.

Модификации дизайна и комбинирование с другими видами контроля для решения этических и практических вопросов и разногласий по выводам

Как указано ранее (раздел 4.4.2.2), в исследования с активным контролем допускается включать группы плацебо, группы различных доз исследуемого лекарственного препарата или активного контроля. Сравнительные исследования доза-эффект, в которых изучаются различные дозы как исследуемого лекарственного препарата, так и активного контроля, типичны для анальгетиков. Доза активного контроля может быть как заранее установленной, так и подбираться в ходе исследования (титрация); допускаются оба дизайна исследования: параллельный и перекрестный. Для обеспечения аналитической чувствительности в конце исследования не меньшей эффективности можно предусмотреть фазу плацебо-контролируемой рандомизированной отмены (см. раздел 4.4.2.6) или короткий период сравнения с плацебо в начале (см. раздел 4.4.2.5). Исследования превосходства с активным контролем в определенных группах пациентов (пациентов, не отвечающих на другие виды лечения или активный контроль) могут быть очень полезны и обычно легко поддаются интерпретации, однако результаты могут быть необобщаемыми.

4.4.2.16. Преимущество исследований с активным контролем

Этические и практические преимущества

Исследования с активным контролем, независимо от их цели (подтверждение не меньшей эффективности, эквивалентности или превосходства), уменьшают этические затруднения, возникающие в связи невозможностью применять лекарственные препараты с доказанной пользой. Они также учитывают беспокойство пациента и врача, вызванное невозможностью применения доказанной эффективной терапии. Набор пациентов и одобрение со стороны ЭСО/НЭК могут протекать быстрее; по-прежнему возможность проводить более крупные исследования. Выход субъектов из исследования вследствие неэффективности может отмечаться реже.

Содержание информации

Если превосходство над активным контролем установлено, исследования с активным контролем легко поддаются интерпретации как подтверждающие эффективность. Дизайн с активным контролем более удобен и приемлем для проведения крупных исследований, иногда являющихся необходимым этапом разработки; такие исследования являются источником более подробной информации по безопасности. При правильном подборе дизайна, исследования с активным контролем подходят для установления относительной эффективности.

4.4.2.17. Недостатки исследований с активным контролем

Содержание информации

Вопросы аналитической чувствительности и способности исследований не меньшей эффективности и эквивалентности подтвердить эффективность рассмотрены в разделе 4.4. Даже если обеспечена аналитическая чувствительность, и исследование позволяет установить эффективность, оно не способно определить величину эффекта, а количественная оценка безопасности поддается более сложному расчету.

Большие простые исследования

Для достоверного определения предела, который не превышал бы минимальную величину эффекта активного контроля, которая, как ожидается, достоверно наблюдалась бы, границу не меньшей эффективности, подлежащую исключению, как правило, выбирают консервативно. В дополнение к этому, обычно из-за желания исключить потерю более чем определенной доли эффекта активного контроля (см. раздел 4.4.1), устанавливают еще меньшую границу не меньшей эффективности. Такой выбор границы считается консервативным и требует проведения исследования на большой выборке. В исследовании превосходства с активным контролем ожидаемая разница между двумя лекарственными препаратами всегда меньше ожидаемой разницы между исследуемым лекарственным препаратом и плацебо, что также приводит к увеличению размера выборки.

4.4.2.18. Внешний контроль (включая исторический, см. раздел 4.2.3.5)

Описание

При внешне контролируемом исследовании контрольная группа пациентов не является частью рандомизированного исследования исследуемого лекарственного препарата, т.е. оно не является параллельно контролируемым. Таким образом, контрольная группа формируется не из той же популяции, что и исследуемая. Контрольной группой обычно служит хорошо описанная популяция пациентов, подвергнутая наблюдению ранее (исторический контроль), но такой группой может являться популяция пациентов из другого центра или даже группа из того же центра, за которой наблюдение вводится параллельно, но она при этом не является частью исследования. Исследования превосходства (например, сравнение с группой, не получавшей лечения) и исследования не меньшей эффективности могут быть внешне контролируемыми. В некоторых случаях на основании предыдущего большого опыта наблюдения в силу сходства с группой лечения в качестве контрольной группы выбирают отдельных пациентов; иногда предпринимаются попытки их точного сопоставления с пациентами из исследуемой группы.

В так называемых исследованиях с исходным контролем состояние пациента сравнивают с наблюдавшимся ранее. Несмотря на то что такие исследования иногда называют «пациент как собственный контроль», это в действительности не вну-

тренний контроль. Скорее, изменения исходного состояния сравниваются с оценкой предполагаемого состояния пациента в отсутствие применения исследуемого лекарственного препарата. Как исследования с исходным контролем, так и более сложные исследования последовательным дизайном «включение-выключение-включение» (лекарственный препарат, плацебо, лекарственный препарат), не включающие параллельную рандомизированную группу, относятся к таким подвидам исследования. Как указывалось, в таких исследованиях наблюдаемые изменения от исходного или между периодами исследования, как минимум косвенно, сравниваются с предполагаемым состоянием, которое могло бы наблюдаться в отсутствие вмешательства. Такие суждения, как правило, основываются на общих знаниях и представлениях, вне связи с какой-либо контрольной группой. Несмотря на то, что в некоторых случаях это явно оправданно, например, когда наблюдается значительный эффект, который возникает сразу после начала лечения, а вероятность его самопроизвольного возникновения низкая (общая анестезия, кардиоверсия, значительное уменьшение опухоли и др.), в большинстве случаев это не столь очевидно и требует сравнения с определенными ретроспективными данными. При дизайне и анализе таких исследований необходимо помнить об ограничениях исследований с внешним контролем и быть готовым обосновать их использование.

Минимизация систематических ошибок

Неспособность контролировать систематические ошибки является главным признанным недостатком внешне контролируемых исследований, что в большинстве случаев делает такой дизайн неприемлемым. Всегда сложно, а в большинстве случаев невозможно, обеспечить сопоставимость групп лечения и контроля, то есть выполнить основную цель контрольной группы (см. раздел. 4.2). Помимо различий в сравниваемых лекарственных препаратах, группы могут отличаться по ряду других признаков, которые могут повлиять на исход, в том числе демографическим характеристикам, диагностическим критериям, стадии и степени тяжести заболевания, сопутствующей терапии и условиям наблюдения (например, методам оценки исходов, ожиданиям исследователей). Такие различия могут включать важные нераспознанные прогностические факторы, которые вследствие этого не изучались. При использовании внешнего контроля проведение ослепления и рандомизации с целью минимизации систематических ошибок невозможно. Документально зафиксировано, что в группах исторического контроля, не получавших лечение, наблюдается тенденция к развитию менее благоприятных исходов, чем в сопоставимой по свойствам группе контроля рандомизированного исследования, что, возможно, является признаком систематической ошибки отбора. В рандомизированном исследовании группы контроля должны удовлетворять определенным критериям отбора, которые в целом более строгие и позволяют отобрать менее болезненных пациентов, чем критерии, характерные для исследований с внешним контролем. Зачастую группы внешнего контроля подбирают ретроспективно, что является потенциальным источником систематической ошибки отбора. Последствием доказанной неспособности контролировать систематические ошибки является то, что потенциальная убедительность результатов внешне контролируемых исследований зависит от получения более выраженных статистических различий и значительной большей разницы между исследуемыми группами, чем это необходимо в параллельно контролируемых исследованиях.

Неспособность контролировать систематические ошибки ограничивает применение дизайна с внешним контролем до ситуаций, когда эффект терапии проявляется резко, а типичное течение заболевания высоко предсказуемо. В дополнение к этому, использование внешнего контроля должно быть ограничено случаями, когда конечные точки поддаются объективному измерению, а влияние исходных параметров и эффектов лечения на них хорошо описано.

Как отмечалось, отсутствие рандомизации и ослепления с последующей невозможностью обеспечения сопоставимости исследуемой и контрольной групп делает дизайн уязвимым к возможным большим систематическим ошибкам без возможности их количественного измерения. Тем не менее, некоторые подходы к дизайну и проведению внешне контролируемых исследований позволяют сделать их более убедительными и менее субъективными. Выбранная контрольная группа должна быть хорошо описана, включая при необходимости индивидуальные демографические данные, сведения об исходном состоянии, сопутствующей терапии и курсе лечения. Пациенты контрольной группы должны быть максимально похожи на популяцию, которой, как ожидается, будет назначен исследуемый лекарственный препарат; их лечение должно осуществляться в похожих условиях с использованием похожих методов (группы должны различаться только по сравниваемым лекарственным препаратам). Для снижения систематической ошибки отбора выбор контрольной группы необходимо осуществить до начала сравнительных анализов, однако это не всегда возможно вследствие наличия из литературных источников данных об исходах в контрольной группе. Любое сопоставление критериев включения или других способов приспособления, направленных на устранение различий между популяциями необходимо оговорить до выбора контрольной группы и начала исследования. При наличии очевидного одиночного оптимального внешнего контроля рекомендуется изучить другие внешне контролируемые группы при условии, что в плане-анализе установлено, как на основании данных о каждой будут делаться выводы (например, для заключения о наличии эффективности исследуемая группа должна значительно превосходить группу, показавшую наилучшие результаты). В некоторых случаях рекомендуется включить в исследование независимый оценочный комитет, ослепленный согласно общепринятым требованиям, для перепроверки конечных точек в исследуемой и контрольной группах.

Этические аспекты

Если лекарственный препарат направлен на лечение тяжелого заболевания, для которого до настоящего времени не разработано удовлетворительных методов лечения, особенно если новый лекарственный препарат на основании теоретических рассуждений, доклинических и ранее проведенных клинических исследований показал обнадеживающие результаты, нежелание проведения сравнительных исследований с параллельной контрольной группой пациентов, которые не получат нового лечения, объяснимо. Если реальный шанс достоверного подтверждения эффективности лекарственного препарата отсутствует, проведение клинических исследований считается безответственным и неэтичным. Следует помнить, что по результатам контролируемых исследований множество многообещающих лекарственных препаратов проявляли лишь незначительный эффект или оказались и вовсе неэффективными. В таких ситуациях исследователи могут столкнуться с очень тяжелым выбором. В исключительных случаях может быть заманчивым, надеясь на наличие значительного эффекта, инициировать внешне контролируемое исследование с быстрым переходом на рандомизированное при исподтверждении гипотезы.

Однако при изучении тяжелых заболеваний, для которых не разработано удовлетворительных методов лечения, а течение болезни невозможно точно предсказать, даже на ранних этапах разработки, общим правилом является проведение рандомизированных исследований. Такое обычно возможно, если исследования проводятся до возникновения общего впечатления об эффективности лекарственного препарата. Независимый комитет по мониторингу данных может осуществлять наблюдение за исследованием на предмет раннего выявления значительной пользы исследуемого лекарственного препарата. Внешне контролируемые исследования позволяют быстро выявить большие эффекты, а также умеренные, но все же значимые, которые невозможно достоверно определить во внешне контролируемых исследованиях.

Польза внешнего контроля и надежность выводов в определенных ситуациях

Проведение внешне контролируемых исследований оправдано только при наличии уверенности, что исследуемый лекарственный препарат настолько превосходит все возможные альтернативы, что имеющиеся дизайны считаются неприемлемыми, а исследуемое заболевание или состояние имеют документально подтвержденное высоко предсказуемое течение. Даже в этих случаях зачастую возможно проведение рандомизированных параллельно контролируемых исследований (см. раздел 4.4.2.1).

Вероятность достоверности результатов внешне контролируемых исследований повышается, если конечные точки объективны, исходы в группе исследуемого препарата выражены отличаются от контрольной группы, наблюдается высокая статистическая значимость различий между сравниваемыми группами; если ковариаты, влияющие на исход заболевания, хорошо описаны, а группа контроля близко походит на исследуемую по всем значимым исходным параметрам, методу лечения (за исключением сравниваемых лекарственных препаратов) и переменным наблюдения. Даже в таких случаях есть документально подтвержденные примеры ошибочных выводов, полученных из подобных исследований.

Если показано проведение внешне контролируемого исследования, для снижения систематических ошибок необходимо уделить надлежащее внимание дизайну и проведению исследования (см. раздел 4.4.2.18).

Модификации дизайна и комбинирование с другими видами контроля для решения этических и практических вопросов и разногласий по выводам

Дизайн с внешним контролем можно дополнить элементами рандомизации и ослепления путем включения описанной ранее (см. раздел 4.4.2.6) фазы плацебо-контролируемой рандомизированной отмены с возможностью раннего выхода из исследования. Результаты начального периода лечения, в течение которого выявляют и продолжают дальше лечить ответивших на лечение субъектов, таким образом, считают валидированными строгим исследованием, не содержащим в большей части догадок и систематических ошибок.

Преимущества исследований с историческим контролем

Основным преимуществом внешне контролируемых исследований является получение всеми пациентами потенциально эффективного лекарственного препарата, что делает их более привлекательными для пациентов и врачей.

Дизайн обладает рядом преимуществ вследствие того, что все пациенты подвержены воздействию исследуемого лекарственного препарата, что особенно важно при изучении редких заболеваний. Тем не менее, несмотря на использование во внешне контролируемом исследовании одной группы, оценку исходов в группе внешнего контроля необходимо всегда осуществлять консервативно, что может потребовать большего размера выборки, чем в плацебо-контролируемом исследовании. Необходимо соблюдать большую осторожность (например, применяя более строгий уровень значимости) в силу возможных как установленных, так и не установленных или неизмеримых различий между исследуемой и контрольной группами, чаще всего благоприятствующих исследуемому лекарственному препарату.

Недостатки исследований с историческим контролем

Основными недостатками внешне контролируемых исследований является то, что они не поддаются ослеплению и служат источником систематических ошибок со стороны пациента, наблюдателя и аналитика. Эти проблемы можно в некоторой степени ослабить, но даже меры, описанные в разделе 4.4.2.18, не позволяют их полностью разрешить, так как распределение пациентов не случайно, а сопоставимость

групп пациентов не может быть в полной мере достигнута. Хорошо установлено, что внешне контролируемые исследования склонны переоценивать эффективность исследуемых лекарственных препаратов. Следует понимать, что статистическая значимость в таких исследованиях менее достоверна, чем в рандомизированных.

4.4.3. Выбор параллельного контроля

В таблице 1 представлены преимущества отдельных групп контроля, на рисунке 1 дерево решений по выбору между различными видами контроля. Несмотря на то что и в таблице, и на рисунке представлены методы выбора контрольной группы с целью подтверждения эффективности, некоторые дизайны позволяют сравнить исследуемый лекарственный препарат с контролем. На выбор контроля влияют доступность методов лечения и подходы к лечению, применяемые на территории Российской Федерации.

Потенциальные преимущества основных видов контроля (плацебо, активный, доза-эффект) в отдельных ситуациях и для достижения отдельных целей представлены в таблице 1. Таблицей следует пользоваться вместе с описанием отдельных видов контроля. Во всех случаях подразумевается, что дизайн исследования составлен надлежащим образом. Внешне контролируемые исследования в таблице не представлены в виду резких отличий от других видов контроля.

В большинстве случаев наилучшим обоснованием эффективности служит ее подтверждение путем доказательства превосходства в исследованиях с параллельным контролем. Если исследование превосходства провести невозможно или оно нецелесообразно по этическим или практическим причинам или если эффективность активного контроля достоверно подтверждена (например, для большинства антибиотиков), допускается проводить исследования не меньшей эффективности или эквивалентности, которые могут быть достаточно информативными.

Таблица 1

Преимущества отдельных видов параллельного контроля в различных ситуациях

Цель исследования	Вид контроля							
	Плацебо	Активный, не меньшая эффективность	Активный, превосходство	Доза-эффект (Д-Э)	Плацебо + активный	Плацебо + А-Э	Активный + Д-Э	Плацебо+ активный + А-Э
Измерение «абсолютной» величины эффекта	Д	Н	ЕИ	Н	Д	Д	н	Д
Подтверждение наличия эффекта	Д	В	Д	Д	Д	Д	Д	Д
Подтверждение взаимосвязи доза-эффект	н	Н	н	Д	н	Д	Д	Д
Сравнение лекарственных препаратов	Н	В	Д	Н	Д	н	в	Д

«Д» — да, «Н» — нет, «В» — возможно при наличии ретроспективного подтверждения чувствительности к эффектам лекарственного препарата

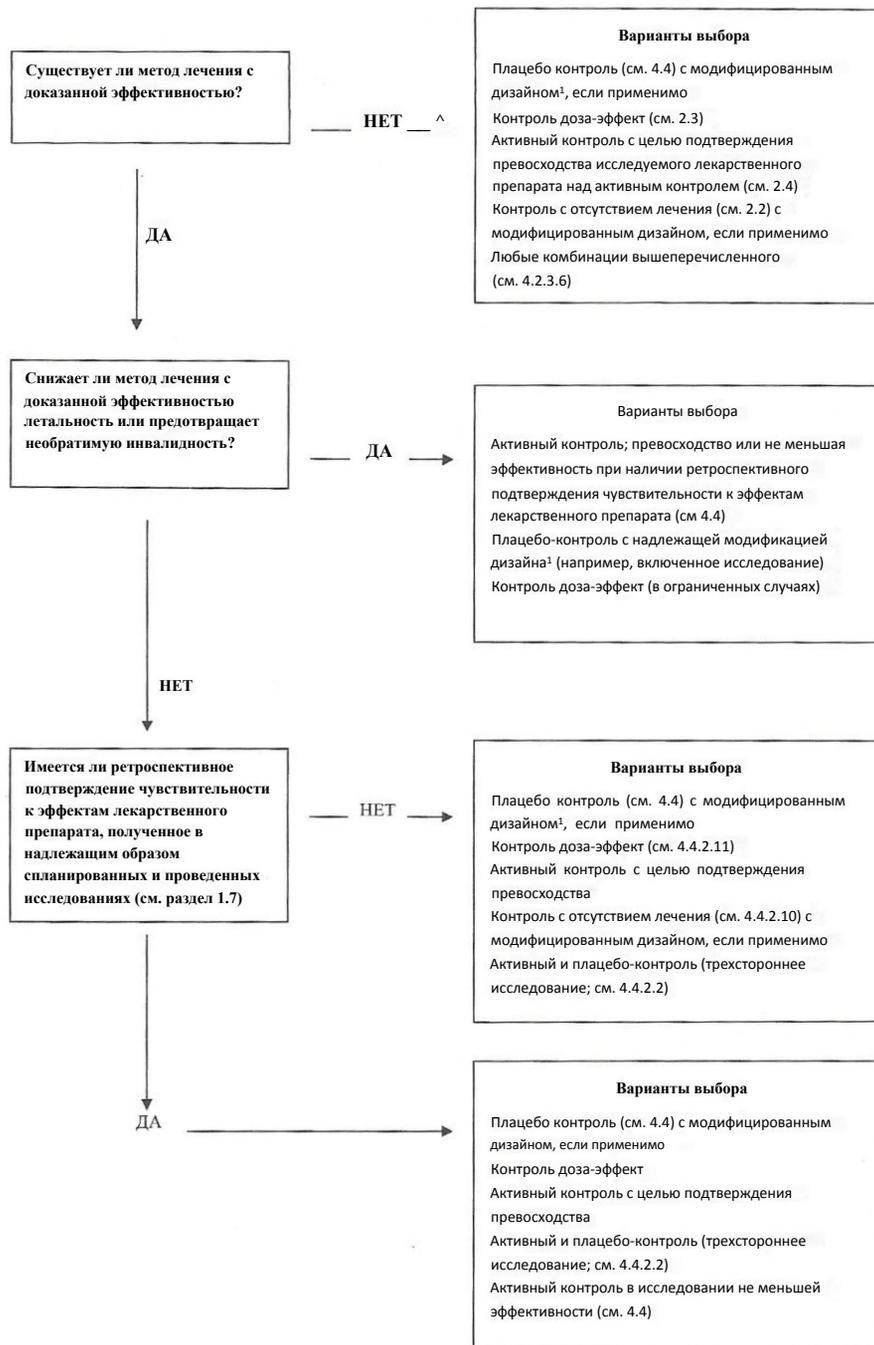


Рис. 1. Выбор параллельного контроля для подтверждения эффективности.
Здесь представлена упрощенная схема выбора контрольной группы. На выбор контроля влияют доступность методов лечения и подходы к лечению, применяемые на территории Российской Федерации.

¹ Включенное исследование, замена, ранний выход, короткий период с плацебо-контролем и рандомизированная отмена (см. раздел 4.4.2.3).

Литература

1. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, EIO // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт], http://www.ich.org/fileadmin/Public_Wcb_Site/ICH_Products/Guidelms/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf (дата обращения: 16.06.2012).
2. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Принят Гос. Думой 24 марта 2010 года с изменениями и дополнениями по состоянию на 6 декабря 2011 г.] // Российская газета — Федеральный выпуск № 5157 от 12 апреля 2010 г.
3. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. N 232-ст) // КонсультантПлюс [электронный ресурс].

ГЛАВА 5

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. б. и. А.Н. Васильев; к. м. н. Е.В. Гавришита; д. м. н. Д.В. Горячев;
д. м. н., профессор А.Н. Миронов; к. м. н. Р.Р. Ниязов;
Е.Ю. Парфенова; к. фарм. н. И.В. Сакаева*

5.1. ВВЕДЕНИЕ

5.1.1. Предпосылки и цель

Эффективность и безопасность лекарственных препаратов должны быть подтверждены результатами клинических исследований, проведенных согласно требованиям Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». В этом документе указано, что статистика играет ключевую роль при планировании и анализе клинических исследований. Широкое внедрение статистических исследований в область клинической разработки наряду с ключевой ролью клинических исследований для процесса государственной регистрации лекарственных препаратов и здравоохранения в целом требует емкого документа по статистическим вопросам клинических исследований. Основной целью настоящей главы Руководства является гармония принципов статистической методологии, используемые при проведении регистрационных клинических исследований в Европе, Японии и США.

Отправной точкой при создании настоящего документа являлось Руководство Комитета по лекарственным препаратам для медицинского применения по биостатистической методологии в регистрационных клинических исследованиях лекарственных препаратов (декабрь 1994 г.). На этот процесс также повлияли Руководство по статистическому анализу клинических исследований (март 1992 г.) Министерства здравоохранения и благополучия Японии и Руководство по формату и содержанию клинических и статистических разделов регистрационного досье оригинальных лекарственных препаратов США (июль 1988 г.). Некоторые вопросы статистической методологии также представлены в других методических рекомендациях и публикациях, в частности, указанных ниже.

Глава 6 настоящего издания «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях».

Глава 3 настоящего издания «Общие принципы проведения клинических исследований».

Методические рекомендации по проведению клинических исследований в особых группах пациентов (в разработке).

Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

Глава 4 настоящего издания «Составление протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы)».

Глава 1 настоящего издания «Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов».

Вопросы, освещенные в других документах, будут отдельно обозначены в тексте.

Целью настоящей главы является представление спонсорам руководства по дизайну, проведению, анализу и оценке клинических исследований лекарственных препаратов с позиций их целостной клинической разработки. Документ также призван помочь специалистам в подготовке резюме по регистрационному досье и оценке доказательств эффективности и безопасности, преимущественно по результатам клинических исследований поздних фаз разработки.

5.1.2. Сфера применения и направление

Предметом настоящей главы являются статистические принципы. В них не рассматривается использование отдельных статистических процедур и методов. Обязанностью спонсора является обосновать, что использованные статистические процедуры надлежащим образом удовлетворяют указанным принципам. В настоящей главе обсуждается интеграция данных, полученных по результатам клинических исследований, однако эта тема основной не является. Ряд принципов и процедур, относящихся к управлению данными и мониторингу клинических исследований, освещен в других методических рекомендациях и в настоящих не рассматривается.

Настоящий документ предназначен для специалистов различного профиля. Тем не менее, согласно Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» обязанность статистической обработки клинических исследований возлагается на квалифицированного и опытного статистика. Обязанностью статистика исследования (см. Глоссарий) является обеспечение совместно с другими участниками исследования соблюдения статистических принципов при проведении клинических исследований при разработке лекарственного препарата. Таким образом, статистик исследования должен обладать достаточными знаниями/умениями и опытом для реализации принципов, обозначенных в настоящих методических рекомендациях.

Принципы, изложенные в настоящей главе, в первую очередь применимы к проведению клинических исследований поздних фаз разработки, большинство из которых является исследованиями, подтверждающими эффективность. В дополнение к эффективности, основной переменной подтверждающих исследований могут служить переменные безопасности (например, нежелательное явление, лабораторный или инструментальный показатель), фармакодинамические или фармакокинетические переменные (например, в подтверждающем исследовании биоэквивалентности). Более того, некоторые подтверждающие данные могут быть результатом интеграции данных различных исследований; ряд принципов обращения с такими ситуациями рассматривается в настоящем документе. Наконец, несмотря на то что ранние фазы разработки лекарственного препарата состоят преимущественно из поисковых исследований, к ним также применимы статистические принципы. В этой связи положения настоящего документа должны, по возможности, распространяться на все фазы клинической разработки.

Многие из описанных в настоящей главе принципов направлены на минимизацию систематических ошибок (см. Глоссарий) и максимизацию точности. В настоящем документе под систематической ошибкой понимается систематическая тенденция какого-либо аспекта дизайна, проведения, анализа или интерпретации результатов клинического исследования отклонять оценку свойств лекарственного препарата (см. Глоссарий) от ее истинного значения. Важно как можно полнее выявить потенциальные источники систематических ошибок с целью последующей их минимизации. Наличие систематических ошибок может значительно снизить способность получения надежных выводов по результатам проведенных клинических исследований.

Некоторые источники систематических ошибок проистекают из дизайна исследования, например, такое распределение субъектов по группам исследования, когда часть пациентов с низким риском систематически попадает в группу исследуемого лекарственного препарата. Другими источниками систематических ошибок служат тактика проведения и анализа результатов клинического исследования. Например, нарушения протокола и исключение субъектов из анализа, основанное на знании исходов, является потенциальным источником систематических ошибок, которые могут повлиять на точность оценки эффекта лечения. Ввиду того, что систематические ошибки могут быть трудно обнаружимыми или возникать по неизвестным причинам, а их влияние сложно поддается прямому измерению, важно оценить надежность результатов и первичные выводы исследования. Надежность (устойчивость, robustness) — понятие, связанное с чувствительностью общих выводов к различным ограничениям по полученным данным, допущениям и подходам к анализу результатов. Надежность подразумевает, что эффект лечения и первичные выводы исследования незначительно изменяются при анализе данных на основании альтернативных допущений или с помощью иных аналитических подходов. При интерпретации статистической неопределенности эффекта лечения и сравниваемых методов лечения необходимо рассмотреть потенциальный вклад систематических ошибок в величину р-значения (вероятности отклонения нулевой гипотезы), доверительный интервал и выводы.

Ввиду преимущественного использования частотных статистических методов при дизайне и анализе клинических исследований, при обсуждении тестирования гипотезы и доверительных интервалов в настоящем документе рассматриваются преимущественно частотные методы (см. Глоссарий), что не следует рассматривать как единственно возможный подход: допускается использовать байесовский (см. Глоссарий) и другие подходы, если на то имеются достаточные основания, а полученные выводы вполне надежны.

5.2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

5.2.1. Контекст исследования

5.2.1.1. План разработки

Наиболее общей целью процесса клинической разработки нового лекарственного препарата является выяснение диапазона доз и схемы лечения, при которых он может быть эффективным и безопасным в такой степени, что отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения будет считаться благоприятным. Также необходимо определить непосредственную группу пациентов, которая получит пользу от лечения, и соответствующие показания к применению.

Для удовлетворения указанным целям, как правило, необходимо реализовать программу клинических исследований, каждое из которых предназначено для ответа на определенный вопрос (см. главу 3 настоящего издания «Общие принципы проведения клинических исследований»). Все это необходимо предусмотреть в плане клинической разработки или наборе таких планов с указанием этапов принятия решений и возможностью их изменения при получении новых данных. При государственной регистрации лекарственного препарата необходимо четко описать основное содержание таких планов и вклад каждого исследования в их реализацию. Интерпретация и оценка доказательств, полученных после реализации всей программы клинических исследований, включает синтез результатов, полученных на основании отдельных исследований (см. раздел 6.7.2). Этому способствует принятие единых стандартов по ряду свойств отдельных клинических исследований, как то словари медицинских терминов, определения и сроки проведения ключевых измерений, об-

ращения с отклонениями от протокола и т. д. Если один и тот же вопрос рассматривается в нескольких исследованиях, то могут быть информативны статистическое резюме, обзор или мета-анализ (см. Глоссарий). По возможности такого рода анализы необходимо предусмотреть в плане разработки, чтобы заранее определить значимые клинические исследования и все необходимые общие элементы дизайна. В этом плане также необходимо предусмотреть решение и других основных статистических вопросов (при их наличии), которые могут повлиять на ряд исследований, включенных в такой план.

5.2.1.2. Подтверждающее исследование

Подтверждающее исследование — это надлежащим образом контролируемое исследование, в котором заранее выдвигаются гипотезы с последующей оценкой последних. Подтверждающие исследования проводят, как правило, для получения надежных доказательств эффективности и безопасности. В таких исследованиях ключевая гипотеза напрямую вытекает из основной цели исследования, ее выдвигают заранее, ее проверка осуществляется непосредственно по завершении исследования. По результатам подтверждающих исследований одинаково важно с высокой точностью оценить величину исследуемого эффекта лечения и ее клиническую значимость.

Подтверждающие исследования направлены на обеспечение надежных доказательств выдвинутых гипотез, и поэтому приверженность протоколу и стандартным операционным процедурам является особенно важной. Необходимо объяснить и документировать неизбежные изменения и изучить их влияние. В протоколе необходимо представить обоснование дизайна каждого такого исследования, а также прочие важные статистические аспекты, как то основные параметры планируемого анализа. В каждом исследовании необходимо рассматривать лишь ограниченный круг вопросов.

Для надежного подтверждения выдвинутых гипотез необходимо, чтобы результаты подтверждающих клинических исследований свидетельствовали о наличии клинической пользы исследуемого лекарственного препарата. В связи с чем результаты подтверждающих клинических исследований должны быть достаточными для ответа на каждый поставленный ключевой клинический вопрос, необходимый для ясного и однозначного доказательства эффективности и безопасности. К тому же, важно, чтобы основания обобщаемости (см. Глоссарий) результатов исследования в отношении рассматриваемой популяции пациентов были понятны и объяснимы, это может также повлиять на количество и вид необходимых центров (например, специализированные или общей практики) и (или) исследований. Результаты подтверждающих исследований должны быть надежными. В некоторых случаях достаточно проведения одного подтверждающего исследования.

5.2.1.3. Поисковое исследование

Основания и дизайн подтверждающих клинических исследований почти всегда проистекают из ранее проведенных поисковых клинических исследований. Как и в отношении иных клинических исследований, поисковые исследования должны иметь ясные и точные цели. Однако в отличие от подтверждающих исследований их целью не всегда является «простое» тестирование заранее выработанной гипотезы. К тому же поисковые исследования иногда требуют более гибкого дизайна, чтобы позволить изменять его по результатам накапливающихся данных. Их анализ может заключаться в изучении данных, в принципе, может быть проведено тестирование гипотезы, но ее выбор зависит от получаемых данных. Такого рода исследования не могут служить формальным основанием подтверждения эффективности, хотя они могут вносить определенный вклад в общий массив данных по эффективности.

Любое исследование может состоять из поисковых и подтверждающих аспектов. Например, результаты большинства подтверждающих исследований рассматриваются с позиций поискового анализа обнаруженных данных и дальнейшей выработки новых гипотез для последующих исследований. В протоколе необходимо четко обозначить подтверждающие аспекты и аспекты, которые подлежат поисковому анализу.

5.2.2. Параметры исследований

5.2.2.1. Популяция

На ранних этапах разработки лекарственного препарата на выбор субъектов клинического исследования может существенно повлиять намерение повысить вероятность выявления искомых клинических эффектов, вследствие чего изучению будет подвергаться узкая подгруппа пациентов, по сравнению с общей популяцией, которой будет предназначено лечение. Однако ко времени проведения подтверждающих исследований их субъекты должны в большей степени отражать целевую популяцию. В этой связи для таких исследований целесообразно максимально ослабить критерии включения и невключения в отношении целевой популяции, поддерживая при этом достаточную однородность с целью точной оценки терапевтического эффекта. В силу возможного географического местоположения, времени проведения, центров и подходов исследователей к лечению и т. д. ни одно отдельно взятое клиническое исследование не способно полностью отразить характеристики всех будущих пациентов. Тем не менее, по возможности, необходимо снизить влияние указанных факторов, а также проанализировать их при интерпретации результатов исследования.

5.2.2.2. Первичные и вторичные переменные

Первичная переменная («целевая» переменная, первичная конечная точка) — это переменная, способная обеспечить наибольшую клиническую значимость и убедительное доказательство, напрямую относящееся к основной цели исследования. Рекомендуется использовать только одну первичную переменную. Обычно это переменная эффективности, так как основной целью большинства подтверждающих исследований является обеспечение строгих научных доказательств эффективности. В некоторых случаях первичной переменной могут служить безопасность/переносимость, которые всегда являются важной составляющей. Определение качества жизни и фармакоэкономической целесообразности в дальнейшем также могут стать первичными переменными. Выбор первичной переменной должен отражать общепринятые нормы и стандарты в соответствующей области исследования. Рекомендуется использовать надежную, валидированную переменную, в отношении которой получен опыт по ранее проведенным клиническим исследованиям или которая описана в опубликованной литературе. Необходимо обосновать, что первичная переменная способна надежно и с высокой степенью воспроизводимости измерять некоторую важную, клинически значимую терапевтическую пользу у группы пациентов, охарактеризованную критериями включения и невключения. Первичную переменную, как правило, используют для определения размера выборки.

Во многих случаях, подход, основанный на оценке исходов субъектов, может оказаться неоднозначным и потребовать тщательного описания. Например, недопустимо без достаточных разъяснений выбирать смертность (летальность) в качестве первичной переменной, так как ее можно выразить, сравнивая долю живых в определенный момент времени или сопоставляя общее распределение выживаемости за некоторый период. В качестве другого примера можно рассмотреть рецидивирующее явление: так мерой терапевтического эффекта могут быть простая переменная с двумя исходами (возникновение явления или его отсутствие в течение определенного промежутка времени), время до первого возникновения явления, частота его возник-

новения (количество явлений за единицу времени наблюдения) и т. д. При изучении хронических заболеваний необходимость оценки функционального статуса во времени может также затруднить выбор первичной переменной. Существует ряд подходов: сравнение оценок в начале и в конце наблюдения; сравнение углов наклона, рассчитанных на основании всех оценок, полученных за период наблюдения; сравнение долей субъектов, достигающих или не достигающих некоторого порога; сравнение, основанное на методах, разработанных для множественных измерений и т. д. Во избежание проблем с множественными сравнениями, возникающих в силу определения первичной переменной по полученным результатам, в протоколе необходимо дать точное определение первичной переменной, которая будет использоваться в статистическом анализе. К тому же в протоколе необходимо описать и обосновать клиническую значимость выбранной первичной переменной и подтвердить пригодность соответствующих процедур измерения.

В протоколе необходимо указать первичную переменную, а также обосновать ее выбор. За редким исключением, пересмотр первичной переменной после снятия ослепления недопустим, так как возникающие вследствие этого систематические ошибки трудно поддаются оценке. Если клинический эффект, указанный в основной цели будет измеряться разными способами, в протоколе на основании клинической значимости, важности, объективности и (или) других значимых характеристик необходимо один из них указать в качестве первичной переменной, если такой выбор правомочен.

Вторичными переменными являются вспомогательные способы измерения достижения первичной цели или способы измерения, относящиеся к вторичным целям. В протоколе необходимо заранее их обозначить, а также обосновать их относительную значимость и роль в интерпретации результатов исследований. Количество вторичных переменных должно быть ограничено, они должны относиться к ограниченному числу вопросов, рассматриваемых в исследовании.

5.2.2.3. Составные переменные

Если первичную переменную невозможно выбрать из множества способов измерений достижения основной цели, в качестве альтернативы допускается интегрировать или совместить несколько способов измерения в одну «составную» переменную на основании заранее определенного алгоритма. В действительности, в некоторых случаях первичные переменные представляют собой комбинацию нескольких способов измерений (например, оценочные шкалы, используемые при артрите, психических расстройствах и др.). Такой подход позволяет решить проблему множественных измерений без введения поправки на ошибку I рода. В протоколе необходимо представить метод совмещения нескольких способов измерения, а также интерпретацию полученной в результате шкалы с точки зрения величины клинически значимой пользы. Если составная переменная используется в качестве первичной, в некоторых случаях допускается отдельный анализ составляющих такой переменной, если это клинически правомочно и целесообразно. Если в качестве первичной переменной используется рейтинговая шкала, особенно важно рассмотреть такие факторы, как содержательная валидность (см. Глоссарий), межэкспертная и внутриэкспертная надежность (см. Глоссарий) и способность реагировать на изменения в зависимости от тяжести заболевания.

5.2.2.4. Переменные общей (global) оценки

В некоторых случаях для измерения совокупной безопасности, совокупной эффективности и (или) иной совокупной пользы разрабатывают переменные «общей оценки» (см. Глоссарий). Этот вид переменных включает в себя объективные переменные и общее впечатление исследователя о состоянии или изменении состояния

субъекта, для чего обычно используются порядковые или категориальные шкалы. В некоторых областях, таких как неврология и психиатрия, методология осуществления общей оценки совокупной эффективности хорошо разработана.

Обычно переменные общей оценки включают субъективный компонент. При использовании переменной общей оценки в качестве первичной или вторичной, в протоколе исследования необходимо более подробно описать такую шкалу, а именно:

значимость шкалы при оценке первичной цели исследования;

данные, подтверждающие валидность и надежность шкалы;

способ обращения с данными, полученными от отдельного субъекта, с целью присвоения ему определенной категории по такой шкале;

способ присвоения субъектам определенной категории по шкале с недостающими данными или иной способ их оценки.

Если при осуществлении общей оценки исследователем рассматриваются объективные переменные, то такие переменные необходимо рассматривать как дополнительные первичные или, как минимум, важные вторичные переменные.

Общая оценка пользы включает в себя как пользу, так и риск и отражает процесс принятия решений лечащего врача, который должен сопоставить пользу и риск при принятии решения о назначении лекарственного препарата. Недостаток переменных общей оценки пользы заключается в том, что в некоторых случаях их использование может привести к выводу об эквивалентности двух сравниваемых лекарственных препаратов, обладающих резко отличающимися профилями эффективности и безопасности. Например, суждение на основании общей оценки, что лекарственный препарат эквивалентен или превосходит альтернативу, может маскировать низкую эффективность (или ее отсутствие) первого при небольшом количестве нежелательных явлений. Поэтому в качестве первичной переменной не рекомендуется использовать переменную общей пользы. Если общая польза принята за первичную переменную, в качестве дополнительных первичных переменных отдельно необходимо предусмотреть изучение исходов по эффективности и безопасности.

5.2.2.5. Множественные первичные переменные

В некоторых случаях желательно использовать несколько первичных переменных, каждая из которых (или их подмножество) может быть достаточной для изучения ряда эффектов лекарственных препаратов. Необходимо тщательно оговорить запланированный способ интерпретации такого рода доказательств. Необходимо четко обозначить, что будет считаться достижением целей исследования: изменение одной, некоторого минимума или всех переменных. Необходимо точно обозначить первичную гипотезу (гипотезы) и рассматриваемые параметры (например, среднее, доля, распределение) с точки зрения выбранных первичных переменных и представленного статистического подхода. Ввиду потенциального эффекта множественности (см. раздел 6.5.6) необходимо разъяснить влияние ошибки I рода, способ контроля над ней необходимо описать в протоколе. При оценке влияния ошибки I рода необходимо описать степень взаимной корреляции между предложенными первичными переменными. Если целью исследования является подтверждение влияния на все предусмотренные первичные переменные, тогда поправку на ошибку I рода вводить не требуется, однако необходимо подробно описать влияние ошибки II рода и размера выборки на эти показатели.

5.2.2.6. Суррогатные переменные

Если напрямую оценить клиническую пользу для субъекта путем наблюдения за реальной клинической эффективностью невозможно, допускается использовать не прямые критерии — суррогатные переменные (см. Глоссарий). При изучении ряда показаний используются общепринятые суррогатные переменные, которые, как счи-

тается, способны надежно прогнозировать клиническую пользу. Существуют два основных опасения использования суррогатных переменных. Во-первых, они могут не являться истинным предиктором исследуемого клинического исхода. Например, можно изучать активность терапии на основании определенного фармакологического механизма, который может не давать полной информации о всевозможных эффектах и ключевых показателях лечения, независимо от того, положительные они или отрицательные. Существует множество примеров, когда лекарственный препарат, оказывая выраженное благотворное влияние на предложенную суррогатную точку, приводил к неблагоприятному клиническому исходу у субъекта и, наоборот, в некоторых случаях лекарственный препарат приносил клиническую пользу без значимого влияния на предложенные суррогатные точки. Во-вторых, предложенные суррогатные переменные могут не давать количественной оценки клинической пользы, которую можно было бы напрямую сопоставить с нежелательными явлениями. Предложены статистические критерии валидации суррогатных переменных, но опыт их использования достаточно ограничен. На практике доказательная сила суррогатных переменных зависит от (1) биологического правдоподобия взаимосвязи [между суррогатной и конечной переменными], (2) подтверждения по результатам эпидемиологических исследований прогностической ценности суррогатных переменных в отношении клинического исхода и (3) доказательства по результатам клинических исследований, что влияние лекарственного препарата на суррогатные переменные соотносится с влиянием на клинический исход. Наличие взаимосвязи между клиническими и суррогатными переменными для одного лекарственного препарата необязательно является справедливым для лекарственного препарата с другим механизмом действия, применяющегося для лечения того же заболевания.

5.2.2.7. Категориальные переменные

В некоторых случаях желательно осуществлять дихотомическое деление или иное распределение по категориям непрерывных и порядковых (ранговых) переменных. Хорошо известным примером дихотомий являются критерии «успех» и «ответ», которые при этом требуют точного описания, например, минимальная доля улучшений (по сравнению с исходным состоянием) для непрерывной переменной или ранговая категория, соответствующая или превышающая определенный порог (например, «хорошо») для порядковой рейтинговой шкалы.

Общеизвестным примером дихотомического деления служит снижение диастолического давления ниже 90 мм рт. ст. Распределение по категориям наиболее ценно, когда такие категории имеют клиническую значимость. В протоколе необходимо описать и объяснить критерии распределения по категориям, так как осведомленность о результатах исследования может легко внести систематические ошибки при выборе таких критериев. В силу того, что распределение по категориям приводит к потере данных, его следствием является снижение мощности анализа, что необходимо учитывать при расчете размера выборки.

5.2.3. Подходы к дизайну с целью недопущения систематических ошибок

Наиболее важными элементами дизайна, служащими для минимизации систематических ошибок в клинических исследованиях, являются ослепление и рандомизация, которые должны стать стандартом для большинства контролируемых клинических исследований, результаты которых будут включены в регистрационное досье. В большинстве таких исследований используется метод двойного ослепления, при которой лекарственные препараты заранее упаковываются по соответствующей схеме рандомизации и доставляются в центр(ы), маркированные только номером субъекта и периодом лечения таким образом, чтобы ни один из участников исследования не был осведомлен о распределении субъектов по сравниваемым группам (в том чис-

ле в закодированном виде). Такой подход описан в разделе 5.2.3.1 и более подробно в разделе 5.2.3.2, исключения из правил приводятся в конце раздела.

Систематические ошибки можно минимизировать на этапе планирования исследования путем внедрения в протокол процедур, направленных на минимизацию любых возможных отклонений в проведении исследований, которые могут сказаться на осуществлении правильного анализа, включая различные нарушения протокола, выбывания из исследования и недостающие данные. В протоколе необходимо предусмотреть способы снижения частоты таких ситуаций и методы обращения с такими ситуациями, возникшими в ходе анализа данных.

5.2.3.1. Ослепление

Ослепление или маскировка направлено на ограничение возникновения умышленных или неумышленных систематических ошибок при проведении клинического исследования и интерпретации его результатов, возникающих вследствие влияния, которое может оказать осведомленность о назначенном лекарственном препарате на набор и распределение субъектов, последующий уход за ними, отношение субъектов к лекарственным препаратам, оценку конечных точек, способ обращения с выбыванием, исключение данных из анализа и т. д. Ключевая цель — предотвращение идентификации лекарственных препаратов до момента, пока не минуют все возможности для возникновения систематических ошибок.

Двойное слепое исследование — это такое исследование, при котором ни субъект, ни один из исследователей или представителей спонсора, вовлеченных в проведение или клиническую оценку субъектов, не знают о получаемом субъектом лекарственном препарате. К ним, помимо прочего, относятся все лица, определяющие годность субъектов, оценивающие конечные точки или проверяющие приверженность протоколу. Такая степень ослепления поддерживается на протяжении всего хода исследования, снятие ослепления осуществляется, когда количество данных достигает приемлемого уровня. Если с представителями спонсора, не вовлеченных в лечение или клиническую оценку субъектов, необходимо снять ослепление (например, биоаналитики, аудиторы, лица, вовлеченные в оповещение о серьезных нежелательных явлениях), спонсор должен предусмотреть соответствующую стандартную операционную процедуру для защиты от ненадлежащего раскрытия кодов лечения. В простом слепом исследовании исследователь и (или) представители спонсора, но не субъект, осведомлены о лекарственном препарате, или наоборот. В открытом исследовании о применяемом лекарственном препарате осведомлены все участники. Оптимальным подходом является двойное слепое исследование. Для этого необходимо, чтобы лекарственные препараты, применяемые в исследовании, были неотличимы (по внешнему виду, вкусу и др.) либо до, либо во время введения, а само ослепление поддерживалось на протяжении всего исследования.

На пути достижения двойного ослепления могут возникнуть препятствия: сравниваемые методы лечения могут существенно различаться по своей природе, например, хирургия и фармакотерапия; два лекарственных препарата могут отличаться по лекарственной форме, и хотя их можно сделать неотличимыми друг от друга путем помещения в капсулы, смена лекарственной формы может послужить причиной изменения фармакокинетических и (или) фармакодинамических свойств и потребовать подтверждения биоэквивалентности таких лекарственных форм; отличия также могут заключаться в суточном режиме дозирования двух лекарственных препаратов. В таких случаях для достижения двойного ослепления можно использовать метод «двойной пустышки» (см. Глоссарий). В некоторых случаях этот метод вынуждает использовать достаточно нестандартный режим дозирования, что может неблагоприятно сказаться на мотивации и приверженности субъектов. Также могут возникнуть этические затруднения, например, в связи с проведением ложных опе-

раций (операций-пустышек). Тем не менее, для преодоления указанных трудностей необходимо приложить максимум усилий.

Двойное ослепление в некоторых клинических исследованиях может быть частично снято ввиду явных терапевтических эффектов. В таких случаях ослепление можно частично повысить путем введения скрытия результатов некоторых исследований (например, определенных лабораторных показателей) для исследователей и представителей спонсора. Подобные подходы (см. ниже) для минимизации систематических ошибок в открытых исследованиях необходимо предусмотреть, где уникальные или редкие терапевтические эффекты могут привести к снятию ослепления с отдельных пациентов.

Если двойное ослепление неприменимо, необходимо воспользоваться простым ослеплением. В некоторых случаях с практических и этических позиций возможны только открытые исследования. Простые слепые и открытые исследования предоставляют дополнительную гибкость, однако важно, чтобы осведомленность исследователя о предполагаемом лечении не повлияла на решение о включении субъекта в исследование; такое решение должно предшествовать осведомленности о назначаемой терапии. Для таких исследований необходимо предусмотреть централизованную процедуру рандомизации, например, телефонную рандомизацию, по группам сравнения. В дополнение необходимо, чтобы клиническую оценку осуществлял медицинский персонал, не вовлеченный в лечение пациентов, который остается ослепленным к выбранному методу лечения. При проведении простых слепых и открытых исследований необходимо всеми возможными способами минимизировать источники систематических ошибок, а первичные переменные должны быть максимально объективными. Предполагаемую степень ослепления, а также другие способы для минимизации систематических ошибок необходимо описать в протоколе. Например, спонсор обязан предусмотреть стандартную операционную процедуру, которая обеспечивала бы ограничение доступа к рандомизационным кодам во время подготовки базы данных к анализу полученных результатов.

Снятие ослепления (с отдельного субъекта) допускается только тогда, когда знание лечащего врача о принимаемом субъектом лекарственном препарате необходимо в интересах последнего. О любом намеренном или случайном снятии ослепления необходимо сообщить и объяснить его по завершении исследования, независимо от его причин. Необходимо документировать процедуру и сроки вскрытия рандомизационных кодов.

В настоящем документе под проверкой данных без снятия ослепления (см. Глоссарий) подразумевается рассмотрение результатов исследования в период между его завершением (последнее наблюдение (визит) за последним субъектом) и снятием ослепления.

5.23.2. Рандомизация

Рандомизация намеренно вводит элемент случайности при распределении субъектов клинического исследования по группам сравнения. В ходе последующего анализа результатов исследования это обеспечивает надежную статистическую основу количественной оценки наличия эффектов лекарственного препарата. Это также способствует выравниванию сравниваемых групп по установленным и не установленным прогностическим факторам. Вместе с ослеплением рандомизация позволяет избежать возможных систематических ошибок при выборе и распределении субъектов, которые могли бы возникнуть в случае осведомленности о получаемом пациентом лекарственном препарате.

В схеме рандомизации клинического исследования отражают случайное распределение субъектов по сравниваемым группам. В наиболее простом случае — это упорядоченный перечень сравниваемых лекарственных препаратов (или групп срав-

петгия в перекрестном исследовании) или кодов и соответствующих им номеров пациентов. Логистика некоторых исследований, например, в которых предусмотрена фаза скрининга, может усложнить рандомизацию, однако все это не должно отражаться на запланированном распределении субъектов по группам сравнения. Разнообразие процедур, генерирующих схему рандомизации, зависит от дизайна исследования. Схема рандомизации должна быть воспроизводимой (при необходимости).

Несмотря на то что неограниченная рандомизация допустима, осуществление блоковой рандомизации имеет некоторые преимущества. Это позволяет повысить сопоставимость сравниваемых групп, особенно если характеристики субъектов могут изменяться во времени, например, как результат изменения политики набора субъектов в исследование. Она также обеспечивает почти одинаковый размер сравниваемых групп. В перекрестных исследованиях блоковая рандомизация позволяет сбалансировать дизайн, повышая его эффективность и обеспечивая более простую интерпретацию результатов. Необходимо тщательно подбирать размер блоков: он должен быть достаточно маленьким, чтобы предотвратить потенциальную несбалансированность, и достаточно большим, чтобы избежать предсказуемости при завершении заполнения блока. Исследователи и другие заинтересованные стороны исследования не должны знать о размере блока (должны быть ослеплены), этого можно достичь, используя блоки различного размера и выбирая их в случайном порядке (предсказуемость в двойном слепом исследовании, теоретически, не является затруднением, однако фармакологические эффекты могут послужить причиной догадок о схеме рандомизации).

В многоцентровых исследованиях (см. Глоссарий) необходимо предусмотреть централизованную процедуру рандомизации. Рекомендуется использовать отдельную рандомизационную схему для каждого центра, то есть осуществить стратификацию по центру или распределить несколько полных блоков в каждый центр. Обобщая: стратификация по заранее установленным важным прогностическим факторам (например, тяжесть заболевания, возраст, пол и др.) может оказаться ценным способом повышения сбалансированности распределения в пределах страты; она более полезна в небольших исследованиях. Редко приходится использовать более 2-3 факторов стратификации, что, к тому же, затрудняет достижение сбалансированности и трудноосуществимо логистически. Использование процедуры динамического распределения (см. ниже) может позволить сбалансировать несколько используемых факторов стратификации, остальные используемые в исследовании процедуры можно адаптировать, чтобы приспособить дизайн к такому подходу. В ходе последующего анализа необходимо учесть факторы, по которым была проведена стратификация.

Каждого последующего субъекта, подлежащего рандомизации, необходимо распределять в группу, соответствующую очередному свободному номеру, предусмотренному в рандомизационной схеме (в соответствующую страту, если предусмотрена стратификация). Соответствующий номер присваивается субъекту, и его распределяют в соответствующую группу только после получения подтверждения, что он включен в рандомизированную часть исследования. В протоколе не должно содержаться подробного описания схемы рандомизации, которое повышало бы ее предсказуемость (например, размер блоков). Спонсор или независимая третья сторона должна хранить схему рандомизации в закрытом доступе, обеспечивая надлежащее ослепление на протяжении всего исследования. При этом необходимо предусмотреть возможность экстренного доступа к схеме рандомизации, чтобы обеспечить возможность снятия ослепления с любого субъекта. В протоколе необходимо описать процедуру снятия ослепления, сопроводительную документацию, оказанное впоследствии лечение и технику оценки исходов субъекта.

Альтернативой является динамическое распределение, при котором распределение субъектов по сравниваемым группам зависит от текущей сбалансированности

распределения, а при наличии стратификации по стратам и внутри них. Необходимо избегать детерминированного динамического распределения, а при его осуществлении необходимо использовать надлежащую степень рандомизации. Необходимо приложить все возможные усилия для поддержания двойного ослепления исследования. Например, осведомленность о схеме рандомизации должна быть ограничена центральным офисом исследования, из которого осуществляется контроль над динамическим распределением, как правило, путем телефонного контакта. Это, в свою очередь, позволяет ввести дополнительный контроль над включением в исследование, что крайне желательно для некоторых разновидностей многоцентровых исследований. Допускается использовать обычную для двойного слепого исследования схему предварительной упаковки и маркировки исследуемых лекарственных препаратов, но порядок их включения в исследование перестает быть последовательным. Рекомендуется использовать соответствующие компьютерные алгоритмы, чтобы сотрудники центрального офиса исследования оставались ослепленными в отношении схемы рандомизации. При планировании динамического распределения необходимо тщательно продумать сложность логистики и оценить его потенциальное влияние на анализ результатов.

5.3. ВОПРОСЫ ДИЗАЙНА ИССЛЕДОВАНИЯ

5.3.1. Конфигурация дизайна

5.3.1.1. Параллельный дизайн

Наиболее частым дизайном контролируемых клинических исследований является параллельный, при котором субъекты распределяются в одну из двух или более групп сравнения, при этом каждая из сравниваемых групп получает различные методы лечения. К таким различиям относятся назначение исследуемого лекарственного препарата в одной или более дозах и в одной и более сравниваемых группах, как то: плацебо и (или) активный контроль. Предпосылки, лежащие в основе такого дизайна, по сравнению с другими, более простые. Однако, как и при других дизайнах, некоторые дополнительные свойства исследования могут затруднить анализ и интерпретацию результатов (например, ковариаты, повторные измерения, взаимодействие различных факторов дизайна, нарушения протокола, выбывание (см. Глоссарий) и исключение из исследования).

5.3.1.2. Перекрестный дизайн

При перекрестном дизайне каждого субъекта рандомизируют в последовательность из двух или более методов лечения, таким образом, он служит контролем самому себе по сравниваемым методам лечения. Этот простой маневр привлекателен тем, что позволяет снизить (в некоторых случаях существенно) размер выборки и количество измерений, необходимых для достижения заданной мощности. В наиболее простом случае при перекресте 2x2 каждый субъект в случайном порядке получает оба сравниваемых лекарственных препарата в рамках двухэтапного исследования, которое часто разделено отмывочным периодом. В общем виде при перекрестном дизайне сравниваются p ($p > 2$) методов лечения в ходе p этапов, при этом каждый субъект получает все p методов лечения. Существуют различные вариации дизайна, при которых каждому субъекту назначают подмножество множества p методов лечения, или каждому субъекту несколько раз назначают одни и те же лекарственные препараты.

У перекрестных исследований есть несколько недостатков, которые могут повлиять на их результаты. Основным является перенос — остаточное влияние предыдущего лекарственного препарата на последующие. В аддитивной модели эффект неравномерного переноса вносит систематическую ошибку при прямом сравнении

исследуемых лекарственных препаратов. В дизайне 2x2 эффект переноса невозможно статистически отличить от влияния препарата и этапа, поскольку тесты обладают достаточной мощностью лишь для обнаружения влияния последних двух факторов на субъектов. Эта проблема не стоит так остро при использовании дизайнов более высоких порядков, но и в этом случае ее нельзя полностью исключить.

При использовании перекрестного дизайна необходимо стараться исключить перенос. Наилучшим образом это достигается тщательным выбором дизайна, руководствуясь всеми доступными знаниями о заболевании и новом лекарственном препарате. Заболевание должно иметь хроническое стабильное течение. Искомые эффекты лекарственного препарата должны полностью проявиться в течение периода лечения. Длительность отмывочного периода должна быть достаточной, чтобы эффекты лекарственного препарата полностью прекратились. Необходимо заранее обеспечить соблюдение указанных условий путем представления соответствующих данных.

Существуют и другие затруднения, требующие повышенного внимания к перекрестным дизайнам. Наиболее значимым является усложнение проведения анализа и интерпретации его результатов вследствие выбывания субъектов. К тому же вероятность переноса затрудняет отнесение нежелательных явлений, которые возникают на последующих этапах, к одному из сравниваемых лекарственных препаратов. Эти и другие вопросы описаны в ЮН Е4. Перекрестный дизайн необходимо использовать только в тех случаях, если ожидаемое количество выбываний из исследования небольшое.

Наиболее часто и в целом с удовлетворительными результатами перекрестный дизайн 2x2 используют для подтверждения биоэквивалентности двух лекарственных препаратов. В указанном частном случае влияние эффекта переноса на исследуемые фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев маловероятно, если длительность отмывочного периода между этапами исследования достаточна. Тем не менее, важно проверять указанное допущение в ходе анализа, в частности, путем подтверждения, что на момент начала каждого из этапов исследуемые лекарственные препараты в крови не обнаруживаются.

5.3.1.3. Факторные дизайны

Использование факторного дизайна направлено на изучение двух и более лекарственных препаратов, которые назначаются одновременно в различных комбинациях. Наиболее простым является факторный дизайн 2x2, когда субъектов в случайном порядке распределяют в одну из четырех групп двух лекарственных препаратов, например А и В: только А; только В; и А, и В; ни А, ни В. Во многих случаях этот дизайн направлен на выявление взаимодействия между А и В. Статистический тест на наличие взаимодействия может быть недостаточно мощным для его выявления, если размер выборки рассчитывался для оценки основных эффектов. Это является важным обстоятельством, если исследование направлено на установление совокупных эффектов А и В, в частности, при высокой вероятности комбинированной терапии.

Другим важным применением факторного дизайна является выявление взаимосвязи доза-эффект при одновременном применении лекарственных препаратов С и D, особенно, если ранее была установлена эффективность каждого из них в монотерапии. Выбираются m доз С, как правило, включая нулевую дозу (плацебо) и точно так же n доз D. Исследование состоит из $m \times n$ групп сравнения, каждая из которых получает комбинацию С и D в различных дозах. Затем результирующую оценку эффекта (поверхности отклика, response surface) используют для установления оптимальной комбинации С и D для клинического применения (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы).

В некоторых случаях дизайн 2x2 используют для «экономии» субъектов исследования при изучении эффективности двух лекарственных препаратов на одной и той же выборке, размер которой потребовался бы для установления каждого из них. Эта стратегия подтвердила свою ценность для крупных исследований по изучению смертности. Эффективность и надежность такого подхода зависит от отсутствия такого взаимодействия между лекарственными препаратами А и В, когда влияние Ли В на первичные переменные эффективности соответствует аддитивной модели и, таким образом, эффект А фактически не зависит от дополнительного применения В. Так же, как и для перекрестного исследования на основании имеющихся данных, необходимо заранее удостовериться в соблюдении указанного условия.

5.3.2. Многоцентровые исследования

Многоцентровые исследования проводят по двум основным причинам. Во-первых, многоцентровое исследование — приемлемый способ более рационального изучения нового лекарственного препарата; в некоторых случаях это единственно возможный путь набора достаточного для достижения поставленных целей количества субъектов в течение приемлемого срока. Такого рода многоцентровые исследования допускаются проводить на любом этапе клинической разработки. Центров может быть несколько с большим количеством субъектов в каждом или, для редких заболеваний, множество центров с несколькими субъектами в каждом.

Во-вторых, исследование планируется в качестве многоцентрового (с множеством исследователей) в основном для более надежной последующей обобщаемости полученных результатов. Этому способствует возможность набора субъектов из общей популяции и применения лекарственного препарата в различных клинических условиях, таким образом, экспериментально моделируется ситуация, которая больше соответствует будущим условиям применения. Вовлечение большего количества исследователей также способствует более широкой клинической оценке пользы лекарственного препарата. Такого рода исследование является подтверждающим и проводится на поздних этапах разработки лекарственного препарата, оно часто включает в себя множество исследователей и центров. С целью еще большего повышения обобщаемости (см. Глоссарий) исследование в некоторых случаях проводится в разных странах.

Для правильной интерпретации и экстраполяции результатов многоцентрового исследования его протокол должен однозначно трактоваться, а исследование должно проводиться единообразно во всех центрах. Более того, стандартный расчет размера выборки и вычисление мощности основываются на допущении, что различия между сравниваемыми лекарственными препаратами в центрах — равные несмещенные количественные характеристики. Необходимо создать общий протокол и проводить исследование с учетом этого. Все процедуры необходимо максимально стандартизировать. Различия в оценке критериев и схемах можно снизить, организовав встречи исследователей, заранее обучая персонал и осуществляя надлежащий мониторинг исследования. Целью надлежащего дизайна в целом должно служить достижение равномерного распределения субъектов по группам сравнения внутри центра, указанная цель должна поддерживаться эффективным управлением. В исследованиях, проводимых с участием относительно большого числа крупных центров с незначительными отличиями по числу субъектов, есть существенное преимущество: возникает возможность учета гетерогенности между исследовательскими центрами, так как в таких случаях уменьшаются различия между разными взвешенными оценками терапевтического эффекта (это указание не относится к исследованиям с множеством небольших центров, в которых свойство «центр» не включается в анализ). В сложных случаях неспособность соблюсти указанные предосторожности вместе с сомнениями относительно однородности результатов может снизить ценность мно-

гоцентрового исследования в такой степени, что результаты могут не подтвердить выдвигаемые гипотезы спонсора.

В простом многоцентровом исследовании каждый исследователь несет ответственность за субъектов, набранных в одном лечебно-профилактическом учреждении, таким образом, одному центру соответствует один исследователь или одно лечебно-профилактическое учреждение. Однако во многих случаях наблюдается более сложная картина. Один исследователь может набирать субъектов из нескольких лечебно-профилактических учреждений, он также может представлять команду клиницистов (соисследователей), набирающих субъектов из своих практик в рамках одного лечебно-профилактического учреждения или нескольких связанных учреждений. Во всех случаях, когда в статистической модели определение «центр» может трактоваться двояко, в статистическом разделе протокола (см. раздел 5.5.1) необходимо дать точное определение (например, по исследователю, расположению или региону) в отношении рассматриваемого исследования. В большинстве случаев центр определяется наличием исследователя, а в Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» на этот счет представлены необходимые разъяснения. В сомнительных случаях цель правильного определения понятия «центр» заключается в достижении однородности важных факторов, влияющих на измерение первичных переменных и оценку эффектов сравниваемых лекарственных препаратов. В протоколе, по возможности, необходимо заранее описать и обосновать правила объединения центров в один анализ. Как бы то ни было, решение о принятии такого подхода необходимо принимать до снятия ослепления, например, в ходе проверки данных без снятия ослепления.

В протоколе необходимо описать статистическую модель, которая будет использоваться для оценки и тестирования (проверки) эффектов лекарственных препаратов. Вначале основной лекарственный эффект допускается изучать, используя модель, позволяющую учесть различия между центрами, при этом она может не определять взаимодействие факторов лекарственный препарат-центр. Если терапевтический эффект во всех центрах проявляется однородно, то шаблонное включение определения взаимодействия в статистическую модель снижает способность выявлять основные эффекты. При наличии истинной гетерогенности в терапевтических эффектах интерпретация основных из них является неоднозначной.

В некоторых исследованиях, например, крупных исследованиях по изучению смертности с небольшим количеством субъектов на центр, как правило, нет причин ожидать влияния центра на первичные и вторичные переменные, так как возможное влияние, скорее всего, не имеет клинической значимости. В других случаях заранее может быть известно, что ввиду ограниченного количества субъектов в центре включение эффекта «центр» в статистическую модель нецелесообразно. В этих случаях включать категорию «центр» в модель не правильно, а проводить стратификацию по центрам не требуется.

Если положительные терапевтические эффекты отмечаются у значительного количества пациентов в одном центре, как правило, необходимо изучить гетерогенность терапевтических эффектов между центрами, так как она может повлиять на обобщаемость выводов. Существенную гетерогенность можно выявить с помощью графического представления результатов по отдельным центрам или с помощью определенных методов анализа, например, с помощью критерия значимости во взаимодействии лекарственный препарат-центр. При использовании такого критерия значимости необходимо понимать, что он имеет низкую чувствительность в исследовании, направленном на выявление основных эффектов лекарственного препарата.

Если обнаруживается гетерогенность терапевтических эффектов, ее необходимо подробно изучить и осуществить тщательный поиск причин ее возникновения,

зависящих от управления исследованием или характеристик субъектов. Такое объяснение, как правило, представляет собой дальнейший анализ и интерпретацию результатов. В отсутствие объяснения выявленная гетерогенность эффектов лечения, подтверждающаяся, например, выраженными количественными взаимодействиями (см. Глоссарий), свидетельствует о необходимости использования альтернативной оценки терапевтических эффектов, в том числе присвоения различных весов центрам с целью повышения достоверности оценки терапевтических эффектов. Еще более важно понять причины гетерогенности, характеризующейся выраженными количественными взаимодействиями (см. Глоссарий), а неспособность найти ей объяснение может потребовать проведения новых клинических исследований с целью надежного обоснования терапевтических эффектов.

До настоящего момента описывались многоцентровые исследования, основанные на использовании моделей фиксированных эффектов. Для изучения гетерогенности терапевтического эффекта также используют смешанные модели. В таких моделях эффекты центра и лекарственного препарата на центр принимаются за случайные, что особенно значимо при высоком количестве исследовательских центров.

5.3.3. Виды сравнений

5.3.3.1. Исследования превосходства

С научной точки зрения наличие эффективности убедительно подтверждается превосходством исследуемого лекарственного препарата над плацебо в плацебо-контролируемом исследовании, превосходством над активным контролем или наличием взаимосвязи доза-эффект. Эти исследования относятся к исследованиям «превосходства» (см. Глоссарий). В настоящей главе в основном рассматриваются исследования превосходства, если отдельно не указывается иное.

В сложных случаях, когда существует лекарственный препарат, подтвердивший свою эффективность в исследованиях превосходства, проведение плацебо-контролируемых исследований может быть неэффективно. В этих случаях необходимо предусмотреть проведение научно обоснованного исследования с активным контролем. Выбор между плацебо и активным контролем необходимо осуществлять в индивидуальном порядке.

5.3.3.2. Исследования эквивалентности и не меньшей эффективности (безопасности)

В некоторых случаях исследуемый лекарственный препарат сопоставляют с лекарственным препаратом сравнения, не стремясь подтвердить превосходство. Такие исследования, в соответствии с поставленной целью, делятся на две основные категории: первое — исследование «эквивалентности» (см. Глоссарий), второе — исследование не меньшей эффективности (безопасности) (см. Глоссарий).

Исследование биоэквивалентности подпадает под первую категорию. В некоторых случаях исследования клинической эквивалентности проводятся по иным основаниям, как то подтверждение клинической эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата ранее зарегистрированному лекарственному препарату, когда действующее вещество не абсорбируется и не попадает в кровоток.

Многие исследования с активным контролем направлены на подтверждение не меньшей эффективности исследуемого лекарственного препарата активному контролю, таким образом, они попадают во вторую категорию. Другим примером служит исследование, в котором различные дозы исследуемого лекарственного препарата сравнивают с рекомендуемой или множественным доз лекарственного препарата сравнения. Цель такого дизайна — единовременное подтверждение взаимосвязи доза-эффект исследуемого лекарственного препарата и сравнение его с активным контролем.

Исследования эквивалентности и не меньшей эффективности с активным контролем могут включать использование плацебо, что объединяет несколько целей в одном исследовании. Например, с помощью такого исследования можно подтвердить превосходство над плацебо и таким образом валидировать дизайн и одновременно оценить, насколько эффективность и безопасность исследуемого лекарственного препарата соответствует таковым активного контроля. Недостатки исследований эквивалентности (и не меньшей эффективности) с активным контролем, в которых не используется плацебо или не рассматривается взаимосвязь доза-эффект, хорошо известны. Они обусловлены характерным для таких исследований отсутствием внутренней валидности (в отличие от исследований превосходства), что требует проведения внешней валидации. Исследование эквивалентности (и не меньшей эффективности) не является консервативным по своей природе, поэтому многие недочеты при планировании и проведении исследования способствуют возникновению систематических ошибок, которые склоняют выводы в сторону наличия эквивалентности. В связи с этим к особенностям дизайна таких исследований необходимо предъявлять повышенное внимание, а их проведение следует осуществлять с особой тщательностью. Например, особо важно минимизировать частоту несоблюдения критериев отбора, отсутствия приверженности, исключений, невозможности последующего наблюдения, недостающих данных и других отклонений от протокола, а также максимально ограничить их влияние на последующий анализ.

Необходимо тщательно подбирать активный контроль. Примером подходящего активного контроля может служить широко применяемый метод лечения, чья эффективность по рассматриваемому показанию была надежно подтверждена и измерена количественно в хорошо спланированных и надлежащим образом документированных исследованиях превосходства, от которого можно с надежностью ожидать проявления сходной эффективности в намеченном исследовании с активным контролем. В связи с этим планируемое исследование должно иметь те же ключевые элементы дизайна (первичные переменные, доза активного контроля, критерии отбора и т. д.), что и ранее проведенные исследования превосходства, в которых активный контроль достоверно проявил клинически значимую эффективность, принимая во внимание достижения в медицине и статистике, значимые для нового исследования.

Крайне важно, чтобы в протоколе исследования, направленного на подтверждение эквивалентности или не меньшей эффективности, содержалось четкое указание, что это его основная цель. В протоколе необходимо представить границу эквивалентности. Эта граница — есть наибольшее различие, которое считается клинически допустимым; она должна быть меньше, чем различия, отмечавшиеся в исследованиях превосходства с активным контролем. Для исследования эквивалентности с активным контролем необходимы как верхняя, так и нижняя границы, тогда как для исследования не меньшей эффективности — только нижняя. Выбор границы эквивалентности необходимо обосновать с клинических позиций.

Статистический анализ, как правило, основывается на использовании доверительных интервалов (см. раздел 5.5.5). Для исследований эквивалентности необходимо использовать двусторонний доверительный интервал. Эквивалентность считается доказанной, если доверительный интервал полностью уместился в границы эквивалентности (не вышел за границы эквивалентности). С технической точки зрения, это эквивалентно одновременному использованию двух односторонних тестов для проверки (составной) нулевой гипотезы о том, что различия между группами сравнения выходят за границы эквивалентности, против (составной) альтернативной гипотезы о том, что различия между группами находятся в пределах указанных границ. Ввиду того что две нулевые гипотезы независимы, ошибка I рода находится под контролем. Для исследований не меньшей эффективности используют односторонний доверительный интервал. Метод доверительных интервалов имеет альтер-

нативу — одностороннюю проверку гипотезы для тестирования нулевой гипотезы о том, что различия между лекарственными препаратами (исследуемый лекарственный препарат минус контроль) не больше нижней границы эквивалентности против альтернативы - различия между лекарственными препаратами больше, чем нижняя граница эквивалентности. Выбор ошибки I рода не должен зависеть от того, одно- или двусторонний тест будет применяться в анализе. На этих методах основан расчет размера выборки (см. раздел 5.3.4).

Заключение о подтверждении эквивалентности или не меньшей эффективности, основанное на незначимых результатах тестирования нулевой гипотезы о том, что разница между исследуемым лекарственным препаратом и активным контролем отсутствует, недопустимо.

Имеется ряд особенностей при выборе совокупностей, подлежащих анализу. Выбывшие или исключенные субъекты из исследуемой или контрольной группы будут склонны к отсутствию ответа на лечение, в связи с чем результаты анализа полной совокупности, подлежащей анализу (см. Глоссарий), могут вводить систематическую ошибку в пользу подтверждения эквивалентности (см. раздел 5.5.2.3).

53.33. Исследования взаимосвязи доза-эффект

Ответ на вопрос о том, как на эффекты исследуемого лекарственного препарата влияет его доза, можно получить на всех этапах разработки с помощью различных подходов (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов). Исследования доза-эффект могут преследовать различные цели: подтверждение эффективности, изучение формы и расположения (location) кривой доза-эффект, определение оптимальной начальной дозы, установление оптимального способа подбора дозы у отдельного пациента, выявление максимальной дозы, превышение которой не приносит дополнительной пользы. Эти цели необходимо рассматривать, используя полученные данные при назначении исследуемых доз, включая при необходимости плацебо (нулевая доза). Использование процедур оценки взаимосвязи между дозой и ответом, включая построение доверительных интервалов и использование графических методов, для этих целей так же важно, как и статистических тестов. Может понадобиться приспособить используемые методы тестирования гипотезы к естественному порядку назначения доз или к задачам определения формы кривой доза-эффект (например, ее монотонность). В протоколе необходимо представить подробное описание планируемых статистических процедур.

5.3.3.4. Групповой последовательный дизайн (Group Sequential Designs)

Групповые последовательные дизайны используют для облегчения проведения промежуточного анализа (см. раздел 5.4.5 и Глоссарий). Несмотря на то что групповые последовательные дизайны не единственный приемлемый вид дизайна, позволяющего проведение промежуточного анализа, их используют наиболее часто ввиду большей практичности оценки групповых исходов через определенные интервалы в течение исследования, чем непрерывные данные от каждого становящегося доступным субъекта. Необходимо полностью описать планируемые статистические процедуры до получения данных об исходах лечения и распределении субъектов по сравниваемым группам (то есть до снятия ослепления, см. раздел 5.4.6). Указанный дизайн наиболее часто и с высокой результативностью используется в крупных длительных исследованиях смертности или основных неконечных точек летальности, однако его значимость в других областях также повышается. В частности, общепризнано, что во всех исследованиях следует оценивать безопасность, поэтому необходимо иметь формальные процедуры, позволяющие досрочно прекратить исследование по соображениям безопасности.

5.3.4. Размер выборки

Количество субъектов, участвующих в клиническом исследовании, всегда должно быть достаточно большим, чтобы правильно ответить на поставленные вопросы. Это количество, как правило, определяют на основании основной цели исследования. Если расчет размера выборки осуществлялся с помощью других методов, на это необходимо открыто указать и обосновать его. Например, исследование, размер выборки которого рассчитывается с целью изучения безопасности или важных вторичных целей, может потребовать большего количества субъектов, чем исследование, размер выборки которого определяется первичной переменной эффективности (см., в частности, ICH E1).

При использовании стандартного метода расчета размера выборки необходимо учитывать следующие параметры: первичная переменная, статистический тест, нулевая гипотеза, альтернативная («рабочая») гипотеза для выбранных доз (учитывающая подлежащее выявлению или отклонению терапевтическое различие при определенной дозе у определенной группы пациентов), вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы (ошибка I рода) и вероятность ошибочно принять нулевую гипотезу (ошибка II рода), а также способы обращения с исключенными данными и нарушениями протокола. В некоторых случаях частота явления служит основой для расчета мощности, для этого задают определенное количество явлений и на основании этого вычисляют размер выборки.

В протоколе необходимо представить способ расчета размера выборки, а также все используемые в расчетах переменные (как то дисперсии, средние, частота ответов, частота явлений, искомые различия) с обоснованием их значений. Необходимо определить чувствительность размера выборки к различным отклонениям от выдвинутых допущений, что можно осуществить, представив набор различных размеров выборок, соответствующих обоснованному ряду отклонений от указанных допущений. В подтверждающих исследованиях такие допущения должны основываться на опубликованных данных или результатах ранее проведенных исследований. Искомое терапевтическое различие может основываться на предположении о минимальном эффекте, имеющем клиническую значимость при ведении пациентов или суждении об ожидаемом эффекте нового лекарственного препарата, если он больше первого. Традиционно вероятность ошибки I рода принимается за 5% и менее или в соответствии поправками, необходимыми для учета множественности измерений. На точный выбор ее величины влияют предварительная вероятность правильности рассматриваемой гипотезы и желаемого влияния результатов. Вероятность ошибки II рода обычно принимается за 10 или 20%, в интересах спонсора — придерживаться наименьшей возможной величины, особенно в случае трудности или невозможности повторного проведения исследования. В некоторых случаях приемлемы и даже предпочтительны альтернативные значения общепринятым уровням ошибок I и II рода.

Расчет размера выборки осуществляют в целях основного анализа. Если это «полная совокупность, подлежащая анализу», то значения величины эффекта могут потребовать уменьшения по сравнению с совокупностью по протоколу (см. Глоссарий). Это осуществляется для уменьшения влияния терапевтического эффекта, возникающего вследствие включения данных от исключенных или слабо приверженных лечению пациентов. Допущения о вариации также могут потребовать пересмотра.

Размер выборки исследования эквивалентности или не меньшей эффективности (см. раздел 5.3.3.2), как правило, основывается на необходимости получения доверительного интервала для разницы терапевтического эффекта, подтверждающего, что лекарственные препараты отличаются не более чем на клинически приемлемую величину. Если мощность исследования эквивалентности рассчитывается для различий, равных нулю (отсутствие различий), то размер выборки, необходимый для достижения указанной мощности, будет занижен, если истинные различия отличны

от нуля. Если мощность исследования не меньшей эффективности рассчитывается для нулевых различий, то размер выборки, необходимый для достижения заданной мощности будет занижен, если эффект исследуемого лекарственного препарата будет меньше, чем у активного контроля. Выбор «клинически приемлемого» различия требует обоснования с позиций интересов потенциальных пациентов, оно может быть меньше описанного выше «клинически значимого» различия, изучаемого в исследованиях превосходства, направленных на выявление такого различия.

Заранее рассчитать точный размер выборки в групповом последовательном исследовании невозможно ввиду влияния случая, а также принятых критериев остановки исследования и истинного различия между сравниваемыми лекарственными препаратами. При составлении правил остановки необходимо учитывать последующее распределение количества пациентов (выборки), заключающееся, как правило, в ожидаемом и максимальном размере выборки.

Если частота явлений ниже ожидаемой или ее вариабельность выше предусмотренной протоколом, существуют методы перерасчета размера выборки без снятия ослепления или сравнения лекарственных препаратов (см. раздел 5.4.4).

5.3.5. Сбор и обработка данных

Сбор данных и передача их от исследователя спонсору может осуществляться различными способами, включая бумажные индивидуальные регистрационные карты, удаленные системы мониторинга, компьютерные медицинские системы и электронную передачу данных. Какой бы метод сбора данных не использовался, форма и содержание полученных сведений должны полностью соответствовать протоколу, требования к нему необходимо оговорить до начала проведения исследования. Следует сосредоточиться на данных, необходимых для проведения предусмотренного анализа, включая фоновые обстоятельства (как то сроки осуществления оценки в зависимости от приема лекарственного препарата), требуемые для подтверждения соблюдения протокола и выявления важных отклонений от него. Необходимо отличать «недостающие значения» от «нулевых» и «отсутствия, предусмотренного протоколом» (characteristic absent).

Процесс сбора данных до закрытия базы данных необходимо проводить в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (см. раздел 5 Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»). В частности, необходимо предусмотреть своевременные и надежные процессы регистрации данных, исправления ошибок и упущений, чтобы обеспечить высокое качество заполнения базы данных и достичь целей исследования за счет проведения предусмотренного анализа.

5.4. ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.4.1. Мониторинг исследования и промежуточный анализ

Качественное проведение исследования согласно протоколу оказывает ключевое влияние на достоверность результатов (см. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»). Тщательный мониторинг обеспечивает раннее выявление ошибок и снижает вероятность их повторного возникновения.

Выделяют два разных вида мониторинга, характерных для подтверждающих клинических исследований, спонсируемых фармацевтической отраслью. Первый вид заключается в надзоре за качеством исследования, тогда как второй включает снятие ослепления с целью сравнения лекарственных препаратов (то есть промежуточный анализ). Указанные виды мониторинга исследования в дополнение к различным обязанностям персонала имеют различный уровень доступа к документам и данным,

поэтому к ним применяют различные принципы контроля потенциальных статистических и операционных систематических ошибок.

С целью надзора за качеством исследования проверки, осуществляемые в ходе мониторинга, могут включать проверку соблюдения протокола, приемлемости собираемых данных, успешности целевых показателей набора пациентов, правильности элементов дизайна, способности удерживать пациентов в исследовании и т. д. (см. разделы 5.4.2-5.4.4). Этот вид мониторинга не требует доступа к данным сравнительных терапевтических эффектов и снятия ослепления, таким образом, не влияя на ошибку I рода. Указанный мониторинг является обязанностью спонсора (см. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика») и может проводиться им самостоятельно или с привлечением независимых лиц. Такой мониторинг начинается непосредственно после выбора исследовательских центров и заканчивается сбором и выверкой данных последнего субъекта.

Мониторинг, осуществляемый в целях промежуточного анализа, включает рассмотрение результатов сравнения лекарственных препаратов. Промежуточный анализ требует открытого (то есть неослепленного) доступа к распределению субъектов по сравниваемым группам и сравнительное резюме по сравниваемым группам. Для этого в протоколе (или в соответствующей поправке, введенной до первого анализа) должен содержаться статистический план промежуточного анализа, направленный на предотвращение возникновения некоторых видов систематических ошибок, что обсуждается в разделах 5.4.5 и 5.4.6.

5.4.2. Изменения критериев включения и невключения

На протяжении всего периода набора субъектов критерии включения и невключения должны оставаться неизменными и соответствовать протоколу. Изредка допускаются исключения, например, для длительных исследований, когда накопление медицинских данных, получаемых вне исследования или по результатам промежуточного анализа, может потребовать изменения указанных критериев. Изменения могут быть внесены, если мониторами выявляются регулярные нарушения критериев отбора или ввиду их строгости отмечается низкая скорость набора субъектов. Изменения необходимо осуществлять без снятия ослепления, их необходимо описать в поправке к протоколу, в которой следует представить все статистические последствия, как то изменение размера выборки, обусловленное различной частотой возникновения явлений, или коррекция запланированного анализа, например, разделение анализа в соответствии с модифицированными критериями включения и невключения.

5.4.3. Скорость набора субъектов

В исследованиях с длительным набором субъектов необходимо осуществлять мониторинг скорости такого набора, и если она опускается значительно ниже запланированной, необходимо выявить причины происходящего и принять шаги к их устранению, чтобы сохранить мощность исследования и снизить озабоченность в отношении избирательного включения пациентов и других аспектов качества исследования. В многоцентровых исследованиях эти факторы необходимо учесть для отдельных центров.

5.4.4. Изменение (коррекция) размера выборки

В длительных исследованиях зачастую появляется возможность проверить предпосылки, на которых основывались выбор исходного дизайна и расчет размера выборки. Это особенно важно, если дизайн исследования был составлен на предварительных и (или) неопределенных допущениях. Промежуточный анализ, осуществ-

влениый на ослепленных данных, может выявить, что общие переменные ответа, частота явления или выживаемость не соответствуют ожидаемым. Допускается на основании исправленных допущений произвести перерасчет размера выборки, который необходимо обосновать и представить в поправке к протоколу и отчете о клиническом исследовании. Необходимо обосновать меры, принятые для сохранения ослепления, и описать влияние, если таковое обнаружено, на ошибку I рода и ширину доверительных интервалов. По возможности, в протоколе необходимо оговорить потенциальную необходимость перерасчета размера выборки (см. раздел 5.3.4).

5.4.5. Промежуточный анализ и досрочное прекращение

Промежуточный анализ — это любой анализ, направленный на сравнение исследуемых групп в отношении показателей эффективности или безопасности, осуществляемый до момента официального завершения исследования. Ввиду того, что количество, методы и последствия таких сравнений влияют на интерпретацию результатов исследования, все промежуточные анализы необходимо заранее тщательно спланировать и описать в протоколе. Ряд обстоятельств может потребовать проведения не предусмотренного протоколом промежуточного анализа. В этом случае, до снятия ослепления с целью анализа данных, необходимо составить поправку к протоколу, описывающую промежуточный анализ. Промежуточный анализ, проводимый с целью решения вопроса о продолжении или прекращении исследования, реализуется, как правило, с помощью группового последовательного дизайна, в котором используются соответствующие статистические схемы мониторинга (см. раздел 5.3.3.4). Целью такого промежуточного анализа является раннее прекращение исследования, если превосходство лекарственного препарата достоверно подтверждается; если обнаруживается, что значимое терапевтическое различие маловероятно или неприемлемо; если возникают недопустимые нежелательные явления. В целом, для досрочного прекращения исследования критерии подтверждения эффективности требуют большего обоснования (то есть они более консервативны), чем критерии безопасности. Если дизайн исследования и цель мониторинга основываются на множестве конечных точек, то эту множественность также необходимо принимать во внимание.

В протоколе необходимо описать схему промежуточного анализа или, как минимум, принципы его проведения, например, будет ли использоваться подход, основанный на гибкой функции зависимости вероятности ошибки I рода от полученного объема данных. Более подробные сведения допускается представить в поправке к протоколу непосредственно перед первым промежуточным анализом. В протоколе или поправках необходимо четко описать критерии остановки и их особенности. Необходимо рассмотреть возможное влияние ранней остановки на анализ прочих важных переменных. Это должен осуществить или утвердить Комитет по мониторингу данных (см. раздел 5.4.6), если таковой предусмотрен. Отклонения от запланированных процедур способны исказить результаты исследования. Если изменения в исследовании необходимы, то последующую коррекцию статистических процедур необходимо как можно раньше описать в поправке к протоколу, особенно в части обсуждения влияния на анализ или выводы, которые такие изменения могут привести. Выбранные процедуры должны всегда гарантировать, что полная (совокупная) вероятность ошибки I рода находится под контролем.

Осуществление промежуточного анализа должно носить конфиденциальный характер, так как открывается доступ к неослепленным данным и результатам. Ни одно лицо, участвующее в проведении исследования, не должно знать о результатах таких анализов, так как это может повлиять на отношение к исследованию и вызвать изменение характеристик вновь включаемых пациентов или ввести систематические ошибки при сравнении лекарственных препаратов. Этот принцип справедлив в от-

ношении всего исследовательского персонала и представителей спонсора, за исключением лиц, выполняющих промежуточный анализ. Исследователям необходимо сообщать лишь о решении прекратить или продолжить исследование или осуществить изменение его процедур.

Большинство клинических исследований, направленных на подтверждение эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата, должны продолжаться до включения всего запланированного количества субъектов. Досрочное прекращение исследования допускается только по этическим соображениям или при обнаружении, что мощность исследования неприемлема. Однако общеизвестно, что в ходе разработки лекарственного препарата спонсору по различным причинам может понадобиться доступ к данным исследования, например, с целью планирования последующих. Также признается, что только часть исследований включает изучение тяжелых, угрожающих жизни исходов или смертности, что может потребовать последовательного мониторинга накапливаемых сравнительных данных по этическим соображениям. При любой из этих ситуаций, до снятия ослепления со сравнительных данных, в протоколе или поправках к нему необходимо описать план промежуточного статистического анализа, чтобы предупредить возникновение возможных статистических или операционных систематических ошибок.

Для многих клинических исследований новых лекарственных препаратов, особенно оказывающих значимое влияние на общественное здоровье, обязанность сравнения исходов эффективности и (или) безопасности в ходе мониторинга должна возлагаться на внешнюю независимую группу, часто называемую Независимый комитет по мониторингу данных, Комиссия по мониторингу данных и безопасности или Комитет по мониторингу данных, чьи обязанности должны быть хорошо описаны.

Если спонсор осуществляет мониторинг сравнения эффективности или безопасности и, таким образом, имеет доступ к неослепленным сравнительным данным, необходимо принять особые меры осторожности, чтобы защитить целостность исследования и надлежащим образом использовать и ограничивать полученные сведения. Спонсор обязан обеспечить и документально подтвердить, что внутренний комитет по мониторингу действовал в соответствии с письменными стандартными операционными процедурами и вел протокол заседаний по принятию решений, включая записи о промежуточных результатах.

Любой плохо спланированный промежуточный анализ (с последующим досрочным прекращением исследования или без такового) может исказить результаты исследования и ослабить надежность полученных выводов, поэтому таких анализов необходимо избегать. Если проведен незапланированный промежуточный анализ, в отчете о клиническом исследовании следует обосновать его необходимость, степень снятия ослепления, представить оценку потенциальной величины возникших систематических ошибок и влияние, которое они оказали на интерпретацию результатов.

5.4.6. Роль Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД) (см. разделы 1.25 и 5.52 ГОСТ)

Спонсор вправе учредить НКМД с целью регулярной оценки течения клинического исследования, данных по безопасности и ключевых переменных эффективности и составления рекомендаций спонсору о продолжении, модификации или прекращении исследования. Для НКМД необходимо составить письменную операционную процедуру и вести записи всех его встреч, включая промежуточные результаты. По завершении исследования эти записи должны быть доступны для ознакомления. Независимость НКМД направлена на контроль над раскрытием важных сравнительных данных и защиту целостности клинического исследования от нежелательного влияния, обусловленного доступом к информации об исследовании. НКМД не свя-

зан с Этическим советом организации (ЭСО) и Независимым этическим комитетом (НЭК), в его состав должны входить специалисты в отдельных областях клинических исследований, включая статистиков.

Если в НКМД входят представители спонсора, их роль необходимо четко описать в операционной процедуре комитета (например, указание на право голоса при рассмотрении ключевых вопросов). Ввиду того что представители спонсора получают доступ к неослепленным данным, в процедуре также необходимо описать способ контроля над распространением промежуточных результатов исследования среди персонала спонсора.

5.5. ВОПРОСЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ

5.5.1. Предварительное описание анализа

При планировании клинического исследования ключевые аспекты последующего статистического анализа необходимо описать в статистическом разделе протокола. В нем необходимо представить все основные элементы предполагаемого подтверждающего анализа первичных переменных и пути преодоления возможных аналитических затруднений. Для поисковых исследований допускается ограничиться более общими принципами и указаниями.

План статистического анализа (см. Глоссарий) может быть представлен в виде отдельного от протокола документа. В него включаются более подробные технические детали основных принципов, отраженных в протоколе (см. раздел 5.7.1). План может включать подробное описание процедур выполнения статистического анализа первичных и вторичных переменных и других данных. План необходимо проверить, возможно, обновить по результатам проверки данных без снятия ослепления (определение представлено в разделе 5.7.1) и окончательно оформить до снятия ослепления. Необходимо сохранить документы, подтверждающие дату завершения плана статистического анализа, а также дату последующего снятия ослепления.

Если по результатам проверки данных без снятия ослепления возникает необходимость в коррекции ключевых аспектов, обозначенных в протоколе, ее осуществляют путем представления поправки к протоколу. В иных случаях достаточно обновить план статистического анализа в соответствии с итогами проверки данных без снятия ослепления. Подтверждающими результатами признаются лишь такие, которые получены на основании предусмотренных протоколом (включая поправки) анализов.

В статистическом разделе отчета о клиническом исследовании необходимо подробно описать статистическую методологию, включая этапы принятия решений, затрагивающих методологию проведения клинического исследования (см. главу 6 настоящего тома «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях»).

5.5.2. Совокупность, подлежащая анализу

В статистическом разделе протокола необходимо обозначить совокупность субъектов, чьи данные будут включены в основной анализ. В дополнение к этому рекомендуется представить документацию по всем субъектам, в отношении которых были использованы исследовательские процедуры (например, подготовительный период). Содержание документации о субъекте зависит от особенностей отдельного исследования, тем не менее, по возможности во всех случаях необходимо обладать как минимум демографическими данными и исходными данными о заболевании.

Если все включенные в клиническое исследование субъекты удовлетворяют всем критериям отбора, успешно прошли все процедуры исследования с полноценным последующим наблюдением, по ним имеется полный набор данных, то совокупность

субъектов, подлежащих включению в анализ, очевидна. Дизайн и его реализация должны способствовать максимальному соответствию указанному идеалу, однако в действительности полное достижение такой цели маловероятно. В связи с этим в статистическом разделе протокола необходимо заранее отразить способы решения ожидаемых затруднений с позиций их влияния на субъектов и данные, подлежащие анализу. В протоколе также необходимо предусмотреть процедуры, направленные на недопущение ожидаемых затруднений в проведении исследования, способных помешать правильному анализу, включая различные виды нарушений протокола, исключения из исследования и недостающие данные. В протоколе необходимо описать и способы снижения частоты таких затруднений, и методы решения возникших во время анализа данных проблем. По результатам проверки данных без снятия ослепления следует рассмотреть необходимость внесения поправок с целью коррекции анализа в связи с нарушениями протокола. Рекомендуется установить все важные нарушения протокола с учетом времени их возникновения, причин и влияния на результаты исследования. В отчете о клиническом исследовании необходимо указать частоту и вид нарушений протокола, недостающие данные и другие проблемы, возникшие в ходе исследования, а также описать их потенциальное влияние на результаты исследования (см. методические рекомендации по структуре и содержанию отчетов о клинических исследованиях).

Решение о выборе совокупности, подлежащей анализу, принимается на основании следующих принципов: (1) минимизация систематических ошибок, (2) недопущение увеличения ошибки I рода.

5.5.2.1. Полная совокупность, подлежащая анализу

Принцип «по намерению лечить» (intention to treat, см. Глоссарий) — это принцип, согласно которому в первичный анализ включают всех рандомизированных пациентов. Приверженность указанному принципу потребует наблюдения за всеми рандомизированными субъектами на предмет исследуемых исходов. В действительности этот идеал по нижеописанным причинам практически недостижим. В настоящем документе понятие «полная совокупность, подлежащая анализу» используется для описания совокупности, подлежащей анализу, которая максимально полно соответствует совокупности всех рандомизированных субъектов. Поддержание начальной рандомизации в анализе необходимо для предотвращения систематических ошибок и обеспечения базы для статистических тестов. Во многих клинических исследованиях использование полной совокупности, подлежащей анализу, обеспечивает консервативный подход. Зачастую это позволяет получить оценки терапевтических эффектов, которые лучше отражают реальную клиническую практику.

Причины исключения рандомизированных субъектов из полной совокупности, подлежащей анализу, ограничены и включают: несоответствие основным критериям отбора (нарушение отбора субъектов), субъектом не принята ни одна доза исследуемых лекарственных препаратов (плацебо), отсутствуют какие-либо данные после рандомизации. Во всех случаях указанные исключения необходимо объяснить. Субъекты, не удовлетворяющие критериям отбора, могут быть исключены из анализа без последующего возникновения систематических ошибок только при следующих обстоятельствах:

Критерий включения был определен до рандомизации;

проверку соблюдения критериев отбора у всех субъектов выполняют одинаково (это тяжело обеспечивается в открытых исследованиях, а также в двойных слепых, если снятие ослепления произошло до проверки, что указывает на важность Проверки данных без снятия ослепления);

все выявленные нарушения определенного критерия отбора устранены.

В некоторых случаях уместно исключить из совокупности всех тех рандомизированных субъектов, кто не принял ни одну дозу лекарственного препарата. Несмотря на исключение таких субъектов, принцип по намерению лечить в этом случае не нарушится, если, к примеру, на решение о начале лечения не может повлиять осведомленность о распределении субъектов по группам. В других ситуациях может возникнуть необходимость исключения из совокупности всех тех рандомизированных субъектов, у которых отсутствуют какие-либо данные после рандомизации. Анализ считается неполным, если не учтены систематические ошибки, возникающие в связи с указанными обстоятельствами.

Если используется полная совокупность субъектов, подлежащих анализу, нарушения протокола, возникшие после рандомизации, могут оказать влияние на качество данных и выводы, особенно если возникновение связано с распределением субъектов по группам. В большинстве случаев включение данных таких субъектов в анализ допустимо и соответствует принципу по намерению лечить. Особые затруднения возникают в отношении субъектов, исключенных из исследования после получения одной или более доз лекарственного препарата, данные которых после исключения отсутствуют, а также других субъектов, последующее наблюдение которых невозможно по иным причинам, так как невозможность включить указанных субъектов в полную совокупность, подлежащую анализу, может резко подорвать указанный подход. В этой связи важным является измерение первичных переменных, произведенное при невозможности по каким-либо причинам последующего наблюдения за субъектом, или последующий сбор данных в соответствии с намеченной протоколом схемой оценки. Последующий сбор данных особенно важен для исследований, в которых первичной переменной является смертность или тяжелая инвалидность. В протоколе необходимо описать намерение осуществлять сбор данных таким способом. С целью замещения недостающих данных допускается применять вычислительные методы: от использования результатов последнего наблюдения до сложных математических моделей. Другие методы, направленные на обеспечение доступности значений первичных переменных каждого субъекта в полной совокупности, подлежащей анализу, могут потребовать определенных допущений об исходах субъектов или упрощенного выбора между исходами (например, успех/неуспех). В статистическом разделе протокола необходимо описать и обосновать использование любой из указанных стратегий и разъяснить допущения, лежащие в основе любых запланированных математических моделей. Необходимо подтвердить надежность соответствующих результатов анализа, особенно если рассматриваемая стратегия сама способна вводить систематические ошибки в оценку терапевтических эффектов.

Ввиду непредсказуемости ряда проблем в некоторых случаях предпочтительно отложить детальное описание способов обращения с затруднениями до проверки данных без снятия ослепления, проводимой в конце исследований. Этот подход необходимо описать в протоколе.

5.5.2.2. Совокупность «по протоколу»

Совокупность субъектов «по протоколу» (per protocol, «соответствующие протоколу», «надлежащие единицы», выборка «эффективности», выборка «субъектов, которых можно оценить») — подмножество субъектов полной совокупности, подлежащей анализу, которые были значимо близки к требованиям протокола; ей присущи следующие свойства:

соблюдение заранее оговоренного режима дозирования с применением минимальных доз;

доступность значений первичных переменных;

отсутствие каких-либо значительных нарушений протокола, включая нарушение критериев отбора.

Непосредственные причины исключения субъектов из совокупности по протоколу необходимо полностью описать и документировать до снятия ослепления в соответствии с особенностями отдельного клинического исследования.

Использование совокупности по протоколу может увеличить вероятность подтверждения эффективности нового лекарственного препарата в анализе, она также наиболее точно отражает научную модель, заложенную в протокол. Однако в зависимости от исследования соответствующее тестирование гипотезы и оценка терапевтического эффекта могут оказаться неконсервативными. Систематические ошибки, которые могут оказаться достаточно большими, возникают в силу того, что приверженность протоколу исследования может быть обусловлена лекарственным препаратом и исходом.

Необходимо полностью выявить и обобщить все затруднения, приведшие к исключению субъектов с целью формирования совокупности по протоколу и другим нарушениям протокола. К таким нарушениям, в частности, относятся ошибки при распределении пациентов по группам, применение неразрешенных методов лечения, низкая приверженность, невозможность последующего наблюдения и недостающие данные. Надлежащей практикой является выявление закономерности возникновения таких проблем по частоте и времени их возникновения в зависимости от группы лечения.

5.5.2.3. Значение различных совокупностей, подлежащих анализу

В целом, рекомендуется подтвердить отсутствие чувствительности основных результатов исследования к выбору совокупности субъектов, подлежащих анализу. В подтверждающих исследованиях рекомендуется провести анализ как полной совокупности, так и совокупности по протоколу; выявленные различия между совокупностями подлежат открытому обсуждению и интерпретации. В некоторых случаях целесообразно предпринять более глубокое изучение чувствительности выводов к выбору совокупности субъектов, подлежащих анализу. Если анализ полной совокупности и совокупности по протоколу приводит к одинаковым, в сущности, выводам, то надежность результатов исследования повышается, учитывая при этом, что необходимость исключения значительной доли субъектов из анализа по протоколу подрывает общую достоверность результатов исследования.

Полная совокупность, подлежащая анализу, и совокупность по протоколу играют различную роль в исследованиях превосходства (цель которых заключается в подтверждении превосходства исследуемого лекарственного препарата с одной стороны и в исследованиях эквивалентности и не меньшей эффективности (цель которых заключается в подтверждении сопоставимости исследуемого лекарственного препарата с контролем) с другой. В исследованиях превосходства полная совокупность, подлежащая анализу, используется (за редким исключением) в основном анализе, так как это позволяет избежать чрезмерно оптимистичных оценок эффективности, возникающих при осуществлении анализа по протоколу, так как включение субъектов с низкой приверженностью в полную совокупность, подлежащую анализу, в целом уменьшает оценку терапевтического эффекта. Однако в исследованиях эквивалентности и не меньшей эффективности использование полной совокупности, подлежащей оценке, в целом, не является консервативным подходом, поэтому ее использование необходимо подробно обосновать.

5.5.3. Недостающие данные и выбросы

Недостающие данные в клиническом исследовании являются потенциальным источником систематических ошибок. В связи с этим необходимо принять всевозможные меры, чтобы соблюсти все требования протокола относительно сбора и обращения с данными. Однако в действительности почти всегда приходится сталкивать-

ся с недостающими данными. Тем не менее, результаты исследования признаются достоверными, если применяются рациональные методы обращения с недостающими данными, в особенности, если они заранее описаны в протоколе. Указанные методы могут уточняться при коррекции плана статистического анализа по результатам проверки данных без снятия ослепления. К сожалению, универсальных методов обращения с недостающими данными не существует. Необходимо изучить чувствительность результатов анализа к методу обработки недостающих данных, особенно если объем таких данных значительный.

Аналогичный подход необходимо принять при определении влияния выбросов, статистическое определение которых, в некоторой степени, условно. Однозначное признание некоторого значения в качестве выброса наиболее убедительно, если оно объясняется и с медицинских, и со статистических позиций, тогда, руководствуясь медицинскими обстоятельствами, предпринимаются необходимые действия. Никакая из процедур протокола и плана статистического анализа, направленная на обращение с выбросами, не должна а priori благоприятствовать какому-либо сравниваемому лекарственному препарату. Если в протоколе исследования процедура обращения с выбросами не предусмотрена, необходимо провести анализ со всеми полученными значениями и не менее одного анализа после снижения или исключения влияния выбросов; полученные различия подлежат обсуждению.

5.5.4. Трансформация данных

Решение о трансформации ключевых переменных до анализа необходимо принять на этапе планирования исследования на основании аналогичных данных, полученных по результатам ранее проведенных клинических исследований. В протоколе необходимо описать вид трансформации (например, извлечение квадратного корня, логарифмирование) и объяснить его выбор, особенно в отношении первичных переменных. Общие принципы использования трансформации с целью обеспечения допущений, лежащих в основе статистических методов, представлены в соответствующих статистических руководствах. В ряде отдельных клинических исследований разработаны стандартные подходы к определенным переменным. При решении о необходимости и способе трансформации переменных необходимо учитывать предпочтительную шкалу, способствующую клинической интерпретации результатов.

Те же рассуждения справедливы для других производных переменных, как то изменение по сравнению с исходным, доля изменения по сравнению с исходным, «площадь под кривой» повторных измерений, отношение двух различных переменных. Необходимо подробно объяснить последующую клиническую интерпретацию результатов, в протоколе необходимо обосновать их получение. В разделе 6.2.2.2 описаны вопросы, близкие к обсуждаемой тематике.

5.5.5. Оценка, доверительные интервалы и тестирование (проверка) гипотезы

В статистическом разделе протокола необходимо представить тестируемые гипотезы и (или) терапевтические эффекты, подлежащие оценке для достижения первичных целей исследования. Для первичных (и желательно вторичных) переменных необходимо описать статистические методы, направленные на выполнение указанных задач, и охарактеризовать статистическую модель, лежащую в ее основе. Для значений терапевтических эффектов необходимо, по возможности, указать доверительные интервалы и способы их вычисления. Необходимо оговорить намерение использовать исходные данные для улучшения точности или поправки оценок на потенциальные различия в исходных характеристиках, например, с помощью ковариационного анализа.

Необходимо указать: одно- или двусторонние тесты будут использоваться для установления статистической значимости и заранее обосновать использование односторонних тестов. Если тестирование гипотез считается ненадлежащим, необходимо представить альтернативные методы получения статистических выводов. Проблема использования одно- и двусторонних подходов для выявления взаимосвязи противоречива, в статистической литературе представлены различные мнения по сей счет. С регуляторной точки зрения величину ошибки I рода для односторонних тестов рекомендуется принимать как половину величины ошибки I рода для двусторонних тестов. Это повышает сопоставимость с двусторонними доверительными интервалами, которые, в целом, подходят для оценки возможной величины различий между двумя лекарственными препаратами.

Выбранная статистическая модель должна отражать текущие медицинские и статистические взгляды на анализируемые переменные и статистический план исследования. Необходимо всесторонне описать все эффекты, подлежащие включению в анализ (например, дисперсионный анализ), а также объяснить способ модификации совокупности эффектов (если он имеет место) в ответ на предварительные результаты. Эти требования справедливы и для совокупности ковариат, включаемых в ковариационный анализ (см. также раздел 5.5.7). При выборе статистических моделей необходимо уделить должное внимание статистическому распределению как первичных, так и вторичных переменных. При осуществлении выбора (например, между параметрическими и непараметрическими моделями) следует помнить о необходимости представления величины статистических оценок терапевтических эффектов вместе с доверительными интервалами (в дополнение к тестированию критерия значимости).

Необходимо четко разграничить основной анализ первичной переменной от вспомогательных анализов первичных и вторичных переменных. В статистическом разделе протокола или плане статистического анализа необходимо также изложить способ обобщения и предоставления отчетности по данным, не относящимся к первичным и вторичным переменным. Для соблюдения преемственности между различными исследованиями, например, по данным безопасности, любые принятые подходы для решения указанных задач, необходимо обосновать соответствующими ссылками на источники.

Методы моделирования, включающие сведения об изученных фармакологических параметрах, степени приверженности протоколу отдельных субъектов или данных о биологических эффектах, могут служить ценным источником информации о реальной или потенциальной эффективности, особенно во взаимосвязи с оценкой терапевтических эффектов. Необходимо четко обозначить допущения, лежащие в основе таких моделей, и подробно описать ограничения в отношении выводов.

5.5.6. Поправка на значимость и доверительные уровни

Если имеет место множественность, то частотный подход к анализу данных клинического исследования может потребовать поправки на ошибку I рода. Множественность, к примеру, возникает при нескольких первичных переменных (см. раздел 5.2.2.2), множестве сравнений, повторных оценках во времени и (или) вследствие промежуточного анализа (см. раздел 5.4.5). С целью недопущения или уменьшения множественности в некоторых случаях предпочтительно использовать определенные методы, как то выбор ключевой первичной переменной (если их несколько), выбор одного критического контраста (сравнение проводится только с ним), использование обобщающих методов, например, «площади под кривой» (для повторных измерений). В подтверждающем анализе все вопросы множественности, сохраняющиеся после принятия указанных мер, необходимо изложить в протоколе. Во всех случаях необходимо предусмотреть поправки, а в плане исследования

описать подробности процедуры внесения поправок или объяснения, почему они не были произведены.

5.5.7. Подгруппы, взаимодействия и ковариаты

Первичные переменные зачастую зависят от влияния факторов, не относящихся к лекарственному препарату. Например, возможна взаимосвязь с ковариатами, как то: возраст и пол, или возможны различия между определенными подгруппами субъектов, например, проходящих лечение в различных центрах многоцентрового исследования. В некоторых случаях поправки на влияние ковариат или эффекты подгрупп являются неотъемлемой частью запланированного анализа, что требует описания их в протоколе. С целью повышения точности и достижения баланса между сравниваемыми группами необходимо заранее выявить ковариаты и факторы, которые могут значимо повлиять на первичные переменные, а также предложить способы их учета в анализе. Если для стратификации дизайна используются один или более факторов, необходимо учесть такие факторы в анализе. Если конкретное значение поправочного коэффициента не найдено, анализ без введения поправок рекомендуется представить как основной, а анализ после введения поправок — как вспомогательный. Необходимо уделить особое внимание эффектам центров и влиянию значений исходных измерений на первичную переменную. Не рекомендуется вводить в основные анализы поправки на ковариаты, выявленные после рандомизации, так как они могут быть подвержены влиянию исследуемых лекарственных препаратов.

Терапевтический эффект сам может варьировать в зависимости от подгрупп или ковариат, например, эффект может снижаться с возрастом или быть более выражен у субъектов с определенным диагнозом. В некоторых случаях такие изменения ожидаемы или являются предметом изучения (например, пожилые), в связи с чем анализ подгрупп или статистическая модель, учитывающая взаимодействие, является частью намеченного подтверждающего анализа. Однако в большинстве случаев анализы подгрупп и взаимодействий являются поисковыми и требуют ясного указания на сей счет. С их помощью выявляется единообразие всех терапевтических эффектов в целом. Как правило, такие анализы осуществляются за счет добавления параметра «взаимодействие» в рассматриваемую статистическую модель, а затем она дополняется вспомогательным поисковым анализом в соответствующих подгруппах субъектов или стратах, составленных по ковариатам. Будучи поисковыми, результаты таких анализов требуют тщательной интерпретации; выводы о терапевтической эффективности (или ее отсутствии) или безопасности, основанные исключительно на поисковых анализах подгрупп, неприемлемы.

5.5.8. Целостность данных и надежность программного обеспечения

Достоверность численных результатов анализа зависит от качества и надежности методов и программного обеспечения (созданного самостоятельно или приобретенного), использованных для управления данными (ввод, хранение, верификация, коррекция и извлечение) и их статистической обработки. В связи с этим деятельность по управлению данными должна основываться на продуманных и действенных стандартных операционных процедурах. Для управления данными и статистического анализа, сопровождаемого документацией о надлежащих процедурах его тестирования, необходимо использовать надежное программное обеспечение.

5.6. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

5.6.1. Объем оценки

Важным элементом всех клинических исследований является оценка безопасности и переносимости (см. Глоссарий). На ранних фазах такая оценка носит пре-

имущественно поисковый характер и чувствительна только к явным проявлениям токсичности, тогда как на поздних фазах профиль безопасности и переносимости лекарственного препарата описывается более подробно на большой выборке субъектов. Контролируемые исследования более поздних фаз являются важным способом объективного выявления новых потенциальных нежелательных явлений, даже если мощность исследования недостаточна для этих целей.

Определенные исследования планируют с целью подтверждения превосходства или эквивалентности в отношении безопасности и переносимости по сравнению с другим лекарственным препаратом или иной дозой исследуемого лекарственного препарата. Эти гипотезы должны подтверждаться соответствующими данными из подтверждающих исследований подобно тому, как подтверждают эффективность.

5.6.2. Выбор переменных и сбор данных

В каждом клиническом исследовании методы оценки безопасности и переносимости лекарственного препарата зависят от ряда факторов, включая знания о нежелательных явлениях родственных лекарственных препаратов, данные доклинических и ранее проведенных клинических исследований, возможные последствия фармакодинамических и фармакокинетических свойств отдельного лекарственного препарата, путь введения, исследуемая популяция субъектов и длительность исследования. Основной пласт данных о безопасности и переносимости формируют результаты лабораторных исследований в части клинической биохимии и клинических анализов крови, показатели жизнедеятельности и клинические нежелательные явления (заболевания, признаки и симптомы). Особенно важно регистрировать серьезные нежелательные явления и отмену терапии вследствие нежелательных явлений (см. ICH E2 A и методические рекомендации по структуре и содержанию отчета о клинических исследованиях).

Более того, с целью объединения данных из различных исследований рекомендуется использовать единую методологию сбора и оценки данных на протяжении всей программы клинической разработки. Структурно такой словарь позволяет обобщать данные о нежелательных явлениях по трем различным уровням: системно-органный класс, предпочтительный термин и включенный термин (см. Глоссарий). Предпочтительный термин — уровень обобщения нежелательных явлений, предпочтительные термины, принадлежащие одному и тому же системно-органному классу допускаются объединять вместе с целью описательного представления данных (см. ICH M1).

5.6.3. Совокупность субъектов, подлежащая оценке, и представление данных

Для итоговой оценки безопасности и переносимости совокупность субъектов, подлежащая объединению, как правило, включает всех, кто принял хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата. У указанных субъектов необходимо наиболее полно собирать данные о переменных безопасности и переносимости, включая вид нежелательного явления, тяжесть, время начала и продолжительность (см. также руководство ЮН E2B). У особых групп пациентов, как то женщины, пожилые (см. методические рекомендации по проведению клинических исследований в особых группах пациентов), тяжелобольные, получающие стандартную сопутствующую терапию, может потребоваться дополнительная оценка безопасности и переносимости. Эти оценки требуют рассмотрения нескольких особых вопросов (см. методические рекомендации по структуре и содержанию отчета о клинических исследованиях).

Во время оценки все переменные безопасности и переносимости требуют внимания, для этого в протоколе исследования необходимо принять широкий подход. Необходимо сообщать обо всех нежелательных явлениях, независимо от того, связаны они или не связаны с лекарственным препаратом. Для оценки необходимо исполь-

зывать все имеющиеся данные об исследуемой популяции. Необходимо тщательно подбирать определения единицам измерения и диапазоны сравнения лабораторных переменных. Если в одном и том же исследовании используются различные единицы или различные диапазоны сравнения (например, при вовлеченности нескольких лабораторий), то их необходимо надлежащим образом стандартизовать с целью унифицированной оценки. Использование шкалы токсичности необходимо заранее оговорить и обосновать.

Частоту возникновения определенных нежелательных явлений обычно выражают в виде отношения количества субъектов, у которых оно возникло, к количеству субъектов, подверженных риску. Однако способ оценки частоты не всегда очевиден. Например, в зависимости от ситуации за знаменатель может приниматься количество субъектов, подвергшихся экспозиции, или степень экспозиции (в человеко-годах). Независимо от того, является ли целью вычисление величины риска или сравнение между исследуемыми группами, в протоколе необходимо описать способ расчета частоты. Это особенно важно для длительного лечения, в котором ожидается большое количество выбываний и смертей. Для таких случаев, во избежание риска недооценки, необходимо предусмотреть анализ выживаемости и вычислить кумулятивную частоту нежелательных явлений.

Если имеется значительное количество признаков и симптомов — так называемый фоновый шум (например, в психиатрических исследованиях), для оценки риска различных нежелательных явлений необходимо предусмотреть методы его коррекции. Одним из таких методов является использование концепции «вызванное лечением» (см. Глоссарий), согласно которой нежелательное явление учитывается только в случае его возникновения или усугубления по сравнению с периодом до начала лечения.

Другими методами снижения фонового шума являются игнорирование нежелательных явлений легкой степени или требование к его сохранению на протяжении ряда визитов, чтобы его можно было включить в числитель. В протоколе необходимо описать и обосновать указанные методы.

5.6.4. Статистическая оценка

Изучение безопасности и переносимости — комплексная проблема. Несмотря на то, что определенные нежелательные явления, как правило, ожидаемы, и в отношении любого лекарственного препарата за ними устанавливается наблюдение. Диапазон возможных нежелательных явлений достаточно большой, поэтому всегда возможны новые, непредсказуемые явления. Более того, нежелательное явление, возникшее вследствие нарушения протокола, как то применение неразрешенного лекарственного препарата, может стать источником систематических ошибок. Все это служит причиной статистических затруднений, связанных с аналитической оценкой безопасности и переносимости лекарственных препаратов, таким образом, однозначные выводы, полученные по результатам подтверждающих клинических исследований, скорее, исключение, чем правило.

В большинстве клинических исследований вопросы безопасности и переносимости наилучшим образом решаются с помощью методов описательной статистики с расчетом, при необходимости, доверительных интервалов. Также рекомендуется использовать графики, в которых закономерность частоты нежелательных явлений отражена как между сравниваемыми группами, так и между субъектами.

В некоторых случаях вычисление r -значений полезно либо для содействия в оценке интересующих различий, либо в качестве маркера, применяемого при большом количестве переменных безопасности и переносимости, с целью обозначения различий, требующих повышенного внимания. Это особенно эффективно в отношении лабораторных данных, которые трудно группировать иным образом. Рекомендуется подвергать лабораторные данные как количественному анализу, например, оце-

нивать терапевтические средние, так и качественному, при котором рассчитываются доли явлений, находящихся выше или ниже определенного порога.

Если тестируется гипотеза, необходимо ввести статистические поправки на множественность с целью надлежащего контроля ошибки I рода, однако ошибка II рода требует большего внимания. Следует осторожно интерпретировать предполагаемые статистически значимые результаты, если поправка на множественность не применялась.

Большинство исследований направлены на доказательство того, что клинически неприемлемые различия по безопасности и переносимости в сравнении с активным контролем или плацебо отсутствуют. Также как и для подтверждения эффективности с помощью исследований эквивалентности и не меньшей эффективности для тестирования гипотезы рекомендуется использовать доверительные интервалы. Однако в таком случае отмечается большая неопределенность, обусловленная низкой частотой возникновения нежелательных явлений.

5.6.5. Обобщенное резюме

Профиль безопасности и переносимости лекарственного препарата на протяжении его разработки и, в особенности, в период государственной регистрации постоянно подвергается пересмотру по результатам клинических исследований. Однако польза такого резюме зависит от отдельных хорошо контролируемых исследований с высоким качеством данных.

Во всех случаях совокупная польза лекарственного препарата представляет собой баланс между риском и пользой, изучение которого можно предусмотреть и в отдельном исследовании, несмотря на то, что оценку отношения ожидаемой пользы к возможному риску осуществляют по совокупным результатам всех проведенных клинических исследований (см. раздел 5.7.2.2).

Более детально отчетность по безопасности и переносимости представлена в главе 6 настоящего издания «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях».

5.7. ОТЧЕТНОСТЬ

5.7.1. Оценка и отчетность

Как указано во введении, структура и содержание отчетов о клиническом исследовании являются предметом главы 6 настоящего издания «Структура и содержание отчетов о клинических исследованиях». В них всесторонне описана статистическая отчетность, которая должным образом взаимосвязана с клиническими и прочими данными. В связи с этим настоящий раздел относительно небольшой.

При планировании исследования в протоколе необходимо отразить описанные в разделе 5.5 настоящей главы ключевые элементы анализа. По завершении исследования, после компоновки данных для предварительного изучения рекомендуется осуществить проверку подлежащих анализу данных без снятия ослепления, описанную в разделе 5.5. Такая предварительная проверка без снятия ослепления должна охватывать значимые решения, например, об исключении субъектов или данных из совокупности, подлежащей анализу; в ее рамках определяется необходимость трансформации, и выявляются выбросы; в модель могут добавиться ковариаты, обнаруженные в ранее проведенных исследованиях; пересматривается решение об использовании параметрических или непараметрических методов. Принятые на этом этапе решения необходимо отразить в отчете, их необходимо отличать от решений, принятых статистиком после раскрытия кодов рандомизации, так как принятые вслепую решения вводят меньше систематических ошибок. Статистиков и другой персонал, принимавший участие в неослепленном промежуточном анализе, нельзя допускать к

проверке данных без снятия ослепления или коррекции плана статистического анализа. Если ослепление может быть под угрозой ввиду явных лекарственных эффектов, прослеживающихся в документах, необходимо с особой осторожностью подходить к проверке данных без снятия ослепления.

Многие вопросы представления данных и составления таблиц необходимо закончить к моменту проверки данных без снятия ослепления, чтобы к моменту начала анализа был готов полный план, включающий все интересующие вопросы, в том числе отбор субъектов, выбор данных и их модификацию, обобщенные и табличные данные, оценку и тестирование гипотезы. После завершения валидации данных анализ проводится согласно намеченному плану; чем больше анализ соответствует плану, тем выше достоверность полученных результатов. Необходимо уделить особое внимание различиям между запланированным (в протоколе, поправка к протоколу или обновленном по результатам проверки данных без снятия ослепления плане статистического анализа) и реальным анализом. Необходимо представить подробные обоснования всем отклонениям от запланированного анализа.

В отчете об исследовании необходимо описать всех субъектов, включенных в исследование, независимо от того, попали они в анализ или нет. Необходимо документировать все основания исключения из анализа, а также основания исключения субъектов, вошедших в полную совокупность, подлежащую анализу, из совокупности по протоколу. Точно так же для всех субъектов, включенных в совокупность, подлежащую анализу, необходимо учесть значения всех важных переменных во всех значимых временных точках.

Необходимо подробно описать влияние на анализ первичных переменных всех случаев невозможности последующего наблюдения, недостающих данных, исключений субъектов из исследования и основных нарушений протокола. Необходимо идентифицировать субъектов, за которыми было невозможно установить наблюдение, исключенных из исследования и грубо нарушавших протокол, представить их описательный анализ, включая причины их выбывания и взаимосвязь между принятым лекарственным препаратом и исходом.

Описательная статистика является непреложной частью отчетов. В соответствующих таблицах и (или) на графиках необходимо четко представить важные свойства первичных и вторичных переменных, а также ключевые прогностические и демографические переменные. Предметом особо тщательного описания должны являться результаты основных анализов, относящихся к целям исследования. При описании результатов тестов на значимость необходимо указывать точные p -значения (например, $p=0,034$), а не ограничиваться ссылкой на критические значения.

Несмотря на то что основной задачей анализа клинического исследования является ответ на вопросы, диктуемые основными целями, в ходе неослепленного анализа полученных данных могут возникнуть новые вопросы. Это может потребовать дополнительного, возможно, более сложного статистического анализа. В отчете необходимо четко обозначить все дополнительные действия, не запланированные протоколом.

Существует вероятность возникновения непредвиденного дисбаланса между сравниваемыми группами в части исходных показателей, не предусмотренных в качестве ковариат в планируемом анализе, но, тем не менее, обладающих определенной прогностической ценностью. Лучшим способом решения такой проблемы в этом случае служит подтверждение, что дополнительный анализ, учитывающий указанный дисбаланс, приводит к тем же заключениям, что и запланированный. Если этого сделать не удается, необходимо вынести на обсуждение влияние дисбаланса на выводы.

В целом, желательно воздерживаться от незапланированных анализов. Такие анализы обычно проводятся, когда предполагается, что терапевтический эффект может изменяться в зависимости от иных факторов. В этом случае следует попытаться

установить подгруппы, для которых эффект оказался наиболее полезен. Потенциальные угрозы чрезмерно оптимистичной интерпретации результатов незапланированных анализов подгрупп хорошо известны (см. также раздел 5.5.7), поэтому их следует избегать. Несмотря на то что те же затруднения при интерпретации возникают, если лекарственный препарат оказывается неэффективным или оказывает нежелательное явление в подгруппе субъектов, необходимо надлежащим образом оценить такую возможность и должным образом отразить все в отчете.

Окончательные статистические выводы должны основываться на анализе, интерпретации и представлении результатов клинического исследования. До этого момента статистик исследования должен входить в команду, ответственную за подготовку отчета о клиническом исследовании, он обязан заверить его.

5.7.2. Обобщение клинической базы данных

В регистрационном досье необходимо представить обобщенное резюме и синтез всех доказательств по безопасности и эффективности, полученных по результатам всех представленных клинических исследований (отчет специалиста). В соответствующих случаях в дополнение допускается представлять статистическую комбинацию результатов.

В рамках резюме возникает ряд интересных с точки зрения статистики вопросов: описание демографии и клинических характеристик популяции, получавшей лечение во время программы клинической разработки; рассмотрение ключевых аспектов эффективности с проведением сопоставления результатов значимых (как правило, контролируемых) исследований и обращением внимания на степень их взаимодополнения или противоречия друг другу; обобщение данных по безопасности, доступных из объединенной базы данных всех исследований, результаты которых значимы для регистрационного досье и указывают на потенциальные угрозы безопасности. Во время планирования клинического исследования необходимо уделить особое внимание единообразию определений и единиц измерений, которое будет способствовать последующей интерпретации результатов группы исследований, особенно если они связаны между собой. Необходимо использовать единую терминологию для ведения записей о назначаемом лечении, анамнезе и нежелательных явлениях. Почти всегда целесообразно общее определение первичных и вторичных переменных, оно особенно важно для мета-анализа. Способ измерения ключевых переменных, эффективности, сроки оценки в зависимости от рандомизации/включения, обращение с нарушениями и отклонениями от протокола и, возможно, определение прогностических факторов — всё это должно быть единообразно, если только тому нет обоснованных причин.

Необходимо подробно описать статистические процедуры, используемые для объединения данных разных исследований. Необходимо уделить внимание возможному возникновению систематических ошибок, обусловленных выбором исследований, однородностью их результатов и надлежащим моделированием различных источников вариаций. Необходимо изучить чувствительность выводов к допущениям и принятым решениям.

5.7.2.1. Данные по эффективности

Отдельное клиническое исследование всегда должно быть достаточно большим, чтобы достичь поставленных целей. Объединяя ряд клинических исследований, в которых рассматривались идентичные ключевые аспекты эффективности, можно получить дополнительную ценную информацию. Чтобы осуществить сравнения, основные результаты такой совокупности исследований необходимо представить в одной и той же форме, обычно в виде таблиц или графиков, в которых указываются оценки и их доверительные границы. Использование мета-анализа с целью объединения указанных оценок является полезным дополнением, так как это позволяет получить

более точную общую оценку величины терапевтических эффектов и обеспечивает полное и всестороннее обобщение результатов исследований. В исключительных случаях этот подход может служить наиболее подходящим (или даже единственно возможным) способом обеспечения совокупного подтверждения эффективности путем тестирования общей гипотезы. При использовании мета-анализа с этой целью для него необходимо составить отдельный протокол.

5.7.2.2. Данные по безопасности

При обобщении данных по безопасности необходимо подробно изучить базу данных по безопасности с целью обнаружения признаков потенциальной токсичности и последующего наблюдения за любыми признаками путем регистрации любых связанных закономерностей из указанных наблюдений. Объединение данных по безопасности от всех лиц, подвергнувшихся воздействию лекарственного препарата, является важным источником данных, так как такой размер выборки повышает вероятность обнаружения более редких нежелательных явлений и, возможно, позволяет установить их частоту. Однако из-за отсутствия группы сравнения на основании такой базы данных сложно оценить частоту, поэтому данные сравнительных исследований имеют особую ценность для преодоления указанных затруднений. Результаты исследований, в которых используется стандартный способ сравнения (плацебо или активный контроль), необходимо объединить и представить отдельно по каждому способу, обеспечивая достаточный объем данных.

Необходимо сообщать обо всех признаках потенциальной токсичности, обнаруживаемых по результатам изучения данных. При оценке реалистичности таких потенциальных нежелательных явлений необходимо учитывать проблему множественности, возникающую в связи с неоднократными сравнениями. При оценке необходимо также надлежащим образом применять методы анализа выживаемости для использования потенциального отношения частоты нежелательных явлений к длительности экспозиции и (или) наблюдения. Необходимо надлежащим образом рассчитать риски, обусловленные выявленными нежелательными явлениями, чтобы обеспечить надлежащую оценку отношения ожидаемой пользы к возможному риску.

ГЛОССАРИЙ

Байесовские подходы (Bayesian Approaches)

Подходы к анализу данных, обеспечивающие апостериорную вероятность распределения некоторого параметра (например, терапевтического эффекта) на основании наблюдений и априорной вероятности распределения этого параметра. Затем апостериорную вероятность используют для построения статистических выводов.

Систематическая ошибка (статистическая и операционная) (Bias (Statistical & Operational))

Систематическая тенденция каких-либо элементов дизайна, проведения, анализа и оценки результатов клинического исследования отклонять оценку терапевтического эффекта от ее истинного значения. Систематические ошибки, возникающие в связи с отклонениями в проведении исследования, именуется «операционными». Систематические ошибки, возникающие из других вышеуказанных источников, — статистические.

Проверка данных без снятия ослепления (Blind Review)

Проверка и оценка данных в промежуток времени между завершением исследования (последнее наблюдение последнего субъекта) и снятием ослепления в целях финализации запланированного анализа.

Содержательная валидность (Content Validity)

Способность переменной (например, рейтинговой шкалы) измерять то, что она должна измерять.

Двойная пустышка (Double-Dummy)

Метод сохранения ослепления в клиническом исследовании, когда невозможно достичь идентичности двух сравниваемых лекарственных препаратов. Для этих целей для лекарственного препарата А готовят не отличимый от него плацебо, равно как и для лекарственного препарата В готовят не отличимый от него плацебо. Затем субъекты получают два набора лекарственных препаратов: либо А (активный) и В (плацебо), либо А (плацебо) и В (активный).

Выбывание (Dropout)

Субъект клинического исследования, который по каким-либо причинам не способен продолжать исследование до запланированного протоколом последнего визита.

Исследование эквивалентности (Equivalence Trial)

Исследование, основной целью которого является подтверждение, что эффект двух и более лекарственных препаратов не отличается друг от друга на клинически значимую величину. Обычно это достигается подтверждением того, что истинное терапевтическое различие укладывается в интервал, ограниченный верхней и нижней границами эквивалентности, и считается клинически допустимым.

Частотные методы (Frequentist Methods)

Статистические методы, как то: критерии значимости и доверительные интервалы, которые можно оценить с позиций частоты возникновения определенных исходов, возникающих в гипотетических повторениях одного и того же эксперимента.

Полная совокупность, подлежащая анализу (Full Analysis Set)

Совокупность субъектов, которая максимально соответствует идеалу совокупности «по намерению лечить».

Обобщаемость, генерализация (Generalisability, Generalisation)

Степень, с которой результаты клинического исследования можно надежно экстраполировать с субъектов, в нем участвовавших, на большую популяцию пациентов и более широкие клинические условия.

Переменная общей оценки (Global Assessment Variable)

Единая переменная, обычно являющаяся категориальной рейтинговой шкалой, которая включает объективные переменные и общее впечатление исследователя о состоянии или изменении состояния субъекта.

Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) (Комиссия по мониторингу данных и безопасности, Комитет по мониторингу, Комитет по мониторингу данных) (Independent Data Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee))

Независимый комитет по мониторингу данных, который может учредить спонсор с целью оценки через регулярные интервалы течения клинического исследования, данных по безопасности, ключевые конечные точки эффективности и составления рекомендаций для спонсора о необходимости продолжения, модификации или прекращения исследования.

Принцип «по намерению лечить» (Intention-to-Treat Principle, ITT)

Принцип, устанавливающий, что наилучшей совокупностью для оценки терапевтического эффекта является совокупность субъектов, которых намеревались лечить (то есть планируемый режим), а не совокупность, фактически получившая лечение. Вследствие этого, необходимо наблюдать, оценивать и анализировать всех рандомизированных субъектов, независимо от приверженности их предусмотренному режиму.

Взаимодействие (качественное и количественное) (Interaction (Qualitative & Quantitative))

Ситуация, когда различие терапевтических эффектов (например, различие между исследуемым лекарственным препаратом и контролем) зависит от другого фактора (например, центра). Под количественным взаимодействием подразумевается такое, когда степень различий зависит от степени влияния фактора, тогда как при качественном взаимодействии разная степень различий может наблюдаться при изменности фактора.

Межэкспертная надежность (Inter-Rater Reliability)

Способность получать эквивалентные результаты различными экспертами в различных условиях.

Внутриэкспертная надежность (Intra-Rater Reliability)

Способность получать эквивалентные результаты одним и тем же экспертом в различных условиях.

Промежуточный анализ (Interim Analysis)

Любой анализ, направленный на сравнение исследуемых групп по эффективности или безопасности в любой момент до формального завершения исследования.

Мета-анализ (Meta-Analysis)

Формальная оценка количественного подтверждения, полученного из двух и более исследований, проведенных с одной и той же целью. Наиболее часто он заключается в статистическом объединении статистических резюме различных исследований, но в некоторых случаях могут объединяться и исходные (необработанные) данные.

Многоцентровое исследование (Multicentre Trial)

Клиническое исследование, проведенное по единому протоколу более чем в одном центре, в котором таким образом принимали участие более одного исследователя.

Исследование не меньшей эффективности (безопасности) (Non-Inferiority Trial)

Исследование, основной целью которого является подтверждение, что эффект исследуемого лекарственного препарата с клинической точки зрения не меньше, чем лекарственного препарата сравнения (активного контроля или плацебо).

Предпочтительные и включенные термины (Preferred and Included Terms)

В иерархическом медицинском словаре, например, MedDRA, включенный термин является термином низшего уровня, с помощью которого кодируется описание исследователя. Предпочтительный термин — уровень группировки включенных терминов, используемый для описания частоты возникновения явления. Например, указание исследователя следующего содержания: «Боль в левой руке» может быть закодировано включенным термином как «Боль в суставе», которому соответствует предпочтительный термин — «Аргралгия».

Совокупность «по протоколу» («соответствующие протоколу», «надлежащие единицы», выборка «эффективности», выборка «субъектов, которых можно оценить») (Per Protocol Set, PP (Valid Cases, Efficacy Sample, Evaluable Subjects Sample))

Совокупность данных, полученная от подмножества субъектов, приверженных протоколу в достаточной степени, чтобы подтвердить, что согласно таким данным, исходя из предложенной научной модели, эффекты лекарственного препарата подтверждаются. Под приверженностью подразумевается применение лекарственного препарата, доступность результатов измерений, отсутствие серьезных нарушений протокола.

Безопасность и переносимость (Safety & Tolerability)

Безопасность лекарственного препарата заключается в медицинском риске для субъектов, оцениваемом, как правило, по результатам лабораторных исследований (включая клиническую биохимию и клинические анализы крови), показателям жизнедеятельности, клиническим нежелательным явлениям (заболеваниям, признакам и симптомам) и другим исследованиям безопасности (например, ЭКГ, данные офтальмологического обследования). Переносимость лекарственного препарата означает способность субъекта переносить явно наблюдающиеся нежелательные явления.

Статистический план анализа (Statistical Analysis Plan)

План статистического анализа — документ, содержащий более подробные технические детали основных элементов анализа, описанных в протоколе; он включает подробное описание процедур проведения статистического анализа первичных и вторичных переменных и других данных.

Исследование превосходства (Superiority Trial)

Исследование, основной целью которого является подтверждение, что эффект исследуемого лекарственного препарата превосходит таковой лекарственного препарата сравнения (активного контроля или плацебо).

Суррогатная переменная (Surrogate Variable)

Переменная, обеспечивающая не прямое измерение эффекта в случаях, когда прямое измерение клинического эффекта невозможно или нецелесообразно.

Терапевтический эффект (Treatment Effect)

Эффект лекарственного препарата, проявляющийся в клиническом исследовании. В большинстве клинических исследований искомый терапевтический эффект заключается в сравнении (или противопоставлении) двух и более лекарственных препаратов.

Вызванный лечением (Treatment Emergent)

Явление, возникающее в период лечения, отсутствующее до его начала, или которое усугубляется относительно состояния, наблюдавшегося перед лечением.

Статистик исследования (Trial Statistician)

Статистик, обладающий знаниями/умениями и опытом, достаточным для реализации принципов, обозначенных в настоящем документе, и ответственный за статистическую сторону исследования.

Литература

1. Statistical Principles for Clinical Trials, E9// International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт], http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (дата обращения: 17.09.2012).
2. Клиническая эпидемиология, основы доказательной медицины Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер / Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
3. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд., перераб. и доп. М., ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. М., Практика, 1998. 459 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
6. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик / Пер. с англ. / Под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.
7. Thomas D. Cook, David L DeMets. Introduction to Statistical Methods for Clinical Trials (Chapman & Hall / CRC Texts in Statistical Science). Chapman and Hall / CRC; 1 edition (November 19, 2007). 464 p.
8. Olga Korosteleva. Clinical Statistics: Introducing Clinical Trials, Survival Analysis, and Longitudinal Data Analysis // Jones & Bartlett Publishers; 1 edition (November 18, 2008). 120 p.
9. Alan Agresti. Categorical Data Analysis (Wiley Series in Probability and Statistics). Wiley-Interscience; 2 edition (July 22, 2002). 734 p.
10. Joseph Tal. Strategy and Statistics in Clinical Trials: A non-statisticians guide to thinking, designing and executing // Academic Press; 1 edition (July 28, 2011). 278 p.
11. Steven A. Julious. Sample Sizes for Clinical Trials // Chapman and Hall/CRC; 1 edition (August 26, 2009). 317 p.
12. Jozef Nauta. Statistics in Clinical Vaccine Trials. Springer; 1st edition (October 26, 2010). 171 p.

ГЛАВА 6

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТОВ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. б. н. А.Н. Васильев; к. м. н. Е.В. Гавришина; д. м. н. Д.В. Горячев;
к. м. н. А.И. Губенко; Т.В. Еременкова; д. м. н., профессор А.Н. Миронов;
к. м. н. Р.Р. Ниязов; к. фарм. н. И.В. Сакаева*

6.1. ВВЕДЕНИЕ

Целью настоящей главы является помощь в составлении единого отчета о клиническом исследовании, удовлетворяющего требованиям уполномоченного органа. Особые требования отдельных уполномоченного органа должны состоять из модулей, рассматриваемых в качестве приложений, которые должны представляться по их запросу.

Отчет о клиническом исследовании, описываемый в настоящих методических рекомендациях является полным «обобщенным» отчетом об отдельном клиническом исследовании веществ, применяемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний (далее лекарственных препаратов) у пациентов, в котором клиническое и статистическое описание, данные и анализы представляют собой единый документ, включающий таблицы и схемы (как в тексте, так и в конце него), а также содержащие протокол, образец индивидуальной регистрационной карты, сведения об исследователях, сведения об исследуемых препаратах, включая препараты сравнения, техническую статистическую документацию, публикации по теме, перечни данных о пациентах и технические статистические подробности, например, отклонения, вычисления, анализ, программное обеспечение и т. д. При этом интегрированный полный отчет не должен составляться простым объединением клинического и статистического отчетов. Несмотря на то что настоящее руководство ориентировано преимущественно на исследования эффективности и безопасности, основные описываемые принципы и структура могут быть применимы и к другим разновидностям исследований, например, исследований клинической фармакологии. В зависимости от природы и важности таких исследований они могут быть менее подробными.

Документ должен помочь спонсорам составить полный, недвусмысленный, хорошо организованный и легко проверяемый отчет. Чтобы исключить любую неясность, отчет должен четко объяснять, как образом выбирались ключевые элементы дизайна, содержать достаточно сведений о плане, методах и проведении исследования. Отчет с включенными в него приложениями должен содержать достаточный объем сведений об индивидуальных пациентах, в том числе демографические и исходные данные, и подробности аналитического метода, чтобы при необходимости уполномоченный орган мог воспроизвести ключевые виды анализов. Не менее важно четко указывать конкретные группы пациентов, для которых проводились соответствующие анализы, составлялись таблицы и схемы (и в тексте, и в виде приложений).

В зависимости от политики в области экспертизы уполномоченного органа для неконтролируемых и иных исследований, не направленных на установление эффективности (за исключением контролируемых исследований, направленных на

установление безопасности), неполноценных или прекращенных исследований или исследований, цели которых не связаны с целью подачи заявителем заявления о государственной регистрации лекарственного препарата, допустимы сокращенные отчеты на основе обобщенных данных или без некоторых разделов. Несмотря на это, во всех случаях необходимо представить полное описание всех аспектов безопасности. При представлении сокращенного отчета, он должен включать достаточно сведений о дизайне и результатах исследования, чтобы уполномоченный орган мог определить необходимость в представлении полного отчета. Если возникают вопросы о необходимости представления отчетов, следует связаться с уполномоченным органом.

Представляя подробное описание проведенного исследования, допустимо повторно излагать особенности начального протокола. Однако, зачастую, методологию исследования можно представить в отдельном документе. В каждом разделе описания дизайна и проведения исследования особенно важно охарактеризовать его детали, которые мало описаны в протоколе; указать отличия между проведенным исследованием и протоколом, а также рассмотреть статистические методы и анализы, которые бы учитывали соответствующие отклонения от запланированного протокола.

Полный обобщенный отчет отдельного клинического исследования должен включать подробное описание индивидуальных нежелательных явлений или лабораторных отклонений, однако данные сведения необходимо повторно рассмотреть при проведении общего анализа безопасности по всем имеющимся источникам регистрационного досье.

В отчете необходимо описать демографические и другие потенциальные прогностические характеристики исследуемой популяции и, если позволяет размер выборки, привести данные по демографическим (например, возраст, пол, раса, масса тела) и другим (например, функция почек или печени) подгруппам, чтобы можно было выявить возможные различия в эффективности или безопасности. Однако обычно изучение подгрупп проводится на основании большей базы данных в рамках целостного анализа.

Перечень данных по пациентам как часть отчета (обычно в виде приложения) представляется для подтверждения ключевых анализов. Перечень данных по пациентам, являющийся частью отчета, должен быть в удобочитаемом для эксперта виде. Поэтому, несмотря на намерение включить множество переменных в единый перечень (с целью экономии места), оно не должно идти в ущерб ясности изложения. Не следует злоупотреблять символами вместо слов, понятных аббревиатур, пиктограмм и т. д. В таком случае предпочтительно составить несколько перечней.

Степень детализации данных в отчете необходимо разделить на несколько уровней: итоговые обобщенные схемы и таблицы по важным демографическим переменным и переменным эффективности и безопасности могут быть представлены в основном тексте; прочие обобщенные схемы, таблицы и перечни по демографическим переменным и переменным эффективности и безопасности необходимо представить в разделе 14; данные по индивидуальным пациентам, относящимся к определенным группам, — в перечнях приложения 5.18; всю информацию по индивидуальным пациентам (архивные списки требуются лишь в США) необходимо представить в приложении 5.20.

Необходимо четко пометить оценочные и рассчитанные значения, используемые в таблицах, схемах и перечнях. Необходимо представить подробные объяснения, как они были получены и на чем основаны.

Настоящая глава достаточно подробна и информирует заявителя обо всех потенциально требуемых сведениях, которые обычно необходимо представить, чтобы минимизировать количество запросов с целью их уточнения и анализа. Тем не менее, особые требования к представлению данных или анализу могут быть обусловлены определенными ситуациями и могут возникать со временем, отличаться в зависи-

мости от фармакотерапевтической группы исследуемого лекарственного препарата. Поэтому, по возможности, необходимо учитывать требования специальных клинических методических рекомендаций, обсуждать представление данных и анализы с уполномоченным органом.

Каждый отчет должен содержать все описанные ниже разделы (за исключением случаев, когда они явно не требуются), при этом для отражения логики конкретного исследования допускается изменение их последовательности или группировки. Некоторые сведения приложений являются особыми требованиями определенных уполномоченных органов и должны представляться при необходимости.

Для крупномасштабных исследований некоторые требования данного документа могут быть невыполнимы или нецелесообразны. При их планировании и представлении результатов следует обратиться в уполномоченный орган и обсудить формат отчета.

Требования настоящей главы необходимо рассматривать в комплексе с другими методическими рекомендациями и документами.

6.2. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТОВ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

6.2.1. Титульный лист

Титульный лист должен содержать следующие сведения:

- название исследования;
- название исследуемого лекарственного препарата;
- изучаемое показание к применению;
- при отсутствии в названии краткое (1-2 предложения) описание дизайна (параллельный, перекрестный, ослепление, рандомизация), контроля (плацебо, активный, доза-эффект), длительности, дозы и исследуемой популяции;
- название спонсора;
- идентификационный номер протокола;
- фаза клинической разработки;
- дата начала исследования (по первому включенному пациенту или любому другому критерию);
- дата досрочного прекращения исследования (если применимо);
- дата завершения исследования (по последнему пациенту);
- имена и должности главных или координирующих исследователей или назначенного спонсором медицинского эксперта;
- название компании/лицо, подписавшее документ от имени спонсора (на титуле или в заявлении необходимо обозначить лицо, ответственное за составление отчета об исследовании со стороны компании/спонсора, с указанием имени, телефона и факса контактного лица компании/спонсора, к которому можно обратиться для выяснения вопросов, возникших в ходе экспертизы документа);
- указание о том, проводилось ли исследование в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP), включая архивацию ключевых документов;
- дата составления отчета (для идентификации более ранних отчетов по тому же исследованию).

6.2.2. Краткий обзор (синописис)

Необходимо представить краткий (обычно около 3 страниц) обзор, обобщающий сведения об исследовании (см. Дополнение I, в котором представлен формат краткого обзора). С целью отразить результаты, краткий обзор должен включать числовые данные, а не только текст и р-значения.

6.2.3. Краткое содержание отчета о клиническом исследовании

Краткое содержание должно включать:
номера страниц или другие сведения, позволяющие локализовать каждый раздел, включая итоговые таблицы, схемы и графики;
перечень и расположение приложений, табличных данных и всех представленных индивидуальных регистрационных карт.

6.2.4. Список аббревиатур, условных сокращений и определений

Необходимо представить перечень аббревиатур и условных сокращений, а также список определений специальных или редко встречающихся терминов и встречающихся единиц измерения. При первом указании в тексте сокращенный термин приводится полностью, а аббревиатура указывается в скобках.

6.2.5. Этика

6.2.5.1. Независимый этический комитет (НЭК) или экспертный совет организации (ЭСО)

Необходимо представить соответствующие подтверждения, что исследование и поправки к нему рассматривались Независимым этическим комитетом или Экспертным советом организации (или их эквивалентом). Перечень всех НЭК и ЭСО, рассматривавших исследование, должен быть представлен в приложении 16.1.3, а также, если того требует уполномоченный орган, имена председателей комитетов.

6.2.5.2. Этические аспекты проведения исследования

Необходимо представить подтверждение, что проведение исследования соответствовало этическим принципам, отраженным в Хельсинкской декларации.

6.2.5.3. Информированное согласие

Необходимо указать, когда и при каких условиях было получено информированное согласие на включение пациента в исследование (например, при распределении, перед началом скрининга).

В приложении 5.17.4 необходимо представить образец информации для пациента (если составлялась) и образец формы информированного согласия.

6.2.6. Исследователи и административная структура исследования

В основном тексте руководства необходимо кратко представить административную структуру исследования (включая главного исследователя, координирующего исследователя, организационного комитета, администрации, комитетов по мониторингу и оценке, клинических центров, статистиков, учреждения централизованной лаборатории, контрактную исследовательскую организацию [КИО], управление по обеспечению клинического исследования расходными материалами).

В приложении 5.17.5 необходимо представить перечень исследователей с указанием их должностей, роли в исследовании и квалификации (резюме или биография). Сведения о других лицах, принимавших участие в исследовании, необходимо представить там же. Для больших исследований с участием большого количества исследователей вышеуказанные требования можно сократить до общих сведений о квалификации лиц, проводящих исследование, с указанием имени, ученой степени, места работы и роли каждого из исследователей или других участников.

Перечень должен включать:

- (а) исследователей;
- (в) других лиц, наблюдавших за первичными или другими важными переменными, как то: медицинские сестры, помощники врача, клинические психологи, клиниче-

ские фармакологи или врачи, посетившие пациента на дому. Лиц, сыгравших лишь эпизодическую роль в исследовании, например, врача, однократно посетившего пациента вследствие возникшего у последнего нежелательной реакции, или временно замещавших вышеописанных лиц, включать в данный перечень необязательно.

(с) авторов отчета, включая ответственных биостатистиков.

Если по требованию уполномоченных органов необходимы подписи главных или координирующих исследователей, они представляются в приложении 6.17.6 (см. Дополнение II о форме заполнения). Если они не требуются, то в приложении 6.17.6 представляется подпись назначенного спонсором медицинского эксперта.

6.2.7. Введение

Во введении необходимо представить краткую (максимум на одну страницу) информацию об исследовании в контексте разработки исследуемого лекарственного препарата, перечислить ключевые особенности исследования (в том числе целесообразность и цели проведения исследования, целевую популяцию, метод лечения, длительность исследования, первичные точки). Необходимо указать все документы, на основе которых разрабатывался протокол, или любые другие значимые для данного исследования соглашения или договоренности между спонсором/компанией и уполномоченными органами.

6.2.8. Цели исследования

Необходимо представить описание основных целей исследования.

6.2.9. План исследования

6.2.9.1. Описание общего дизайна и плана исследования

Необходимо представить краткое, но четкое описание общего плана и дизайна (конфигурации) исследования (например, параллельный или перекрестный) с использованием при необходимости блок-схем и диаграмм. Если в других исследованиях использовались подобные протоколы, то это необходимо отметить и указать на различия между ними. В приложении 6.17.2 необходимо включить протокол и любые поправки к нему, а образец индивидуальной регистрационной карты (только уникальные страницы, т.е. не нужно включать идентичные страницы карты для различных оценок или визитов) в приложение 6.17.3. Необходимо описать любую информацию настоящего раздела, полученную из источников, иных чем протокол.

Сведения должны включать:

исследуемые виды лечения (лекарственные препараты, дозы и процедуры);

исследуемую популяцию пациентов и их количество, включенное в исследование;

степень и метод ослепления/маскировки (например, открытое, двойное слепое, простое слепое, ослепление аналитиков и неослепление пациентов и (или) исследователей);

вид контроля (например, плацебо, отсутствие вмешательства, активный контроль, доза-эффект, исторический) и конфигурацию исследования (параллельная, перекрестная);

метод распределения по группам лечения (рандомизация, стратификация);

последовательность и длительность всех этапов исследования, включая предрандомизационный этап и этап после завершения лечения, этап отмены терапии, а также этапы с простым и двойным ослеплением. Необходимо указать момент рандомизации пациентов. Рекомендуется указать дизайн в виде графической схемы, включающей хронологию проведенных оценок (в качестве примера см. Дополнение IIIа и ШБ).

все комитеты по мониторингу безопасности, данных или особые наблюдательные или экспертные комитеты;
любые промежуточные анализы.

6.2.9.2. Обсуждение дизайна исследования, включая выбор группы сравнения

Необходимо обосновать вид выбранного контроля и дизайна исследования. Некоторые аспекты дизайна исследования, нуждающиеся в рассмотрении, представлены ниже.

В целом, выделяют следующие конкурентные контрольные группы (группы сравнения): плацебо-контроль, контроль в виде отсутствия вмешательства, активный контроль, подбор дозы и исторический контроль. В дополнение к разновидности контроля, другими ключевыми особенностями дизайна считаются использование перекрестной конфигурации (схемы) и выбор пациентов с определенными состояниями в анамнезе: например, чувствительностью или резистентностью к определенному лекарственному препарату или группе лекарственных препаратов. Если не применялась рандомизация, необходимо объяснить, какие методы использовались для исключения систематической ошибки отбора (systematic selection bias).

Необходимо с позиций изучаемого заболевания или применяемого вида лечения объяснить потенциальные или заранее известные трудности, обусловленные выбранным дизайном исследования или контрольной группой. Так, для перекрестного дизайна, в числе прочих, следует предусмотреть возможность в ходе исследования спонтанного изменения течения заболевания и возникновения эффектов переноса.

Если методом установления эффективности выбрано подтверждение эквивалентности, когда эффективность нового вида лечения не ниже определенного порога по сравнению с признанным видом лечения, необходимо рассмотреть возможные затруднения в связи с выбранным дизайном исследования. В особенности, необходимо обосновать, что выбранный дизайн способен установить различия между эффективной и неэффективной терапией. Для этого рекомендуется проанализировать подобные, ранее проведенные исследования в контексте ключевых особенностей дизайна (выбор пациентов, конечные точки, длительность, доза активного контроля, сопутствующая терапия и т. п.), подтверждающие стойкую способность выявлять превосходство активного контроля над плацебо. Необходимо описать методы выявления различий между эффективной и неэффективной терапией. Например, наличием эффективности можно считать четкое различие (на основании ранее проведенных исследований) между группой лечения и популяцией, не получавшей лекарственный препарат. Мерой эффективности может служить изменение значения показателя от исходного или другой критерий, например, количество выздоровлений или выживаемость. Достижение такого результата будет подтверждать способность исследования установить различия между эффективным и неэффективным лекарственным препаратом. Необходимо также обосновать, что исследование не вышло за границу эквивалентности терапии (часто называемой дельтой).

Ограничения исторического контроля хорошо известны (сложность обеспечения сопоставимости сравниваемых групп, невозможность «ослепления» исследователей, изменение подходов к лечению или течения заболевания, различия, обусловленные эффектом плацебо) и заслуживают особого внимания.

Некоторые другие особенности дизайна исследования также требуют обоснования, в том числе наличие или отсутствие отмывочного периода и длительности периода лечения, что особенно важно для хронических заболеваний. Если это не очевидно, то необходимо также обосновать выбор дозы и интервала дозирования. Например, прием один раз в сутки лекарственного препарата с коротким периодом полувыведения, чей эффект тесно связан с его концентрацией в плазме, обычно не-

эффективен. Если в рамках исследования применяется такой режим дозирования, то его необходимо обосновать, например, тем, что продолжительность фармакодинамического эффекта превышает длительность нахождения действующего вещества в крови. Необходимо описать процедуры, направленные на установление эффекта «ускользания» от действия препарата в конце интервала дозирования, например, определение действия препарата перед приемом очередной дозы. Аналогично в исследовании по подбору дозы с параллельным дизайном необходимо обосновать выбранный диапазон доз.

6.2.3. Выбор популяции исследования

6.2.3.1. Критерии включения

Необходимо описать популяцию пациентов и критерии отбора, использованные для включения их в исследование, и рассмотреть соответствие выбранной популяции целям исследования. Необходимо представить конкретные диагностические критерии и нозологические формы (например, определенная тяжесть или длительность заболевания, результаты определенных исследований, шкал или физикального обследования, определенные особенности анамнеза, включая эффективность или неэффективность предыдущей терапии или другие потенциальные прогностические факторы и любые возрастные, половые или этнические параметры).

Необходимо описать критерии отбора и любые дополнительные условия рандомизации или включения пациента в основной этап исследования. Если есть основания полагать, что могли быть дополнительные критерии включения, не описанные в протоколе, то необходимо рассмотреть возникшие последствия. Например, некоторые исследователи могли исключать (или включать в другие исследования) пациентов с тяжелым течением заболевания или особыми исходными характеристиками.

6.2.3.2. Критерии невключения

Необходимо представить критерии невключения в исследование и обосновать их (например, с позиций безопасности, административных причин или несоответствия условиям исследования). Влияние невключения на обобщаемость результатов исследования необходимо представить в разделе 13 отчета или в обзоре эффективности и безопасности.

6.2.3.3. Критерии исключения из клинической или аналитической части исследования

Необходимо представить заранее определенные причины исключения пациентов из исследования или анализа, а также особенности и длительность наблюдения за такими пациентами после их исключения.

6.3. ЛЕЧЕНИЕ

6.3.1. Назначенное лечение

Для каждой группы и периода исследования необходимо описать назначенные лекарственные препараты, включая диагностические, в том числе указать способ и метод применения, дозу и режим дозирования.

6.3.2. Описание исследуемых лекарственных препаратов

Необходимо кратко описать исследуемые лекарственные препараты (лекарственную форму, дозировку и номера серий). Если применялась более чем одна серия, в приложении 5.17.7 необходимо представить пациентов, получавших различные серии.

Необходимо указать источники получения плацебо или препаратов сравнения. Необходимо описать любые преобразования, которые осуществлялись над препаратами сравнения, а также меры, принятые для сохранения биодоступности неизменной.

Для длительных исследований, в которых изучались лекарственные препараты с коротким сроком годности или неполными данными по стабильности, необходимо описать логистику восстановления запасов препаратов. Необходимо указать, происходило ли истечение срока годности исследуемых лекарственных препаратов, а также обозначить пациентов, принимавших их. Если к условиям хранения предъявлялись особые требования, их необходимо описать.

6.3.3. Метод распределения пациентов по группам лечения

Необходимо описать методы, использованные для распределения пациентов по группам сравнения, например, централизованное распределение, распределение внутри исследовательских центров, адаптивное распределение (т. е. распределение на основании предыдущего распределения или исхода), а также, если использовались в исследовании, стратификацию и блоковое распределение. Необходимо описать все нестандартные процедуры.

В приложении 6.17.8 необходимо представить детальное описание метода рандомизации, включая технику ее проведения, с указанием при необходимости ссылок. В него также необходимо включить таблицу, содержащую рандомизационные коды, идентификационные номера пациентов и назначенное каждому из них лечение. Для многоцентровых исследований такие сведения представляются по каждому центру. Необходимо описать метод генерирования случайных чисел.

Для исследований с историческим контролем необходимо объяснить, на основании чего был выбран конкретный контроль, какие другие исторические группы сравнения рассматривались и как эти сведения сравнивались с выбранным контролем.

6.3.4. Выбор доз в исследовании

Необходимо указать дозы или диапазон доз для каждой группы сравнения, а также описать, на основании чего они были выбраны (например, предыдущий опыт у человека, исследования на животных).

6.3.5. Выбор дозы и режима дозирования для каждого пациента

Для каждого пациента необходимо описать процедуру подбора дозы исследуемого препарата и препарата сравнения. Такие процедуры могут заключаться как в простом случайном выборе фиксированной дозы или режима дозирования, так и особой титрации дозы или детально разработанном механизме отбора, основанном на индивидуальной реакции пациента, например, когда повышение дозы происходит вплоть до максимальной переносимой или определенного результата. Если предусмотрена тактика снижения дозы, ее также необходимо описать.

Необходимо описать режим дозирования (время применения, интервал между применением) и его зависимость от приема пищи, если последнее не предусмотрено, на это необходимо четко указать.

Необходимо описать рекомендации пациентам, как и когда необходимо применять препарат.

6.3.6. Ослепление

Необходимо описать особенности процедур, использованных для ослепления (например, способ маркировки флаконов, маркировку, выявляющую снятие ослепления, список запечатанных кодов/конвертов, технику двойной маскировки (имитации)), включая обстоятельства, при которых снимается ослепление с одного или всех пациентов, например, серьезные нежелательные явления, использованные

процедуры и лица, имевшие доступ к кодам пациентов. Если в рамках исследования некоторые исследователи не были ослеплены (например, чтобы корректировать медикаментозную терапию), необходимо объяснить, каким образом остальные [ослепленные] исследователи были от этого защищены. Необходимо описать меры, принятые для того, чтобы исследуемый лекарственный препарат и плацебо не отличались, а также доказательства того, что они были неотличимы (по внешнему виду, форме, запаху и вкусу). Необходимо описать меры для предотвращения снятия ослепления лабораторными измерениями, если таковые использовались. При наличии комитета по мониторингу данных, имевшего доступ к незамаскированной информации, необходимо описать процедуры, проведенные с целью сохранения маскировки исследования. Необходимо описать процедуры поддержания ослепления при проведении промежуточного анализа.

Необходимо объяснить, почему для снижения субъективности ослепления некоторых или всех наблюдений не требовалось, например, использование сфигмоманометра со случайным нулем (ranclom-zero) устраняет возможную исследовательскую субъективность при интерпретации величины артериального давления, а ленты, полученные при холтеровском мониторинговании, зачастую расшифровываются автоматически, что, предположительно, позволяет избежать исследовательской субъективности. Если ослепление было желаемым, но невозможным, необходимо объяснить причины и рассмотреть последствия. В некоторых случаях ослепление проводится, но заранее известно о его несовершенстве вследствие очевидных лекарственных реакций как минимум у части пациентов (сухость во рту, брадикардия, лихорадка, реакции в месте введения, изменение лабораторных показателей). Такого рода проблемы или потенциальные затруднения необходимо заранее выявить и описать, предпринимались ли попытки оценить их величину или решить их (например, некоторые измерения могли проводиться лицами, которые были ограждены от вскрытия ослепления).

6.3.7. Предшествующая и сопутствующая терапии

Необходимо описать, какие лекарственные препараты и процедуры были разрешены до и в ходе исследования, фиксировалось ли и как их применение, и любые другие отдельные правила и меры, затрагивающие разрешенную и запрещенную сопутствующую терапию. Необходимо разъяснить, как разрешенная сопутствующая терапия вследствие лекарственных взаимодействий или в силу прямого воздействия на исследуемые параметры могла повлиять на исходы, а также каким образом разграничивались эффекты сопутствующей и исследуемой терапий.

6.3.8. Приверженность лечению

Необходимо описать меры, принятые для подтверждения и документирования приверженности лечению, например, учет лекарственных препаратов, дневники пациентов, определение содержания лекарственного средства в крови, моче или других биологических жидкостях, мониторинг приема лекарственного препарата.

6.4. ПЕРЕМЕННЫЕ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

6.4.1. Исследуемые параметры эффективности и безопасности, схема исследования

Необходимо описать исследуемые параметры эффективности и безопасности, проводимые лабораторные исследования, их схему (день, время, зависимость от приема пищи, график ключевых измерений по отношению к применению исследуемого лекарственного препарата, например, до приема очередной дозы, через два часа после

приема), методы их измерения и лиц, ответственных за измерения. Необходимо сообщить, были ли изменения в составе персонала, проводящем ключевые измерения.

Рекомендуется представить графическую схему исследования (см. Дополнение III настоящих методических рекомендаций) с указанием частоты и графика измерения параметров эффективности и безопасности; количество визитов и время их проведения или только время их проведения (изолированные сведения о количестве визитов сложно интерпретировать). Необходимо отметить, использовались ли пациентами какие-либо инструкции (например, руководства или дневники).

Необходимо полностью представить любые определения, использованные для описания исхода (например, критерии диагностики острого инфаркта миокарда, определение его локализации, разделение инсульта на тромботический или геморрагический, разграничение транзиторной ишемической атаки и инсульта, установление причины смерти). Необходимо также описать любые технические приемы, использованные для стандартизации или сравнения результатов лабораторных исследований или других клинических измерений (например, ЭКГ, рентгенография грудной клетки), что особенно важно для многоцентровых исследований.

Если кто-то, помимо исследователя, осуществлял оценку клинических исходов (например, спонсор или внешняя комиссия оценивали рентгенограммы или ЭКГ или определяли наличие у пациента инсульта, острого инфаркта или внезапной смерти), таких лиц необходимо открыто идентифицировать. Необходимо полностью описать процедуры, включая способы поддержания ослепления и централизованного проведения измерений и интерпретации их результатов.

Необходимо описать методы сбора данных о нежелательных явлениях (самостоятельно, анкета, распрос), а также любые использованные оценочные шкалы и разработанные процедуры последующего наблюдения за нежелательными явлениями или процедуры повторного применения препарата.

Необходимо описать любой способ оценки нежелательных явлений исследователем, спонсором или внешней комиссией (например, градацию степени тяжести или шкалу причинно-следственной связи). Необходимо представить критерии такой оценки и четко указать стороны, ответственные за ее проведение. Если эффективность или безопасность оценивались по категориальной или числовой шкале и т. п., необходимо представить критерии присвоения значений каждому делению шкалы (например, определения делений шкалы). Для многоцентровых исследований указать, каким образом осуществлялась стандартизация методов.

6.4.2. Обоснованность выбранных исследуемых параметров

Если любая из оценок эффективности или безопасности были нестандартными, то есть не являлись широко используемыми и не были общепризнанными в качестве надежных, точных и уместных (по способности выявлять различия между эффективными и неэффективными средствами), их надежность, точность и уместность необходимо документально подтвердить. Рекомендуется описать рассмотренные, но отклоненные альтернативы.

Необходимо обосновать использование в качестве конечной точки исследования суррогатную конечную точку (лабораторный или физикальный показатель или признак, не являющийся прямой мерой клинической пользы), например, эталонными клиническими данными, публикациями, методическими рекомендациями или предшествующими действиями уполномоченного органа.

6.4.3. Первичные параметры эффективности

Необходимо подробно перечислить первичные показатели и конечные точки, использованные для установления эффективности. Несмотря на то, что ключевые показатели эффективности могут казаться очевидными, при наличии множества

переменных или при их повторном измерении в протоколе необходимо указать первичные (с обоснованием их выбора) или определить набор значимых параметров или другой метод группировки информации, который можно интерпретировать как показатель эффективности. Если первичные показатели в протоколе не указаны, то в отчете об исследовании необходимо представить объяснения, как эти ключевые показатели были отобраны (например, на основании публикаций, методических рекомендаций или предшествующими действия уполномоченного органа) и когда они были обнаружены (то есть до или после завершения исследования и снятия ослепления). Необходимо указать, был ли порог эффективности описан в протоколе.

6.4.4. Определение концентрации лекарственного препарата

Необходимо описать измеряемые концентрации лекарственного препарата, время и периоды отбора образцов по отношению к его применению. Необходимо также описать любую взаимосвязь между применением лекарственного препарата и временем отбора образцов, с одной стороны, и приемом пищи, положением тела и возможными эффектами сопутствующей медикаментозной терапии, приемом алкоголя, употреблением кофеина или курением, с другой. С целью методологической детализации необходимо описать исследованную биологическую жидкость, способ обращения с ее образцами и методику измерения с учетом опубликованной и (или) внутренней документации по валидации аналитической методики. Если для оценки фармакокинетики считаются важными и другие параметры (например, растворимые циркулирующие рецепторы, функция почек или печени), необходимо описать схему и методы их определения.

6.5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРЕДСТАВЛЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Необходимо кратко описать систему обеспечения и контроля качества, внедренную для гарантии качества полученных данных. Если таковая не использовалась, на это необходимо открыто указать. В приложении 5.17.11 необходимо представить документацию по стандартизации методов и обеспечения качества процедур между лабораториями, если таковая использовалась.

Необходимо описать все меры, принятые в исследовательском центре или централизованно с целью стандартизации терминологии и сбора точных, сопоставимых, полных и надежных данных, как то обучающие семинары, мониторинг исследователей персоналом спонсора, руководства по проведению исследования, верификация данных, перекрестные проверки, использование централизованной лаборатории для определенных исследований, централизованной интерпретации ЭКГ или аудит данных. Необходимо описать мероприятия по подготовке исследователей и стандартизации проведения, как то собрание исследователей и др.

Если спонсором использовались независимые внутренние или внешние процедуры аудита, их необходимо кратко описать в настоящем разделе и подробно в приложении 5.17.9; при наличии сертификатов азшита, их необходимо представить в том же приложении.

6.5.1. Статистические методы, указанные в протоколе, и определение размера выборки

6.5.1.1. Статистический план и план анализа

В протоколе необходимо описать план статистического анализа и любые его изменения, осуществленные до получения данных об исходах. В настоящем разделе необходимо сделать упор на запланированных анализах, сравнениях и статистиче-

ских тестах, а не на реально использованных. Необходимо обозначить, проводились ли измерения ключевых показателей более одного раза, перечислить конкретные измерения (например, среднее нескольких измерений в течение всего исследования, значения в определенные временные точки, значения только для завершивших исследование субъектов или значения, зарегистрированные в конце терапии), запланированные как основа для сравнений между исследуемым лекарственным препаратом и контролем. Сходным образом при наличии более одного аналитического подхода, например, изменение от исходного значения, анализ наклона кривых, анализ таблиц смертности, необходимо обозначить запланированный подход. Также необходимо указать, была ли предусмотрена в рамках первичного анализа поправка на ковариаты.

Необходимо описать, были ли запланированы основания для исключения из анализа пациентов с собранными данными. Необходимо указать, были ли предусмотрены подгруппы, чьи результаты анализировались отдельно. Если при анализе результатов использовались категориальные шкалы (глобальные оценочные шкалы, степени тяжести, результаты определенной величины), их необходимо четко определить.

Необходимо описать запланированный мониторинг результатов исследований. Если исследованием был предусмотрен комитет по мониторингу данных, подконтрольный или неподконтрольный спонсору, необходимо описать его состав и операционные процедуры, а также процедуры, обеспечивающие ослепление исследования. Необходимо описать частоту и суть любого запланированного промежуточного анализа, любые оговоренные обстоятельства, в силу которых исследование должно быть прекращено, и любые вносимые по результатам промежуточного анализа статистические коррективы.

6.5.1.2. Определение размера выборки

Необходимо представить запланированный размер выборки и способ его вычисления, как то статистические расчеты или практические ограничения. Наряду с методами расчета размера выборки необходимо представить обоснование расчетов или ссылки на такое обоснование. Необходимо представить оценки, использованные в расчетах, и объяснения, как эти оценки были получены. В исследованиях, направленных на демонстрацию различий между методами лечения, необходимо оговорить величину выявляемой разницы. В исследованиях с положительным контролем, направленных на подтверждение не меньшей эффективности по сравнению со стандартной терапией, определение размера выборки должно включать разницу между сравниваемыми методами, которая считается неприемлемо большой и может быть исключена в рамках запланированного исследования.

6.6. ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЛИ ЗАПЛАНИРОВАННОМ АНАЛИЗЕ

Необходимо описать любые изменения в проведении исследования или запланированном анализе (например, исключение одной из групп, изменение критериев включения или режима дозирования, корректировка размера выборки и др.), внесенные после начала исследования. Независимо от того, является ли изменение формальной поправкой к протоколу или нет (изменение состава персонала не требует внесения поправок), необходимо описать время и причины изменений; процедуры, использованные для принятия решения о внесении изменений; лиц или группу лиц, ответственных за изменения; суть и содержание доступных данных (с указанием лиц, имеющих доступ к таким данным), при которых были внесены поправки. Любые возможные последствия внесенных изменений, влияющие на интерпретацию

результатов исследования, необходимо кратко описать в настоящем разделе, более подробные сведения необходимо представить в соответствующих разделах отчета. В каждом разделе отчета необходимо четко разграничить условия (процедуры), запланированные протоколом и поправками или дополнениями к нему. В целом считается, что изменения в планируемом анализе, внесенные до снятия ослепления мало влияют на интерпретацию результатов исследования. Поэтому критически важно, чтобы время внесения изменений было четко указано по отношению к моменту снятия ослепления и доступности результатов исследования.

6.7. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

6.7.1. Распределение пациентов

Используя рисунки или таблицы, в отчете необходимо представить четкие сведения обо всех пациентах, включенных в исследование. Необходимо указать количество рандомизированных пациентов, количество пациентов, включенных в каждый этап исследования (или по каждой неделе/месяцу исследования) и завершивших его; а также причины всех пострандомизационных исключений из исследования, сгруппированных по группе лечения и основной причине исключения (невозможность последующего наблюдения вследствие потери контакта с пациентом, нежелательное явление, низкая приверженность и так далее). Также, если это поможет правильно подобрать популяцию пациентов для последующего начала лечения, может иметь значение количество пациентов, подвергнутых скринингу с целью включения в исследование, и нарушение правил исключения пациентов во время скрининга. В таких случаях рекомендуется представить блок-схему (в качестве примера см. Дополнения I Va и IVb настоящего руководства). Необходимо четко указать, осуществлялось ли наблюдение за пациентами в течение исследования, даже если лечение было отменено.

В приложении 6.18.1 необходимо представить список всех пациентов, прекративших участие в исследовании после их включения, распределенных по исследовательским центрам и группам лечения, с указанием идентификационных данных пациента, причину исключения, вид лечения (лекарственный препарат и его дозу), кумулятивную дозу (при необходимости) и длительность лечения до исключения. Необходимо указать, было ли снято ослепление с пациента в момент его исключения. Рекомендуется представить дополнительную информацию, как то: важные демографические характеристики (например, возраст, пол, раса), сопутствующая терапия и значения основных переменных ответа на лечение в момент прекращения. Пример такого списка представлен в Дополнении V.

6.7.2. Отклонения от протокола

Необходимо описать все важные отклонения, затрагивающие критерии включения и невключения, проведение исследования, ведение пациентов и оценку их состояния.

В основной части отчета необходимо должным образом обобщить отклонения от протокола по исследовательским центрам и сгруппировать по категориям, например:

- пациенты, вошедшие в исследование, несмотря на то что они не попадали под критерии включения;
- пациенты, у которых в течение исследования возникли критерии исключения, но они не были исключены;
- пациенты, получавшие ошибочное лечение или неправильную дозу;
- пациенты, получавшие запрещенную сопутствующую терапию.

Сведения о пациентах, отклонившихся от протокола, необходимо представить в приложении 6.18.2, распределив их для многоцентровых исследований по исследовательским центрам.

6.8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

6.8.1. Совокупности данных, подлежащие анализу

Необходимо точно указать, какие именно пациенты были включены в каждый анализ эффективности, например, все пациенты, получившие любой из исследуемых препаратов; все пациенты с любыми данными по эффективности или с определенным минимальным количеством наблюдений; пациенты, завершившие исследование; все пациенты, наблюдавшиеся в определенный промежуток времени; пациенты с определенной степенью приверженности и так далее. Необходимо ясно указать, если это не описано в протоколе исследования, когда (но отношению к снятию ослепления) и как были сформированы критерии включения и невключения для проанализированных совокупностей данных. В целом, даже если первичный анализ, предлагаемый заявителем, основан на ограниченном количестве пациентов, необходимо предпринять попытку установления эффективности с помощью дополнительного анализа с использованием данных всех рандомизированных (или включенных иным образом) пациентов с любым объемом данных.

В приложении 6.18.3 необходимо представить табличный список всех пациентов, визитов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности (в качестве примера см. Дополнение VI настоящих методических рекомендаций). Причины исключения также должны быть проанализированы для всей группы лечения в динамике (в качестве примера см. Дополнение VII настоящих методических рекомендаций).

6.8.1.1. Демографические и другие исходные характеристики

В настоящем разделе необходимо представить групповые данные по важнейшим демографическим и исходным характеристикам пациентов, а также другие факторы, возникшие в ходе исследования, которые могли повлиять на исходы; в разделе 6.15.1 необходимо представить сопоставимость групп лечения по всем имеющим значение характеристикам с использованием таблиц и графиков. Сначала необходимо описать данные для пациентов, включенных в группы «все пациенты с данными». Далее могут следовать данные по другим группам, включенным в основные анализы, как то анализ «по протоколу» и другие, например, группы, отобранные по приверженности к лечению, сопутствующему заболеванию/лечению или демографическим/исходным характеристикам. При использовании таких групп, необходимо представить данные по дополняющим их исключенным группам. В многоцентровых исследованиях сопоставимость, по возможности, необходимо оценить как внутри центра, так и между центрами.

Необходимо представить диаграмму, отражающую взаимосвязь между всей выборкой и каждой анализируемой группой.

Важнейшие переменные зависят от природы заболевания и требований протокола, но к ним обычно относят:

демографические переменные:

возраст,

пол,

раса;

факторы заболевания:

особые критерии включения (если они не унифицированы), длительность, стадия и тяжесть заболевания и другие виды клинических классификаций и группировки, которые часто используются или имеют прогностическую значимость;

исходные значения основных клинических измерений, проведенных в ходе исследования и принятых как важные показатели прогноза или ответа на лечение;

сопутствующие заболевания в начале исследования, как то: почечная недостаточность, сахарный диабет, сердечная недостаточность;

значимые заболевания в анамнезе;

значимая ранее проводимая терапия заболевания, для лечения которого проводится настоящее исследование;

проводимая сопутствующая терапия, даже при изменении режима дозирования в ходе исследования, включая гормональную контрацепцию или заместительную гормональную терапию; прекращенное или измененное лечение вследствие начала исследования.

прочие факторы, которые могут повлиять на ответ на лечение (например, масса тела, рениновый статус, содержание антител, метаболический статус);

прочие, вероятно, значимые переменные (например, курение, потребление алкоголя, особые диеты) и, для женщин, менструальный статус и дата последних менструаций (если уместно для данного исследования).

В дополнение к таблицам и графикам с данными по указанным исходным переменным, в приложении 6.18.4 необходимо представить табличные данные по имеющим значимость индивидуальным демографическим и исходным характеристикам, включая лабораторные показатели и все сопутствующие лекарственные препараты по каждому рандомизированному пациенту (по видам лечения, а для многоцентровых исследований и по центрам). Несмотря на то, что некоторые уполномоченные органы запрашивают все исходные данные в виде таблиц, в приложении к отчету об исследовании необходимо указать только сведения, имеющие наибольшую значимость, как правило, это переменные, перечисленные выше.

6.8.1.2. Измерение приверженности лечению

В приложении 6.18.5 необходимо обобщить, проанализировать по группам лечения и временным интервалам и представить в табличном виде любые измерения приверженности отдельного пациента к исследуемому режиму терапии и определение концентрации лекарственного препарата в жидкостях организма.

6.9. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И СВОДНЫЕ ТАБЛИЦЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СВЕДЕНИЙ О ПАЦИЕНТАХ

6.9.1. Анализ эффективности

Необходимо сравнить все группы лечения по всем важным показателям эффективности (изученным первичным и вторичным конечным точкам, любым фармакодинамическим конечным точкам), а также оценке ожидаемой пользы к возможному риску для каждого пациента, если таковая осуществлялась. В целом, в исследованиях, направленных на установление эффективности, необходимо представить результаты всех запланированных в протоколе анализов и анализа, включающего всех пациентов с исследуемыми данными. В анализе необходимо отразить величину (точечная оценка) различий между группами лечения, связанный с ней доверительный интервал и результаты тестирования гипотезы, если таковая выдвигалась.

Анализы, основанные на непрерывных (например, среднее артериальное давление и балл по шкале депрессии) и категориальных переменных (например, купирование инфекции), могут быть одинаково правомочны. Как правило, оба из них необходимо представить, если они планировались и по ним имеются доступные данные. Если категории были разработаны впервые (то есть, не включены в статистический план), необходимо объяснить предпосылки их создания. Даже если основное внимание уделяется одной переменной (например, в исследовании по артериальному давлению таковой может быть величина артериального давления в положении «лежа на спине» на неделе x), необходимо, как минимум кратко, оценить и другие важные параметры (например, артериальное давление в положении «стоя» и в других временных точках). К тому же, по возможности, необходимо описать динамику

ответа на лечение во времени. Для многоцентровых исследований, при необходимости, с целью представления ясной картины по каждому центру, особенно крупному, по важным переменным необходимо представить данные и результаты анализа по каждому центру.

Если важные измерения или оценки исходов эффективности или безопасности осуществлялись более чем одной стороной (например, и исследователь, и комиссия экспертов могла высказать мнение о наличии или отсутствии у пациента острого инфаркта миокарда), необходимо отразить итоговые различия в оценках с указанием каждого пациента с несогласующимися оценками. В каждом анализе необходимо четко описать способ оценки.

Во многих случаях трудно провести границу между показателями эффективности и безопасности (например, летальные исходы в исследовании смертельного заболевания). Большинство из ниже описываемых принципов необходимо применять и при оценке важных показателей безопасности.

6.9.2. Статистические/аналитические результаты

Для экспертов по клинической и статистической частям исследования в отчете необходимо описать статистический анализ; в приложении 6.17.10 необходимо представить детализированную документацию по статистическим методам (см. Дополнение IX). Необходимо описать важные элементы анализа, включая использованные методы, поправки на демографические и исходные характеристики или сопутствующую терапию, обращение с выбываниями и отсутствующими данными, поправки на множественные сравнения, особые анализы для многоцентровых исследований и поправки на промежуточный анализ. Необходимо представить сведения о любых изменениях в анализе, произведенных после снятия ослепления.

В дополнение к общему обсуждению необходимо рассмотреть следующие вопросы (если они применимы):

6.9.2.1. Поправка на ковариаты

В отчете необходимо представить объяснения выбора и поправок на демографические и исходные характеристики, сопутствующую терапию и любые другие ковариаты или прогностические факторы, а методы осуществления поправок, результаты анализов и вспомогательные сведения (например, ковариационный анализ, значения регрессии Кокса) необходимо включить в детализированную документацию по статистическим методам. Если ковариаты или методы, использованные в данных анализах, отличаются от запланированных в протоколе, необходимо объяснить имеющиеся различия и, по возможности и необходимости, представить результаты запланированных анализов. Не являясь частью отдельного отчета об исследовании, сравнение поправок на ковариаты и прогностических факторов между отдельными исследованиями может быть информативным в резюме по данным клинической эффективности.

6.9.2.2. Обращение с выбываниями или отсутствующими данными

Существует несколько факторов, которые могут повлиять на частоту выбываний. К ним относятся: длительность исследования, природа заболевания, эффективность и токсичность исследуемого лекарственного препарата и другие факторы, не относящиеся к терапии. Игнорирование пациентов, выбывших из исследования и построение выводов исключительно на пациентах, завершивших исследование, может привести к неправильным выводам. Однако большой объем выбываний, даже включенных в анализ, может ввести в заблуждение, особенно если в одной из групп сравнения было много ранних выбываний или причины выбывания обусловлены ле-

чением или его исходами. Несмотря на то, что влияние ранних выбываний и в некоторых случаях даже суть ошибки бывает трудно установить, возможное их влияние необходимо рассмотреть как можно полнее. Рекомендуется изучить наблюдавшиеся случаи в различные временные точки или, если выбывания были достаточно частыми, сконцентрироваться на анализах в точке, когда большинство пациентов все еще находилось под наблюдением и когда проявился полный эффект лекарственного препарата. Для оценки такой неполной совокупности данных рекомендуется использовать моделирование.

Необходимо оценить результаты клинического исследования не только для подгруппы пациентов, завершивших исследования, но и для всей рандомизированной популяции пациентов или, как минимум, для той ее части, в отношении которой осуществлялись хоть какие-то измерения. При анализе влияния выбываний следует учитывать и сравнивать несколько факторов исследуемых групп: причины выбывания, время до выбывания, доля выбывших в исследуемых группах в различные промежутки времени.

Необходимо описать процедуры обращения с отсутствующими данными, например, использование ожидаемых или производных данных. Необходимо представить детальное объяснение, как такие оценки или производные были получены и на каких допущениях они основаны.

6.9.2.3. Промежуточный анализ и мониторинг данных

Процесс рассмотрения и анализа данных, полученных в рамках клинического исследования (формально или неформально) может вводить систематические ошибки и (или) увеличивать ошибку I рода. Поэтому необходимо полностью описать все промежуточные анализы, формальные или неформальные, запланированные или ситуативные, осуществлявшиеся любой стороной исследования, представителями спонсора или комиссией по мониторингу данных, даже если группы лечения не были идентифицированы. Следует учитывать необходимость введения статистических поправок вследствие таких анализов. Необходимо описать любые инструкции или процедуры, использованные для проведения таких анализов. Протоколы заседаний любой комиссии по мониторингу данных или отчеты по рассмотренным на таких заседаниях данным, особенно если заседания привели к изменениям в протоколе или досрочному прекращению исследования, могут оказаться полезными и должны быть представлены в приложении 6.17.10. Необходимо описать мониторинг данных, осуществляемый без вскрытия кодов, даже если считается, что такого рода мониторинг не увеличивает ошибку I рода.

6.9.2.4. Многоцентровые исследования

Многоцентровое исследование — это исследование, проводимое по единому протоколу, включающее несколько исследовательских центров (например, клиник, поликлиник, больниц), при котором собранные данные будут анализироваться как единое целое (в отличие от последующего решения совместить данные или результаты отдельных исследований). Необходимо представить результаты по каждому центру; однако, по возможности, например, когда в центрах удовлетворительное количество пациентов с целью повышения ценности такого анализа, необходимо установить наличие качественной или количественной взаимосвязи между исследуемыми группами, принадлежащими разным центрам. Необходимо описать и объяснить любые резко отклоняющиеся или противоположные результаты между центрами, принимая такую возможность как различия в проведении исследования, характеристиках пациентов или клинических базах. Сравнение групп должно включать анализы, которые позволяют выявить различия между центрами в отношении ответа на лечение. По возможности, необходимо представить демографические, исходные и

итоговые (результат изменения исходных) данные, а также данные эффективности, по каждому центру, даже если комбинированный анализ является первичным.

6.9.2.5. Множественные сравнения/Множественность

По мере увеличения количества проведенных тестов на значимость (количества сравнений), увеличивается число ложноположительных результатов. Если имелась более чем одна первичная конечная точка (переменная исхода), более чем один анализ конкретной конечной точки или если было множество исследуемых групп или подгрупп обследованных пациентов, в статистическом анализе необходимо отразить эту множественность и либо представить статистическую поправку для предотвращения увеличения ошибки I рода, либо привести объяснения, почему такая поправка не была предусмотрена.

6.9.2.6. Использование подгруппы пациентов, у которых показана эффективность

Необходимо уделить особое внимание влиянию выбывших из анализа пациентов с имеющимися данными вследствие низкой приверженности, пропуска визитов, несоответствия требованиям исследования или по любым другим причинам. Как указано выше, для всех исследований, целью которых является установление эффективности, необходимо провести анализ, используя все имеющиеся данные, даже если такой анализ не предусмотрен заявителем в качестве первичного. В целом, рекомендуется подтвердить надежность основных выводов исследования на примере альтернативной анализируемой популяции пациентов. Любые значительные расхождения, возникающие вследствие изменения популяции пациентов для анализа, должны стать предметом подробного обсуждения.

6.9.2.7. Исследования эквивалентности с активным контролем

Если исследование с активным контролем направлено на подтверждение эквивалентности (то есть отсутствие заранее оговоренной величины различий) между исследуемым лекарственным препаратом и активным контролем/лекарственным препаратом сравнения, в анализе необходимо отразить доверительный интервал для этого сравнения между двумя лекарственными препаратами по важнейшим конечным точкам и отношение этого интервала к заранее оговоренной степени меньшей эффективности (безопасности), которая считается неприемлемой (основные условия использования активного контроля в исследованиях эквивалентности представлены в разделе 6.2.9.2).

6.9.2.8. Изучение подгрупп

Если позволяет размер исследования, необходимо изучить подгруппы, сформированные по важным демографическим и исходным характеристикам, на предмет неожиданно высоких или низких ответов и представить соответствующие результаты, например, сравнение влияния возраста, пола или расы, степени тяжести заболевания или прогностических факторов, анамнеза предыдущего лечения лекарственными препаратами того же класса и т.д. Если выдвигалась гипотеза о наличии различий между некоторыми подгруппами, гипотеза и ее проверка должны быть частью статистического анализа.

6.9.3. Сводные таблицы данных индивидуальных ответов

В дополнение к таблицам и графикам данных по группам в таблицах необходимо представить сведения об индивидуальных ответах и прочую имеющую значимость для исследования информацию. Некоторые уполномоченные органы могут требовать данные по всем пациентам в виде архивных таблиц по каждому пациенту. Тре-

бования к содержанию отчета могут варьировать от исследования к исследованию и от одного класса лекарственных препаратов к другому, поэтому заявитель обязан определить, по возможности, после консультации с регуляторным ведомством, что именно включить в приложение отчета об исследовании. В отчете об исследовании необходимо отразить, какие данные включены в качестве приложения, что представлено в более подробных архивных таблицах по отдельному пациенту, требуемых регуляторным ведомством, и что доступно по запросу.

В контролируемых исследованиях, в которых важнейшие измерения и оценки эффективности (например, посевы крови и мочи, функциональные исследования легких, частота приступов стенокардии или общие оценки) периодически повторяются, перечни данных для каждого пациента, прилагаемых к отчету, должны включать: идентификатор пациента, все измеренные и наблюдавшиеся значения важнейших показателей, включая исходные, с указанием времени проведения (например, день терапии и время суток, если это имеет значение) измерений, лекарственный препарат/дозу (при необходимости в мг/кг), любые определения приверженности и любую сопутствующую терапию на момент определения (оценки) или близкий к нему промежуток времени. Если помимо повторных оценок в исследовании проводились сравнения ответивших и не ответивших на лечение пациентов (бактериологическое излечение или неудача), их необходимо описать. В дополнение к описанию важнейших измерений в таблицах необходимо указать сведения о том, был ли пациент включен в анализ эффективности (и в который из них, если их было несколько); представить информацию о приверженности пациента к лечению, если таковая собиралась; и ссылку на соответствующие индивидуальные регистрационные карты, если таковые включены в отчет. Также полезна важная исходная информация, как то пол, возраст, масса тела, исследуемое заболевание (если в исследование включены пациенты с различными заболеваниями), его стадия и тяжесть. При оценке эффективности исходные значения важнейших измерений обычно указываются в качестве нулевых.

Описанные табличные данные необходимо представить в приложении 6.18.6 отчета об исследовании, вместо того, чтобы включать туда более объемные таблицы по индивидуальным регистрационным картам, требуемым некоторыми регуляторными ведомствами, так как они представляют собой базовые данные по эффективности, на основании которых строятся обобщенные таблицы. Однако такого рода громоздкие таблицы могут быть неудобны при проведении экспертизы, и ожидается, что имеющие практический интерес данные будут представлены. Например, если сообщается о проведении множества измерений, таблицы отдельных пациентов с важнейшими измерениями будут полезны для контроля индивидуальных результатов исследования, в которых ответ каждого пациента обобщен в одной строке или небольшом количестве строк.

6.9.4. Взаимосвязь между дозой лекарственного препарата, его концентрацией и ответом

Если доза у каждого пациента может варьировать, необходимо описать фактически полученные пациентом дозы и отразить в табличных данных все величины доз, назначенные в рамках исследования. Несмотря на то, что в исследованиях, направленных на изучение взаимосвязи доза-эффект, возможность выявить взаимосвязь между дозой и эффектом ограничена, необходимо проанализировать доступные данные на предмет наличия такой взаимосвязи. При изучении влияния доза-эффект рекомендуется вычислить ее величину в мг/кг массы тела или мг/м² площади поверхности тела.

Сведения о концентрации лекарственного средства, при их наличии, необходимо отразить в табличных данных (приложение 6.18.5), включая указание фармакокинетических параметров и, по возможности, во взаимосвязи с клиническим ответом.

Более подробные принципы дизайна и анализа исследований, направленных на выявление влияния дозы на эффект или концентрации на эффект представлены в методических рекомендациях по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов.

6.9.5. Лекарственные взаимодействия и влияние сопутствующих заболеваний

Необходимо указать на наличие любой предполагаемой взаимосвязи между ответом и сопутствующей терапией или предыдущими или текущими сопутствующими заболеваниями.

6.9.6. Представление данных по каждому пациенту

Несмотря на то, что данные по каждому пациенту обычно отражаются в таблицах, в некоторых случаях рекомендуется составлять профили отдельных пациентов в других форматах, например, в виде графиков. Это, например, может определить значение конкретного параметра(ов) во времени, дозу лекарственного препарата за тот же период и время наступления определенных явлений (например, нежелательных явлений или смены сопутствующей терапии). Если в основном анализе использованы усредненные групповые данные, то такого рода «извлечение индивидуальных данных» имеет небольшое значение; однако если индивидуальные ответы являются важной частью анализа, такие данные могут быть полезны.

6.9.7. Заключение об эффективности

Необходимо как можно полнее представить важные выводы об эффективности, включая описание первичных и вторичных конечных точек, с использованием запланированных и альтернативных статистических подходов и результатов поискового анализа.

6.10. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Анализ данных безопасности можно провести на трех уровнях. На первом, с целью определения степени безопасности, которую можно оценить в рамках исследования, необходимо изучить величину воздействия (доза, длительность, количество пациентов). На втором необходимо указать нежелательные явления, изменения лабораторных показателей и тому подобное, сгруппированные по какому-либо внятному признаку, между сравниваемыми группами и проанализированные, при необходимости, с учетом факторов, которые могут повлиять на частоту нежелательных реакций/явлений, как то временная зависимость, взаимосвязь с демографическими характеристиками, дозой или концентрацией лекарственного средства и так далее. Наконец, необходимо указать серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления, обычно с тщательным обследованием пациентов, которые досрочно прекратили участие в исследовании вследствие нежелательных явлений, независимо от того, были ли они обусловлены приемом лекарственного препарата или нет, или скончались.

В руководстве ICH «Управление данными клинической безопасности, определения и стандарты сопроводительного отчета» содержится следующее определение серьезных нежелательных явлений: «серьезное нежелательное явление» (опыт) или реакция — это любое неблагоприятное медицинское событие, которое независимо от дозы приводит к смерти, является угрожающим жизни, требует госпитализации или ее продления, приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности/инвалидности или врожденным аномалиям/порокам развития.

В целях настоящей главы под «прочими значимыми нежелательными явлениями» подразумеваются выраженные гематологические и другие лабораторные нару-

шения и любые нежелательные явления, которые приводят к вмешательству, включая отмену лекарственной терапии, снижение дозы или назначение дополнительной терапии.

В последующих разделах необходимо проанализировать и представить следующие сведения:

обобщенные данные с использованием таблиц и графиков, представляемых в основной части отчета;

перечни данных по отдельным пациентам;

комментарии к явлениям, представляющим особый интерес.

Во всех таблицах и анализах необходимо представить сведения о явлениях, обусловленных исследуемым лекарственным препаратом или контролем.

6.10.1. Степень воздействия

Необходимо охарактеризовать степень воздействия исследуемого лекарственного препарата, а также активного контроля и плацебо, с указанием количества пациентов, подвергшихся воздействию, длительности воздействия и воздействующей дозы.

Длительность. Длительность воздействия (экспозиции) какой-либо дозы может быть выражена медианой или средним, однако также рекомендуется указать количество пациентов, подвергшихся воздействию за определенный промежуток времени, например, один день и менее, от двух дней до одной недели, от одной недели до одного месяца, от одного до шести месяцев и так далее. Количество пациентов, подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного препарата, необходимо распределить по возрасту, полу, расовой принадлежности и другим имеющим значение параметрам, как то заболевание (если в исследование включены пациенты с различными заболеваниями), его тяжесть, сопутствующая патология.

Доза. Необходимо представить среднее или медиану использованной в исследовании дозы и количество пациентов, которым она была назначена; дозу, воздействию которой пациенты подвергались наиболее длительно или среднюю суточную дозу. Зачастую рекомендуется представить комбинированную информацию доза-длительность, как то: количество пациентов, наиболее часто подвергавшихся воздействию используемой дозой в течение заданного периода времени, максимальной дозе, максимально рекомендуемой дозе и так далее. В некоторых случаях важна кумулятивная доза. Величину дозы в зависимости от обстоятельств можно выразить в виде фактической суточной дозы, в мг/кг или в мг/м². Всех пациентов, подвергшихся воздействию различными дозами, необходимо сгруппировать по возрасту, полу, расовой принадлежности и другим имеющим значение параметрам.

Концентрация лекарственного препарата. При наличии данных о концентрации лекарственного препарата (например, концентрация во время определенного явления, максимальная плазменная концентрация, площадь под кривой «концентрация-время») последняя может оказаться полезной для выявления связи между нежелательным явлением или изменением лабораторных показателей и применением исследуемого лекарственного препарата у отдельных пациентов (приложение 6.18.5).

Предполагается, что все пациенты, вошедшие в исследование и получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, будут включены в анализ безопасности, если это условие не выполняется, необходимо представить соответствующие объяснения.

6.10.2. Нежелательные явления

6.10.2.1. Краткое резюме по нежелательным явлениям

Необходимо представить краткое резюме по всем нежелательным явлениям (НЯ), зарегистрированным в ходе исследования (с представлением в других разделах детализированных таблиц и анализов). В таких таблицах и анализах необходимо

отразить явления, обусловленные как исследуемым лекарственным препаратом, так и контролем.

6.10.2.2. Представление данных о нежелательных явлениях

В сводных таблицах (раздел 6.15.4) необходимо отразить все нежелательные явления, возникшие после начала применения исследуемых лекарственных препаратов (включая явления, скорее всего, обусловленные самим заболеванием или сопутствующей патологией, если только с регуляторным ведомством заранее не было достигнуто соглашения об отнесении оговоренных явлений к обусловленным заболеваниям). Таблицы должны включать сведения об изменении витальных параметров и любые изменения лабораторных показателей, которые рассматриваются как серьезные нежелательные явления или прочие значимые нежелательные явления.

В большинстве случаев в таких таблицах рекомендуется отразить «признаки и симптомы, возникшие в ходе лечения» (ПСВЛ) — это такие признаки и симптомы, которые не были зарегистрированы до начала исследования или которые усугубились в течение исследования, если они имели место до его начала.

В таблице необходимо перечислить все нежелательные явления, количество пациентов в каждой группе лечения, в которой возникли нежелательные явления, и частоту их возникновения. Если лечение носит циклический характер, например, противоопухолевая химиотерапия, то такие результаты рекомендуется представить для каждого цикла отдельно. Нежелательные явления необходимо сгруппировать по системам органов. Затем, если используется система градации степени тяжести (например, легкая, средней степени, тяжелая), то каждое явление допускается охарактеризовать с этой точки зрения. В таблицах также допускается распределить нежелательные явления по степени причинно-следственной связи, например, возможно обусловлены и не обусловлены или использовать другую шкалу, как то не связаны или возможно, вероятно, определено связаны. Даже при использовании оценки причинно-следственной связи в таблицы необходимо включить все нежелательные явления, вне зависимости от степени взаимосвязи с принимаемым лекарственным препаратом, включая явления, которые считаются проявлением интеркуррентных заболеваний. Последующие анализы исследования или сводной базы данных безопасности могут помочь выявить нежелательные явления, которые обусловлены или не обусловлены исследуемым лекарственным препаратом. Поэтому для анализа и оценки данных таких таблиц важно установить каждого пациента, у которого возникло рассматриваемое нежелательное явление. Ниже представлен пример такой таблицы.

Таблица 1

	Легкие НЯ		Средней степени НЯ		Тяжелые НЯ		Итого		Всего С+НС
	Связаны*	НС*	Связаны	НС	Связаны	НС	Связаны	НС	
Орган системы А									
Явление 1	6(12%) N11**	2(4%) N21 N22	3(6%) N31 N32 N33	1 (2%) N41	3(6%) N51 N52 N53	1 (2%) N61	12(24%)	4(8%)	
Явление 2									

* НС — «не связаны»; градация «связаны» может быть расширена, как то определено, возможно, вероятно.

** Идентификационный номер пациента.

В дополнение к таким полным таблицам, в основной части отчета необходимо представить дополнительную сводную таблицу, в которой сравнивались бы исследуемая и контрольная группы, без указания идентификационных номеров пациентов, ограничивающуюся частыми нежелательными явлениями (например, теми, которые возникали не менее чем у 1 % пациентов группы).

Чтобы установить истинную частоту нежелательных явлений, при их описании необходимо не только отразить оригинальное определение, данное исследователем, но и попытаться сгруппировать взаимосвязанные явления (т. е. явления, которые, возможно, представляют собой один и тот же феномен). Одним из способов является использование стандартного словаря нежелательных реакций/явлений.

6.10.2.3. Анализ нежелательных явлений

Базовые сведения о частоте нежелательных явлений, описанные в разделе 6.10.3.2 (и представленные в разделе 6.15.4) отчета, необходимо использовать для сравнения исследуемой группы и группы контроля. Для такого анализа рекомендуется объединить все явления, независимо от тяжести и причинно-следственной обусловленности, с целью более простого параллельного сопоставления сравниваемых групп. К тому же, несмотря на то, что обычно такое осуществляют при целостном анализе безопасности, если позволяют размер исследования и его дизайн, рекомендуется изучить более частые нежелательные явления, которые подозреваются как обусловленные лечением, на предмет их возникновения в зависимости дозы (в том числе в мг/кг или мг/м²); режима дозирования; длительности лечения; общей дозы; демографических характеристик, как то: возраст, пол, раса; прочих исходных признаков (например, функция почек); исходов эффективности и концентрации лекарственного препарата. Также рекомендуется изучить время возникновения нежелательных явлений и их длительность. Основываясь на результатах исследований или фармакологических свойствах исследуемого лекарственного препарата, дополнительно допускается проводить ряд других анализов.

Проведение тщательной статистической оценки каждого нежелательного явления не требуется. При первичном представлении и изучении данных молено выявить, что значительная часть явлений не обусловлена демографическими и прочими исходными параметрами. Если исследование маленькое, а количество явлений относительно небольшое, бывает достаточным ограничиться анализом сравнения групп лечения и контроля.

При определенных обстоятельствах по сравнению с представлением общей частоты нежелательных явлений более информативными могут оказаться таблицы смертности или другие подобного рода анализы. При цикличности лечения, например, при противоопухолевой химиотерапии, рекомендуется провести анализ результатов в рамках каждого отдельного цикла.

6.10.2.4. Перечень нежелательных явлений по каждому пациенту

В приложении 6.18.7 необходимо перечислить все нежелательные явления по каждому пациенту, включая одно и то же явление, возникшее несколько раз, с указанием как предпочтительного, так и данного исследователем оригинального термина. Перечень составляется по исследователю и группе лечения и должен включать:

- идентификатор пациента;
- возраст, расу, пол, массу тела (рост, если имеет значение);
- расположение ИРК в отчете, если представлена;
- нежелательное явление (предпочтительный термин, оригинальный термин);
- длительность нежелательного явления;

тяжесть (например, легкая, средней степени, тяжелая);
серьезность (серьезное/несерьезное);
предпринятые меры (без вмешательства, снижение дозы, прекращение лечения,
назначение дополнительной терапии и т. д.);
исходы (например, в формате CIOMS);
оценку причинно-следственной связи (например, связана/не связана), в таблице
или другим образом необходимо описать алгоритм ее проведения.
дату возникновения или дату визита, при котором было выявлено нежелательное
явление;
время возникновения нежелательного явления по отношению к последней при-
нятой дозе исследуемого лекарственного препарата (если применимо);
терапию на момент возникновения или недавно проведенную терапию;
величину дозы исследуемого лекарственного препарата в абсолютном выраже-
нии, в мг/кг или мг/м² в момент возникновения явления;
концентрацию лекарственного препарата (если известна);
длительность лечения исследуемым лекарственным препаратом;
сопутствующую терапию во время исследования.
В начале перечня или предпочтительно на каждой странице необходимо расшиф-
ровать все аббревиатуры и условные сокращения.

6.10.3. Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления

Необходимо уделить особое внимание летальным исходам, другим серьезным не-
желательным явлениям и прочим значимым нежелательным явлениям.

6.10.3.1. Перечень летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

В отношении нижеуказанных явлений необходимо представить перечни, содер-
жащие информацию, описанную в разделе 6.10.3.4.

6.10.3.2. Летальные исходы

В разделе 6.15.5 по каждому пациенту необходимо перечислить все летальные
исходы, зарегистрированные в ходе исследования, включая период наблюдения по
завершении терапии, а также летальные исходы, возникшие вследствие процесса, на-
чавшего во время исследования.

6.10.3.3. Прочие серьезные нежелательные явления

В разделе 6.15.5 необходимо представить все серьезные нежелательные явления
(помимо летальных исходов, но включая серьезные нежелательные явления, свя-
занные во времени или предшествующие смерти). В перечень необходимо включить
лабораторные нарушения, патологически измененные жизненно важные показате-
ли и патологические данные осмотра, расцененные как серьезные нежелательные
явления.

6.10.3.4. Другие значимые нежелательные явления

В разделе 6.15.5 необходимо представить выраженные гематологические и прочие
лабораторные нарушения (помимо явлений, подпадающих под определение серьез-
ных) и другие события, которые привели к вмешательству, включая отмену терапии
исследуемым лекарственным препаратом, снижению дозы или значительной допол-
нительной сопутствующей терапии, которые не подпадают под определение серьез-
ных нежелательных явлений.

6.10.4. Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

Необходимо представить краткое описание каждого летального исхода, каждого прочего серьезного нежелательного явления, а также других значимых нежелательных явлений, которые расценены как имеющие особый интерес вследствие их клинической значимости. В зависимости от количества такие описания необходимо представить либо в основной части отчета, либо в разделе 6.15.6. Явления, которые однозначно не связаны с исследуемым лекарственным препаратом, допускается не описывать или описать очень кратко. В целом, описание должно содержать следующую информацию: природу и выраженность явления; течение заболевания, приведшее к явлению с указанием времени введения исследуемого лекарственного препарата; значимые лабораторные показатели; отменялся ли лекарственный препарат и когда; контрмеры; находки на вскрытии; мнение исследователя и спонсора (если применимо) в отношении причинно-следственной связи.

В дополнение к этому, необходимо представить следующую информацию:

идентификатор пациента;

возраст и пол пациента;

общее клиническое состояние пациента (если применимо);

заболевание, по поводу которого пациент был включен в исследование (если для всех пациентов оно совпадает, то его не указывают), с указанием его длительности (текущего эпизода);

значимые сопутствующие/перенесенные заболевания с указанием времени их возникновения и длительности;

значимая сопутствующая/предшествующая медикаментозная терапия с указанием режимов дозирования;

назначенный исследуемый лекарственный препарат, его доза (если она отличалась от пациента к пациенту) и длительность применения.

6.10.5. Анализ и обсуждение летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

Необходимо во взаимосвязи с безопасностью исследуемого лекарственного препарата оценить значимость летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений, приведших к отмене исследуемого лекарственного препарата, снижению его дозы или применению вспомогательной терапии. Необходимо уделить особое внимание, не является ли какое-либо из этих явлений ранее непредвиденным важным нежелательным явлением исследуемого лекарственного препарата. В отношении серьезных нежелательных явлений это обстоятельство играет особо важную роль; рекомендуется для выявления взаимосвязи по времени применения исследуемого лекарственного препарата и оценки риска во времени использовать таблицы смертности или подобные анализы.

6.11. ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

6.11.1. Перечень индивидуальных лабораторных данных по каждому пациенту (6.18.8) и отклонений лабораторных данных от нормы (6.15.7)

По требованию регуляторных ведомств результаты всех имеющих отношение к безопасности лабораторных исследований должны быть доступны в виде табличных перечней в следующем формате: каждый ряд представляет собой визит пациента, в течение которого осуществлялись лабораторные исследования, в котором пациенты сгруппированы по исследователю (если он не один) и группе лечения; каждый столбец включает важные демографические данные, сведения о дозе лекарственного

препарата и результаты лабораторных исследований. Из-за того, что не все исследования могут уместиться в одной таблице, их необходимо логически сгруппировать (гематологические исследования, биохимия печени, электролиты, анализы мочи и так далее). Необходимо с помощью подчеркивания, заключения в скобки или иным образом выделить все отклоняющиеся от нормы значения. Если того требует регулятор, перечень необходимо подать как часть регистрационного досье, либо он должен быть наготове в случае запроса.

Таблица 2

Перечень лабораторных данных

Пациент	Время	Возраст	Пол	Раса	Масса тела, кг	Доза, мг	АЛТ	АСТ	ЩФ	и т. д.
№ 1	Т0	70	М	Е	70	400	V1*	V5	V9	
	Т1						V2	V6	V10	
	Т2						V3	V7	V11	
	Т3						V4	V8	V12	
№2	Тю	65	Ж	Н	50	300	V13	V16	V19	
	Т21						V14	V17	V20	
	Т32						V15	V18	V21	

* Vn — значение лабораторного параметра.

Для всех регуляторных ведомств в разделе 6.15.7, используя вышеописанный формат, необходимо представить перечень всех лабораторных отклонений по каждому пациенту. По лабораторным отклонениям, имеющим особую значимость (лабораторные отклонения, имеющие потенциальную клиническую значимость), рекомендуется представить дополнительные сведения, как то нормальные значения до и после отклонений, значения, взаимосвязанных лабораторных показателей. В некоторых случаях желательно исключить определенные лабораторные отклонения из последующего анализа. Например, изолированные, не повторяющиеся небольшие отклонения некоторых лабораторных параметров (например, концентрация мочевой кислоты или электролитов) или случайные низкие значения некоторых лабораторных исследований (например, активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, содержания азота мочевины крови и так далее) можно расценить как, вероятно клинически незначимые и исключить. Однако любые решения такого рода необходимо четко обосновать, а в представленном (или доступном по запросу уполномоченного органа) полном перечне значений необходимо указать каждое лабораторное отклонение.

6.11.2. Оценка каждого лабораторного показателя

Необходимая оценка лабораторных значений должна, отчасти, определяться наблюдаемыми результатами, однако, в целом, необходимо провести нижеописанный анализ. Для каждого лабораторного исследования необходимо провести, если применимо и позволяет размер исследования, сравнение между исследуемой и контрольной группами. В дополнение в анализе необходимо указать диапазон нормальных значений каждого лабораторного показателя.

6.11.2.1. Динамика лабораторных показателей во времени

По каждому параметру в каждый период времени на протяжении всего исследования (например, на каждом визите) необходимо представить следующие данные:

значения групповой средней или медианы, размах значений, количество пациентов с отклоняющимися от нормы значениями или с отклоняющимися на определенную величину значениями (например, двукратно превышающими верхнюю границу нормы, в пять раз выше границы нормы; необходимо обосновать такой выбор). Допускается использовать графики.

6.11.2.2. Индивидуальные изменения

Необходимо представить анализ индивидуальных лабораторных изменений по каждой исследуемой группе. Для этого допускается использовать разные подходы, включая нижепредставленные.

I. «Таблицы сдвигов» — таблицы, отражающие количество пациентов, находящихся ниже, в пределах или выше нормальных значений и далее через определенные промежутки времени.

II. Таблицы, отражающие количество или долю пациентов с изменением лабораторного показателя на заранее установленную величину через определенные промежутки времени. Например, для азота мочевины крови могло быть принято решение о необходимости его описания, если изменение превышает 10 мг/дл. По этому параметру необходимо было бы представить количество пациентов с изменением, не превышающим или превышающим данную границу, на одном или более визитов, обычно пациентов группируют отдельно в зависимости от исходного значения азота мочевины крови (нормального или повышенного). Возможным преимуществом такого способа представления по сравнению с таблицами сдвигов является способность уловить изменения определенной величины, даже если конечное значение является нормальным.

III. Граф, сопоставляющий исходное значение и значения лабораторных параметров, наблюдаемых в ходе лечения по каждому пациенту с указанием точки, соответствующей исходному значению на оси абсцисс, и последующие значения на оси ординат. Если изменений не происходит, точка, представляющая каждого пациента, будет находиться на линии 45° . Общий сдвиг в сторону высоких значений проявится в виде скопления точек (кластера) над линией 45° . Ввиду того, что такой способ представления обычно отражает только одну временную точку для одной группы, с целью интерпретации данных потребуются серии таких графов во времени для исследуемой и контрольной групп. С другой стороны, указанный способ представления позволяет отразить исходное и наиболее отклоняющееся значение. Он легко выявляет резко отклоняющиеся значения (для таких значений рекомендуется указывать идентификаторы пациентов).

6.11.2.3. Клинически значимые индивидуальные отклонения

Необходимо проанализировать клинические изменения, определенные заявителем как значимые. В разделах 6.10.5 и 6.15.6 необходимо представить описание каждого пациента, чьи лабораторные отклонения были расценены как серьезное нежелательное явление и, в некоторых случаях, как прочее значимое нежелательное явление. При использовании шкалы степени токсичности (например, ВОЗ, шкала Национального института рака США), необходимо независимо от степени тяжести охарактеризовать изменения, квалифицированные как тяжелые. По каждому параметру необходимо представить анализ клинически значимых изменений и краткое описание отмены терапии по результатам лабораторных измерений. Необходимо оценить значимость изменений и их причинно-следственную связь с исследуемой терапией, например, с помощью анализа таких признаков как взаимосвязь с дозой, концентрацией лекарственного препарата, исчезновение в течение терапии, положительная реакция на отмену, положительная реакция на возобновление и характер сопутствующей терапии.

6.12. ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ДАННЫЕ ОБЪЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПРОЧИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ БЕЗОПАСНОСТЬ

Подобно лабораторным параметрам необходимо проанализировать и представить сведения о жизненно важных показателях, прочих данных объективных исследований и других наблюдениях, затрагивающих безопасность. Если имеются доказательства наличия фармакологического эффекта, необходимо установить любую зависимость от дозы или концентрации лекарственного препарата или взаимосвязь с характеристиками пациента (например, заболеванием, демографическими данными, сопутствующей терапией), а также описать клиническую значимость наблюдений. Необходимо уделить особое внимание изменениям, которые не причислены к переменным эффективности и тем самым, расцененным как нежелательные явления.

6.13. ЗАКЛЮЧЕНИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ

Необходимо проанализировать общую безопасность исследуемого лекарственного препарата, уделив особое внимание явлениям, возникшим вследствие изменения дозы, необходимости сопутствующей терапии, серьезным нежелательным явлениям, явлениям, возникшим в ответ на отмену терапии, и летальным исходам. Необходимо выявить всех пациентов или их группы, подверженных повышенному риску, придав особое значение потенциально уязвимым из них, которые могут быть представлены небольшим количеством, например, детям, беременным, ослабленным пожилым, пациентам со значительными нарушениями метаболизма и выведения лекарственных средств и т. д. Необходимо описать последствия оценки безопасности возможного применения лекарственного препарата.

6.14. ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо со ссылками на вышеописанные таблицы, схемы и разделы (по мере необходимости) кратко обобщить и обсудить результаты изучения эффективности и безопасности и отношение ожидаемой пользы к возможному риску. Причем это не должно быть простым повторением описанных результатов, но и не быть новыми результатами.

В обсуждении и выводах необходимо четко указать на любые новые или непредвиденные находки, комментарии по поводу их значимости и рассмотреть любые потенциальные затруднения, как то противоречивость взаимосвязанных признаков. Необходимо рассмотреть клиническую значимость и важность результатов в свете других имеющихся данных. Необходимо указать на всю пользу и особые меры предосторожности для пациентов или групп риска или все последствия проведения исследований в будущем. С другой стороны, такого рода обсуждения могут быть представлены в сводных данных по безопасности и эффективности всего досье (интегрированные сводные данные).

6.15. ТАБЛИЦЫ, СХЕМЫ И ГРАФИКИ, ОПИСАННЫЕ В ОТЧЕТЕ, НО НЕ ВКЛЮЧЕННЫЕ В НЕГО

Для визуального обобщения важных результатов или с целью пояснения результатов, которые сложно вычлениить из таблиц, необходимо использовать рисунки (схемы).

Важные демографические данные, данные по эффективности и безопасности необходимо представить в виде обобщающих схем и таблиц в тексте отчета. Однако,

если в силу больших размеров или количества представление таких сведений в тексте затруднительно, их, наряду со вспомогательными или дополнительными схемами, таблицами или перечнями, необходимо представить в настоящем разделе с перекрестными ссылками на текст отчета.

6.15.1. Демографические данные

Сводные схемы и таблицы.

6.15.2. Данные по эффективности

Сводные схемы и таблицы.

6.15.3. Данные по безопасности

Сводные схемы и таблицы.

6.15.4. Представление данных о нежелательных явлениях

6.15.5. Перечень летальных исходов, прочих серьезных и значимых нежелательных явлений

6.15.6. Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

6.15.7. Перечень лабораторных показателей, отклоняющихся от нормы (по каждому пациенту)

6.16. ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРУ

Необходимо представить список научных статей, важных для оценки исследования. Копии важных публикаций необходимо представить в виде приложений. Ссылки необходимо оформить в соответствии с утвержденными мировыми стандартами Декларации Ванкувера 1979 г. о «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» или в соответствии с системой, используемой в «Химических рефератах» (Chemical Abstracts Service, CAS).

6.17. ПРИЛОЖЕНИЯ

В начале раздела необходимо указать полный перечень приложений отчета об исследовании. Некоторые из указанных приложений допустимо, по разрешению регуляторных ведомств, не представлять вместе с отчетом, а держать наготове на случай запроса. Поэтому заявитель обязан четко указать приложения, которые представлены в отчете.

Н.В. Чтобы приложения были доступными по запросу, их подготовку необходимо завершить на момент подготовки регистрационного досье на подачу.

6.17.1. Информация об исследовании

6.17.2. Протокол и поправки к нему

6.17.3. Образец индивидуальной регистрационной карты (только уникальные страницы)

6.17.4. Типовая информация, представляемая пациентам, и образец формы информированного согласия

- 6.17.5. Перечень и характеристика исследователей и других важных участников исследования, включая краткое (на одну страницу) резюме или его эквивалент, подтверждающий квалификацию и опыт в проведении данного клинического исследования
- 6.17.6. Подписи главных или координирующих исследователей и представителя спонсора
- 6.17.7. Перечень пациентов, получавших исследуемые лекарственные препараты из особых серий, при использовании более чем одной серии
- 6.17.8. Схема рандомизации и коды (идентификация пациентов и распределение по группам лечения)
- 6.17.9. Свидетельство об аудите (если имеется)
- 6.17.10. Документация по статистическим методам
- 6.17.11. Документация по стандартизации между различными лабораториями и обеспечению качества процедур (если использовалась)
- 6.17.12. Публикации, основанные на исследовании
- 6.17.13. Важные публикации, отраженные в отчете
- 6.18. Перечень данных по пациентам
 - 6.18.1. Пациенты, прекратившие исследование
 - 6.18.2. Отклонения от протокола
 - 6.18.3. Пациенты, исключенные из анализа эффективности
 - 6.18.4. Демографические данные
 - 6.18.5. Приверженность к лечению и/или сведения о концентрации лекарственного препарата (если имеются)
 - 6.18.6. Данные об индивидуальной эффективности
 - 6.18.7. Перечень нежелательных явлений (по каждому пациенту)
 - 6.18.8. Перечень индивидуальных лабораторных данных по каждому пациенту
- 6.19. Индивидуальные регистрационные карты
 - 6.19.1. ИРК при летальных исходах, прочих серьезных нежелательных явлениях и отмене исследуемых лекарственных препаратов вследствие нежелательных явлений
 - 6.19.2. Прочие представленные ИРК
- 6.20. Перечень данных по каждому пациенту

КРАТКИЙ ОБЗОР

Название спонсора/компании:	Индивидуальная таблица исследования, являющаяся частью досье	(Только для национальных регуляторов)	
Название готового лекарственного препарата:			Том:
Название действующего вещества:			Страница:
Название исследования:			
Исследователи:			
Исследовательский(е) центр(ы):			
Публикации (ссылки):			
Исследуемый период (годы): (дата первого включенного) (дата последнего завершившего)	Фаза разработки:		
Цели:			
Методология:			
Количество пациентов (запланированных и проанализированных):			
Диагноз и основные критерии включения:			
Исследуемый лекарственный препарат, доза, путь введения, номер серии:			
Длительность лечения:			
Терапия сравнения, доза, путь введения, номер серии:			

Дополнение I (продолжение)

Название спонсора/компании:	Индивидуальная таблица исследования, являющаяся частью досье	(Только для национальных регуляторов)	
Название готового лекарственного препарата:			Том:
Название действующего вещества:			Страница:
Критерии оценки:			
Эффективность:			
Безопасность:			
Статистические методы:			
РЕЗЮМЕ-ВЫВОДЫ			
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ:			
РЕЗУЛЬТАТЫ БЕЗОПАСНОСТИ:			
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:			
Дата отчета:			

ПОДПИСЬ ГЛАВНОГО(БХ) ИЛИ
КООРДИНИРУЮЩЕГО(ИХ) ИССЛЕДОВАТЕЛЯ(ЕЙ)
ИЛИ НАЗНАЧЕННОГО СПОНСОРОМ МЕДИЦИНСКОГО ЭКСПЕРТА

НАЗВАНИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ:

АВТОР(Ы)
ИССЛЕДОВАНИЯ:

Я прочел настоящий отчет и подтверждаю, что, по имеющимся у меня сведениям, он точно отражает проведение и результаты исследования

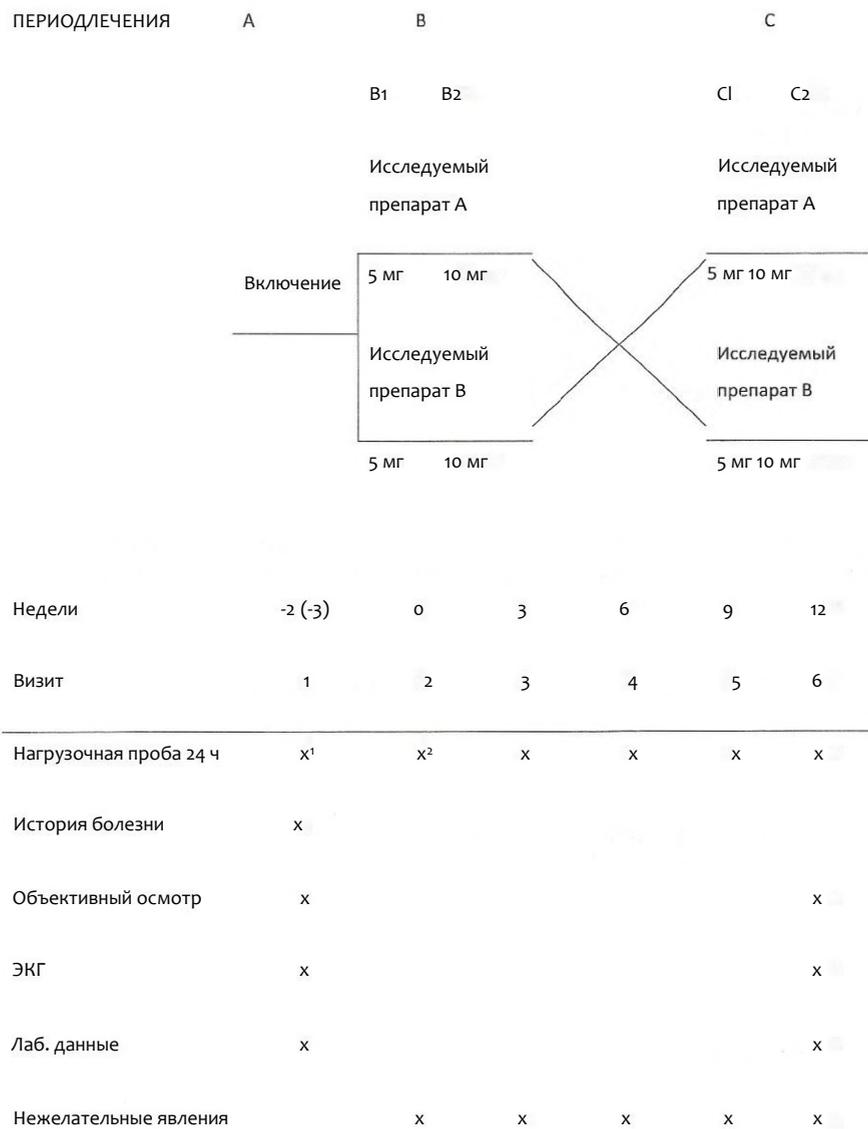
ИССЛЕДОВАТЕЛЬ: _____ ПОДПИСЬ(И). _____

ИЛИ НАЗНАЧЕННЫЙ СПОНСОРОМ
МЕДИЦИНСКИЙ ЭКСПЕРТ

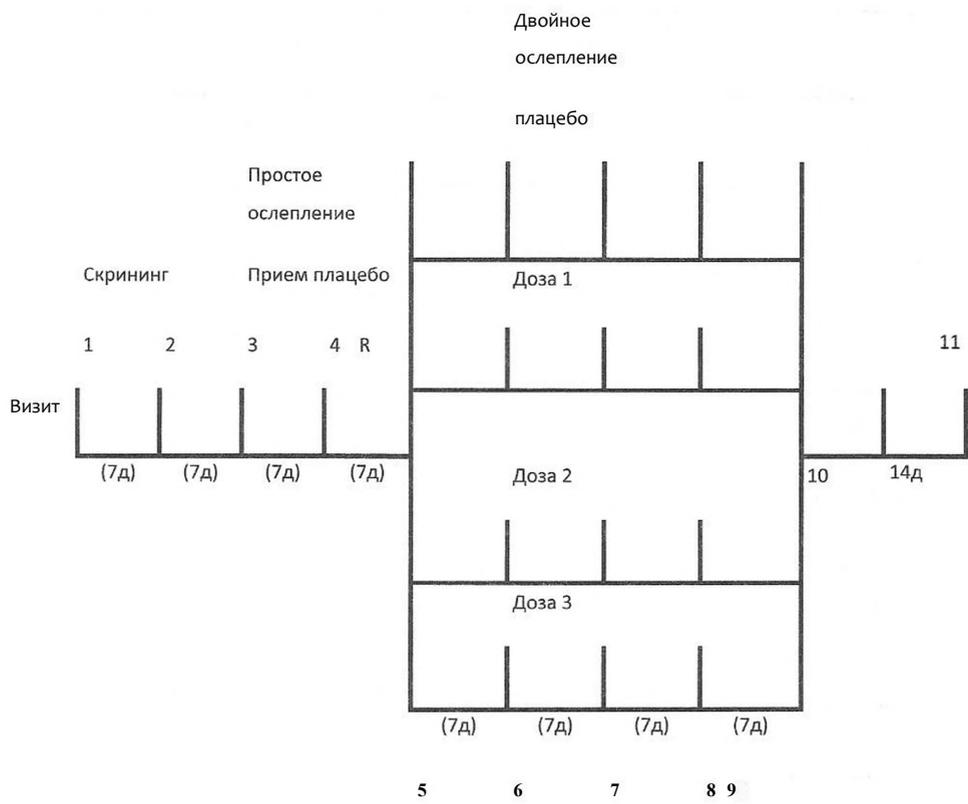
ОРГАНИЗАЦИЯ: _____

ДАТА: _____

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И СХЕМА ОЦЕНКИ

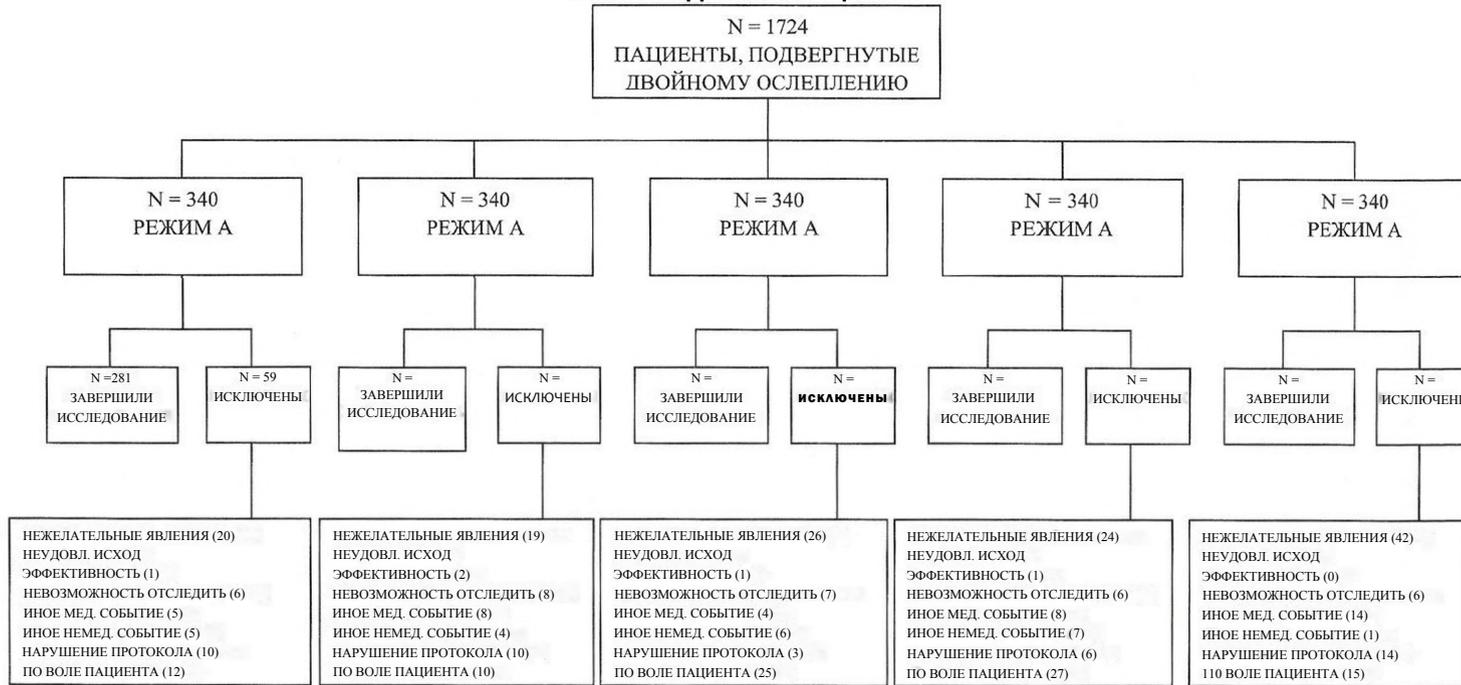


ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И СХЕМА ОЦЕНКИ



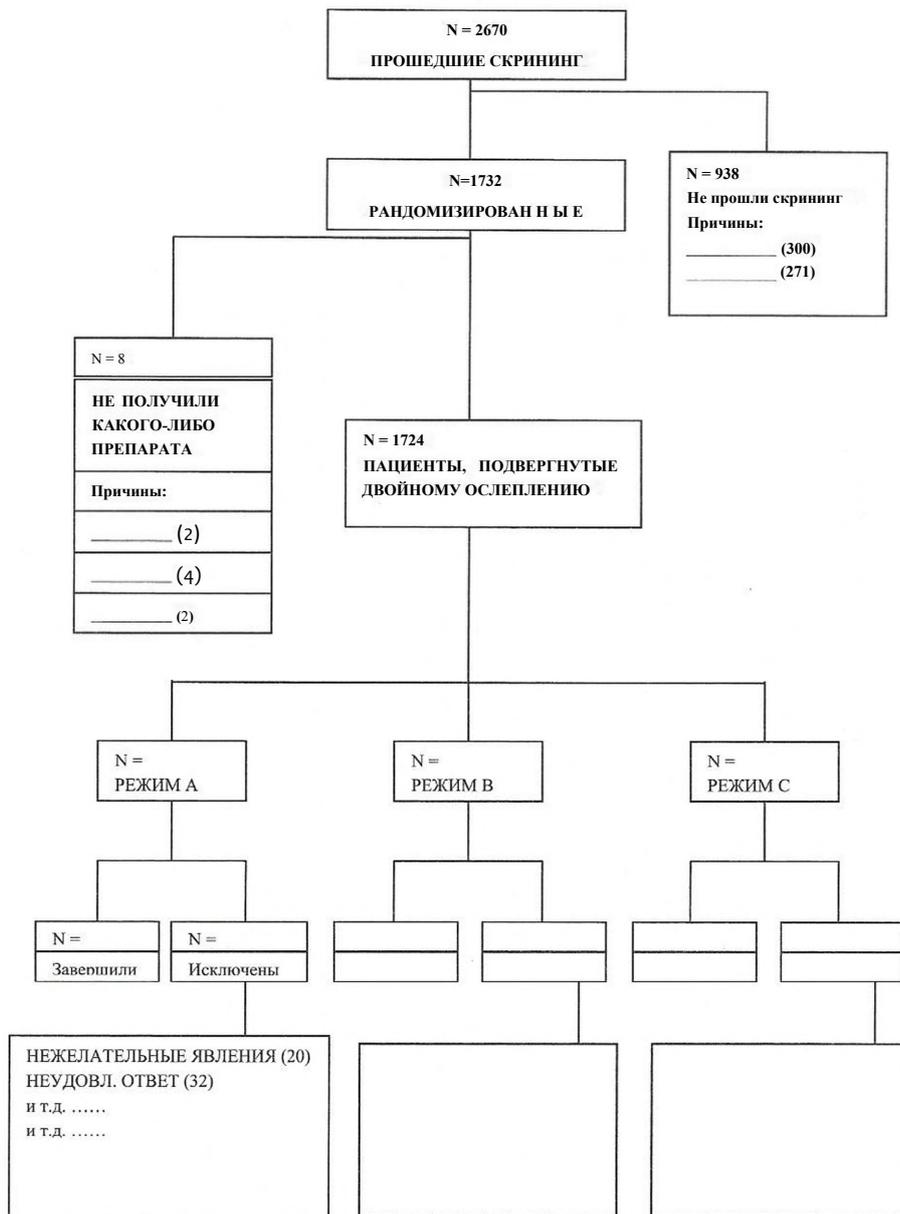
Оценка	Скри- Включение		До лечения			Лечение			Последующее наблюдение		
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8	
Неделя исследования											
Информированное согласие	x										
Анамнез	x										
Объективный осмотр	x										
Эффективность:											
Первичные переменные	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Вторичные переменные	x	x	x	x	x			x	x		
Безопасность:											
Нежелательные явления	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Лабораторные показатели	x	x	x			x		x	x		
Масса тела	x		x						x	x	

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ



N=1361
ПАЦИЕНТОВ ЗАВЕРШИЛИ ИССЛЕДОВАНИЕ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ



ИССЛЕДОВАНИЕ №

(Идентификация набора данных)

ПЕРЕЧЕНЬ ПАЦИЕНТОВ, ПРЕКРАТИВШИХ
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА

центр:								
Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Поел. визит	Длительность	Доза	Сопутствующ. терапия	Причины отмены
Исследуемый лекарственный препарат								Нежелательная реакция*
								* * *
								Неэффективность терапии
Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Поел. визит	Длительность	Доза	Сопутствующ. терапия	Причины отмены
Активный контроль/препарат сравнения								
Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Поел. визит	Длительность	Доза	Сопутствующ. терапия	Причины отмены
Плацебо								

*Реакция, приведшая к отмене терапии

(Повторить в отношении других центров)

ИССЛЕДОВАНИЕ №

(Идентификация набора данных)

ПЕРЕЧЕНЬ ПАЦИЕНТОВ И НАБЛЮДЕНИЙ,
ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

центр:

Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Исключенное наблюдение	Причина(ы)
-------------	-----------	-----	---------	------------------------	------------

Исследуемый лекарственный препарат

Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Исключенное наблюдение	Причина(ы)
-------------	-----------	-----	---------	------------------------	------------

Активный контроль/препарат сравнения

Вид лечения	Пациент №	Пол	Возраст	Исключенное наблюдение	Причина(ы)
-------------	-----------	-----	---------	------------------------	------------

Плацебо

(Повторить в отношении других центров)

Таблицы ссылок

Всего:

ИССЛЕДОВАНИЕ №

(Идентификация набора данных)

КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ,
ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Исследуемый лекарственный препарат

N=

Неделя

Причина	1	2	4	8
Итого				

(Для других групп необходимо также составить подобные таблицы)

**Руководство к разделу 6.9.2. (статистические/аналитические результаты)
и приложению 6.17.10***A. Статистический анализ*

В приложении необходимо представить детали статистического анализа каждой первичной переменной эффективности. Минимальные требования к детализированному отчету:

а) статистическая модель, лежащая в основе анализа. Она подлежит точному и полному описанию, при необходимости со ссылками на литературу;

в) формулировка исследуемого клинического предположения, выраженная в конкретных статистических терминах, например, в форме нулевой и альтернативной гипотез;

с) статистические методы, использованные для оценки эффекта, построения доверительных интервалов и др. В соответствующих случаях необходимо указывать ссылки на литературу;

д) допущения, лежащие в основе статистических методов. Необходимо, насколько это позволяют статистические выкладки, показать, что данные удовлетворяют ключевым допущениям, особенно при необходимости подтверждения обоснованности заключений. Если заявителем проведены обширные статистические анализы, важно рассмотреть степень их соответствия запланированным до получения результатов исследования, и если они не соответствуют друг другу, необходимо описать, каким образом для исключения субъективной ошибки (субъективности) были выбраны конкретные виды анализа с целью построения выводов. Это особенно важно для анализов подгрупп, так как если они не были запланированы, такого рода анализы, как правило, не обеспечивают надежных оснований для однозначных выводов.

(i) если данные о событиях подвергались трансформации, следует представить обоснование необходимости трансформации данных, а также интерпретацию оценок эффектов лечения, основанных на трансформированных данных;

(ii) обсуждение правильности выбора статистических процедур и обоснованность статистических заключений будут являться отправной точкой для статистика регуляторного ведомства при определении необходимости повторного анализа данных;

е) критерий значимости, выборочное распределение критерия значимости при справедливости нулевой гипотезы, значения критерия значимости, уровень значимости (т. е. р-значение) и промежуточные сводные данные в формате, позволяющем статистику регуляторного ведомства быстро и легко верифицировать результаты анализа. Необходимо указать, являются ли р-значения одно- или двусторонними. Необходимо представить обоснования использования односторонних критериев.

Например, анализ, основанный на применении критерия Стьюдента (t-критерий) должен содержать значения t-статистики, связанные с ней степени свободы, р-значение, величины двух выборок (групп), среднее и дисперсию каждой из выборок, объединенную оценку дисперсии. Документация многоцентровых исследований, проанализированная с помощью дисперсионного анализа должна включать следующие минимальные сведения: таблицу дисперсионного анализа с выделением центров, лекарственных препаратов, эффекта взаимодействия этих факторов, остаточную и общую дисперсии. Для исследований с перекрестным дизайном документация должна включать сведения о последовательностях включения пациентов, пациентах внутри последовательностей, исходных значениях в начале каждого периода, отмывке и ее длительности, выпадениях в течение каждого периода, лекарственных препаратах, периодах, дисперсии, обусловленной взаимодействием этих факторов (лекарствен-

ных препаратов и периодов), остаточной и общей дисперсиях. Для каждого источника изменчивости, исключая общую дисперсию, в таблице необходимо указать степени свободы, сумму квадратов, среднее квадратичное, соответствующий критерий F, р-значение и среднее значение суммы квадратов.

В каждый момент наблюдений промежуточные сводные данные должны отражать демографические характеристики и данные об ответах на лечение (усредненные или сгруппированные иным образом) по каждой комбинации центр-вид лечения (или другому элементу дизайна, как то последовательность).

В. Формат и содержание требуемой информации, подаваемой по запросу статистика регуляторного ведомства

В отчете каждого контролируемого клинического исследования необходимо указывать перечни данных (табличные) о пациентах, использованных спонсором в статистических анализах, и таблицы, подтверждающие выводы и основные находки. Эти перечни данных требуются статистику регуляторного ведомства: спонсора могут попросить их представить в распознаваемом компьютером формате.

Литература

1. Structure and Content of Clinical Study Reports, E3 // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт]. http://www.ich.org/fileadmm/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf (дата обращения: 17.09.2012).

ГЛАВА 7

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., профессор А.Н. Миронов;
академик РАМН, профессор В.Г. Кукес; академик РАМН, профессор В.И. Петров;
к. м. н. А.Л. Кузнецов; д. м. н. Д.В. Горячев; к. м. и. Р.Р. Ниязов;
профессор А.Б. Прокофьев, профессор С.В. Недогода;
к. м. и. М.Ю. Фролов; А. Шнайдер*

7.1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В настоящей главе рассматриваются требования к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности лекарственных форм с немедленным высвобождением системного действия.

7.1.1. Предпосылки

Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентами или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Эти пределы установлены для обеспечения сравнимости исследований *in vivo*, то есть сопоставимости по эффективности и безопасности.

Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая «плазменная концентрация-время». Определенные фармакокинетические параметры и заранее установленные границы допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. AUC (площадь под кривой «концентрация-время») отражает степень воздействия (экспозиции). C_{max} (максимальная концентрация в плазме) и t_{max} (время достижения максимальной концентрации в плазме) являются параметрами, на которые влияет степень абсорбции.

Цель настоящего документа — определить требования к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности. В них также рассматриваются условия, когда исследования *in vivo* могут быть заменены исследованиями *in vitro*.

7.1.2. Регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов

Воспроизведенный лекарственный препарат должен иметь идентичный качественный и количественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и лекарственный препарат сравнения, и чья биоэквивалентность с лекарственным препаратом сравнения подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности.

При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов концепция биоэквивалентности является фундаментальной. Цель подтверждения биоэквивалентности — доказать эквивалентность воспроизведенного лекарственного препарата лекарственному препарату сравнения по качеству, чтобы экстраполировать результаты

доклинических и клинических исследований, проведенных в отношении препарата сравнения, на воспроизведенный препарат.

Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры и их смеси, комплексы или производные действующего начала признаются тем же действующим веществом, если между ними нет существенных различий по эффективности и (или) безопасности. Более того, различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением в рамках изучения биодоступности признаются одной и той же лекарственной формой.

7.1.3. Другие цели проведения исследования биоэквивалентности

Для других видов регистрационных работ, включая внесение изменений в регистрационное досье на зарегистрированный лекарственный препарат, регистрацию дополнительных лекарственных форм, также необходимо подтверждение биоэквивалентности.

Рекомендации по дизайну и проведению исследований биоэквивалентности, приведенные в данной главе, также могут применяться для сравнительных исследований с целью оценки биодоступности различных лекарственных форм в процессе разработки нового лекарственного препарата, содержащего новое химическое соединение, и для сравнительных исследований биодоступности препаратов с целью регистрации дополнительных лекарственных форм, или регистрацию лекарственных форм, эффективность и безопасность которых основана, помимо результатов биоэквивалентности, на результатах других клинических исследований.

7.2. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ДОКУМЕНТА

В данной главе основное внимание уделяется вопросам изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным высвобождением системного действия, устанавливаются критерии, когда исследования биодоступности не требуются (дополнительные дозировки [раздел 7.4.1.6]).

Сфера применения документа ограничена лекарственными препаратами, действующие вещества которых представляют собой синтетические химические соединения.

Требования к исследованиям биоэквивалентности для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, трансдермальных и ингаляционных препаратов [при ингаляции через рот] в настоящей главе не представлены (см. раздел 7.3.).

В исключительных случаях, когда, основываясь на концентрации действующего вещества, биоэквивалентность подтвердить невозможно, необходимо проводить клинические исследования с использованием фармакодинамических или клинических конечных точек. Данная ситуация в настоящих методических рекомендациях не рассматривается.

Хотя концепция биоэквивалентности может быть применима к лекарственным препаратам растительного происхождения, основные принципы, отраженные в настоящем руководстве, не применимы к лекарственным препаратам растительного происхождения, действующие вещества которых, по сравнению с химическими соединениями, описаны недостаточно.

7.3. НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ ОСНОВА

Настоящий документ распространяется на воспроизведенные лекарственные препараты для медицинского применения, подпадающие под определение Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями. Положения документа также могут частично применяться в отно-

шении оригинальных лекарственных препаратов, лекарственных препаратов с фиксированной комбинацией действующих веществ, а также при регистрации дополнительных лекарственных форм лекарственного препарата и внесении изменений в регистрационное досье.

Настоящий документ неразрывно связан с соответствующими руководствами по качеству лекарственных средств.

Документ подготовлен на основании:

Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями;

Национального стандарта ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;

Руководства по исследованию биоэквивалентности № CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Согг, утвержденного 20.01.2010 Комитетом по лекарственным препаратам для медицинского применения Европейского агентства по лекарственным средствам.

Исследования биоэквивалентности, проводимые на территории Российской Федерации, необходимо проводить в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

7.4. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

7.4.1. Дизайн, проведение и оценка исследований биоэквивалентности

Количество исследований и их дизайн необходимо обосновать физико-химическими и фармакокинетическими свойствами действующего вещества (фармацевтической субстанции) и пропорциональностью состава лекарственного препарата. В частности, следует учитывать линейность фармакокинетики, необходимость проведения исследования в зависимости от приема пищи, анализа энантимеров и целесообразность проведения исследований дополнительных дозировок (см. разделы 7.4.1.4, 7.4.1.5 и 7.4.1.6).

В регистрационном досье необходимо представить результаты всех исследований (независимо от их результатов), проведенных с исследуемым лекарственным препаратом, например, исследования биоэквивалентности с целью сравнения исследуемого лекарственного препарата (имеющего одинаковый состав и процесс производства) с лекарственным препаратом сравнения, зарегистрированным на территории Российской Федерации. Не считая пилотных исследований, для которых достаточно привести краткий обзор, для всех исследований необходимо представить их полные отчеты. Полный отчет о пилотных исследованиях необходимо представить по требованию. В регистрационное досье необходимо также включить краткий обзор отчетов об исследованиях биоэквивалентности или сравнительной биодоступности, проведенных на стадии разработки лекарственной формы. Представление отчета об исследовании биоэквивалентности, проведенного за рубежом с препаратом сравнения, не зарегистрированным в Российской Федерации, желательно, но недостаточно.

7.4.1.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования необходимо спланировать таким образом, чтобы влияние лекарственной формы и состава лекарственного препарата на фармакокинетические параметры можно было отличить от влияния других факторов.

Стандартный дизайн

При сравнении двух лекарственных препаратов рекомендуется проводить рандомизированное, двухэтапное, перекрестное исследование в двух группах с приемом

однократной дозы. Этапы должны быть разделены отмывочным периодом, достаточным для снижения концентрации действующего вещества ниже порога биоаналитического определения у всех субъектов в начале второго этапа исследования. Обычно для этого достаточно пяти периодов полувыведения.

Альтернативный дизайн

В некоторых случаях, при условии, что дизайн исследования и статистический анализ научно обоснованы, можно рассматривать альтернативные общепризнанные дизайны: параллельный — для веществ с длительным $t_{1/2}$; повторный (replicate design) — для веществ с высоко варьируемыми фармакокинетическими параметрами (см. раздел 7.4.1.10).

Если вследствие непереносимости прием однократной дозы здоровыми добровольцами не допустим, а исследование однократной дозы у пациентов невозможно, допускается проведение исследования у пациентов с приемом многократных доз.

В редких случаях, когда недостаточная чувствительность аналитического метода препятствует точному определению плазменной концентрации действующего вещества после приема однократной дозы, а его равновесная концентрация достаточно высока для получения точных значений, в качестве альтернативы исследованию с приемом однократной дозы допустимо проведение исследования с приемом многократных доз. Однако, принимая во внимание, что исследования с приемом многократных доз менее чувствительны для определения различий в $C_{\text{таx}}$, их проведение допустимо только в том случае, если заявитель сможет однозначно доказать, что чувствительность аналитического метода не может быть улучшена, и что после приема однократной дозы лекарственного препарата точно измерить концентрацию исходного соединения невозможно, учитывая, что в исследованиях биоэквивалентности допустимо, представив соответствующие обоснования, использовать сверхтерапевтические дозы (см. также раздел 7.4.1.6). Учитывая современные возможности биоаналитической методологии невозможность точного измерения концентрации исходного соединения является редкостью. Таким образом, проведение исследования с приемом многократных доз вместо однократной в силу недостаточной чувствительности аналитического метода допустимо только в исключительных случаях.

В исследованиях равновесной концентрации отмывочный период после приема предыдущего препарата может перекрывать нарастание концентрации на втором этапе (при условии, что продолжительность такого нарастания довольно длительная и составляет не менее пяти конечных $t_{1/2}$).

7.4.1.2. Препарат сравнения и исследуемый препарат

Препарат сравнения

При государственной регистрации воспроизведенного лекарственного препарата в протоколе клинического исследования необходимо указать ссылку на лекарственный препарат сравнения. В нем также необходимо представить обоснование выбора лекарственного препарата сравнения.

При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов или регистрации дополнительных лекарственных форм, последние для исследуемого препарата и препарата сравнения должны совпадать (при условии доступности лекарственного препарата сравнения на рынке).

При регистрации дополнительных лекарственных форм оригинального лекарственного препарата, если на рынке он представлен в нескольких лекарственных формах, в качестве лекарственного препарата сравнения рекомендуется использовать ту из них, в виде которой он был впервые зарегистрирован и которая использовалась в клинических исследованиях для подтверждения его эффективности и безопасности.

Выбор препарата сравнения для исследования биоэквивалентности является обязанностью заявителя, он должен основываться на количественном содержании действующего вещества и данных о растворении. В отсутствие иных обоснований при использовании стандартной методики для определения качества исследуемого лекарственного препарата количественное содержание действующего вещества в серии исследуемого препарата не должно отличаться более чем на 5 % от серии препарата сравнения. Выбор серии, используемой в качестве образца препарата сравнения, необходимо документально обосновать путем количественного определения и сравнительного теста кинетики растворения. При выборе серии препарата сравнения для исследования биоэквивалентности рекомендуется исследовать несколько из них.

В качестве препарата сравнения следует использовать:

- а. Соответствующий оригинальный лекарственный препарат, зарегистрированный на территории Российской Федерации;
- б. При невыполнении условия п. «а» — соответствующий оригинальный лекарственный препарат, не зарегистрированный на территории Российской Федерации, но зарегистрированный за рубежом¹;
- в. При невыполнении условия п. «а» и «б» — воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный на территории Российской Федерации, биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату установлена ранее;
- г. При невыполнении условий и. «а-в» — иной воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный на территории Российской Федерации.

Исследуемый препарат

Исследуемый препарат, используемый в исследовании биоэквивалентности, не должен отличаться от препарата, который поступит в гражданский оборот, что должно быть всесторонне проанализировано и обосновано заявителем.

Например, для твердых лекарственных форм для приема внутрь системного действия:

- а. Необходимо гарантировать, что качество производства используемой в исследовании серии будет воспроизведено в промышленном масштабе;
- б. Для исследуемой серии — серии, для которой показана биоэквивалентность, необходимо представить характеристику и спецификацию ключевых параметров качества лекарственного препарата, например, растворимость;
- в. Образцы лекарственного препарата, полученные из дополнительного опытного и (или) промышленного производства и предоставленные на экспертизу, необходимо сравнивать с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности; в соответствующих условиях должна быть показана сопоставимая кинетика растворения *in vitro* (см. Приложение I).

Сравнительный тест растворения должен осуществляться в отношении первых трех промышленных серий.

Если на момент подачи заявления на регистрацию промышленные серии отсутствуют, серия не должна выпускаться в оборот до завершения сравнительного теста растворения.

Результаты необходимо предоставить по запросу Уполномоченного органа или, при несовпадении профиля растворения, с указанием конкретных мер для преодоления возникшей ситуации.

Для прочих лекарственных форм с немедленным высвобождением системного действия необходимо представить доказательства эквивалентности качества исследуемой серии промышленным.

¹ При наличии документов и данных, подтверждающих эффективность и безопасность оригинального государственного препарата, не зарегистрированного на территории Российской Федерации.

Упаковка сравниваемых препаратов

Исследуемый препарат и препарат сравнения должны быть отдельно упакованы для каждого субъекта и этапа исследования либо перед их отправкой в исследовательский центр, либо в самом исследовательском центре. Упаковка (включая маркировку) должна осуществляться в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями.

Необходимо предусмотреть возможность точного установления подлинности лекарственных препаратов, назначаемых каждому субъекту на каждом этапе исследования. Упаковка, маркировка и введение препаратов субъектам должны подробно документироваться. Данная документация должна содержать описание всех мер, предпринятых для недопущения ошибок в дозировании, а также способов выявления возможных ошибок. Рекомендуется использовать этикетки с отрывным корешком.

7.4.1.3. Субъекты исследования

Количество субъектов

Количество субъектов, включенных в исследование, должно определяться соответствующими расчетами объема выборки. Количество включенных в анализ субъектов исследования биоэквивалентности должно быть не менее 12.

Выбор субъектов

Подбор исследуемой популяции для изучения биоэквивалентности должен позволить выявить различия между лекарственными препаратами. С целью снижения вариации результатов, не обусловленной различиями между препаратами, исследования необходимо проводить у здоровых добровольцев, за исключением случаев, когда препараты несут очевидную угрозу их здоровью, и делают такие исследования неэтичными. Проведение исследования у здоровых добровольцев в большинстве случаев считается приемлемым для установления различий между сравниваемыми препаратами и позволяет экстраполировать результаты исследования на лиц, у которых одобрено применение препарата сравнения (пожилые, дети, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью и т. д.).

В протоколе исследования необходимо четко прописать критерии включения/невключения. Возраст субъектов должен быть не младше 18 лет с индексом массы тела, по возможности, 18,5-30 кг/м².

Соответствие субъектов условиям отбора необходимо подтвердить лабораторными исследованиями, анамнезом и медицинским осмотром. В зависимости от фармакотерапевтической группы и профиля безопасности лекарственного препарата до, во время и по окончании исследования необходимо провести специальные исследования и принять соответствующие меры предосторожности. Пол субъектов не имеет значения, однако необходимо учитывать риск для женщин детородного возраста. Субъекты, по возможности, должны быть не курящими; алкоголизм и наркомания (в том числе в анамнезе) являются критериями не включения. В некоторых случаях из соображений безопасности или в силу фармакокинетических особенностей необходимо предусмотреть фенотипирование и (или) генотипирование субъектов.

При параллельном дизайне исследования группы сравнения должны быть сопоставимы по всем значимым переменным, которые могут повлиять на фармакокинетику действующего вещества (включая возраст, массу тела, пол, этническую принадлежность, курение, принадлежность к «быстрым» или «медленным» метаболитаторам). Это важное предварительное условие для подтверждения достоверности результатов таких исследований.

Если исследуемое действующее вещество вызывает нежелательные явления и (или) фармакологические эффекты, представляющие неприемлемые риски для здо-

ровых добровольцев, допустимо включать в исследование пациентов, предприняв необходимые меры предосторожности и установив соответствующее наблюдение.

7.4.1.4. Проведение исследования

Стандартизация

Чтобы свести к минимуму вариацию всех вовлеченных факторов, за исключением несвязанных со сравниваемыми препаратами, условия проведения исследования необходимо стандартизировать, в связи с чем стандартизации подлежат такие факторы, как прием жидкости и физические нагрузки.

Время приема лекарственного препарата необходимо установить заранее. Если не указано иначе, то субъекты не должны принимать пищу как минимум за 8 ч до приема препарата. Поскольку прием жидкости может повлиять на прохождение принимаемых внутрь препаратов через желудок, исследуемый препарат и препарат сравнения необходимо запивать стандартным объемом жидкости (не менее 150 мл). В течение 1 ч до и 1 ч после этого прием жидкости запрещен, в остальном устанавливается свободный питьевой режим; после приема препарата прием пищи ограничивают на четыре часа. Рацион и время приема пищи после приема препарата необходимо стандартизировать в течение достаточного периода времени (например, 12 ч).

Если исследование должно проводиться после еды, прием препарата и пищи осуществляют в соответствии с инструкцией по применению оригинального лекарственного препарата. Если такие сведения в инструкции по применению оригинального лекарственного препарата отсутствуют, то субъекты должны начать прием пищи за 30 минут до приема препарата (продолжительность приема пищи — 30 минут).

В виду того, что биодоступность действующего вещества лекарственной формы может зависеть от длительности прохождения через желудочно-кишечный тракт и интенсивности регионарного кровотока, может понадобиться стандартизация положения тела и физической активности субъекта.

В течение определенного периода до и во время исследования субъекты должны воздерживаться от приема пищи и напитков, которые могут повлиять на функцию сердечно-сосудистой или пищеварительной системы, печени и (или) почек (например, алкогольные напитки или некоторые соки, такие как грейпфрутовый). Субъектам не рекомендуется принимать какие-либо сопутствующие лекарственные препараты (включая лекарственные препараты растительного происхождения) в течение соответствующего периода до и во время исследования. Однако применение [гормональных] контрацептивов допускается. Если прием сопутствующих лекарственных препаратов неизбежен и они назначены субъекту для купирования нежелательных явлений (например, головной боли), то сведения о применении (доза и время применения) и возможном влиянии на исход исследования необходимо отразить в сопроводительных документах. Изредка из соображений безопасности или переносимости всем субъектам назначают сопутствующие препараты (например, антагонисты опиоидных рецепторов, противорвотные средства). В этом случае необходимо учитывать возможность лекарственного взаимодействия или влияния на биоаналитический метод, которые могут сказаться на результатах исследования.

Лекарственные препараты, которые в соответствии с инструкцией по применению препарата сравнения должны применяться только в комбинации с другим лекарственным средством (например, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ применяют только в комбинации с ритонавиром), разрешается принимать как отдельно, так и в комбинации с рекомендуемым препаратом.

При изучении биоэквивалентности эндогенных соединений необходимо контролировать факторы, влияющие на их фоновое содержание (например, строгий контроль принимаемой пищи).

Время отбора образцов

Для точного описания профиля «плазменная концентрация-время» необходимо отобрать достаточное количество образцов. С целью получения точной оценки максимального воздействия необходимо предусмотреть частый отбор образцов вблизи предполагаемого t_{\max} . В частности, схема отбора образцов должна быть составлена так, чтобы C_{\max} не являлась первой точкой на кривой «концентрация-время». Количество отобранных образцов также должно быть достаточным, чтобы обеспечить надежную оценку длительности воздействия. Это достигается, когда $AUC_{(0-t)}$ перекрывает не менее 80 % от $AUC_{(0-\infty)}$. С целью получения надежной оценки константы скорости терминальной элиминации (необходима для достоверной оценки $AUC_{(0-\infty)}$) в течение терминальной фазы следует отобрать не менее 3-4 образцов. Если фаза абсорбции для лекарственного препарата для приема внутрь с немедленным высвобождением не превышает 72 ч, для сравнения длительности воздействия в качестве альтернативы $AUC_{(0-t)}$ может использоваться AUC , усеченная до 72 ч ($AUC_{(0-72 \text{ ч})}$). Поэтому для любых лекарственных препаратов с немедленным высвобождением независимо от $t_{1/2}$ действующего вещества отбор образцов в течение более 72 ч не требуется.

В исследованиях с приемом многократных доз для точного определения $AUC_{(0-t)}$ «преддозовый» образец необходимо отобрать непосредственно (в течение 5 минут) перед приемом препарата, а последний образец — в течение 10 минут в конце заданного интервала дозирования.

Если в качестве биологического материала, в котором определяется содержание действующего вещества, выбрана моча, то ее необходимо собирать в течение не менее 3-х $t_{1/2}$ действующего вещества. Однако в соответствии с рекомендациями по отбору образцов плазмы сбор мочи в течение более 72 ч также не требуется. Для определения скорости экскреции интервалы между сбором образцов в фазе абсорбции должны быть, по возможности, как можно короче (см. также раздел 7.4.1.5).

Для эндогенных соединений схема отбора образцов должна позволить описать их фоновое содержание для каждого субъекта на каждом этапе. Зачастую такое определение возможно путем отбора 2-3 образцов до приема препарата. Иногда, чтобы учесть циркадные колебания фонового содержания эндогенного соединения, требуется регулярно определять его концентрацию в течение 1-2 дней до приема препарата (см. также раздел 7.4.1.5).

Прием натощак или после еды

Исследования биоэквивалентности, как правило, проводят натощак, так как считается, что это соответствует наибольшей чувствительности для выявления различий между сравниваемыми лекарственными препаратами. Если в инструкции по применению лекарственного препарата сравнения его рекомендуется применять натощак или независимо от приема пищи, то исследование биоэквивалентности проводят натощак. Если согласно инструкции по применению препарата сравнения его следует применять после еды, то препарат в рамках исследования биоэквивалентности принимают после приема пищи.

Однако для некоторых лекарственных форм (например, микроэмульсии, твердые дисперсии) исследование биоэквивалентности проводят как натощак, так и после приема пищи; указанное правило не применяется, если согласно инструкции по применению лекарственный препарат принимают либо строго натощак, либо после еды.

Если требуется проведение обоих видов исследования, то допустимо проводить два отдельных перекрестных исследования в двух группах или одно перекрестное исследование в четырех группах субъектов.

В условиях, когда прием лекарственного препарата осуществляется после приема пищи, ее состав должен соответствовать рекомендациям инструкции по приме-

нению. Если в ней отсутствуют какие-либо рекомендации по этому поводу, то пища должна быть высококалорийной (800-1000 ккал), с высоким содержанием жиров (около 50% от общей калорийности). На белки должно приходиться 150 ккал, на углеводы — 250 ккал и на жиры — 500-600 ккал. Необходимо описать состав пищи относительно содержания в ней белков, жиров и углеводов в граммах, абсолютном и относительном содержании калорий.

7.4.1.5. Исследуемые параметры

Фармакокинетические свойства

При оценке фармакокинетических свойств необходимо использовать фактическое время отбора образцов. В исследованиях биоэквивалентности после приема однократной дозы определяют $AUC_{(0-1)t}$, $AUC_{0-\infty}$, остаточную площадь, $C_{\text{таx}}$ и t_{max} . Если отбор образцов продолжается в течение 72 ч и в точке 72 ч концентрация действующего вещества все еще определяется, то описывать $AUC_{(0-x)}$ и остаточную площадь нет необходимости, достаточно документировать сведения о AUC , усеченной в точке 72 ч ($AUC_{(0-72ч)}$). Дополнительно могут быть описаны константа скорости терминальной элиминации (X_2) и $t_{1/2}$.

В исследованиях биоэквивалентности с определением равновесной концентрации для лекарственных препаратов с немедленным высвобождением необходимо определять $AUC_{(0-72ч)}$, $C_{\text{nt max, ss}}$, $C_{\text{шаx, ss}}$.

При использовании в качестве биологического материала мочи необходимо определять $Ae_{\text{П(0-72ч)}}$, по возможности, R_{max} .

Для определения фармакокинетических свойств в исследованиях биоэквивалентности используют бескамерные модели. Использование камерных моделей неприемлемо.

Исходное соединение (субстанция действующего вещества) или его метаболиты

Общие рекомендации

В большинстве случаев оценку биоэквивалентности необходимо проводить путем определения концентрации исходного соединения, так как для определения различий между лекарственными препаратами по скорости абсорбции $C_{\text{таx}}$ исходного соединения обычно является более чувствительным показателем, чем C его метаболита.

Неактивные пролекарства

Для неактивных пролекарств исследование биоэквивалентности также рекомендуется проводить в отношении исходного соединения. Определять концентрацию активного метаболита не требуется. Однако плазменная концентрация некоторых пролекарств достаточно низкая, и они быстро элиминируются из кровотока, что затрудняет подтверждение биоэквивалентности по исходному соединению. В этом случае допускается продемонстрировать биоэквивалентность для основного активного метаболита без измерения концентрации исходного соединения. В настоящих методических рекомендациях под исходным соединением, являющимся неактивным пролекарством, подразумеваются соединения с полным отсутствием или очень низкой фармакологической активностью.

Использование данных о метаболите вместо данных об активном исходном соединении

Использование информации о метаболите в качестве замены данных об активном исходном соединении не рекомендуется. Такая замена допустима лишь в том случае, если заявитель сможет безоговорочно доказать, что чувствительность аналити-

ческого метода в отношении исходного соединения не может быть улучшена, и что после приема однократной дозы лекарственного препарата точно измерить концентрацию исходного соединения невозможно, учитывая, что в исследованиях биоэквивалентности допустимо использовать сверхтерапевтические дозы (см. также раздел 7.4.1.6). Учитывая современные возможности биоаналитической методологии невозможность точного измерения концентрации исходного соединения является редкостью. В связи с этим замена данных об исходном соединении данными о его метаболите допустима лишь в исключительных случаях. При осуществлении такой замены заявитель обязан представить любую имеющуюся информацию, подтверждающую, что воздействие метаболита отражает свойства исходного соединения, и что в терапевтических дозах образование метаболита не является насыщаемым.

Энантиомеры

Как правило, используются ахиральные биоаналитические методы. Однако при выполнении всех нижеперечисленных условий необходимо измерять концентрацию каждого энантиомера:

энантиомеры обладают различными фармакокинетическими свойствами; фармакодинамические свойства энантиомеров существенно различаются; соотношение AUC энантиомеров меняется при изменении абсорбции.

Если все вышеперечисленные условия выполняются или сведения о них отсутствуют, то необходимо измерять концентрацию каждого энантиомера. Если только один из энантиомеров обладает фармакологической активностью (фармакологическая активность второго энантиомера низкая или полностью отсутствует), то достаточно подтвердить биоэквивалентность только для фармакологически активного энантиомера.

Использование мочи в качестве биологического материала

Если достоверно определить профиль «плазменная концентрация-время» исходного соединения невозможно, то для определения степени воздействия в качестве замены плазменной концентрации допустимо использование данных об экскреции с мочой. Однако необходимо четко обосновать использование мочи в качестве биологического материала для определения максимального воздействия. Если удастся получить достоверные сведения о Стах в плазме, то для оценки биоэквивалентности эти данные необходимо представить наряду со степенью воздействия, полученной при использовании мочи. При использовании мочи в качестве биологического материала заявитель обязан представить всю имеющуюся информацию, подтверждающую, что экскреция с мочой отражает содержание вещества в плазме.

Эндогенные вещества

Если исследуемое действующее вещество является эндогенным, то измерение фармакокинетических параметров необходимо осуществлять с поправкой на его фоновое содержание, чтобы исследуемые фармакокинетические параметры относились к дополнительным концентрациям, полученным вследствие приема препарата. При условии приемлемой переносимости и если концентрацию, превосходящую фоновую, достигаемую после приема препарата, можно достоверно измерить, в исследованиях биоэквивалентности эндогенных веществ допустимо применение сверхтерапевтических доз. Если после приема различных доз эндогенного вещества разница в воздействии не была продемонстрирована ранее, ее необходимо определить либо в пилотном исследовании, либо в рамках одного из этапов основного исследования биоэквивалентности с использованием различных доз лекарственного препарата сравнения при условии, что использование этих доз позволит определить потенциальные различия между дозами.

В протоколе исследования необходимо заранее определить и описать метод, используемый для поправки на фоновое содержание эндогенного вещества. В качестве поправки предпочтительно использовать стандартное вычитание: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества, определенная до приема препарата, либо средняя AUC. Изредка, когда концентрация эндогенного вещества после приема препарата существенно превышает фоновую, поправка на фоновое содержание эндогенного вещества не требуется.

В исследованиях биоэквивалентности эндогенных веществ напрямую оценить эффект переноса не представляется возможным, поэтому необходимо соблюдать особую осторожность при выборе длительности отмывочного периода.

7.4.1.6. Исследуемые дозировки препарата

Если регистрации подлежат несколько дозровок, то в зависимости от пропорциональности состава между различными дозировками и другими свойствами лекарственного препарата, описанными ниже, исследование биоэквивалентности достаточно провести в отношении одной или двух из них. Выбор дозировки (дозировок) зависит от линейности фармакокинетики действующего вещества.

Если фармакокинетика нелинейна (увеличение AUC непропорционально принимаемой дозе), чувствительность различных дозровок в определении потенциальных различий между сравниваемыми препаратами может отличаться. В рамках настоящего документа линейность фармакокинетики признается, если разница между скорректированными по дозе средними AUC для исследуемой дозировки (дозировок), используемой в исследовании биоэквивалентности) и дозировки (дозировок), в отношении которой проведение исследования биоэквивалентности не планируется, не превышает 25 %. Для оценки линейности заявитель должен изучить и критически оценить всю доступную научную литературу на предмет пропорциональности дозы. Линейность подтверждается, если различия между скорректированными по дозе AUC находятся в пределах $\pm 25\%$.

Если биоэквивалентность для дозировки (дозировок), обладающей наибольшей чувствительностью в отношении установления различий между сравниваемыми препаратами, подтверждена, то в проведении исследований биоэквивалентности *in vivo* с другими дозировками нет необходимости.

Общие критерии, когда проведение исследования биоэквивалентности не требуется (биоэвейвер)

В случае подачи заявления об отсутствии необходимости проведения исследования биоэквивалентности в отношении дополнительных дозровок, должны быть соблюдены следующие условия:

- а) производственный процесс лекарственных препаратов с различными дозировками должен быть одинаковым;
- б) качественный состав лекарственного препарата с различными дозировками должен совпадать;
- в) состав лекарственных препаратов с различными дозировками должен быть количественно пропорционален: отношения между содержанием действующего вещества (действующих веществ) и каждого из вспомогательных веществ должны совпадать для всех дозровок (данное требование не касается оболочек лекарственных препаратов с немедленным высвобождением, оболочек капсул, красителей и ароматизаторов). Если количественная пропорциональность состава отсутствует, то условие «в» все еще считается выполненным, если в отношении исследуемой дозировки и дозровок, для которых не предполагается проведение исследования биоэквивалентности, соблюдаются условия i и ii или i и iii:

- i. содержание действующего вещества (действующих веществ) не превышает 5% от массы ядра таблетки, массы содержимого капсулы;
 - ii. количественное содержание вспомогательных веществ ядра таблетки или содержимого капсулы совпадает для всех регистрируемых дозировок, изменяется лишь содержание действующего вещества;
 - iii. количественное содержание наполнителя(ей)² изменяется в зависимости от содержания действующего вещества; количественное содержание остальных вспомогательных веществ ядра или содержимого капсулы для рассматриваемых дозировок остается неизменным;
- г) данные о растворении *in vitro* должны подтверждать отсутствие необходимости в проведении дополнительного исследования биоэквивалентности.

Линейная фармакокинетика

Если описанные выше условия «а-г» выполняются, достаточно проведения исследования биоэквивалентности в отношении одной дозировки.

Обычно исследование биоэквивалентности проводится для наибольшей дозировки. Для лекарственных препаратов с линейной фармакокинетикой при условии высокой растворимости фармацевтической субстанции исследование биоэквивалентности допустимо проводить с использованием меньших дозировок. Выбор меньшей дозировки также может быть обоснован с позиций безопасности или переносимости, когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо. Кроме того, если чувствительность аналитического метода не позволяет точно измерить концентрацию действующего вещества при приеме наибольшей дозировки допустимо применение более высокой дозы (предпочтительно использовать несколько таблеток с наибольшей дозировкой). Превышение максимальной терапевтической дозы допустимо лишь в том случае, если она хорошо переносится здоровыми добровольцами и отсутствуют ограничения по степени абсорбции или растворимости действующего вещества в такой дозе.

Нелинейная фармакокинетика

Для лекарственных препаратов с нелинейной фармакокинетикой, когда в терапевтическом диапазоне степень увеличения AUC больше степени увеличения дозы, исследование биоэквивалентности обычно проводится с использованием наибольшей дозировки. Как и в случае с лекарственными препаратами с линейной фармакокинетикой выбор меньшей дозировки может быть обоснован с позиций безопасности и переносимости, когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо. Вследствие низкой чувствительности аналитического метода для лекарственных препаратов с нелинейной фармакокинетикой аналогично лекарственным препаратам с линейной фармакокинетикой также допускается применение более высоких доз.

Для лекарственных препаратов, чья AUC в терапевтическом диапазоне увеличивается меньше, чем соответствующее увеличение дозы, исследование биоэквивалентности в большинстве случаев требуется проводить для наибольшей и для наименьшей дозировок (или для дозировки, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне), то есть в этом случае проводится два исследования биоэквивалентности. Если нелинейность не обусловлена низкой растворимостью, а объясняется, например, насыщением переносчиков и соблюдаются условия «а-г» (описанные выше) и сравниваемые препараты не содержат вспомогательных веществ, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта или белки-переносчики, достаточно проведение исследования биоэквивалентности с наименьшей дозировкой (или дозиров-

²При наличии документов и данных, подтверждающих эффективность и безопасность оригинального государственного препарата, не зарегистрированного на территории Российской Федерации.

кой, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне). Выбор других дозировок может быть обоснован низкой чувствительностью аналитического метода, когда проведение исследования с наименьшей дозировкой невозможно или когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо с позиций безопасности или переносимости.

Ограничение числа исследований нескольких дозировок (исследование крайних вариантов, bracketing)

Если исследование биоэквивалентности требуется провести более чем для двух дозировок, например, вследствие различий в пропорциональности состава, используют подход, позволяющий ограничиться проведением исследований крайних вариантов. В такой ситуации допустимо проведение двух исследований биоэквивалентности, если выбранные дозировки представляют собой крайние значения, например, с максимальным и минимальным содержанием действующего вещества или наиболее резко отличающиеся по составу (когда отличия по составу других дозировок укладываются в эту разность).

Если оценку биоэквивалентности необходимо осуществить натощак и после приема пищи и для двух дозировок вследствие нелинейной абсорбции или отклонений от пропорциональности состава, достаточно провести исследование натощак и после приема пищи для одной дозировки. Отсутствие необходимости проведения исследования натощак или после приема пищи для других дозировок может быть обосновано данными литературы и (или) данными о фармакокинетике, полученными при изучении исследуемой дозировки из других исследований, проведенных натощак и после приема пищи. При выборе условий проведения исследований (натощак или после приема пищи) для изучения остальных дозировок предпочтение отдается условиям, обладающим наибольшей чувствительностью в выявлении возможных различий между сравниваемыми препаратами.

Лекарственные препараты с фиксированной комбинацией действующих веществ

В отношении всех лекарственных препаратов с фиксированной комбинацией действующих веществ должны выполняться условия пропорциональности состава, описанные выше. При расчете количественного содержания каждого действующего вещества в фиксированной комбинации остальные действующие вещества должны рассматриваться в качестве вспомогательных. Каждый слой двухслойных таблеток может рассматриваться независимо.

7.4.1.7. Биоаналитическая методология

Биоаналитическая часть исследований биоэквивалентности должна осуществляться в соответствии с принципами Надлежащей лабораторной практики (GLP).

Для получения надежных результатов, поддающихся удовлетворительной интерпретации, необходимо детально описать используемые биоаналитические методы, полностью их валидировать и документировать. В каждом аналитическом цикле в рамках исследования необходимо провести валидацию метода с использованием образцов для контроля качества.

Основными характеристиками биоаналитического метода, являющимися ключевыми для гарантии приемлемости получения аналитических данных и их достоверности, служат селективность, нижний предел количественного определения, фактор отклика (форма калибровочной кривой), точность, воспроизводимость и стабильность.

В виду того, что концентрация действующего вещества до приема препарата, поддающаяся обнаружению, должна составлять 5 % и менее от C_{max} , нижний предел количественного определения метода должен позволять определить содержание действующего вещества в $1/20$ от C_{max} или ниже (см. в разделе 7.4.1.8 «Эффекты переноса»).

В протоколе исследования необходимо предусмотреть возможность проведения повторного анализа исследуемых образцов до фактического начала такого анализа. В обычных условиях повторный анализ образцов по фармакокинетическим причинам недопустим, что особенно важно для исследований биоэквивалентности, так как это может исказить результаты исследования.

Лица, осуществляющие анализ образцов, не должны знать о принимаемых субъектами препаратами.

7.4.1.8. Оценка результатов

Обычно в исследованиях биоэквивалентности для фармакокинетических параметров не следует вводить поправку на различия в содержании действующего вещества между сериями исследуемого препарата и препарата сравнения. Однако в исключительных случаях, когда различия между сериями препарата сравнения и исследуемого препарата не превышают 5 % (см. раздел 7.4.1.2), такая поправка допустима. Поправку, наряду с результатами количественного определения действующего вещества в исследуемом препарате и препарате сравнения, необходимо отразить в протоколе исследования.

Отбор субъектов для анализа

В статистический анализ необходимо, по возможности, включить всех субъектов, принимавших препарат. Однако субъекты, участвовавшие в перекрестном исследовании, у которых отсутствуют данные как по исследуемому препарату, так и препарату сравнения, или субъекты, участвовавшие в параллельном исследовании, у которых отсутствуют данные единственного этапа, не должны включаться в анализ.

Обработку данных всех субъектов, принимавших препарат, необходимо осуществлять одинаковыми методами. В протоколе исследования не допускается предусматривать включение данных о дублерах добровольцев в анализ в качестве замены данных по исключенным субъектам. Даже если в ходе исследования не было выбываний из исследования, все субъекты, принявшие препарат, должны быть включены в анализ.

В исследовании с более чем двумя группами сравнения (например, трехэтапное исследование с двумя препаратами сравнения или четырехэтапное исследование при приеме натощак и после приема пищи) анализ по каждой сравниваемой паре необходимо осуществлять лишь после предварительного исключения данных, не относящихся к сравниваемым группам.

Критерии исключения

Для объективной оценки результатов рандомизированных исследований необходимо, чтобы наблюдение и ведение всех субъектов осуществлялось по единым правилам. Эти правила не должны зависеть от принимаемого препарата или исхода, поэтому решение об исключении субъекта из статистического анализа необходимо принять до начала лабораторного анализа образцов.

Любая причина может являться критерием исключения, если она заранее описана в протоколе исследования, а решение об исключении принято до начала анализа образцов. Однако вследствие снижения статистической мощности исследования, а также при необходимом минимуме в количестве 12 субъектов, следует избегать исключения их из исследования.

Примером критериев исключения субъектов из исследования могут являться рвота или диарея, которые могут исказить результаты измерения плазменной концентрации. В исключительных ситуациях критерием исключения также может служить одновременное применение других лекарственных препаратов.

В протоколе исследования необходимо заранее описать критерии исключения. Если возникает ситуация, трактуемая как критерий исключения, сведения о ней необходимо занести в индивидуальную регистрационную карту в ходе проведения исследования. Исключение субъектов, основанное на заранее предусмотренных критериях, необходимо четко отразить в отчете об исследовании.

Ввиду невозможности отделить влияние лекарственных препаратов от других факторов, влияющих на фармакокинетику, исключение данных только на основании статистического анализа или по фармакокинетическим причинам не допускается.

Исключениями из этого правила являются:

1). Субъекты, в плазме которых концентрация действующего вещества препарата сравнения не определяется или определяется лишь в незначительных количествах. Под незначительной плазменной концентрацией подразумевается такое содержание действующего вещества, если ее AUC не превышает 5 % от средней геометрической AUC препарата сравнения (рассчитанной без учета выбросов). Исключение данных по этой причине допустимо лишь в единичных случаях и в целом ставит под сомнение достоверность (валидность) проведенного исследования.

2). Субъекты с фоновой концентрацией действующего вещества, превышающей 5 % от $C_{\text{таx}}$. Такие данные необходимо исключить из исследования биоэквивалентности (см. ниже «Эффекты переноса»).

По отношению к лекарственным препаратам с немедленным высвобождением вышеописанные ситуации могут возникать при несоблюдении субъектами режима исследования или недостаточном отмывочном периоде. В первом случае необходимо осмотреть ротовую полость субъекта, чтобы удостовериться, что препарат был проглочен, во втором — предусмотреть достаточный отмывочный период. Образцы субъектов, исключенных из статистического анализа, необходимо проанализировать, а их результаты представить в отчете об исследовании (см. ниже «Представление данных»).

Как указано в разделе 7.4.1.4, $AUC_{(0-t)}$ должна перекрывать не менее 80 % $AUC_{(0-\infty)}$. Тем не менее, если это правило не выполняется, субъекты не должны исключаться из статистического анализа. Однако если $AUC_{(0-t)}$ не перекрывает 80 % $AUC_{(0-\infty)}$ в более чем 20 % случаев, результаты такого исследования должны быть поставлены под сомнение. Это требование не применимо в отношении исследований с длительностью отбора образцов в течение 72 ч и более, когда вместо $AUC_{(n,t)}$ используется $AUC_{(n,72ч)}$.

Анализируемые параметры и допустимые пределы

В исследованиях биоэквивалентности с приемом однократной дозы к исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся: $AUC_{(0-t)}$ или $AUC_{(0-72ч)}$, соответственно и $C_{\text{таx}}$. Отношение данных параметров исследуемого препарата к препарату сравнения должно лежать в интервале 80,00-125,00 % при 90-процентном доверительном интервале. Границы интервалов округляются до двух знаков после запятой.

Для исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным высвобождением с определением равновесной концентрации к исследуемым параметрам относятся $AUC_{(0-t)}$ и $C_{\text{max,ss}}$, которые должны лежать в пределах выше описанных интервалов.

В тех редких случаях, когда в качестве биологического материала используется моча, показатель $Ae_{(0-t)}$ должен лежать в интервале, описанном для $AUC_{(0-t)}$, а R_{max} — в интервале для $C_{\text{таx}}$.

Статистическая оценка t_{max} не требуется. Однако если указывается, что быстрое высвобождение имеет клиническую значимость и влияет на начало действия или взаимосвязано с нежелательными явлениями, значимых различий в t и его вариации между исследуемым препаратом и препаратом сравнения быть не должно.

Для лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, допустимые пределы биоэквивалентности должны быть сужены (см. раздел 7.4.1.9). С другой

стороны, для лекарственных препаратов с высокой вариацией C_{max} в определенных случаях эти границы могут быть расширены.

Статистический анализ

В качестве основного критерия биоэквивалентности используют 90-процентные доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемых фармакокинетических параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения. Такой подход равносителен двум односторонним проверкам пулевой гипотезы об отсутствии биоэквивалентности (о небиоэквивалентности) при 5-процентном уровне значимости для каждого теста.

Сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводят с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для этого предварительно проводят логарифмическое преобразование данных. После чего проводят дисперсионный анализ и на основе его результатов строят доверительные интервалы (в логарифмической шкале) для различия между сравниваемыми препаратами. Затем полученные доверительные интервалы подвергаются обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения. Непараметрические методы анализа не допускаются.

В протоколе исследования необходимо заранее предусмотреть выбор конкретной статистической модели для анализа. Статистический анализ должен принимать во внимание такие факторы изменчивости, для которых разумно предположить влияние на контролируемые переменные. В такой модели дисперсионного анализа принято использовать такие факторы, как группа, субъект внутри группы, период и лекарственный препарат. Необходимо учесть все вышеперечисленные факторы.

Эффекты переноса

Выявление эффекта переноса не является существенным, и никакие решения, влияющие на анализ (например, анализ данных, полученных только из первого этапа исследования), не должны приниматься на его основе. Вероятность переноса может быть напрямую учтена при отборе образца плазмы до приема препарата во втором этапе исследования (и, если применимо, в последующих).

Если концентрация действующего вещества до приема препарата превышает 5 % от C_{min} , то сведения, полученные от субъекта на данном этапе, исключаются из статистического анализа. Это значит, что в рамках двухэтапного исследования такой субъект выбывает из анализа. Продолжение исследования считается неприемлемым, если число подлежащих анализу субъектов оказалось менее 12. Данный подход не применим к исследованию эндогенных соединений.

Двухфазный дизайн

Исследование биоэквивалентности допускается проводить в две фазы. В таком случае на первой стадии можно подвергнуть воздействию начальную группу субъектов и проанализировать полученные результаты. Если биоэквивалентность не подтверждается, то можно набрать дополнительную группу и объединить результаты, полученные в обеих группах для окончательного анализа. Однако если выбран такой подход, то нужно предпринять определенные меры, чтобы сохранить неизменной вероятность ошибки I рода для всего эксперимента, при этом статистические критерии останковки исследования необходимо четко определить до его начала. Анализ данных, полученных в ходе первой фазы, можно рассматривать как промежуточный, и оба анализа необходимо проводить по скорректированным уровням значимости. Для доверительных интервалов следует использовать скорректированную вероятность не менее 90 %. Например, использование 94,12-процентных доверительных интервалов для обоих анализов в первой фазе и для объединенных данных первой

и второй фаз будет приемлемым, однако существует множество других вариантов, и выбор, какой уровень значимости (α) использовать для промежуточного анализа, является прерогативой спонсора. В протоколе необходимо заранее описать двухфазный дизайн исследования наряду со скорректированным уровнем значимости.

При анализе объединенных данных, полученных в ходе двух фаз, фактор «фаза» необходимо включить в модель дисперсионного анализа.

Представление данных

Для каждого из сравниваемых препаратов должны быть представлены все значения индивидуальных концентраций и фармакокинетических параметров, наряду с данными описательной статистики, включая геометрическое среднее, медиану, арифметическое среднее, стандартное отклонение, коэффициент вариации, максимальные и минимальные значения. Индивидуальные кривые «плазменная концентрация-время» должны быть представлены на линейной и логарифмической шкалах. Необходимо описать метод получения фармакокинетических параметров из исходных данных и количество точек в терминальной логарифмической фазе, использованных для оценки константы скорости терминальной элиминации (которая используется для достоверной оценки $AUC_{0-\infty}$).

В качестве основных результатов статистического анализа изученных фармакокинетических параметров следует указывать точечные оценки и 90-процентные доверительные интервалы для отношения средних значений.

Следует также прилагать традиционные результирующие таблицы дисперсионного анализа, включая результаты статистических тестов для всех эффектов в использованной модели.

Отчет необходимо детализировать настолько, чтобы фармакокинетический и статистический анализы можно было воспроизвести, то есть включить точное время отбора образцов после приема препарата, концентрации действующего вещества, значения фармакокинетических параметров для каждого субъекта на каждом этапе исследования и схему рандомизации.

Необходимо подробно описать все случаи выбывания и исключения субъектов из исследования. По возможности, для каждого такого субъекта в отдельном документе необходимо представить данные о концентрации и фармакокинетических параметрах, но не включать их в общий статистический анализ.

В отчете по валидации, представляемом до начала исследования, должно содержаться описание биоаналитического метода. Также необходимо представить отчет о биоаналитическом анализе, который должен включать краткое описание использованного биоаналитического метода, результаты по всем калибровочным стандартам и образцам, используемым для контроля качества. Необходимо представить достаточное количество хроматограмм и других исходных данных, охватывающих весь диапазон концентраций для всех стандартов и образцов, используемых для контроля качества, а также исследуемых образцов (все хроматограммы от не менее чем 20 % субъектов с соответствующими образцами для контроля качества и калибровочными стандартами циклов, включая указанных субъектов).

Если в отношении определенной дозировки определенного лекарственного препарата проведено несколько исследований, часть из которых подтверждает его биоэквивалентность, а часть нет, всю совокупность данных необходимо рассматривать как единое целое. В расчет необходимо принимать только исследования, описанные в разделе 7.4.1. Наличие исследований, подтверждающих биоэквивалентность, не является поводом не рассматривать исследования, в которых она не подтверждена. Заявитель должен тщательно проанализировать все результаты и обосновать наличие биоэквивалентности. В качестве альтернативы в дополнение к индивидуальным исследованиям, по возможности, допускается проведение обобщенного анализа всех

исследований. Недопустимо обобщать исследования, не подтверждающие наличие биоэквивалентности, если исследования, подтверждающие биоэквивалентность, отсутствуют.

7.4.1.9. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном

Для лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном допустимый интервал для AUC должен быть сужен до 90,00-111,11 %. Ввиду того, что C_{\max} занимает особое место с точки зрения эффективности и безопасности, а также с позиций мониторинга концентрации действующего вещества, допустимый интервал для данного параметра также должен быть сужен до 90,00-111,11 %. Дать четкое определение лекарственным препаратам с узким терапевтическим диапазоном невозможно, поэтому отнесение действующего вещества к этой группе должно решаться в индивидуальном порядке, исходя из клинических соображений.

7.4.1.10. Высоковариабельные лекарственные препараты

Лекарственные препараты считаются высоковариабельными, если внутрииндивидуальная вариация фармакокинетического параметра превышает 30 %. Если заявитель считает, что лекарственный препарат может обладать высокой вариацией по скорости или величине абсорбции, рекомендуется проводить повторные перекрестные исследования.

Для высоко вариабельных лекарственных препаратов, для которых большие различия между C_{\max} считаются клинически незначимыми (на основании глубокого научного анализа), ее оценка может осуществляться на основании расширенных интервалов. В таком случае максимальный интервал для оценки C_{\max} может быть расширен до 69,84-143,19 %. В этом случае дизайн исследования биоэквивалентности должен быть повторным и в нем должно быть подтверждено, что вариация C_{\min} препарата сравнения действительно превышает 30 %. Заявитель должен доказать, что вычисленная внутрииндивидуальная вариация достоверна, а не обусловлена выбросами. Возможность расширения допустимого интервала необходимо заранее оговорить в протоколе исследования.

Определение степени расширения интервала основано на внутрииндивидуальной вариации, полученной по результатам исследования биоэквивалентности с использованием взвешенной средней по следующей формуле:

$$[U, L] = \exp [\pm k \times s^{\wedge}_{\text{R}}],$$

где U — верхняя граница интервала приемлемости, L — нижняя граница интервала приемлемости, k — регулирующая константа, принятая за 0,760 и s^{\wedge}_{R} — внутрииндивидуальное стандартное отклонение логарифмически преобразованных значений $C_{\text{ш,1x}}$ лекарственного препарата сравнения. Из представленной ниже таблицы видно, как на основании описанной методологии различная степень вариации влияет на границы интервалов приемлемости.

Таблица

Внутрииндивидуальный коэффициент вариации (%)*	Нижняя граница	Верхняя граница
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02

Внутрииндивидуальный коэффициент вариации (%)*	Нижняя граница	Верхняя граница
45	72,15	138,59
>50	69,84	143,19

$$* cv(\%) = \frac{100VT}{\bar{v}T}$$

Отношение геометрических средних должно находиться в пределах 80,00-125,00%.

Расширение приемлемых границ биодоступности на основании внутрииндивидуальной вариации не должно касаться AUC, границы которой вне зависимости от вариации должны быть ограничены интервалом 80,00-125,00 %.

Для повторного дизайна используют 3- или 4-этапную перекрестную схему исследования.

7.4.2. Тест растворения *in vitro*

Описание теста растворения кратко представлено в Приложении I, включая основные требования по использованию фактора подобия (1₂-тест).

7.4.2.1. Тест растворения *in vitro* как дополнение исследования биоэквивалентности

Для серий исследуемого препарата и препарата сравнения, использованных в исследовании биоэквивалентности, представляются результаты теста растворения *in vitro* в трех различных буферных средах (обычно при pH 1,2; 4,5 и 6,8) и использованной среде растворения (среда для контроля качества). Для некоторых лекарственных форм, например, таблеток, диспергирующихся в полости рта, исследование проводят в различных условиях. Отчет о результатах исследования следует представлять в виде доли растворенного количества действующего вещества во времени с указанием средних значений и других показателей описательной статистики.

В отсутствие иных обоснований технические требования к проведению теста растворения *in vitro* для контроля качества исследуемого лекарственного препарата должны соответствовать кинетике растворения серии лекарственного препарата, биоэквивалентность которого с препаратом сравнения подтверждена (см. Приложение I).

Если результаты сравнительного теста растворения *in vitro*, проведенного для различных серий, не подтверждают ранее доказанную в исследованиях *in vivo* биоэквивалентность, то опираются на результаты исследований *in vivo*. Однако необходимо изучить и объяснить причины такого расхождения.

7.4.2.2. Тест растворения *in vitro* как замена исследования биоэквивалентности для дополнительных дозировок

Обоснованность отказа от проведения дополнительных исследований биоэквивалентности *in vivo* необходимо подтвердить надлежащим тестом растворения *in vitro*. Если не указано иное, необходимо изучить кинетику растворения при различных значениях pH (обычно при pH 1,2; 4,5 и 6,8). Для всех представленных серий необходимо подтвердить сопоставимость кинетики растворения *in vitro* между дополнительными дозировками и дозировкой из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности, во всех условиях (см. Приложение I).

При значениях pH, при которых ни для одной из дозировок не удается достичь полного растворения *in vitro*, кинетика растворения между дозировками может различаться. Однако для подтверждения того, что это обусловлено свойствами действующего

ющего вещества, а не лекарственной формы, требуется проведение сравнительного теста растворения с соответствующей дозировкой препарата сравнения. В дополнение заявитель может представить сопоставимость кинетики растворения для одинаковых доз (например, между двумя таблетками с дозировкой 5 мг и одной таблеткой с дозировкой 10 мг).

7.4.3. Отчет об исследовании

7.4.3.1. Отчет об исследовании биоэквивалентности

Отчет об исследовании биоэквивалентности должен содержать все необходимые сведения о его протоколе, проведении и оценке. Отчет должен быть составлен в соответствии с методическими рекомендациями по составлению отчета о клиническом исследовании и подписан исследователем.

В нем также необходимо указать имя и место работы ответственного исследователя(ей), место и длительность проведения исследования, сертификат(ы) аудита (при наличии).

Отчет должен содержать подтверждение того, что выбор препарата сравнения соответствует требованиям настоящих методических рекомендаций с указанием его торгового наименования, дозировки, лекарственной формы, номера серии, производителя, срока годности и страны, в которой был приобретен препарат.

Для препарата сравнения указывается его наименование, состав, объем серии, ее номер, дата производства и, по возможности, срок годности.

Сертификаты анализа исследуемого препарата и препарата сравнения, использованные в исследовании, прикладываются к отчету в виде приложения.

Сведения о концентрациях, фармакокинетических параметрах и результатах статистического анализа необходимо представить в объеме, предусмотренном в разделе 7.4.1.8 «Представление данных».

7.4.3.2. Прочие требования к регистрационному досье

Заявитель обязан представить подписанный официальный документ, подтверждающий, что количественный состав и технология производства исследуемого препарата, использованного в исследовании биоэквивалентности, и исследуемого препарата, выпускаемого в обращение, не отличаются. Также необходимо приложить результаты сравнительного теста растворения (см. раздел 7.4.2).

Необходимо представить отчет о валидации биоаналитического метода.

По запросу необходимо представить данные (в электронном формате), достаточные для воспроизведения фармакокинетического и статистического анализа, включая данные о времени отбора образцов, концентрации действующего вещества, значениях фармакокинетических параметров каждого субъекта на каждом этапе и схеме рандомизации.

7.4.4. Внесение изменений в регистрационное досье

В отсутствие иных обоснований при изменении ранее одобренного состава или технологии производства, которые могут повлиять на биодоступность, проводятся исследования биоэквивалентности *in vivo*.

Если биодоступность измененного лекарственного препарата ранее изучена и установлено приемлемое соотношение между результатами *in vivo* и растворением *in vitro*, то при сопоставимости кинетики растворения *in vitro* между измененным лекарственным препаратом и ранее одобренным, исследование биоэквивалентности проводить не требуется (см. Приложение I).

При внесении изменений в регистрационное досье для проведения исследования биоэквивалентности и теста растворения лекарственным препаратом сравнения слу-

жит ранее одобренный лекарственный препарат с прежним составом, местом производства, упаковкой и т. п.

Для воспроизведенного лекарственного препарата при внесении изменений в регистрационное досье препаратом сравнения для исследования биоэквивалентности служит серия препарата сравнения, находящаяся в гражданском обороте на момент проведения исследования. Если подходящий препарат сравнения отсутствует на рынке, то сравнение допускается осуществлять с ранее одобренным составом воспроизведенного лекарственного препарата с представлением соответствующего обоснования.

Определения

Фармацевтическая эквивалентность

Лекарственные препараты считаются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество действующего(его) вещества(а) в одинаковой лекарственной форме, соответствующие одинаковым или сопоставимым стандартам.

Фармацевтическая эквивалентность необязательно обеспечивает биоэквивалентность, так как различия в содержании вспомогательных веществ и (или) технологии производства могут привести к ускоренному или замедленному всасыванию и (или) растворению.

Фармацевтическая альтернативность

Фармацевтически альтернативные лекарственные препараты — лекарственные препараты в виде различных солей, простых или сложных эфиров, изомеров или их смесей, комплексов или производных действующего начала или отличающиеся лекарственной формой или дозировкой.

Фармакокинетические параметры

$Ae_{(0-t)}$ общее содержание неизмененного действующего вещества в моче, собранной от момента приема препарата до времени t

$AUC_{(0-t)}$ площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема препарата до отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества во временной точке t

$AUC_{(0-\infty)}$ площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема препарата до бесконечности

$AUC_{(0-\tau)}$ равновесная AUC в интервале между очередным применением препарата

$AUC_{(0-72h)}$ площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема препарата до 72 ч

C_{max} максимальная плазменная концентрация

$C_{max,ss}$ равновесная максимальная плазменная концентрация

Остаточная

площадь предпологаемая площадь $(AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)})/AUC_{(0-\infty)}$

R_{max} максимальная скорость выведения с мочой

t_{max} время достижения C_{max}

$t_{max,ss}$ время достижения $C_{max,ss}$

$t_{1/2}$ период полувыведения из плазмы

k константа скорости терминальной элиминации

ИГ1 инструкция по применению

ТЕСТ РАСТВОРЕНИЯ И СОПОСТАВИМОСТЬ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ

1. Общие аспекты теста растворения в свете исследования биоэквивалентности

При разработке лекарственного препарата одним из инструментов для оценки его основных свойств, влияющих на биодоступность, является тест растворения. По завершению разработки состава препарата и подготовки производственного процесса, тест растворения начинают использовать для контроля качества промышленного производства и выпуска серий, чтобы обеспечить сопоставимость кинетики растворения между сериями, и для подтверждения, что они не отличаются от кинетики растворения серий, использованных в основном клиническом исследовании. Помимо этого, в некоторых случаях тест растворения может служить заменой исследованиям биоэквивалентности. Поэтому тест растворения может преследовать различные цели:

i — при экспертизе качества лекарственного препарата:

получить характеристики серии, использованной в исследованиях биодоступности/биоэквивалентности и основных (ключевых) клинических исследованиях, чтобы подтвердить технические требования к контролю качества;

как инструмент контроля качества, чтобы подтвердить стабильность процесса производства;

получить характеристики препарата сравнения, использованного в исследованиях биодоступности/биоэквивалентности и основных клинических исследованиях;

ii — как замена исследованиям биоэквивалентности:

чтобы подтвердить (в специально оговоренных случаях) эквивалентность различных лекарственных форм действующего вещества исследуемого препарата и препарата сравнения (отсутствие необходимости проведения исследования в таких случаях, как внесение изменений в регистрационное досье, изменение состава в ходе разработки лекарственного препарата и воспроизведенные лекарственные препараты, см. раздел 1.4.2).

чтобы выявить сопоставимость кинетики растворения между сериями исследуемого препарата и препарата сравнения, на которых будет основываться выбор соответствующих серий для использования в исследованиях *in vivo*.

Вышеуказанные методы необходимо разработать применительно к каждому лекарственному препарату на основании требований общих и (или) специальных фармакопейных требований. Если указанные требования не выполнены, или они не отражают степень растворения лекарственного препарата *in vivo*, то допустимо использовать альтернативные методы, при условии достаточной избирательности и способности уловить разницу между сериями с приемлемой и неприемлемой биодоступностью лекарственного препарата в условиях *in vivo*. Необходимо всегда принимать во внимание современную информацию, включая взаимодействие характеристик, основанных на лекарственной форме.

Чтобы получить полноценный профиль кинетики растворения, интервалы между отбором проб должны быть достаточно частыми (не реже чем каждые 15 минут). В период максимального изменения кинетики растворения отборы проб рекомендуется осуществлять еще чаще. Для построения адекватной кривой кинетики растворения быстро растворяющихся лекарственных препаратов, когда их полное растворение укладывается в 30 минут, отборы проб необходимо осуществлять каждые 5-10 минут.

Если действующее вещество является хорошо растворимым, лекарственная форма быстро растворяется при физиологических значениях pH, а вспомогательные вещества не влияют на биодоступность, то предполагается, что нет оснований исследовать биодоступность *in vivo*. Однако, если действующее вещество ограничено или малорастворимо, фактором, лимитирующим скорость всасывания, может стать растворимость лекарственной формы. Аналогичная ситуация возникает, если вспомогательные вещества влияют на высвобождение и последующее растворение действующего вещества. В этом случае необходимо проводить тест кинетики растворения в различных условиях с соответствующей схемой отбора проб.

2. Сравнительная кинетика растворения

Результаты сравнительного теста кинетики растворения и основанные на них выводы (об отсутствии необходимости проведения исследования биоэквивалентности) признаются обоснованными, если описание кинетики растворения основывалось на достаточном количестве временных точек.

Для лекарственных форм с немедленным высвобождением в дополнение к требованиям, изложенным в разделе 1 [Приложения I], необходимо провести сравнение во временной точке «15 минут», чтобы выяснить, произошло ли полное растворение до опорожнения желудка.

Если в течение 15 минут растворилось более 85 % лекарственного препарата, кинетика растворения признается сопоставимой без дальнейшего математического анализа данных.

Если 85 % лекарственного препарата растворилось в течение 30, а не 15 минут, то необходимы три временные точки: до истечения 15 минут, ровно через 15 минут (15 мин 1 с) и в точке, когда около 85 % действующего вещества перешло в раствор.

Рекомендации для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением изложены в соответствующих методических рекомендациях.

Сравнительная кинетика растворения может быть определена с использованием χ^2 -статистики по следующей формуле:

$$I_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right],$$

где I_2 — фактор подобия, n — количество временных точек, $R(t)$ — среднее количество (%) растворившегося в точке t [после начала исследования] препарата сравнения, $T(t)$ — среднее количество (%) растворившегося в точке t исследуемого препарата. Долю растворившегося действующего вещества необходимо определить для обоих сравниваемых препаратов.

Оценка фактора подобия основана на следующих допущениях:

минимальное количество временных точек — 3 (не считая нулевой точки отбора);

для обоих сравниваемых препаратов выбираются одинаковые временные точки;

в каждой временной точке должно быть не менее 12 групп сравнений;

для каждого из сравниваемых лекарственных препаратов допускается не более одного случая, когда среднее значение растворения превышает 85 %;

относительное стандартное отклонение или коэффициент вариации для любого из сравниваемых препаратов не должен превышать 20 % в первой временной точке и 10 % во всех последующих.

Любое значение f_2 от 50 до 100 подтверждает сопоставимость кинетики растворения.

При неприемлемости χ^2 -статистики растворимость можно сравнить, используя модельные или немодельные методы, включая многомерное статистическое сравнение параметров распределения Вейбулла или доли растворенных лекарственных препаратов в разных временных точках.

Альтернативные χ^2 -статистике методы считаются приемлемыми, если они статистически корректны, а их использование достаточно обосновано.

Необходимо заранее определить и обосновать пределы приемлемости сравнительной кинетики растворения, но при этом они не должны превышать 10 %. Кроме того, вариация растворения между исследуемым препаратом и препаратом сравнения также должна быть сравнимой, однако более низкая вариация для исследуемого препарата является приемлемой.

Необходимо также подтвердить, что статистическое программное обеспечение правильно работает.

Необходимо дать подробное описание и объяснение всем действиям, предпринятым в ходе исследования, с представлением соответствующих итоговых таблиц.

ТРЕБОВАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Несмотря на то, что настоящий документ ориентирован на лекарственные формы с немедленным высвобождением, в Приложении II приводятся некоторые общие рекомендации по проведению исследования биоэквивалентности в отношении других видов лекарственных форм, а также разновидностей лекарственных форм с немедленным высвобождением.

Если действующее вещество исследуемого препарата представляет собой другую соль, простой или сложный эфир, изомер или их смеси, комплекс или производное действующего начала лекарственного препарата сравнения, то проводится исследование биоэквивалентности *in vivo*.

1. Лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением системного действия

Особые рекомендации по проведению исследования в отношении таблеток, диспергирующихся в полости рта, и растворов для приема внутрь приводятся ниже.

1.1. *Таблетки, диспергирующиеся в полости рта*

Таблетки, диспергирующиеся в полости рта (ТДП), — это лекарственная форма для приема внутрь, быстро растворяющаяся во рту. Если действующее вещество также растворяется в слюне и способно всасываться через слизистую оболочку ротовой полости, то время приема препарата и его контакта со слизистой оболочкой являются важным фактором. В зависимости от состава препарата после проглатывания действующего вещества, покрытого оболочкой, всасывание также происходит в желудочно-кишечном тракте. Для таблеток, диспергирующихся в полости рта, показано проведение исследования биоэквивалентности у человека.

Если ТДП являются дополнительной лекарственной формой к рапсе зарегистрированному лекарственному препарату для приема внутрь, то проводят трехэтапное исследование с целью оценить биодоступность действующего вещества в новой лекарственной форме при одновременном приеме с водой или без нее. Однако если биоэквивалентность между ТДП, принятой без воды, и препаратом сравнения, запитого водой, показана в двухэтапном исследовании, то биоэквивалентность ТДП, запиваемой водой, считается доказанной.

Если ТДП по отношению к препарату сравнения, представляющему собой ТДП, является воспроизведенным препаратом, при планировании дизайна исследования следует придерживаться следующих рекомендаций:

если препарат сравнения допустимо как запивать, так и не запивать водой, то исследование биоэквивалентности должно проводиться без приема воды, так как это больше соответствует способу применения препарата в реальных условиях. Это особенно важно, если действующее вещество растворяется и всасывается из полости рта. Если биоэквивалентность без приема воды подтверждена, то биоэквивалентность с одновременным приемом жидкости считается доказанной;

если препарат сравнения всегда либо запивают, либо не запивают водой, то исследование биоэквивалентности проводится в соответствующих условиях (со стандартным двухэтапным перекрестным дизайном);

если препарат сравнения либо запивают, либо не запивают водой, а исследуемый препарат предназначен для обоих способов приема, то сравнение проводят, запивая и не запивая исследуемый препарат водой, при этом препарат применяется в соответ-

ствии с рекомендованным способом (3-стороннее, 3-этапное исследование в шести группах).

В исследованиях по изучению ТДП, если последняя не заливается водой, рекомендуется непосредственно перед приемом препарата смочить полость рта 20 мл воды. Прием жидкости в течение 1 ч после приема препарата запрещен.

Исследование биоэквивалентности в отношении пленок, диспергирующихся в полости рта, пленок или таблеток щечных, таблеток подъязычных и таблеток жевательных проводится по аналогии с ТДП. В дизайне исследования необходимо учитывать рекомендуемый способ применения исследуемого препарата.

1.2. Растворы для приема внутрь

В отношении растворов для приема внутрь, а также лекарственных форм, предназначенных для приготовления растворов для приема внутрь, проводится исследование биоэквивалентности.

1.3. Лекарственные препараты с фиксированной комбинацией действующих веществ

Особенности проведения исследования представлены в методических рекомендациях по клинической разработке лекарственных препаратов с фиксированной комбинацией действующих веществ.

2. Лекарственные формы с немедленным высвобождением системного действия, не предназначенные для приема внутрь

Настоящий раздел, в частности, касается лекарственных форм для ректального введения. Для них, как правило, проводятся исследования биоэквивалентности.

2.1. Растворы для парентерального введения

Для растворов для парентерального введения проводится исследование терапевтической эквивалентности.

2.2. Липосомальные, мицеллярные и эмульсионные лекарственные формы для внутривенного введения

Липосомальные лекарственные формы. Рекомендации по проведению фармакокинетических исследований в отношении липосомальных препаратов для внутривенного введения в настоящем руководстве не рассматриваются.

Эмульсии. В отношении эмульсий, как правило, требуется проведение исследования биоэквивалентности. Однако при соблюдении нижеперечисленных условий оно не требуется:

а) препарат не является лекарственной формой с контролируемым высвобождением или распределением;

в) путь и скорость введения совпадают с зарегистрированным аналогом.

В таких случаях качественный и количественный состав препарата не должен отличаться от зарегистрированного аналога, к тому же должны быть представлены данные, подтверждающие, что сравниваемые препараты имеют схожие физико-химические свойства, включая фракционный состав дисперсной липидной фазы и другие важные характеристики эмульсии, в том числе свойства поверхности, например, электрокинетический потенциал (ζ -потенциал) и реологические свойства.

В отношении *липидов для парентерального питания (внутривенное введение)* исследование биоэквивалентности проводить не требуется, если представлены убедительные доказательства, что сравниваемые препараты сопоставимы по физико-химическим свойствам. Различия в составе могут быть объяснены природой и терапевтическими показаниями лекарственной формы.

Мицеллообразующие препараты. Мицеллярные растворы для внутривенного введения могут рассматриваться как «комплексные» растворы, в отношении которых обычно требуется проведение исследования биоэквивалентности. Однако при соблюдении нижеперечисленных условий оно не требуется:

а) при разведении препарата происходит быстрый распад мицелл, а сам препарат не является лекарственной формой с контролируемым высвобождением или распределением;

в) путь и скорость введения совпадают с зарегистрированным аналогом;

с) вспомогательные вещества не влияют на распределение действующего вещества в организме.

В таких случаях качественный и количественный состав мицеллярной инфузии непосредственно перед введением не должен отличаться от зарегистрированного аналога, к тому же должны быть представлены данные, подтверждающие, что сравниваемые препараты имеют схожие физико-химические свойства, например, критическая концентрация мицеллообразования, способность лекарственной формы к растворению (например, максимальная концентрация добавок), свободные и связанные активные вещества и размер мицелл.

Эти правила также применимы в случае небольших изменений качественного или количественного состава препарата, при условии, что такие изменения не затрагивают качественный или количественный состав поверхностно-активных веществ.

3. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением системного действия

3.1. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь или трансдермального применения

В отношении таких лекарственных форм проводится исследование биоэквивалентности.

3.2. Для внутримышечного и подкожного введения

В отношении суспензий или любых других лекарственных форм для внутримышечного или подкожного введения с пролонгированным высвобождением действующего вещества необходимо проведение исследования биоэквивалентности по правилам (см. выше), установленным для лекарственных форм с модифицированным высвобождением с внесосудистым применением, например, трансдермальных.

4. Лекарственные препараты местного действия, применяемые местно или наружно

В отношении лекарственных препаратов местного действия, применяемых местно или наружно (препараты, действующие в полости рта, препараты для интраназального, ректального, вагинального введения, глазные лекарственные формы, препараты для наружного применения, препараты для ингаляций [легочные] и т. д.), проводится исследование терапевтической эквивалентности.

4.1. Газы

Если препарат является газом для ингаляций, проводят исследование терапевтической эквивалентности.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ

i. Полная валидация аналитической методики

Любая аналитическая методика, независимо от того новая она или известная, подлежит полной валидации.

Основной целью валидации методики является подтверждение ее надежности для определения концентрации аналита в биологических матрицах, таких как кровь, сыворотка, плазма, моча и слюна. Более того, если при подготовке исследуемых образцов использовался антикоагулянт, такой же антикоагулянт необходимо использовать для валидации. Полная валидация, как правило, проводится для каждого вида животных и типа матрицы, использованных в исследовании.

Иногда для проведения валидации бывает затруднительным использовать ту же разновидность матрицы, которая использовалась в рамках исследования. В таких случаях, при достаточном обосновании, допустимо использовать альтернативные матрицы, например, синтетическую спинномозговую жидкость.

Основными характеристиками биоаналитической методики, необходимыми для подтверждения ее приемлемости и надежности аналитических результатов, являются селективность, нижний предел количественного определения, функция отклика и калибровочный диапазон (воспроизводимость калибровочной кривой), точность, прецизионность, влияние матрицы (эффекты матрицы), стабильность аналита(ов) в биологической матрице и стабильность аналита(ов) и внутреннего стандарта при хранении, в рабочих растворах и в экстрактах в течение всего периода хранения и обработки.

Изучению, как правило, подлежит один аналит или действующее вещество, но в некоторых случаях определяют концентрацию нескольких аналитов. Это могут быть как два разных лекарственных средства, так и исходное соединение с его метаболитами или энантимеры/изомеры лекарственного средства. В таких случаях принципы валидации и анализа справедливы для всех исследуемых аналитов.

1.1. Стандартные образцы

Для приготовления калибровочных стандартов, образцов для контроля качества и образцов стабильности с целью проведения валидации методики и анализа исследуемых образцов к холостой биологической матрице, используя растворы стандартного(ых) образца(ов), добавляют исследуемый(е) аналит(ы). В дополнение к этому при обработке образцов для хроматографических методов допускается добавлять соответствующий внутренний стандарт (ВС).

Важно удостовериться в качестве стандартного образца и ВС, так как их качества (чистота) могут повлиять на результаты анализа, и, таким образом, на результаты исследования. Поэтому стандартные образцы используемые для валидации и анализа исследуемых образцов должны быть получены из надежных и проверенных источников. К таким стандартным образцам относятся сертифицированные стандарты, например, фармакопейные (ВОЗ, Фармакопей США, субстанции сравнения Комиссии Европейской Фармакопей), коммерческие стандарты или хорошо описанные стандарты, приготовленные самостоятельно или внешней некоммерческой организацией. Для подтверждения чистоты и представления сведений об условиях хранения, сроке годности, номере серии стандартного образца необходим сертификат его анализа.

Если пригодность ВС подтверждена, например, отсутствием аналитического влияния самой субстанции, так и ее примесей, в отношении ВС использование сертифицированных стандартов не требуется. В сертификатах анализа нет необходимости.

При использовании в качестве биоаналитической методики масс-спектрометрии (МС), по возможности, следует использовать стабильные меченые изотопом ВС. При этом необходимо, чтобы меченый стандарт обладал высокой изотопной чистотой и в нем не происходило реакций изотопного обмена. Необходимо провести проверку на наличие незаявленных аналитов, при обнаружении последних в рамках валидации методики следует оценить возможное их влияние.

1.2. Селективность (избирательность)

Аналитическая методика должна обладать способностью дифференцировать исследуемый аналит и ВС от эндогенных компонентов матрицы и других компонентов образца. Селективность метода необходимо подтвердить, используя не менее 6 различных источников соответствующей холостой матрицы, каждая из которых изучена на предмет отсутствия влияния на аналит. В отношении редких разновидностей матриц допустимо использовать меньшее количество источников. Отсутствие взаимодействия компонентов, как правило, считается допустимым, если результат по нижнему пределу количественного определения не превышает 20 % для аналита и 5 % — для внутреннего стандарта.

В некоторых случаях может также понадобиться исследовать степень влияния метаболитов лекарственного средства, продуктов деградации, появляющихся при приготовлении образцов, и одновременно применяемых лекарственных препаратов. На этапе валидации аналитической методики или на этапе анализа конкретного аналита необходимо принять во внимание лекарственные препараты, одновременно принимаемые исследуемой популяцией.

Если применимо (для нестабильных метаболитов, например, кислых метаболитов в эфире, нестабильных N-оксидов или глюкуронидов, соединений с лактонной структурой), необходимо оценить возможность обратной конверсии (перехода) метаболита в исходный аналит на различных этапах анализа (включая процедуры экстракции или в среде МС для анализа). Необходимо установить степень обратного перехода и оговорить ее влияние на результаты исследования. Считается, что на ранних этапах разработки нового химического соединения, когда его метаболизм еще не изучен, такую оценку осуществить невозможно. Тем не менее, ожидается, что по получению в процессе разработки новых данных о метаболизме действующего вещества проблема обратной конверсии будет приниматься во внимание и будет проводиться частичная валидация.

В некоторых случаях достаточно сложно получить исследуемые метаболиты. С другой стороны обратную конверсию метаболита можно оценить, проведя повторный анализ выборки ранее проверенных образцов. Однако в этом случае нельзя исключить обратную конверсию в процессе обработки образца.

1.3. Перенос

При разработке методики необходимо принимать во внимание и минимизировать перенос. Перенос во время валидации необходимо оценить, вводя холостые образцы после образцов с высокой концентрацией или калибровочных стандартов верхнего предела количественного определения. Перенос в холостой образец после стандарта с высокой концентрацией не должен превышать 20 % величины нижнего предела количественного определения (НПКО, см. ниже) и 5 % — внутреннего стандарта. Если очевидно, что перенос неизбежен, исследуемые образцы не рандомизируют. Для того чтобы перенос не повлиял на точность и прецизионность необходимо предусмотреть, протестировать во время валидации и принять во время анализа исследуемых образцов специальные меры. Например, после образцов с ожидаемой высокой концентрацией и до начала анализа очередного исследуемого образца вводить холостые образцы.

1.4. Нижний предел количественного определения

Нижний предел количественного определения (НПКО) — есть наименьшая концентрация аналита в образце, которая поддается надежному количественному определению с приемлемой точностью и прецизионностью. НПКО считается наименьшим калибровочным стандартом (см. «Точность» и «Прецизионность»). При этом сигнал аналита из образца НПКО должен не менее чем в 5 раз превосходить величину сигнала холостого образца. НПКО необходимо адаптировать к ожидаемым концентрациям и цели исследования. Например, в исследовании биоэквивалентности НПКО не должна быть выше, чем $5\% C_{\text{max}}$, тогда как столь низкий НПКО для поисковых фармакокинетических исследований может и не потребоваться.

1.5. Калибровочная кривая

Необходимо оценить реакцию методики в отношении всех концентраций аналита; при этом оценке подлежат концентрации, принадлежащие определяемому диапазону концентраций. Калибровочные стандарты готовят путем добавления аналита с заранее известными концентрациями к холостой матрице с использованием той же ее разновидности, которая будет получена из исследования. Каждому аналиту, исследуемому при валидации аналитической методики, и каждому аналитическому циклу должна соответствовать отдельная калибровочная кривая.

В идеале, до начала проведения валидации аналитической методики необходимо знать ожидаемый диапазон концентраций. Этот диапазон должен перекрываться диапазоном калибровочной кривой; последний задается НПКО в качестве наименьшего калибровочного стандарта и верхним пределом количественного определения (ВПКО) как наибольшего. Такой диапазон необходимо задать с целью надлежащего описания фармакокинетики исследуемого аналита.

Помимо холостого образца (подвергнутый обработке образец матрицы, не содержащий аналита или ВС) и нулевых образцов (подвергнутая обработке матрица, содержащая ВС) необходимо использовать не менее шести различных калибровочных концентраций. Каждый калибровочный стандарт может быть проанализирован повторно.

Необходимо использовать зависимость, которая просто и надежно позволяет описать ответ (реакцию) инструмента на различные концентрации аналита. При вычислении параметров калибровочной кривой холостые и нулевые образцы не учитываются.

В отчете необходимо описать параметры калибровочной кривой (для линейной регрессии: наклон и свободный член). В дополнение к этому, наряду с рассчитанными средними значениями точности (определение точности см. ниже), необходимо представить экспериментально рассчитанные концентрации калибровочных стандартов. В отчете необходимо представить все имеющиеся или приемлемые кривые (но не менее трех), полученные в ходе валидации.

Экспериментально рассчитанные концентрации калибровочных стандартов должны лежать в пределах $\pm 15\%$ номинальных значений (за исключением НПКО, для которых эти значения могут находиться в пределах $\pm 20\%$). Этому критерию должны соответствовать не менее 75% калибровочных стандартов не менее чем шести различных концентраций калибровочных стандартов. Если используются повторы, этим критериям (в пределах $\pm 15\%$ или $\pm 20\%$ для НПКО) должны соответствовать не менее 50% проверенных калибровочных стандартов на каждую концентрацию. Если калибровочный стандарт не соответствует этим критериям, от него необходимо отказаться, а калибровочную кривую пересчитать без учета этого стандарта, в том числе провести повторный регрессионный анализ. Если все повторы калибровочных стандартов НПКО или ВПКО были забракованы, то валидацию соответствующей серии не проводят. Причины этого необходимо установить, а методику, при необхо-

димости, пересмотреть. Если валидация следующей серии также не проходит, то до начала новой валидации необходимо пересмотреть методику.

Несмотря на то, что калибровочную кривую желательно строить с использованием свежеприготовленных образцов, при наличии надлежащих данных по стабильности допускается использовать ранее приготовленных и подвергшихся хранению калибровочных образцов.

1.6. Точность

Точность аналитической методики характеризуется близостью полученных с помощью нее значений к номинальным концентрациям аналита; выражается в процентах. Точность необходимо оценивать по образцам для контроля качества (образцы для КК) — образцам, к которым добавлено заранее известное количество аналита. Образцы для КК готовят независимо от калибровочных стандартов, используя различные заранее приготовленные исходные растворы, если только номинальные концентрации последних не определены заранее.

Образцы для КК анализируют по калибровочной кривой, экспериментальные значения концентраций сравнивают с номинальными. В отчете точность отражают как процент от номинальных значений. Точность необходимо определять по концентрациям образцов для КК, получаемым как внутри одного цикла (точность внутри цикла), так и между разными (точность между циклами).

С целью оценки любых временных тенденций внутри одного цикла рекомендуется подтвердить точность и прецизионность образцов для КК в не менее чем в одном цикле, по величине соответствующему планируемому аналитическому циклу исследуемых образцов.

Точность внутри цикла. Точность внутри цикла определяют путем анализа внутри одного цикла не менее 5 образцов одной концентрации для не менее чем четырех различных концентраций, перекрывающих собой диапазон калибровочной кривой: НПКО, тройная величина НПКО (низкий КК), около 50 % диапазона калибровочной кривой (средний КК) и не менее 75 % от верхнего диапазона калибровочной кривой (высокий КК). Среднее концентраций должно находиться в пределах 15 % от номинальных значений для образцов для КК; однако для НПКО пределы могут быть расширены до 20 % от номинальных значений.

Точность между циклами. Для валидации точности между циклами необходимо оценить НПКО, низкий, средний и высокий образцы для КК из не менее чем трех проанализированных циклов, проведенных в течение не менее чем двух различных дней. Среднее концентраций должно лежать в пределах 15 % от номинальных значений для образцов для КК; однако для НПКО пределы могут быть расширены до 20 % от номинальных значений.

В отчет о валидации методики и определения точности и прецизионности необходимо включить все полученные результаты, за исключением очевидных документированных ошибок.

1.7. Прецизионность

Прецизионность аналитической методики представляет собой степень близости значений между отдельными повторными измерениями. Прецизионность выражают в виде коэффициента вариации (КВ). Прецизионность необходимо подтвердить для НПКО, низкого, среднего и высокого образцов для КК как внутри одного цикла, так и между разными циклами, то есть для тех же циклов и данных, что и при подтверждении точности.

Прецизионность внутри цикла. Для валидации прецизионности внутри цикла необходимо использовать не менее 5 образцов одной концентрации для НПКО, низкого, среднего и высокого образцов для КК внутри одного цикла. КВ внутри

одного цикла не должен превышать 15 % для образцов для КК; НПКО не должен превышать 20 %.

Прецизионность между циклами. Для валидации прецизионности между циклами необходимо оценить НПКО, низкий, средний и высокий образцы для КК из не менее чем трех проанализированных циклов, проведенных в течение не менее чем двух различных дней. КВ между циклами не должен превышать 15 % для образцов для КК; НПКО не должен превышать 20 %.

1.8. Линейность отклика

Степень разведения образцов не должна влиять на точность и прецизионность. По возможности, линейность отклика необходимо подтвердить путем добавления к матрице аналита в концентрации, выше ВПКО, и разведением полученного образца холостой матрицей (проводят не менее пяти определений на фактор разведения). Точность и прецизионность должны находиться в пределах установленных границ, т. е. ± 15 %. Линейность отклика должна перекрывать все разведения, используемые в отношении исследуемых образцов.

Оценку линейности отклика можно оценить в рамках частичной валидации. Допускается использовать иную матрицу, если доказано, что она не влияет на прецизионность и точность.

1.9. Эффект матрицы

При применении масс-спектрометрических методов необходимо, используя не менее шести серий холостых матриц от разных доноров (источников), оценить эффект матрицы.

Путем вычисления отношения максимальной площади в присутствии матрицы (определяется путем анализа холостой матрицы, добавленной после экстракции аналита) к максимальной площади в отсутствие матрицы (чистый раствор аналита) для каждой серии матрицы всех аналитов и ВС необходимо рассчитать фактор матрицы (ФМ). Путем деления ФМ аналита на ФМ ВС необходимо также рассчитать нормализованный по ФМ ВС. КВ нормализованного по ФМ ВС, рассчитанного по шести сериям матрицы, не должен превышать 15 %. Измерения осуществляют для низкой и высокой концентраций (не более трех НПКО и при значениях, близких к ВПКО, соответственно).

При неприменимости такого подхода, например, при приготовлении образцов в режиме реального времени, необходимо оценить вариацию ответов между сериями путем анализа не менее шести серий матрицы, в которую добавлен аналит с низкой и высокой концентрацией (не более трех НПКО и при значениях, близких к ВПКО, соответственно). В отчете о валидации необходимо представить площади пиков аналита и ВС и рассчитанные концентрации каждого образца. Общий КВ, рассчитанный для концентрации, не должен превышать 15 %.

Если матрица трудно доступна, допускается использовать менее шести различных серий матриц, однако такой подход необходимо обосновать. Несмотря ни на какие условия, необходимо оценить эффект матрицы.

Если лекарственный препарат, предназначенный для парентерального введения субъектам или животным, содержит вспомогательные вещества, влияющие на эффект матрицы, например, полиэтиленгликоль или полисорбат, эффект матрицы, в дополнение к холостой матрице, оценивают, используя матрицу, содержащую вышеуказанные вспомогательные вещества. Если не доказано, что упомянутые вспомогательные вещества подвергаются метаболизму или биотрансформации *in vivo*, матрицу для анализа получают от субъектов или животных, которым вводили эти вспомогательные вещества. Влияние вспомогательных веществ можно оценить путем вычисления ФМ или проведением исследования разведения исследуемого об-

разца с высокой концентрацией холостой матрицей, не содержащей вспомогательные вещества.

В дополнение к нормальной матрице эффект матрицы рекомендуется оценивать на других образцах, например, образцах гиперлипидемической плазмы или плазмы, подвергшейся гемодиализу. Если анализу подлежат образцы от особых групп пациентов (например, с почечной или печеночной недостаточностью), эффект матрицы рекомендуется оценить, используя матрицы таких пациентов.

1.10. Стабильность

Для того чтобы удостовериться, что каждый этап подготовки образцов и их последующего анализа, а также условия хранения не повлияли на концентрацию аналита, проводят исследование стабильности.

Стабильность необходимо оценить для каждого этапа аналитической методики, то есть удостовериться, что условия, для которых проведены исследования стабильности, как то образец матрицы, антикоагулянт, материалы контейнера (упаковки), хранение и условия анализа подобны реальным условиям анализа исследуемых образцов. Ссылка на источники литературы не является достаточным условием.

Стабильность аналита в исследуемой матрице оценивают, используя низкие и высокие образцы для КК (холостая матрица, к которой добавлен аналит в концентрациях, не превышающих 3 НПКО, и при значениях, близких к ВИКО, соответственно), которые исследуют немедленно после их приготовления и после использования условий хранения, подлежащих оценке. Образцы для КК анализируют по калибровочной кривой, рассчитанной по свежедобавленным калибровочным стандартам; полученные концентрации сравнивают с номинальными. Среднее каждой из концентраций должно находиться в пределах $\pm 15\%$ от номинальной.

Для соответствующих разведений необходимо, учитывая линейность диапазона измерения детектора, исследовать стабильность исходных и рабочих растворов.

Исследования стабильности необходимо провести для различных условий хранения: по длительности равных или превышающих условия реального анализа исследуемых образцов.

Необходимо провести следующие исследования стабильности:

- стабильность исходных и рабочих растворов аналита и внутреннего стандарта;
- стабильность замороженного и размороженного аналита в матрице, перемещенной из условий заморозки в комнатную температуру или температуру условий обработки;
- краткосрочная стабильность аналита в матрице при комнатной температуре или температуре условий обработки;
- долгосрочная стабильность аналита в матрице, хранящейся в условиях заморозки.

Дополнительно, если применимо, проводят следующие исследования:

стабильность обработанного образца при комнатной температуре или в условиях хранения, которые будут применяться во время исследования (сухой экстракт или фаза инжектора);

стабильность в аппарате/автоматическом дозаторе обработанных образцов при температуре инжектора или автодозатора.

Стабильность при замораживании и размораживании. Образцы для КК хранят замороженными в морозильнике при предусмотренной температуре и затем размораживают при комнатной температуре или температуре обработки. После полного размораживания образцы заново замораживают в тех же условиях. В каждом цикле образцы должны быть заморожены в течение не менее чем 12 часов до их размораживания. Количество циклов стабильности замораживания-размораживания должно быть равным или превышать количество таких циклов для исследуемых образцов.

Долгосрочная стабильность замороженного в матрице аналита. Образцы для КК необходимо заморозить в тех же условиях и хранить в таких условиях столько же или дольше, чем исследуемые образцы. Для небольших молекул допускается использовать подход, основанный на исследовании крайних вариантов, например, если стабильность подтверждена при температурах -70 и -20 °С, исследовать стабильность при температурах, попадающих в этот диапазон, не требуется. Для крупных молекул (как то пептиды и белки) стабильность необходимо подтвердить для каждой из температур, при которых будет осуществляться хранение образцов. В дополнение к образцам для КК допускается использовать исследуемые образцы, однако изолированное использование исследуемых образцов считается недостаточным, так как номинальные концентрации этих образцов не известны. Результаты оценки долгосрочной стабильности должны быть получены до готовности отчета.

Стабильность исходных и рабочих растворов. Подтверждать стабильность рабочих растворов для каждой концентрации не требуется, можно ограничиться подтверждением стабильности крайних вариантов. Подтверждать стабильность внутренних стандартов, меченых стабильными изотопами, не требуется, если показано, что в условиях, для которых подтверждена стабильность аналита, не происходит реакций изотопного обмена.

Для исследований с множеством аналитов, включая некоторые исследования биоэквивалентности, необходимо подтвердить стабильность аналитов в матрице, содержащей все из них.

С целью подтверждения, что регистрируемые аналитической методикой концентрации аналита отражают его истинные значения у субъекта в момент отбора образцов, необходимо уделить особое внимание изучению стабильности аналита в матрице, полученной тотчас после отбора образцов у субъектов и в течение последующей пробоподготовки до помещения их в условия хранения. Необходимость подтверждения такой стабильности следует рассматривать в частном порядке, ориентируясь на структуру аналита.

2. Частичная валидация аналитической методики

При незначительных изменениях ранее валидированной аналитической методики, в зависимости от природы таких изменений, в проведении полной валидации нет необходимости. К изменениям, в отношении которых допускается ограничиться частичной валидацией относятся: передача биоаналитической методики в другую лабораторию, замена оборудования, изменения калибровочного диапазона концентраций, ограниченный объем образцов, другая матрица или вид животного, замена антикоагулянта, изменения процедуры обработки образцов, условий хранения и др. В отчете необходимо отразить все произошедшие изменения и обосновать объем повторной валидации или частичной валидации.

Объем частичной валидации может простираться от определения прецизионности и точности внутри цикла до почти полной валидации.

3. Перекрестная валидация

Если данные получены разными методиками в рамках группы исследований или в рамках одного исследования в различных лабораториях с использованием одного и того же метода, необходимо сравнить такие данные и провести перекрестную валидацию использованных методов. В рамках многоцентрового исследования различия в подготовке образцов или использование иной аналитической методики может привести к различным результатам. По возможности, перекрестную валидацию необходимо провести до анализа исследуемых образцов. В рамках перекрестной валидации необходимо провести анализ образцов для КК или исследуемых образцов с помощью обеих аналитических методик. Для образцов для КК полученные путем различных

методик средние значения точности не должны различаться более чем на 15 %, однако, при достаточном обосновании, они могут различаться на большую величину. В отношении исследуемых образцов различия между двумя значениями средних должны укладываться в 20-процентный диапазон для не менее чем 67 % повторностей. Результаты перекрестной валидации важны для определения надежности полученных данных и возможности их сравнения и использования.

4. Анализ исследуемых образцов

По завершении полной валидации аналитической методики допускается проведение анализа исследуемых образцов. До начала анализа исследуемых образцов необходимо проверить воспроизводимость биоаналитической методики.

С целью гарантии приемлемости аналитического цикла пробоподготовку исследуемых образцов, образцов для КК и калибровочных стандартов необходимо осуществлять в соответствии с валидированной аналитической методикой.

4.1. Аналитический цикл

Аналитический цикл состоит из холостого образца (подвергнутый обработке образец матрицы, не содержащий аналита или ВС) и нулевого образца (обработанная матрица, содержащая ВС), калибровочных стандартов для не менее чем 6 концентраций, образцов для КК для не менее чем 3 концентраций (низкой, средней и высокой) в двух повторностях (или не менее 5 % от количества исследуемых образцов, в зависимости от того, что больше) и исследуемых образцов, подлежащих анализу. Как указывалось ранее, если номинальная(ые) концентрация(и) исходных растворов не установлена(ы), калибровочные стандарты и образцы для КК необходимо готовить отдельно, используя разные приготовленные исходные растворы. Все образцы (калибровочные стандарты, образцы для КК и исследуемые образцы) подлежат обработке и экстракции как единая серия образцов в порядке, в котором они должны включаться в исследование или анализироваться. Единая серия представляет собой образцы, подлежащие приготовлению в одно и то же время, то есть последовательной непрерывной обработке одним и тем же аналитиком с использованием одинаковых реагентов в однородных условиях. Следует избегать анализа раздельно приготовленных образцов в качестве нескольких серий. Если этого избежать не удастся, например, вследствие ограничений по стабильности пробоподготовки, каждая серия должна включать низкий, средний и высокий образцы для КК. Критерии приемлемости всего аналитического цикла и отдельных его серий необходимо заранее установить в Стандартной операционной процедуре или плане исследования.

С целью снижения вариации результатов анализ всех образцов от одного субъекта в исследованиях биоэквивалентности рекомендуется осуществлять в рамках одного аналитического цикла. Образцы для КК необходимо распределить по циклу таким образом, чтобы гарантировать точность и прецизионность всего цикла.

4.2. Критерии приемлемости аналитического цикла

В протоколе, плане исследования или в СОП необходимо установить критерии приемлемости или неприемлемости аналитического цикла. Если весь цикл состоит из нескольких серий, критерии приемлемости должны распространяться на весь цикл и на каждую серию в отдельности. Цикл может быть приемлем, несмотря на неприемлемость серии, если в отношении нее критерии не соблюдаются.

Должны выполняться следующие критерии.

Точность. Экспериментально рассчитанные концентрации калибровочных стандартов должны лежать в пределах ± 15 % номинальных значений (за исключением НПКО, для которых эти значения могут находиться в пределах ± 20 %). Этому

критерию должны соответствовать не менее 75 % калибровочных стандартов для не менее чем шести различных концентраций. Если калибровочный стандарт не соответствует этим критериям, от него необходимо отказаться, а калибровочную кривую пересчитать без учета этого стандарта, в том числе провести повторный регрессионный анализ.

Если отклоненный калибровочный стандарт является НПКО, то для данного аналитического цикла НПКО будет служить следующий наименьший приемлемый калибровочный стандарт калибровочной кривой. Если наивысший калибровочный стандарт неприемлем, то для данного аналитического цикла ВПКО будет служить следующий наибольший приемлемый калибровочный стандарт калибровочной кривой. Пересчитанная калибровочная кривая должна перекрывать все образцы для КК (низкий, средний и высокий).

Значения точности образцов для КК должны лежать в пределах ± 15 % номинальных значений. Этому критерию должны соответствовать не менее 67 % образцов для КК и не менее чем 50 % для каждой концентрации. Если эти критерии не соблюдаются, аналитический цикл необходимо забраковать, а исследуемые образцы подвергнуть повторной экстракции и анализу.

При одновременном определении нескольких аналитов, каждому из них должна соответствовать отдельная калибровочная кривая. Если аналитический цикл по одному из аналитов является приемлемым, но неприемлем по другому, допускается использовать данные приемлемого аналита, однако с целью определения забракованного аналита образцы подлежат повторной экстракции и анализу.

Если при повторном использовании калибровочных стандартов один из них — НПКО или ВПКО — оказывается неприемлемым, калибровочный диапазон не меняется.

Для каждой концентрации необходимо рассчитать общие (средние) точность и прецизионность образцов для КК всех приемлемых циклов и включить их в аналитический отчет. Если общие средние значения точности и прецизионности превышают 15%, необходимо провести дополнительные исследования с целью объяснения таких отклонений. Подобные результаты при исследованиях биоэквивалентности могут привести к неприемлемости данных.

4.3. Калибровочный диапазон

Если до начала анализа исследуемых образцов ожидается узкий диапазон концентраций аналита в исследуемых образцах, то с целью надлежащего описания концентраций исследуемых образцов рекомендуется либо сузить диапазон калибровочной кривой и приспособить концентрации образцов для КК, либо включить (добавить) новые образцы для КК с соответствующими концентрациями.

Если узкого диапазона результатов анализа не ожидается, но он наблюдается после начала анализа образцов, рекомендуется остановить анализ и либо сузить стандартный калибровочный диапазон с пересмотром существующих концентраций для КК, либо перед возобновлением анализа исследуемых образцов включить в первоначальную кривую образцы для КК с дополнительными концентрациями. Повторный анализ образцов, проанализированных до оптимизации диапазона стандартной кривой или концентраций для КК, не требуется.

Это правило также справедливо, если выясняется, что большое количество концентраций аналита исследуемых образцов превышает ВГКО. В этом случае, по возможности, необходимо расширить диапазон калибровочной кривой и включить дополнительные образцы для КК или изменить их концентрацию.

В диапазон концентраций, установленный для исследуемых образцов, должны входить не менее двух концентраций образцов для КК. Если диапазон калибровочной кривой изменяется, с целью расчета функции отклика и подтверждения точности и

прецизионности биоаналитическая методика подлежит повторной валидации (частичной валидации).

4.4. Повторный анализ исследуемых образцов

До начала анализа образцов в протоколе, плане исследования или СОП необходимо установить возможные причины повторного анализа образцов и критерии выбора значений, подлежащих включению в отчет. В отчете об исследовании необходимо объяснить количество образцов (и их долю от общего количества), подвергнутых повторному анализу.

Ниже представлены некоторые причины повторного анализа исследуемых образцов:

брак аналитического цикла вследствие невыполнения критериев приемлемости в отношении точности калибровочных стандартов и (или) образцов для КК;

ответ внутренних стандартов значительно отличается от ответа калибровочных стандартов и образцов для КК, если такие критерии заранее оговорены в СОП;

ненадлежащая инжскция образцов или неисправность оборудования;

полученные концентрации превышают ВПКО или не достигают НПКО цикла в циклах, в которых наименьший стандартный образец был забракован для построения калибровочной кривой, что привело к увеличению НПКО по сравнению с другими циклами;

обнаружение поддающихся количественному определению концентраций аналита в образцах до начала дозирования или образцах-плацебо;

некачественное проведение хроматографии.

Для исследований биоэквивалентности повторный анализ исследуемых образцов по фармакокинетическим причинам обычно является неприемлемым, так как он может повлиять и исказить результаты исследования. В этом случае повторный анализ можно рассматривать как часть лабораторного расследования с целью выявления возможных причин аномальных результатов и предотвращения возникновения подобных проблем в будущем.

Если повторный анализ проведен вследствие обнаружения аналита в образцах до начала дозирования или по фармакокинетическим причинам, необходимо описать образцы, подвергнутые повторному анализу, и представить данные о начальных значениях; причинах повторного анализа; значениях, полученных в ходе повторного анализа; принятые в итоге значения; и обоснования приемлемости.

Если в ходе валидации показана воспроизводимость повторного введения и стабильность в инжекторе, при неисправности оборудования допускается повторное введение образцов. Повторное введение всего аналитического цикла или отдельных образцов калибровочного стандарта или образцов для КК в силу элементарного брака при калибровке или образцов для КК без какой-либо установленной аналитической причины не допустим.

Безопасность субъектов исследования должна превалировать над любыми другими его аспектами. Поэтому могут возникнуть иные обстоятельства, требующие повторной экстракции и (или) повторного анализа отдельных исследуемых образцов, например, если обнаружены неожиданные или аномальные результаты, которые могут повлиять на безопасность пациента.

4.5. Интегрирование

В СОП необходимо описать интегрирование и повторное интегрирование хроматограмм. В аналитическом отчете необходимо объяснить любые отклонения от СОП. Параметры интегрирования хроматограмм и, в случае повторного интегрирования, начальные и конечные данные об интегрировании должны быть документированы в лаборатории и представлены по запросу.

5. Повторный анализ ранее проверенных образцов

Использование калибровочных стандартов и образцов для КК во время валидации не всегда имитирует исследуемые образцы. Различия в связывании с белками, обратная конверсия известных и неизвестных метаболитов, неоднородность образцов или применение сопутствующих лекарственных препаратов может в течение обработки и хранения повлиять на точность и прецизионность анализа в таких образцах. В связи с этим рекомендуется оценивать точность ранее проанализированных образцов путем повторного их анализа в отдельных циклах в другие дни. Объем исследования зависит от аналита и исследуемых образцов и должен основываться на глубоком понимании аналитической методики и аналита. Тем не менее, следует ориентироваться на следующее правило: если количество образцов не превышает 1000, повторному анализу подлежат 10 % образцов, если превышает — 5 %. Более того, следует использовать образцы соответствующие $C_{\text{так}}$ и фазе элиминации.

Концентрации, полученные при первичном и повторном анализе должны лежать в пределах 20 % от их среднего для не менее чем 67 % повторностей. Большие различия могут свидетельствовать об аналитических недостатках и подлежат изучению.

Если при анализе ранее проанализированных образцов выявлены разнородные результаты, необходимо установить их причины и предпринять надлежащие шаги для минимизации низкой точности (и низкой прецизионности).

Повторный анализ ранее проанализированных образцов необходимо осуществлять, как минимум, в следующих случаях:

- в токсикокинетических исследованиях для каждого вида;
- для всех основных исследований биоэквивалентности;
- для всех впервые проводимых клинических исследований у людей;
- для всех впервые проводимых клинических исследований у пациентов;
- для всех впервые проводимых клинических исследований у пациентов с печеночной и (или) почечной недостаточностью.

В отношении исследований на животных повторный анализ ранее проанализированных образцов может проводиться только в исследованиях ранней фазы при условии, что он является репрезентативным для опорных исследований в отношении введенной дозы и полученной концентрации.

Образцы не подлежат смешиванию друг с другом, так как это может ограничить выявление аномальных находок.

6. Отчетность

В отчет(ы) необходимо включить сведения о проведенных аудитах и инспекциях.

6.1.

Отчет о валидации

При высокой детализации сведений, отражаемых в отчете о валидации, достаточно указать ссылки на СОП в отношении соответствующих процедур, необходимых для анализа. Иначе, такие СОП необходимо приложить к отчету.

Все первоисточники должны быть доступны в их исходном формате и по запросу.

Любые отклонения от протокола валидации необходимо документировать.

Минимальные требования к содержанию отчета о валидации:

- резюме по проведенной валидации;
- детали использованной аналитической методики и, если применимо, ее источник (ссылки на литературу и (или) модификация процедуры);
- детали процедуры исследования (аналит, ВС, предварительная обработка образца, экстракция и анализ);
- стандартные образцы (происхождение, номер серии, сертификат анализа, стабильность и условия хранения);

калибровочные стандарты и образцы для КК (матрица, антикоагулянт (если применимо), подготовка с указанием дат и условия хранения);
критерии приемлемости цикла;
анализ:
таблица всех аналитических циклов с указанием дат и успешности или брака при их проведении с описанием причин последнего;
таблица результатов калибровки всех приемлемых аналитических циклов, включая калибровочный диапазон, функцию отклика, экспериментально рассчитанные концентрации и точность;
таблица результатов КК всех приемлемых аналитических циклов (прецизионность и точность внутри цикла и между циклами); необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости;
данные по стабильности исходных и рабочих растворов, КК, охватывающий использованные условия хранения;
данные о селективности, НПКО, переносе, эффекте матрицы (если применимо) и линейности отклика;
неожиданные результаты, полученные в ходе валидации с полным обоснованием принятых мер;
отклонения от методики и (или) СОП (описание отклонений, влияние их на исследование, вспомогательные данные).
В отчете о валидации необходимо представить все измерения, проведенные с индивидуально рассчитанными концентрациями.

6.2. Аналитический отчет

В аналитический отчет необходимо включить ссылку на отчет(ы) о валидации, соответствующий(е) анализу исследуемых образцов. Более того, в нем необходимо представить детальное описание анализа исследуемых образцов.

Если в аналитическом отчете представлена детальная информация, в нем достаточно указать ссылку на СОП, соответствующие анализу. Иначе, такие СОП необходимо приложить к отчету.

Все первоисточники должны быть доступны в их исходном формате и по запросу.

В аналитическом отчете необходимо описать все отклонения от протокола, аналитической процедуры или СОП.

Минимальные требования к содержанию аналитического отчета:

стандартные образцы (происхождение, номер серии, сертификат анализа, стабильность и условия хранения);
калибровочные стандарты и образцы для КК (условия хранения);
критерии приемлемости цикла (краткое описание, ссылка на соответствующий протокол или СОП);
процедура анализа (краткое описание);
схема движения образцов (даты приема и содержание, состояние образцов при приеме, место и условия хранения, если применимо);
анализ исследуемых образцов:
состав аналитического цикла:
таблица по всем аналитическим циклам и исследуемым образцам с указанием дат и результатов;
таблица результатов калибровки всех (успешных) аналитических циклов;
таблица результатов КК всех (успешных) аналитических циклов; необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости.
забракованные аналитические циклы (идентификационные данные, дата анализа, причины брака);

отклонения от методики и (или) СОП (описание отклонений, влияние на исследование, вспомогательные данные);

повторный анализ, за исключением повторного анализа вследствие аналитических причин, как то забракованный цикл (таблица идентификации образцов, причины повторного анализа, первичные значения и значения, полученные при повторе).

Результаты повторного анализа ранее проанализированных образцов допускается представить в отчете о валидации, аналитическом отчете или отдельно.

В аналитический отчет исследований биоэквивалентности необходимо включить все хроматограммы из циклов, включающих 20 % субъектов, а также соответствующие образцы КК и калибровочные стандарты. В аналитическом отчете остальных исследований необходимо представить репрезентативные хроматограммы. Дополнительные хроматограммы должны быть доступны по запросу.

Определения

Точность

Точность аналитической методики характеризуется близостью полученных с помощью нее значений к номинальным концентрациям аналита. Точность рассчитывается как $(\text{полученное значение} / \text{истинное значение}) \times 100 \%$.

Аналит

Отдельное химическое соединение, подлежащее определению; может представлять собой неизмененное лекарственное средство, биологическую молекулу или ее производное, метаболит и (или) продукт деградации в биологической матрице.

Аналитический цикл

Полный набор аналитических и исследуемых образцов с соответствующим количеством калибровочных стандартов и образцов для КК для их валидации. В один день может быть проведено несколько циклов; один цикл может длиться в течение нескольких дней.

Аналитическая процедура

Аналитическая процедура характеризует способ проведения анализа. Она должна детально описывать этапы проведения каждого анализа.

Якорные калибраторы

Якорные калибраторы — это стандартные точки вне диапазона количественного определения, используемые с целью подбора нелинейной регрессии стандартной кривой в исследованиях связывания лиганда.

Калибровочный диапазон

Диапазон аналитической процедуры — интервал между высокой и низкой концентрацией (содержанием) аналита в образце (включая указанные концентрации), для которых показано, что аналитическая процедура удовлетворяет требованиям прецизионности, точности и функции отклика.

Калибровочный стандарт

Матрица, к которой добавили известное количество аналита. Калибровочные стандарты используют для построения калибровочной кривой.

Перенос

Перенос — это появление сигнала аналита в холостом образце после проведения анализа образца с высокой концентрацией аналита.

Перекрестная валидация

Сравнение валидационных параметров двух биоаналитических методик.

Полная валидация

Установление валидационных параметров, подлежащих использованию для анализа каждого аналита в образце с помощью биоаналитической методики.

Ранее проанализированные образцы

Исследуемые образцы, полученные от субъектов или животных, которым вводили лекарственное средство.

Повторный анализ ранее проанализированных образцов

Анализ части ранее проанализированных образцов с целью определения, насколько результаты первичного анализа воспроизводимы.

Внутренний стандарт

Контрольное соединение (например, структурно похожий аналог или соединение, меченное стабильным изотопом), добавляемое к калибровочным стандартам, образцам для КК и исследуемым образцам в заранее установленных постоянных концентрациях с целью поправки на экспериментальную вариацию при подготовке и анализе образцов.

Нижний предел количественного определения (НПКО)

Нижний предел количественного определения отдельной аналитической процедуры — есть наименьшее количество аналита в образце, которое поддается количественному определению с заранее заданной прецизионностью и точностью.

Эффект матрицы

Прямое или не прямое влияние или воздействие на результаты анализа вследствие содержания в образце непредусмотренных анализом аналитов или иных влияющих на него веществ.

Номинальная концентрация

Теоретическая или ожидаемая концентрация.

Частичная валидация

Серии аналитических экспериментов, в которых после модификации валидированной биоаналитической методики валидации подвергаются лишь определенные ее части.

Прецизионность

Прецизионность аналитической процедуры представляет собой степень согласия (разброса) между сериями измерений, проведенных в заранее установленных условиях. Прецизионность — есть отношение стандартного отклонения к среднему, выражаемое в процентах.

Образец для контроля качества (КК)

Образец, содержащий аналит, используемый для наблюдения за поведением биоаналитической методики и оценки целостности и правильности результатов анализа образцов из одной серии, с неизвестной концентрацией аналита.

Функция отклика

Функция отклика — это функция, которая надлежащим образом описывает взаимосвязь между результатами эксперимента (например, площадь пика или отношение высот) и концентрацией (содержанием) аналита в образце. Функция отклика определяется в заданном диапазоне.

Селективность

Селективность — это способность биоаналитической методики измерять и различать исследуемый аналит и внутренний стандарт в присутствии компонентов, которые, как ожидается, содержатся в образце.

Специфичность

Специфичность — это способность однозначно измерять аналит в присутствии других соединений (эндогенных или экзогенных) в матрице.

Стабильность

Химическая стабильность аналита в определенной матрице в определенных условиях в течение определенного периода времени.

Стандартная операционная процедура

Документ, в котором содержится описание регулярно осуществляемых операций, значимых для качества исследования, и позволяющий проводить их правильно и единообразно.

Верхний предел количественного определения (ВПКО)

Верхний предел количественного определения отдельной аналитической процедуры — есть наибольшее количество аналита в образце, которое поддается количественному определению с заранее заданной прецизионностью и точностью.

ГЛАВА 8

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*СОСТАВИТЕЛИ: к. м. н. Е.В. Гавришина; д. м. н. Д.В. Горячев; к. м. н. А.В. Добровольский;
профессор С.В. Недогода; к. м. н. Т.Г. Кутузова; академик РАМН В.И. Петров;
к. м. и. Д.П. Ромодаповский; к. м. и. Е.А. Сокова;
к. м. н. М.Ю. Фролов; А. Шнайдер*

8.1. ВВЕДЕНИЕ (ПРЕДПОСЫЛКИ)

Существует прямая взаимосвязь между увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышенным артериальным давлением: чем выше артериальное давление, тем выше риск развития инсульта и коронарных осложнений. С возрастом систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) увеличивается частота нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, инсульта и хронической сердечной недостаточности, а также частота хронической болезни почек и общая смертность. Повышение ДАД сопровождается повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний пропорционально повышению САД. Подъемы САД более важны, чем ДАД не только для диагностики и терапии, но и с точки зрения прогноза заболевания.

Граница между «нормотензией» и «гипертензией» является произвольной и может меняться в зависимости от возраста. В настоящее время эту границу определяют как такой уровень артериального давления, выше которого вмешательство, направленное на снижение АД, достоверно уменьшает сердечно-сосудистый риск. У здорового взрослого населения значения АД ниже 140/90 мм рт.ст. считаются нормальными, а артериальное давление 140/90 мм рт.ст. и выше рассматривается как артериальная гипертензия.

Классификация артериальной гипертензии основывается на следующих критериях:

- по этиологии: эссенциальная (первичная) или вторичная артериальная гипертензия;
- по тяжести: в соответствии с критериями ВОЗ;
- по типу: систолическая, диастолическая, или смешанная гипертензия;
- по эффективности лечения (например, рефрактерность).

8.2. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящие рекомендации направлены на улучшение методологии клинических исследований, в которых осуществляется оценка гипотензивных лекарственных препаратов. В текущих рекомендациях большое внимание уделено применению фиксированных комбинаций гипотензивных лекарственных препаратов в терапевтических дозах в качестве начальной (первой линии) терапии. Такая направленность избрана с учетом следующих обстоятельств: 1) все более широкого применения фиксированных комбинаций лекарственных препара-

тов в терапии пациентов с артериальной гипертензией и 2) признания в последних рекомендациях кардиологических научных обществ того факта, что у некоторых пациентов с более тяжелым течением артериальной гипертензии необходимо сразу начинать лечение двумя и более гипотензивными препаратами.

8.3. НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА

Настоящие рекомендации основаны на положениях Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями.

Настоящие методические рекомендации необходимо рассматривать в сочетании с другими документами, регламентирующими проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, действующими на территории Российской Федерации.

Кроме того, рекомендуется также принимать во внимание соответствующие разделы действующих в настоящее время и будущих методических рекомендаций, особенно перечисленных в разделе «Литература».

8.4. ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

8.4.1. Артериальное давление

Целью лечения артериальной гипертензии является предотвращение заболеваемости и смертности, связанных с повышенным артериальным давлением. В прошлом снижение артериального давления обычно рассматривалось как валидная суррогатная конечная точка в тех случаях, когда требовалось оценить возможность ее достижения путем применения какого-либо гипотензивного лекарственного препарата. Тем не менее, даже если гипотензивный эффект доказан, новый гипотензивный препарат может быть признан приемлемым для государственной регистрации лишь в том случае, если нет никаких оснований подозревать о наличии у него неблагоприятного влияния на смертность и сердечно-сосудистую заболеваемость (см. разделы 8.3 и 8.9).

8.4.2. Заболеваемость и смертность

Положительное влияние на смертность и заболеваемость сердечно-сосудистой патологией может быть надлежащим образом оценено только в крупных и долгосрочных контролируемых клинических исследованиях. До получения достоверных результатов в инструкции по применению необходимо особо подчеркнуть, что положительное влияние на смертность и заболеваемость сердечно-сосудистой патологией остается неизвестным.

8.4.3. Поражение органов-мишеней

Несмотря на то, что прогностическая ценность поражения органов-мишеней (сердце, головной мозг, глаза, почки и кровеносные сосуды) до настоящего времени в полноценных клинических исследованиях полностью не изучена, обоснованно считается, что наличие такого поражения связано с заболеваемостью и смертностью. Это особенно справедливо для гипертрофии левого желудочка и протеинурии/микроальбуминурии. Клинические исследования исходов гипотензивной терапии, включающие мониторинг прогрессирования и регресса поражения органов-мишеней, могут предоставить достоверную информацию о сравнительной эффективности нового гипотензивного лекарственного препарата. Однако прогностическое значение эффектов нового лекарственного препарата в отношении заболеваемости и смертности (общей или сердечно-сосудистой) по-прежнему требует обоснования.

Таким образом, эти конечные точки расцениваются как имеющие вспомогательное значение. Специальные исследования являются обязательными лишь в тех случаях, когда заявлены определенные (новые) свойства, или, когда есть подозрения на нежелательное действие лекарственного препарата.

8.5. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

8.5.1. Артериальное давление

Снижение артериального давления под влиянием гипотензивной терапии необходимо документировать в виде снижения артериального давления после лечения по отношению к исходному. Предпочтительным показателем эффективности является систолическое артериальное давление (САД), в то время как диастолическое артериальное давление (ДАД) является обязательной вторичной конечной точкой. Допускается также оценивать влияние на другие вторичные конечные точки. По желанию исследователей в число критериев ответа на гипотензивную терапию включают долю пациентов, у которых произошла нормализация АД (снижение САД менее 140 мм рт.ст. и ДАД менее 90 мм рт.ст.) или же имело место снижение САД на 20 и более мм рт.ст. и (или) снижение ДАД на 10 и более мм рт.ст. Полученные результаты необходимо проанализировать с точки зрения их статистической и клинической значимости. АД следует измерять часто, стараясь оценить максимальное и минимальное действие лекарственного препарата, то есть перед приемом очередной дозы (отношение «пик-падение», trough/peak).

В качестве основной конечной точки необходимо использовать артериальное давление на минимуме действия лекарственного препарата, который определяется как остаточный эффект в конце интервала между его приемами. Максимальное действие представляет собой наибольшее снижение артериального давления (в условиях равновесной концентрации), определяемое у каждого пациента посредством повторных измерений АД в течение интервала дозирования. Все измерения необходимо выполнять в стандартизованных условиях, в кабинете врача, в положении пациента сидя, в одно и то же время дня (если требуются повторные измерения) и при возможно более стабильной температуре окружающей среды. При оценке соотношения «гшк-падение» артериального давления следует принимать во внимание методологические аспекты, а минимальное значение для рекомендуемого диапазона доз необходимо определить заранее (например, 50 %). Доступны следующие способы измерения артериального давления:

а) Сфигмоманометрия

Стандартом считаются измерения, выполненные с помощью калиброванного ртутного сфигмоманометра. Если сфигмоманометр отсутствует, допускается использовать другое устройство, тщательно откалиброванное по отношению к ртутному сфигмоманометру. Использовать aneroidные манометры не рекомендуется. Для обеспечения точности измерений следует использовать размер манжеты, соответствующий объему руки. Следует регистрировать систолическое и диастолическое АД. Критерием диастолического АД является полное исчезновение тонов (V фаза тонов Короткова). Два или более измерения АД, выполненные с интервалом в 2 минуты, требуют усреднения. Если первые два показания систолического АД различаются между собой более чем на 5 мм рт.ст., то следует выполнить дополнительные измерения. По меньшей мере, один раз артериальное давление необходимо измерить на обеих руках. Артериальное давление необходимо регистрировать на той руке, на которой отмечаются более высокие значения. Если в трех последовательных измерениях показатели систолического АД различаются более чем на 20 мм рт.ст., а показатели диастолического АД — более чем на 10 мм рт.ст., то пациента необходимо

исключить из исследования. Артериальное давление следует измерять в положении лежа на спине, или в положении сидя, или в обоих положениях. Дополнительные измерения АД в положении стоя могут потребоваться для оценки постуральных изменений и риска ортостатической гипотензии. В процессе измерения артериального давления положение тела изменять не допускается. Измерение АД в положении лежа на спине или сидя необходимо проводить после не менее чем 5-минутного отдыха, а при измерении в положении стоя — не менее чем через 1 минуту после пребывания пациента в вертикальном положении. Артериальное давление необходимо измерять в стандартизованных, насколько это возможно, условиях, каждый день в одно и то же время, на одной и той же руке, одним и тем же персоналом, с помощью одного и того же аппарата. Измерение АД во время физической нагрузки может являться дополнительным подтверждением эффективности лекарственного препарата.

б) Интраартериальное измерение артериального давления

Интраартериальное измерение артериального давления ранее использовалось в клинических исследованиях II фазы для изучения соотношения между дозой, величиной и продолжительностью гипотензивного эффекта, для оценки изменения АД во время физической нагрузки, а также для измерения 24-часовой эффективности лекарственного препарата. Однако этот метод сложен в применении, а интерпретация результатов затруднительна, так как его прогностическое значение не полностью изучено. Таким образом, интраартериальное измерение артериального давления может рассматриваться как ценный метод в начальных терапевтических исследованиях. Оно не рассматривается в качестве метода для широкого использования в ключевых клинических исследованиях.

с) Неинвазивный амбулаторный мониторинг артериального давления

Амбулаторный (суточный) мониторинг артериального давления (СМАД) дает лучшее представление о колебаниях АД во время повседневной деятельности. Поэтому при оценке новых гипотензивных лекарственных препаратов настоятельно рекомендуется использовать СМАД, однако имеющихся данных, недостаточно, чтобы рассматривать СМАД в качестве единственного метода подтверждения эффективности в процессе государственной регистрации.

Используемые для СМАД устройства должны соответствовать признанным международным процедурам валидации (например, ААМ-IBHS). Повторные исследования необходимо проводить в сопоставимые дни, с применением одного и того же оборудования на протяжении всего исследования.

Измерения АД необходимо производить с достаточной частотой. Временные интервалы между измерениями должны быть достаточно короткими, чтобы получить значимые и надежные результаты в дневное и в ночное время. В протоколе клинического исследования необходимо обосновать интервалы между измерениями. Важно обеспечить возможность оценки таких показателей, как: суточная вариабельность АД, снижение АД в ночное время, время регистрации самого высокого и самого низкого АД.

Некоторое минимальное количество измерений АД в течение суток должно быть пригодно для анализа. Количество пригодных для анализа показаний в течение 24 часов должно быть достаточным для надежной оценки суточной динамики АД. Считается, что два измерения в час днем и одно измерение в час в ночное время достаточно для того, чтобы обеспечить адекватный анализ гипотензивного эффекта. Другие подходы также являются допустимыми, если они должным образом обоснованы и валидированы. Измерения АД должны охватывать время перед приемом лекарственного препарата. Рекомендуется, по меньшей мере, один раз измерить АД в течение первого и второго часа после пробуждения. В интервале от 18 до 24 часов после приема лекарственного препарата следует выполнить не менее 8 измерений АД.

Анализ полученных результатов может быть осуществлен несколькими способами, однако рекомендуется, чтобы средние значения (\pm SD) для АД в дневное и ночное время анализировались отдельно друг от друга. Для того чтобы оценить соотношение «пик-падение», степень повышения АД в ранние утренние часы и снижение АД в ночное время может потребоваться специальный анализ.

г) Самостоятельное измерение артериального давления в домашних условиях при помощи автоматических тонометров

В качестве альтернативного подхода, позволяющего лучше описать изменения АД у пациента и оценить эффект гипотензивной терапии (в том числе при её прекращении), предложено самостоятельное измерение артериального давления в домашних условиях с использованием автоматических устройств. Однако, как и в случае амбулаторного мониторинга АД, имеющейся информации недостаточно для того, чтобы допустить самоконтроль АД в домашних условиях в качестве единственного способа оценки эффективности терапии в клинических исследованиях.

Используемое пациентом устройство для самостоятельного измерения АД необходимо регулярно валидировать.

8.5.2. Поражение органов-мишеней

В отличие от ЭКГ и рентгенографии грудной клетки, эхокардиография является более чувствительным методом выявления гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и позволяет точнее оценить степень ее выраженности (например, посредством количественного определения массы миокарда левого желудочка). Для изучения диастолической функции ЛЖ и жесткости стенок артерий может быть использована тканевая доплерография. Об изменениях функции почек можно судить по концентрации креатинина в плазме крови, 24-часовому клиренсу креатинина и экскреции белка почками. Почечную функцию также можно оценить по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисляемой с помощью должным образом валидированных уравнений. Наиболее точным методом оценки почечного кровотока и (или) скорости клубочковой фильтрации является радиоизотопная скинтиграфия, но применение этой методики ограничено, в том числе из-за воздействия радиоактивности на пациента. В качестве альтернативы радиоизотопному исследованию можно использовать клиренс парааминогиппуровой кислоты и инулина. Исследование глазного дна может дать информацию о состоянии сетчатки, артерий сетчатки и диска зрительного нерва. Ультразвуковое исследование крупных сосудов и (или) ангиография могут подтвердить наличие атеросклеротических бляшек или утолщение комплекса «интима-медиа». Эластичность артерий среднего калибра может быть оценена различными методами, например, путем измерения скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и крупных артерий по величине индекса отраженной волны (индекс аугментации) и центральному систолическому, пульсовому и диастолическому АД.

8.5.3. Заболеваемость и смертность

При проведении клинических исследований заболеваемости и смертности особый акцент следует сделать на эффективности гипотензивной терапии в особых группах пациентов, таких как: лица пожилого возраста или пациенты с сопутствующими заболеваниями (например, пациенты с сахарным диабетом). Пациенты старше 75 лет требуют особого внимания. При оценке имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы особенно следует учитывать последствия тяжелых сосудистых поражений различных органов (например, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, почечная недостаточность), а также проводимые и (или) планируемые терапевтические или хирургические вмешательства (например, сопутствующая терапия, необходимость аортокоронарного шунтирова-

ния или чрескожной коронарной ангиопластики). При планировании исследований, предполагающих оценку общей смертности, следует предусмотреть отдельный учет смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти. Требуется выяснение причин смерти и заболеваемости.

8.6. ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

8.6.1. Изучаемая популяция

Выбор изучаемой популяции, в целом, определяется этиологией и вариантом течения артериальной гипертензии, для лечения которой предназначен исследуемый лекарственный препарат. Исследования по оценке эффективности и безопасности нового гипотензивного лекарственного препарата в основном проводятся у пациентов с первичной или эссенциальной гипертензией легкой и средней степени тяжести, с повышенным систолическим и диастолическим артериальным давлением. В исследования необходимо включать сопоставимые количества мужчин и женщин. В исследования также необходимо включать пациентов с более тяжелой степенью артериальной гипертензии, при этом может быть оправданным внесение в дизайн изменений, предполагающих дополнительную терапию (add-on design). Необходимо учитывать этническую принадлежность пациентов и наличие сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета и болезни почек). Особый интерес представляют результаты гипотензивной терапии у пациентов пожилого возраста, включая исследования фармакокинетики, изучение кривых доза-эффект и данные о безопасности. Количество участников в возрасте 75 лет и старше должно быть достаточным для оценки эффективности и безопасности терапии в данной группе, и изучению этих вопросов следует уделить особое внимание. На протяжении всего периода наблюдения и лечения во всех клинических исследованиях потребление поваренной соли и другие нефармакологические меры должны оставаться неизменными.

Пациентов с заболеваниями, вызывающими вторичную артериальную гипертензию (например, феохромоцитомы, аденома надпочечников, стеноз почечной артерии), и изолированной систолической артериальной гипертензией необходимо изучать отдельно от пациентов с эссенциальной гипертензией, если такое показание рассматривается отдельно. Это также относится к лечению артериальной гипертензии у беременных, которое требует учитывать акушерские и педиатрические аспекты данной проблемы.

8.7. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования, в которых новый лекарственный препарат впервые применяется для лечения артериальной гипертензии у человека, существенно не отличаются от исследований, в которых оцениваются другие кардиотропные лекарственные препараты. Пациенты, получающие гипотензивную терапию и отобранные для включения в исследование, должны прекратить все текущее лечение на время отмывочного и вводного (run-in) периодов. Продолжительность отмывочного периода зависит от периода полувыведения ранее назначенного(ых) лекарственного(ых) препарата(ов) и от времени, необходимого для возврата артериального давления к исходному значению, существовавшему до лечения. Отмывочный и вводный периоды весьма вариабельны по длительности и могут занимать от нескольких недель до нескольких месяцев. Пациентам со значительно повышенным артериальным давлением может потребоваться непрерывная стандартная гипотензивная лекарственная терапия.

Распределение отдельных пациентов в исследуемые группы необходимо выполнить только после того, как стабилизируется исходное артериальное давление. На-

чальные повышенные показатели артериального давления необходимо подтвердить, по меньшей мере, на двух последовательных визитах в течение от одной до нескольких недель. Перед началом клинического исследования нового гипотензивного лекарственного препарата необходим отмывочный период длительностью не менее двух недель (иногда — до четырех). Продолжительный вводный период необходим не только для прекращения фармакодинамических эффектов предшествующего лечения, но также для того, чтобы избежать систематической ошибки, обусловленной феноменом возврата к среднему.

8.7.1. Фармакодинамика

В фармакодинамических исследованиях необходимо оценивать переносимость, продолжительность действия лекарственного препарата, параметры гемодинамики (например, ударный объем, давление заклинивания в легочной артерии, системное сосудистое сопротивление), частоту сердечных сокращений (например, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ), нейрогуморальные показатели (например, система ренин-ангиотензин-альдостерон, медиаторы симпатической нервной системы) и функцию почек. Дальнейшие исследования в зависимости от механизма действия гипотензивного лекарственного препарата могут включать оценку таких параметров, как ортостатические реакции, сократимость миокарда, возбудимость и проводимость, в особенности: нарушения реполяризации (например, интервалы QT/QTc), диастолическая функция, потребление миокардом кислорода, коронарный и периферический кровоток. В протоколе клинического исследования заявитель обязан обосновать выбор методик, которые необходимо выполнить в зависимости от исследуемого лекарственного препарата и его характеристик.

8.7.2. Фармакокинетика

У пациентов пожилого возраста и, в зависимости от пути элиминации лекарственного препарата, у пациентов с различной степенью почечной и (или) печеночной недостаточности необходимо провести фармакокинетические исследования.

8.7.3. Взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий могут предоставить информацию, которая может потребоваться для определения места нового лекарственного препарата в терапевтических схемах (т.е. в алгоритмах лечения артериальной гипертензии). Особое внимание необходимо уделить потенциально полезным или нежелательным взаимодействиям с другими лекарственными препаратами, которые могут назначаться одновременно с исследуемым лекарственным препаратом в составе комбинированной терапии. Таковыми могут являться не только гипотензивные лекарственные препараты основных фармакотерапевтических групп, но и любые другие лекарственные препараты, которые могут применяться с высокой вероятностью, особенно у пожилых пациентов. Специальные исследования фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия необходимо проводить в том случае, если результаты клинических исследований нового лекарственного препарата, или же его фармакокинетические и фармакодинамические свойства предполагают возможность специфических взаимодействий с другими лекарственными препаратами.

8.7.4. Терапевтические исследования

Оценка эффективности

Исследования взаимосвязи доза-эффект должны быть рандомизированными, плацебо-контролируемыми и двойными слепыми. Для установления терапевти-

ческого диапазона дозирования, а также для выбора оптимальной дозы необходимо изучить, по меньшей мере, три разные дозы лекарственного препарата. Избираемую для ключевых исследований схему дозирования необходимо обосновать результатами исследований выбора оптимальной дозы, проведенными в целевой популяции. Необходимо четко определить режимы дозирования для пациентов пожилого возраста и для пациентов с различными факторами риска. Результаты исследований взаимосвязи доза-эффект нового гипотензивного лекарственного препарата должны обеспечить строгие доказательства его эффективности по сравнению с плацебо в каждой рекомендованной дозе. Необходимо также подтвердить дополнительный вклад каждой из выбранных доз в эффект лекарственного препарата.

Для подтверждения по меньшей мере сходного соотношения эффективность/безопасность исследуемого лекарственного препарата по сравнению с признанным стандартным гипотензивным лекарственным препаратом той же или другой фармакотерапевтической группы необходимо провести сравнительные контролируемые исследования. В конце исследования допускается вводить этапы плацебо-контролируемой отмены. Сравнительное исследование, по меньшей мере, с одним стандартным гипотензивным лекарственным препаратом является обязательным.

Особое внимание необходимо уделить снижению гипотензивного эффекта с течением времени (тахифилаксия).

Необходимо тщательно проанализировать результаты применения лекарственного препарата у тех пациентов, которые не завершили исследование в соответствии с протоколом (например, у выбывших в связи с развитием нежелательных реакций или из-за отсутствия эффективности).

Пациенты

В исследования эффективности необходимо включать пациентов, репрезентативных по отношению к целевой популяции. Как правило, это пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией легкой и средней степени, однако в исследование на общих основаниях также необходимо включить определенную долю пациентов с (очень) тяжелой артериальной гипертензией. Размер выборки зависит, помимо прочего, от целевого показателя и его дисперсии. Анализ подгрупп по признаку пола, расы, возраста и т. д. желателен для того, чтобы показать устойчивость гипотензивного эффекта в разных группах пациентов. Маловероятно, что это послужит основанием рекомендовать применение нового лекарственного препарата в отдельных подгруппах пациентов, если его эффект в целом не будет доказан.

Дизайн и продолжительность исследования

Исследования взаимосвязи доза-эффект предпочтительно проводить в соответствии с параллельным дизайном. Сравнительные исследования с лекарственными препаратами сравнения должны быть двойными слепыми, рандомизированными и проводиться после двухнедельного (а лучше — четырехнедельного) вводного периода. Дозу необходимо повышать в соответствии с правилами подбора дозы, изложенными в протоколе исследования. Продолжительность каждого этапа подбора дозы должна быть достаточной для того, чтобы оценить эффект соответствующей дозы. В некоторых исследованиях следует использовать параллельный дизайн с применением фиксированных, а не нарастающих доз. Исследуемый лекарственный препарат допускается назначать как в монотерапии, так и в сочетании со стандартной гипотензивной терапией.

Для того чтобы подтвердить эффективность нового лекарственного препарата с точки зрения его влияния на повышенное артериальное давление, терапию в боль-

шинстве исследований взаимосвязи доза-эффект необходимо продолжать, по меньшей мере, 3 месяца (предпочтительно — 6 месяцев). При этом если предполагается применять две и более различных дозы исследуемого лекарственного препарата, то каждую исследуемую дозу необходимо принимать на протяжении не менее четырех недель. Контролируемые исследования с лекарственными препаратами сравнения необходимо продолжать и более 6 месяцев, чтобы сравнить их с точки зрения нежелательных лекарственных реакций.

8.8. ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

8.8.1. Артериальная гипотензия

Артериальная гипотензия может быть как симптоматической, так и бессимптомной. Особое внимание необходимо уделить ортостатической гипотензии и феномену «первой дозы», особенно в начале лечения или при увеличении дозы.

8.8.2. Синдром «отмены»

Явления, возникающие при отмене лекарственного препарата, особенно артериальная гипертензия, требуют специального изучения.

8.8.3. Влияние на ритм сердца

Влияние гипотензивных средств на сердечный ритм проявляется специфическим (тахикардическим) аритмогенным эффектом и воздействием на проводящую систему сердца. В зависимости от фармакодинамических свойств лекарственного препарата на протяжении всего исследования необходимо несколько раз с небольшими интервалами выполнить измерение частоты сердечных сокращений, регистрацию ЭКГ и холтеровское мониторирование ЭКГ.

8.8.4. Проишемическое действие

Эффекты «коронарного обкрадывания», связанные с дилатацией менее пораженных коронарных артерий, вместе с потенциальным системным гипотензивным действием могут провоцировать возникновение приступов стенокардии и развитие инфаркта миокарда. Если есть основания предполагать возможность такого влияния, его необходимо изучить отдельно.

8.8.5. Влияние на поражение органов-мишеней

В процессе исследования необходимо учесть результаты биохимического анализа крови, общего анализа мочи и других лабораторных исследований. Необходимо тщательно изучить эффекты лекарственного препарата, приводящие к нарушению регионарного кровотока в разных органах и системах, особенно в почках, сердце и головном мозге. Особое внимание следует уделить влиянию лекарственного препарата на функцию почек, водно-электролитный баланс и гипертрофию левого желудочка. Если есть основания подозревать нежелательное влияние на орган зрения, то на протяжении исследования следует несколько раз провести офтальмологическое обследование. Необходимо уделить особое внимание изменению когнитивных функций и влиянию лекарственного препарата на центральную нервную систему (головокружение, нарушение зрения, обмороки и транзиторные ишемические атаки), особенно у пожилых пациентов.

8.8.6. Влияние на сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания (или коморбидные патологические состояния) включают: сахарный диабет, хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, цереброваскулярную болезнь и,

реже, облитерирующие заболевания периферических артерий. Исследования у пациентов с артериальной гипертензией с сопутствующими заболеваниями необходимы в тех случаях, когда к изучаемому лекарственному препарату предъявляются особые требования. С точки зрения безопасности ожидается, что новый лекарственный препарат не вызовет значимых нежелательных реакций или вредного воздействия на другие факторы риска.

8.8.7. Влияние на сопутствующие факторы риска

Поскольку у пациентов с артериальной гипертензией сопутствующие факторы риска встречаются очень часто, необходимо уделить особое внимание влиянию нового лекарственного препарата на углеводный и липидный обмены.

8.8.8. Иммунологические реакции

Необходимо уделить особое внимание реакциям гиперчувствительности со стороны кожных покровов и других органов (особенно печени, почек, легких), изменению клеточного состава крови и аутоиммунному гепатиту.

8.8.9. Долгосрочное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (летальность)

Известно, что риск заболеваний сердечно-сосудистой системы и летальности строго взаимосвязан с тяжестью артериальной гипертензии. Однако указанный риск также определяется и многими другими факторами, на которые, в свою очередь, может в разной степени влиять гипотензивная терапия. Результаты фармакоэпидемиологических исследований поставили вопрос о том, что при одинаковом снижении артериального давления влияние разных классов гипотензивных лекарственных препаратов на сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность может быть различным. Были далее высказаны предположения о возможном негативном влиянии некоторых классов гипотензивных средств на сердечно-сосудистый риск.

Поэтому даже если исследование не преследует цель доказать благоприятное влияние нового гипотензивного лекарственного препарата на смертность/заболеваемость сердечно-сосудистой патологией, с целью оценки безопасности достаточная по размеру когорта пациентов обоих полов и всех возрастов должна непрерывно получать терапию исследуемым лекарственным препаратом в течение по меньшей мере одного года. Необходимо тщательно проанализировать всю имеющуюся в программе клинического исследования информацию о сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, а также данные доклинических исследований и результаты, полученные при применении гипотензивных лекарственных препаратов того же класса, равно как и других классов. Новый гипотензивный лекарственный препарат может быть зарегистрирован лишь в том случае, если нет никаких оснований подозревать его нежелательное влияние на заболеваемость сердечно-сосудистой патологией и смертность от нее. В противном случае обязательными являются дополнительные исследования, направленные на уточнение влияния нового лекарственного препарата на указанные параметры. Необходимо обосновать продолжительность изучения влияния гипотензивных лекарственных препаратов на состояние органов-мишеней.

8.9. ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ

8.9.1. Общие положения

По сравнению с соответствующими режимами монотерапии для повышения эффективности и (или) безопасности зачастую проводится комбинированная терапия артериальной гипертензии. Отдельные вещества, применяемые для лечения артериальной гипертензии, обычно объединяются в фиксированную комбинацию, если:

сочетание отдельных компонентов благоприятно, так как их эффекты взаимно дополняют друг друга, результатом чего является аддитивный гипотензивный эффект и (или) снижение частоты нежелательных реакций;

эффективность и безопасность каждого из компонентов доказана в подтверждающих клинических исследованиях;

соотношение оптимальных доз каждого из препаратов, установленное в подтверждающих клинических исследованиях с применением их в монотерапии, соответствует соотношению дозировок в фиксированной комбинации;

было доказано, что одновременное применение двух компонентов является эффективным, безопасным и, следовательно, клинически полезным.

Для получения государственной регистрации фиксированной комбинации гипотензивных лекарственных препаратов необходимо в обязательном порядке доказать, что каждый активный компонент в соответствующей дозе вносит самостоятельный вклад в терапевтическое действие комбинированного лекарственного препарата. В отношении данных о заболеваемости и смертности применяются те же требования, как и в случае однокомпонентных лекарственных препаратов.

8.9.2. Клиническая разработка фиксированных комбинаций

В ситуации, когда безопасность и эффективность комбинированного гипотензивного лекарственного препарата еще не доказана, отношение ожидаемой пользы к возможному риску одновременного применения его компонентов можно оценить на основании результатов клинического(их) исследования(ий) с адекватным дизайном, а также исследований взаимосвязи доза-эффект. Предпочтительны исследования с факторным дизайном, позволяющие одновременно сравнить различные комбинации доз с действием каждого отдельно взятого компонента, а также с плацебо. Эффективность увеличения дозы (например, в диапазоне доз, вдвое или более превышающих минимальную) отдельных компонентов фиксированной комбинации можно оценить у пациентов с недостаточным ответом на гипотензивную терапию.

Основой для дальнейших подтверждающих клинических исследований являются результаты исследований, выполненных в рамках факторного дизайна. Необходимо, чтобы указанные клинические исследования были разработаны в соответствии с заявленным показанием к применению, а в формулировке показания следует четко указать, применяется ли фиксированная комбинация в качестве: 1) терапии первой линии у пациентов, ранее не получавших ни один из активных компонентов, входящих в ее состав; 2) терапии второй или третьей линии у пациентов, ранее не отвечавших на терапию отдельными ее компонентами или 3) заместительной терапии у пациентов, надлежащим образом контролируемых с помощью компонентов, применяемых одновременно в той же дозе, что и в фиксированной комбинации, но в виде отдельных лекарственных препаратов.

8.9.2.1. Фиксированная комбинация в качестве гипотензивной терапии первой линии

В этой ситуации фиксированная комбинация назначается пациентам, ранее не получавшим ни один из активных компонентов, входящих в ее состав. Фиксированная комбинация может содержать субтерапевтические или терапевтические дозы активных компонентов, в зависимости от клинической необходимости соответствующей комбинации.

8.9.2.1.1. Субтерапевтические дозы

Хотя и нечасто, но возможна такая ситуация, когда фиксированная комбинация двух гипотензивных лекарственных препаратов содержит более низкие дозы, чем наименьшие дозы отдельных ее компонентов, разрешенные к применению для мо-

нотерапии артериальной гипертензии. В дополнение к подтверждению, по меньшей мере, сходной эффективности в сравнении с наименьшими разрешенными дозами для монотерапии, основной целью создания низкодозовых фиксированных комбинаций является снижение частоты нежелательных лекарственных реакций, в особенности дозозависимых (в том числе ожидаемого увеличения частоты реакций идиосинкразии, когда пациент одновременно сталкивается с двумя новыми для него гипотензивными лекарственными препаратами). Несмотря на то что пациенты с артериальной гипертензией легкой и средней степени, как правило, находятся на монотерапии, оптимальная доза которой подбирается индивидуально, у некоторых пациентов в качестве терапии первой линии может рассматриваться применение фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных лекарственных препаратов.

Для того чтобы фиксированная низкодозовая комбинация гипотензивных лекарственных препаратов была разрешена к применению в качестве терапии первой линии, требуется, как минимум, следующее:

1) *Подтверждение того, что каждое вещество действительно вносит вклад в эффект фиксированной комбинации:*

Необходимо (но не достаточно), чтобы результаты валидного клинического исследования фиксированной низкодозовой комбинации подтверждали ее статистически достоверное и клинически значимое более выраженное гипотензивное действие по сравнению с плацебо, при условии, что отличие эффекта фиксированной комбинации от действия каждого из ее компонентов (в таких же низких субтерапевтических дозах, что и в комбинированном препарате), назначаемого в отдельности, по меньшей мере, статистически достоверно. Кроме того, на фоне терапии фиксированной низкодозовой комбинацией скорость наступления эффекта должна настолько превышать таковую в группе плацебо, чтобы различие между ними было статистически достоверным и клинически значимым. Если эти цели достигаются посредством применения факторного дизайна, который включает в себя подгруппы пациентов, получающих дополнительные дозы и комбинацию доз, то заключение относительно изучаемой фиксированной низкодозовой комбинации все равно должно основываться на парных сравнениях, описанных выше.

2) *Доказательство того, что фиксированная комбинация обладает, по меньшей мере, сходной эффективностью по сравнению с наименьшими одобренными дозами каждого из компонентов, применяющихся в монотерапии:*

Необходимо (но не достаточно), чтобы влияние на артериальное давление фиксированной низкодозовой комбинации было более выраженным или по меньшей мере сходным (т.е. по крайней мере не меньше), чем гипотензивный эффект каждого из компонентов в наименьшей одобренной дозе. Таким образом, включение группы плацебо в такое исследование способствует подтверждению его внешней валидности и подтверждению соответствия указанным требованиям.

3) *Указание на уменьшение (дозозависимых) нежелательных реакций при применении фиксированной низкодозовой комбинации по сравнению с ее отдельными компонентами в наименьших одобренных дозах:*

Должна наблюдаться тенденция к большей безопасности фиксированной низкодозовой комбинации по сравнению с каждым из ее отдельных компонентов, назначаемым в минимально разрешенной дозе.

8.9.2.1.2. Терапевтические дозы

В этой ситуации фиксированная комбинация двух или более гипотензивных лекарственных препаратов содержит дозы, аналогичные дозам каждого из компонентов, одобренным для монотерапии у пациентов с артериальной гипертензией. Согласно текущим рекомендациям, основной целью начала гипотензивной терапии фиксированной комбинацией является достижение целевых показателей АД за бо-

лее короткий промежуток времени. Кроме того, назначение комбинированного лекарственного препарата может быть более удобным для пациента, и упрощает схему лечения. В ряде обширных исследований показано, что у многих пациентов с артериальной гипертензией достижение целевого АД посредством назначения одного единственного лекарственного препарата невозможно. Это особенно характерно для пациентов с высоким исходным АД ($> 160/100$ мм рт.ст. или на $20/10$ мм рт.ст. выше целевого значения), а также для пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому в последних руководствах по лечению артериальной гипертензии указывается, что в качестве начальной гипотензивной терапии таким пациентам можно сразу назначать два и более препарата. Кроме того, сочетание нескольких лекарственных препаратов может способствовать более значительному снижению АД при применении более низких доз каждого из них, и привести к уменьшению частоты нежелательных реакций. С другой стороны, слишком быстрое и (или) выраженное снижение АД может вызвать ортостатическую гипотензию, нарушение функции почек и ухудшение кровоснабжения головного мозга. И последнее, но не менее важное, безразборное применение фиксированных комбинаций в качестве лекарственных препаратов первой линии может привести к приему ненужных лекарств.

Выбор пациентов

Тщательный отбор пациентов является ключевым элементом организации исследования. Поэтому рекомендуется, чтобы заявитель обстоятельно доказал, что у пациентов, которым в качестве терапии первой линии планируется назначать фиксированную комбинацию, имеются низкие шансы достичь нужного гипотензивного эффекта в монотерапии или при назначении комбинации лекарственных препаратов в субтерапевтических дозах. В дальнейшем заявитель должен показать, что риск сердечно-сосудистых осложнений у включенных пациентов настолько высок, что оправдывает применение сразу двух или более гипотензивных лекарственных препаратов. На невозможность достижения предварительно поставленной цели влияют многие факторы, такие как: исходное АД, целевые показатели АД, сопутствующие заболевания, поражения органов-мишеней и более пожилой возраст. Таким образом, только пациенты со средней степени (как минимум) и тяжелой артериальной гипертензией и (или) с высоким сердечно-сосудистым риском представляются соответствующими включению в категорию пациентов, у которых велика вероятность недостаточного контроля АД на фоне монотерапии. Как указано в разделе 4 настоящих методических рекомендаций, заявитель также обязан принимать во внимание демографические характеристики (такие как: возраст и пол), а также наличие сопутствующих заболеваний. Для того чтобы должным образом оценить истинное значение фиксированных комбинаций в качестве гипотензивной терапии первой линии, настоятельно рекомендуется получать ключевые доказательства их эффективности в исследованиях, проведенных в группах пациентов, ранее не получавших никакого лечения, и отобранных в соответствии с рекомендациями, приведенными выше.

Подтверждение гипотензивного эффекта активных компонентов

Требования к поисковым терапевтическим исследованиям различаются в зависимости от того, какие активные компоненты применяются в исследуемой фиксированной комбинации. Возможны следующие ситуации:

1. Все активные компоненты хорошо известны и доказано, что одновременное применение двух компонентов является эффективным, безопасным и, соответственно, клинически оправданным.

Чтобы оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения изучаемой комбинации и используемых доз, необходимо обладать результатами релевантных исследований в виде оригинальных публикаций, или же основанные на

обзорах литературы. В этом случае, особенно если фиксированная комбинация уже разрешена к применению в качестве гипотензивного лекарственного препарата второй линии, бывает достаточно одного подтверждающего терапевтического исследования, подтверждающего преимущества комбинированного лекарственного препарата с точки зрения достижения более быстрого и, по меньшей мере, сопоставимого гипотензивного действия по сравнению с режимом подбора дозы.

Если все активные компоненты известны и ценность одновременного применения двух и более однокомпонентных лекарственных препаратов достаточно документирована (особенно если фиксированная комбинация уже разрешена в качестве лекарственного препарата второй линии), ее безопасность при длительном применении в значительной мере можно обосновать данными литературы. В то же время уже завершённые исследования должны обеспечить достаточно обширную выборку для оценки безопасности, в этой связи может оказаться необходимым продолжение исследования. Такая оценка безопасности может быть выполнена в ходе открытого продолжения и (или) в сравнительных исследованиях с другими фиксированными комбинациями гипотензивных лекарственных препаратов.

2. *Один из активных компонентов или все они недостаточно хорошо изучены(ы) и (или) эффективность и безопасность их одновременного применения не установлены.*

В этом случае, прежде чем перейти к подтверждающим терапевтическим исследованиям, дополнительно необходимо обосновать преимущество фиксированной комбинации в соответствии с общими требованиями, предъявляемыми к фиксированным комбинациям. В этой связи, как правило, проводится исследование с факторным дизайном, в котором осуществляется сравнение фиксированной комбинации и его отдельных компонентов.

Дизайн подтверждающего терапевтического исследования

Подтверждающие терапевтические исследования должны показать, что применение фиксированной комбинации в качестве начальной терапии безопасно и обеспечивает более оперативный контроль АД по сравнению со стратегией начальной монотерапии и последующего добавления других гипотензивных лекарственных препаратов. Исследование необходимо проводить в параллельных группах, целью которого является сравнение гипотензивных эффектов обычного режима начала лечения (назначение одного лекарственного препарата, подбор дозы, и лишь затем назначение второго и подбор его дозы) и фиксированной комбинации. Так как фиксированная комбинация (содержащая активные компоненты X и Y) обычно представлена по меньшей мере в двух возрастающих дозировках, на начальном этапе исследования эффект комбинации более низких доз необходимо сравнить с эффектом полной дозы компонентов X и (или) Y, достигнутым к концу этого этапа. Пациентам основной группы, которые не ответили на лечение на начальном этапе исследования, следует вдвое увеличить дозу фиксированной комбинации, а пациентам в группе сравнения — добавить второй лекарственный препарат (полная доза лекарственных препаратов X или Y, в зависимости от того, какой из них не был назначен на начальном этапе). Затем обе группы необходимо перевести во второй этап исследования, в конце которого следует сравнить эффект фиксированной комбинации и сочетания ее компонентов в полных дозах. Для достижения целевых доз к концу каждого этапа в обеих группах лечения может потребоваться подбор доз. Поэтому продолжительность каждого этапа должна быть достаточной для того, чтобы к моменту его завершения был получен достоверный эффект терапии. В конечном итоге, число этапов лечения зависит от количества возрастающих дозировок фиксированной комбинации. Ожидается, что при условии правильного подбора целевой популяции, количество пациентов контрольной группы, достигших целевого АД в монотерапии (т.е. на начальном этапе исследования), будет небольшим.

При таком подходе можно ожидать, что если оба варианта гипотензивной терапии были оттитрованы до максимальных целевых доз, то среднее снижение АД и частота достижения желаемого эффекта в обеих группах будут сходными. После того, как будет подтвержден не меньший (non-inferior) гипотензивный эффект фиксированной комбинации по сравнению с двухэтапной схемой лечения, ключевым параметром оценки эффективности становится «время до достижения целевого артериального давления». Такая конечная точка соответствует основной цели гипотензивной терапии: как можно быстрее снизить АД до необходимого уровня. Клиническое значение такого «выигрыша во времени» следует доказать в целевой популяции пациентов с артериальной гипертензией. Если имеются веские основания, то возможны и альтернативные подходы к организации исследования при условии, что достигнутый при применении фиксированных комбинаций результат лечения будет должным образом документирован в соответствии с рекомендациями, приведенными выше.

Применение любой фиксированной комбинации в качестве терапии первой линии не должно сопровождаться появлением новых проблем со стороны безопасности в сравнении с теми, которые ранее возникали при применении в монотерапии отдельных ее компонентов. В начале исследования (первые 1-2 недели) и после каждого увеличения дозы необходимо особенно тщательно регистрировать возможные дозозависимые нежелательные явления, включая артериальную гипотензию (эффект «первой дозы»), а также субъективные симптомы и объективные признаки поражения органов-мишеней (например, нарушение почечной функции). Следует обращать внимание на содержание электролитов в плазме крови. Особая осторожность необходима при лечении пациентов с повышенным риском ортостатической гипотензии (например, пациентов с сахарным диабетом, пациентов с нарушениями вегетативной нервной системы и пациентов пожилого возраста). У таких пациентов, которые могли бы успешно получать монотерапию, но в качестве лечения первой линии находятся на фиксированной комбинации, необходимо тщательно проанализировать безопасность применения последней.

8.9.2.2. Терапия второй или третьей линии

Фиксированная комбинация показана, когда применение одного или нескольких однокомпонентных лекарственных препаратов недостаточно. Ниже изложены допустимые стратегии проведения подтверждающих терапевтических исследований. Однако, по меньшей мере, одно или два ключевых клинических исследования необходимо провести в популяции пациентов, у которых АД не нормализовалось назначением одного или нескольких однокомпонентных лекарственных препаратов.

Применение в качестве дополнительной терапии (add-on therapy)

Дополнительное назначение фиксированной комбинации пациентам, не отвечающим на терапию одним или несколькими гипотензивным(и) лекарственным(и) препарат(ами). Как правило, показан подбор дозы. Необходимо подтвердить статистически достоверное и клинически значимое снижение АД при комбинированной терапии у пациентов, которые должным образом не отреагировали на стандартные терапевтические дозы одного или нескольких однокомпонентных лекарственных препаратов. Согласно текущим практическим руководствам по лечению артериальной гипертензии, не рекомендуется форсировать увеличение дозы одного лекарственного препарата перед тем, как перейти к назначению комбинации из двух, а в некоторых случаях — даже из трех лекарственных препаратов. Таким образом, до того, как к лечению будет добавлен второй или третий лекарственный препарат, титровать дозу первого сверх его стандартной поддерживающей дозы не обязательно. В любом случае, в протоколе исследования необходимо тщательно обосновать выбор более высокой (по сравнению со стандартной) скорости подбора дозы.

Более того, необходимо доказать, что возникающие дополнительные проблемы со стороны безопасности (частота/серьезность/тяжесть/исходы нежелательных явлений и (или) нежелательных реакций) не превышают дополнительную пользу изучаемой фиксированной комбинации.

У пациентов, не отвечающих на монотерапию, обычно бывает достаточным подтвердить клинически значимое и статистически достоверное превосходство комбинированной терапии в отношении систолического и диастолического АД, измеренного в положении сидя. Однако оптимально, если такое исследование также покажет статистически значимое увеличение скорости наступления эффекта (достижение АД < 140/90 мм рт.ст.) для фиксированной комбинации по сравнению с сочетанием ее активных компонентов.

Прежде чем добавить к лечению следующий лекарственный препарат, необходимо выдержать достаточно продолжительный временной интервал (сопоставимый с ожидаемым временем наступления эффекта каждого из активных компонентов комбинации), который позволит удостовериться в том, что стабильное АД уже достигнуто (т. е. полностью реализован гипотензивный эффект лекарственного(ых) препарата(ов), применяемого(ых) на данном этапе исследования). В особых случаях, в частности при изучении тройных комбинаций, может быть оправдан альтернативный дизайн исследования.

Сравнения в параллельных группах

Аргументом для доказательства эффективности фиксированной комбинации может служить параллельное сравнение фиксированной комбинации с отдельными ее компонентами, применяемыми в аналогичных терапевтических дозах, которое подтверждает статистически достоверное превосходство первой над вторыми с точки зрения эффективности и не выявляет новых проблем с безопасностью, способных перевесить дополнительные преимущества. Сравнение с другой фиксированной комбинацией также может обеспечить дополнительные данные для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения.

В некоторых случаях (например, если изучается фиксированная комбинация двух диуретиков, один из которых предположительно обладает калийсберегающим действием) при сопоставимой эффективности может стать обязательным подтверждение статистически достоверного и клинически значимого превосходства с точки зрения безопасности применения. В такой ситуации основной целью планируемых исследований должно быть изучение безопасности, и обоснование целесообразности их проведения необходимо соответствующим образом сформулировать.

8.9.2.3. Фиксированная комбинация в качестве заместительной терапии

В этом случае фиксированная комбинация из двух или более гипотензивных лекарственных препаратов предназначена для пациентов, у которых уже достигнут адекватный контроль АД посредством одновременного применения в виде отдельных однокомпонентных лекарственных препаратов тех же активных веществ в той же дозе, что и в составе фиксированной комбинации. Основной целью такой замены является уменьшение количества таблеток, которые пациенту необходимо принимать, что потенциально может повысить приверженность к терапии.

Требования

Требования к проводимым исследованиям могут различаться в зависимости от того, какие лекарственные препараты входят в состав фиксированной комбинации.

Возможны следующие дополнительные ситуации:

1. Все активные компоненты хорошо изучены, одновременное применение двух или более компонентов в предложенных дозах уже широко применяется в клиниче-

ской практике, комбинация признана эффективной, безопасной и, соответственно, клинически целесообразной.

Названная ситуация включает те случаи, когда фиксированная комбинация соответствует требованиям, необходимым для государственной регистрации в качестве лекарственного препарата первой линии или лекарственного препарата вспомогательной (add-on) терапии. Более того, такой подход применим для комбинаций лекарственных препаратов, каждый из которых получил широкое терапевтическое применение (например, применяется 5 лет и более) при условиях, что высока вероятность эффективности их одновременного применения, и фармакологическая обоснованность применения обоих в виде фиксированной комбинации должным образом подтверждена. Чтобы уменьшить количество необходимых клинических исследований, необходим углубленный анализ данных литературы при условии, что соответствующая информация тщательно и надежно документирована. В этом случае требуется представить результаты сравнения фармакокинетики, подтверждающие, что фармакокинетические характеристики обоих компонентов в составе фиксированной комбинации не изменяются при одновременном их применении. Ключевую роль играют исследования, подтверждающие биоэквивалентность между фиксированной комбинацией двух активных компонентов и их свободным сочетанием в виде самостоятельных лекарственных препаратов в аналогичных дозах.

2. *Один из активных компонентов или все активные компоненты недостаточно хорошо изучен(ы), эффективность и безопасность их одновременного применения не установлены.*

В этих случаях требуется представить первичные клинические данные, характеризующие эффективность и безопасность одновременного применения компонентов, включенных в состав фиксированной комбинации. В дополнение к исследованиям биоэквивалентности между изучаемыми компонентами в форме самостоятельных однокомпонентных лекарственных препаратов и в фиксированной комбинации, требуется дальнейшее изучение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения последней до принятия решения о возможности применения такой комбинации в качестве замены отдельных однокомпонентных лекарственных препаратов. Обычно это предполагает проведение клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность фиксированной комбинации, а также факторных исследований для анализа взаимосвязи доза-эффект. По результатам таких исследований необходимо подтвердить значимое дополнительное снижение АД при применении фиксированной комбинации, а также доказать самостоятельный вклад каждого из компонентов в эффект лекарственного препарата. Если опыт клинического применения по показанию в качестве замены не дает возможности четко определить, является ли изучаемая фиксированная комбинация дополнительным препаратом второй или третьей линии, необходимо провести исследование фиксированной комбинации в качестве дополнительной терапии у пациентов, неудовлетворительно отвечающих на лечение. Такое возможно в том случае, когда большинство пациентов уже не получают длительную комбинированную терапию отдельными компонентами, но в настоящее время будут получать лечение фиксированной комбинацией, содержащей по меньшей мере один недостаточно изученный активный компонент. Необходимы также долгосрочные исследования безопасности. Особое внимание следует уделить дозам компонентов, входящих в состав фиксированной комбинации.

Литература

1. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension (CPMP/EWP/238/95 Rev. 3) // European Medicines Agency [официальный сайт].

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/j2/WC500100191.pdf (дата обращения: 17.10.2012).

2. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Принят Гос. Думой 24 марта 2010 года с изменениями и дополнениями по состоянию на 6 декабря 2011 г.] // Российская газета — Федеральный выпуск № 5157 от 12 апреля 2010 г.

3. Dose-Response Information to Support Drug Registration (ICH E4)

4. Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9)

5. Составление протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы): Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвигия России, 2012. 36 с.

6. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs (ICH E1 A).

7. Pharmacokinetic Studies in man (3CC3A).

8. Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95).

9. Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses (CHMP/EWP/185990/06)

10. Non-clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (EMEA/CHMP/SWP/258498/2005)

Дополнение

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ

1. Показания к применению

При наличии достаточных данных в регистрационном досье раздел «Показания к применению» инструкции по применению для фиксированной комбинации в качестве второй линии необходимо представить в следующей редакции:

«Лечение эссенциальной артериальной гипертензии, < лекарственный препарат Z >, представляющий собой фиксированную комбинацию X мг/У мг, показан пациентам, артериальное давление которых не поддается монотерапии X или Y».

2. Способ применения и дозы

В разделе «Способ применения и дозы» необходимо указать следующие две рекомендации: «Допускается подбор дозы отдельными активными компонентами» и «По клиническим показаниям допускается прямой переход с монотерапии на фиксированную комбинацию».

3. Требования к клиническим исследованиям при применении в качестве второй линии терапии

Выше описаны два вида клинических исследований: исследования у пациентов, не ответивших на монотерапию, и исследования общей популяции пациентов с артериальной гипертензией (включая потенциальную целевую группу).

Сделан вывод, что для обоснования трех различных описанных ниже показаний к применению, предъявляются различные требования:

3.1. Для обоснования показания «Лечение эссенциальной артериальной гипертензии, < лекарственный препарат Z >, представляющий собой фиксированную комбинацию X мг/У мг, показан пациентам, артериальное давление которых не поддается монотерапии X», необходимо провести по меньшей мере одно исследование, в кото-

ром лекарственный препарат Z применяется в качестве дополнительной терапии к другой активной терапии у пациентов, не ответивших на лекарственный препарат X.

3.2. Для обоснования показания «Лечение эссенциальной артериальной гипертензии, < лекарственный препарат Z >, представляющий собой фиксированную комбинацию X мг/Y мг, показан пациентам, артериальное давление которых не поддается монотерапии Y», необходимо провести по меньшей мере одно исследование, в котором лекарственный препарат Z применяется в качестве дополнительной терапии к другой активной терапии у пациентов, не ответивших на лекарственный препарат Y.

3.3. Для обоснования показания «Лечение эссенциальной артериальной гипертензии, < лекарственный препарат Z >, представляющий собой фиксированную комбинацию X мг/Y мг, показан пациентам, артериальное давление которых не поддается монотерапии X или Y», необходимо провести по меньшей мере два отдельных исследования, в которых лекарственный препарат Z применяется в качестве дополнительной терапии у пациентов, не ответивших на лекарственный препарат X, и у пациентов, не ответивших на лекарственный препарат Y.

В некоторых случаях, когда выполнено единственное исследование фиксированной комбинации у пациентов, не ответивших на терапию только одним из ее компонентов, основанием для расширения показаний на обе категории пациентов могут служить результаты хорошо спланированных сравнительных исследований в параллельных группах, в которых оценивается эффективность свободной (нефиксированной) комбинации компонентов, входящих в состав рассматриваемой фиксированной комбинации.

ГЛАВА 9

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*СОСТАВИТЕЛИ: к. м. н. Е.В. Гаеришина; д. м. н. Д.В. Горячев;
к. м. и. А.В. Добровольский; академик РАМН В.Г. Кукес; к. м. н. Т.Г. Кутузова;
профессор С.В. Недогада; Л.И. Павлова; академик РАМН В.И. Петров;
профессор А.Б. Прокофьев; профессор А.К. Стародубцев;
к. м. н. М.Ю. Фролов; А. Шнайдер*

Настоящие методические рекомендации являются собой практическое руководство по изучению лекарственных препаратов, применяемых в терапии сердечной недостаточности (ХСН). Методические рекомендации основаны на положениях Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями. Их следует рассматривать в сочетании с другими документами, регламентирующими проведение клинических исследований лекарственных препаратов.

9.1. ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, обусловленный различными заболеваниями сердца и проявляющийся симптомами и признаками, возникающими при физической нагрузке и — на далеко зашедшей стадии заболевания — в покое. Для диагностики СН необходимо также объективное наличие сердечной дисфункции.

В настоящих методических рекомендациях не рассматривается СН с повышенным сердечным выбросом, поскольку в этой ситуации поражение сердца не является первичным, а сократительная функция сердца в покое не снижена. Документ также не охватывает проблему бессимптомной дисфункции левого желудочка.

Сердечная недостаточность представляет собой гетерогенный клинический синдром, обусловленный различными причинами. Нарушение сократительной функции сердца может быть обусловлено как первичным поражением миокарда, так и (хронической) перегрузкой объемом и (или) давлением. Сердечная недостаточность может быть острой или хронической, и в большинстве случаев прогрессивно ухудшается. Скорость ее прогрессирования СН зависит как от особенностей основного заболевания, так и от активности так называемых «компенсаторных» процессов, в числе которых наиболее важными являются нейроэндокринные механизмы, изменения функции почек и морфологические изменения миокарда. Хотя некоторые из этих процессов (например, повышенная секреция натрийуретического пептида) в краткосрочной перспективе являются благоприятными, большинство долгосрочных компенсаторных механизмов (например, повышенная активность системы «ренин-ангиотензин-альдостерон») пагубны для здоровья. При СН наблюдается периферическая и легочная вазоконстрикция, которая создает «порочный круг», усугубляя дисфункцию сердечно-сосудистой системы.

Прогноз при СН остается неблагоприятным. Острая сердечная недостаточность может привести к смерти в течение нескольких минут. Для пациентов с ХСН IV

функционального класса (ФК) по классификации NYHA (наличие симптомов в покое) годовичная смертность составляет не менее 50 %. Пяти летняя выживаемость пациентов с впервые установленным диагнозом СН также не превышает 50 %. Для таких пациентов весьма характерна внезапная сердечная смерть, на ее долю приходится 30-60 % от общего числа летальных исходов в зависимости от изучаемой популяции.

9.2. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Терапия СИ, как правило, преследует одновременно несколько различных целей, в т. ч. облегчение симптомов, уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и снижение смертности. Соответственно, при планировании исследования необходимо уделять внимание каждой из этих проблем даже в том случае, если их изучение открыто не заявляется. В процессе клинической разработки лекарственного препарата необходимо четко определить пользу и риск его применения, чтобы вынести обоснованное решение относительно его государственной регистрации.

9.2.1. Острая сердечная недостаточность

ОСН — это тяжелое состояние, требующее неотложной медицинской помощи. Обычно она связана с острым нарушением сократительной функции левого желудочка. ОСН может осложнять течение ХСН, или же развиваться как первичное патологическое состояние (например, при инфаркте миокарда, кардиохирургических вмешательствах или остром миокардите).

Основные цели лечения:

облегчение субъективных симптомов;
максимально быстрое улучшение гемодинамики;
устранение иных последствий ОСН (включая необходимость в положительной ипотропной терапии и применении периферических вазодилататоров);
внутрибольничная выживаемость.

В зависимости от заявленных показаний, долгосрочная выживаемость также может являться важной конечной точкой у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Кроме того, ценной клинической конечной точкой является длительность госпитализации.

Наряду с положительным влиянием на клиническое состояние и гемодинамику, валидной конечной точкой является внутрибольничная смертность, которая точно отражает отношение пользы к риску применения нового лекарственного препарата для лечения ОСН. Для того чтобы подтвердить его благоприятное влияние на выживаемость, необходимо получить данные о смертности в течение первых четырех недель после выписки из стационара.

9.2.2. Хроническая сердечная недостаточность

Необходимо четко определить патофизиологическую природу хронической сердечной недостаточности с точки зрения ее этиологии (ишемическая или психическая и систолическая или диастолическая). Какими бы ни были клинические проявления, этиология (например, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, кардиомиопатия) или причины декомпенсации ХСН (инфекционные заболевания, аритмии, эмболия легочной артерии), лечение всех этих факторов способно улучшить состояние пациента. Наиболее важной целью лечения ХСН является облегчение симптомов заболевания, а также снижение заболеваемости и смертности.

В целях государственной регистрации лекарственных препаратов для лечения ХСН конечные точки эффективности должны быть клинически значимыми, их делят на две категории:

Первичные конечные точки: клинические симптомы, сердечно-сосудистая заболеваемость и общая смертность.

Вторичные конечные точки: качество жизни, переносимость физических нагрузок, физикальные признаки, гемодинамические изменения (например, фракция выброса), функция почек, нейрогормональные показатели.

В зависимости от изученной популяции, дизайна клинических исследований и показавших благоприятные изменения конечных точек эффективности, лекарственный препарат может получить государственную регистрацию по отдельным узким показаниям внутри сердечной недостаточности, в зависимости от ее этиологии, степени тяжести и природе ожидаемого терапевтического действия. Кроме того, при необходимости могут быть введены ограничения на клиническое применение лекарственного препарата (например, посредством указания клинически идентифицируемых групп пациентов или же путем отнесения его к вспомогательной или второй линии терапии).

Независимо от выбранных конечных точек, необходимо подтвердить, что исследуемый лекарственный препарат не оказывает нежелательное влияние на заболеваемость и выживаемость.

9.2.2.1. Первичные конечные точки

9.2.2.1.1. Клинические симптомы

Долгосрочное облегчение клинических симптомов, связанных с ХСН, имеет большое значение для оценки эффективности. Однако даже исследования, основной целью которых является оценка симптоматического улучшения на фойе проводимой терапии, должны подтвердить, по меньшей мере, положительную тенденцию к снижению заболеваемости, связанной с симптомами ХСН, а также отсутствие нежелательного влияния на смертность.

9.2.2.1.2. Сердечно-сосудистая заболеваемость

СН ассоциируется с высокой заболеваемостью, которая обусловлена прогрессированием лежащего в ее основе патологического процесса, часто требует врачебных вмешательств, изменений базисной (background) кардиотропной терапии, обращения в отделение экстренной медицинской помощью и госпитализации в профильные отделения. Поэтому дополнительной целью лечения стало благоприятное воздействие на естественное течение заболевания. В связи с чем в данных об общей заболеваемости необходимо уделить особое внимание на заболеваемость, обусловленную СН, равно как и на сердечно-сосудистую заболеваемость.

9.2.2.1.3. Смертность

Эти данные представляет собой наибольший интерес, так как установлено, что применение некоторых групп лекарственных препаратов (в частности, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и (3-адреноблокаторов) у пациентов с манифестной сердечной недостаточностью (II—IV ФК по NYHA) приводит к значимому уменьшению симптомов заболевания и смертности. С другой стороны, известно, что некоторые иные группы лекарственных препаратов в долгосрочной перспективе увеличивают смертность, несмотря на краткосрочное облегчение симптомов и (или) увеличение переносимости физических нагрузок (например, лекарственные препараты, повышающие внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы и адреномиметики). В связи с этим перед государственной регистрацией (независимо от заявленных показаний к применению) многие лекарственные препараты потребуют проведения клинического исследования для оценки выживаемости в качестве одной из первичных целей.

Если исследуемый лекарственный препарат принадлежит к новому классу, или же если другие представители этого класса ранее показали неблагоприятное влияние на течение СН, необходимо провести отдельное проспективное рандомизированное контролируемое исследование выживаемости.

Необходимо приложить максимум усилий, чтобы установить причину смертельного исхода в тех случаях, когда она не является очевидной. Несмотря на то что основным предметом изучения в исследованиях выживаемости при СН должна быть общая смертность, необходимо также уделять пристальное внимание выяснению ее причин. Необходимо различать мгновенную (т.е. неожиданную) смерть, смерть в связи с острым утяжелением клинических симптомов (например, вследствие инфаркта миокарда) и смерть, обусловленную постепенным прогрессированием СН. Необходимо также отдельно регистрировать смертельные исходы, обусловленные другими интеркуррентными осложнениями (например, инсультом или эмболией легочной артерии).

9.2.2.1.4. Композитные (комбинированные) конечные точки

В исследованиях допускается также использовать комбинированные конечные точки, определенные до начала исследования (a priori) и должным образом обоснованные. Такая конечная точка может включать в себя отдельные сердечно-сосудистые заболевания и общую смертность. С другой стороны, целесообразно сочетание показателей объективных и субъективных проявлений заболевания с заболеваемостью и смертностью. Какие бы компоненты ни были включены в комбинированную конечную точку, их выбор должен быть клинически оправданным.

9.2.2.2. Вторичные конечные точки

9.2.2.2.1. Качество жизни

В процессе исследования необходимо оценивать несколько компонентов качества жизни (см. раздел 9.3.4).

9.2.2.2.2. Переносимость физической нагрузки

Несмотря на то что нагрузочные тесты менее субъективны, чем улучшение клинической симптоматики, они не могут служить адекватным суррогатом для оценки субъективных симптомов.

Чаще всего выполняется измерение максимальной длительности нагрузки при помощи велоэргометрии или тредмил-теста. Ранее указывалось, что результаты этих проб имеют определенное прогностическое значение, однако проведение самих тестов не всегда возможно. Так, нагрузочные пробы трудновыполнимы у пациентов с одышкой в покое, а на их результат влияет мотивация пациента и степень его тренированности. Разумной альтернативой представляется тест 6-минутной ходьбы, который с успехом применялся во многих клинических исследованиях. Представляется, что под влиянием лекарственного препарата результаты этого субмаксимального теста оценки функциональной способности лучше коррелируют с динамикой повседневных клинических симптомов, чем результаты максимальных нагрузочных проб.

В связи с этим в рамках настоящих методических рекомендаций предложить специфические указания по методологии не представляется возможным. Однако у некоторых групп пациентов целесообразно сочетание обоих методов или проведение различных нагрузочных тестов в разных исследованиях.

9.2.2.2.3. Показатели гемодинамики

Некоторые гемодинамические параметры, такие как фракция выброса, сердечный индекс и систолическое артериальное давление (низкое давление ассоцииру-

ется с худшим прогнозом) являются достоверными прогностическими факторами. Напротив, корреляция между другими показателями гемодинамики и выживаемостью или является слабой, или недостаточно изучена. Кроме того, эти параметры не коррелируют с качеством жизни. Соответственно, одних только гемодинамических показателей недостаточно для того, чтобы подтвердить пользу, а их ценность в качестве суррогатных конечных точек эффективности крайне сомнительна. Гемодинамические исследования представляют ценность в определении механизма действия лекарственного препарата. Они позволяют оценить взаимосвязь доза-эффект и способны выявить изменение состояния пациента в рамках исследования по сравнению с исходным по сравнению с абсолютными измерениями, воспроизводимыми от пациента к пациенту.

9.2.2.2.4. *Нейроэндокринный статус*

Современные представления о патофизиологии СН указывают на активное участие в ее патогенезе других органов, в особенности вегетативной нервной системы и разнообразных пептидных гормонов. Поэтому в исследование допускается включать данные об изменениях нейроэндокринных показателей, однако их следует рассценивать только как вспомогательные.

9.2.2.2.5. *Данные физического обследования и функция почек*

Изменения физикальных симптомов и функции почек не обнаруживают четкой корреляции с динамикой симптомов СН (этот вопрос подробно обсуждается в разделе 3.7.), и поэтому их необходимо рассматривать лишь в качестве вспомогательных.

9.3. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Существует много различных методов, применяемых при изучении эффективности и безопасности новых терапевтических подходов у пациентов с СН. Многие конечные точки эффективности подвержены влиянию эффектов плацебо. Динамика показателей эффективности может также быть связана с изменением сопутствующей терапии. Необходимо всесторонне осмыслить и критически проанализировать влияние последней на конечные точки эффективности. Для оценки эффективности могут быть задействованы следующие методы.

9.3.1. **Клинические симптомы**

Любое исследование, направленное на подтверждение улучшения клинической симптоматики, должно сосредотачиваться на симптомах, специфичных для ХСН. Необходимо не только достоверно доказать влияние на эти симптомы, но и показать клиническую значимость величины улучшения, а также достижимость на практике в течение длительного периода времени (по меньшей мере, на протяжении 6 месяцев). У некоторых групп пациентов рекомендуется использовать набор шкал, а также разные шкалы в разных исследованиях.

Для оценки субъективных клинических симптомов было предложено несколько систем. С целью определения эффекта лечения допускается использовать различные балльные шкалы оценки симптомов, а также общие или специфические градации тяжести заболевания. Наиболее широко применяется функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Недавно была создана другая классификация, т. н. шкала специфической активности (Specific Activity Scale). В настоящее время невозможно выбрать какую-то одну специфическую шкалу для оценки симптомов. Однако какая бы шкала не была выбрана, спонсоры должны удостовериться, что смогут получить четкое подтверждение требуемого симптоматического улучшения.

Однако, даже если исследования проводятся с целью показать уменьшение симптоматики, необходимо подтвердить отсутствие нежелательного влияния на заболеваемость и смертность. Для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения нового лекарственного препарата необходимо представить точечные оценки и 95-процентные доверительные интервалы, характеризующие его влияние на заболеваемость и смертность.

9.3.2. Заболеваемость

Поскольку ХСН является прогрессирующим заболеванием, конечными точками эффективности могут служить субъективные и объективные признаки усугубления течения сердечной недостаточности до такой степени, при которой требуются терапевтические вмешательства. Такими конечными точками могут служить изменение поддерживающей (background) терапии, обращение за неотложной медицинской помощью или госпитализация. Снижение частоты повторных госпитализаций, обусловленных заболеванием, также может быть ценной конечной точкой в том случае, если исследуемый лекарственный препарат не увеличивает смертность.

Многие сердечно-сосудистые осложнения (например, инфаркт миокарда или инсульт) у пациентов с ХСН могут потребовать терапевтических вмешательств, и наиболее частые из них (например, прогрессирование левожелудочковой недостаточности) сами по себе служат важными конечными точками и в действительности являются наиболее важными показателями заболеваемости. В связи с этим необходимо всегда подробно описывать причины изменения поддерживающей терапии, обращения за экстренной медицинской помощью или госпитализации (продолжительностью не менее 24 часов). Для надлежащей валидации критических событий необходимо заранее определить и описать в протоколе критерии их оценки, также рекомендуется провести их ослепленную оценку независимым комитетом. Каждый анализ заболеваемости должен сопровождаться анализом смертности.

Допускается использовать комбинированную конечную точку оценки влияния на заболеваемость и смертность, особенно если она связана со временем от момента рандомизации. Необходимо также проанализировать отдельные компоненты, чтобы убедиться, что влияние одного компонента комбинации не нивелируется другим. При проведении многоцентровых исследований необходимо тщательно и всесторонне проанализировать возможность влияния на пользу терапии больших различий между центрами по степени необходимости коррекции терапии или госпитализации.

9.3.3. Выживаемость

Поскольку суррогатные конечные точки выживаемости отсутствуют, эффект любого терапевтического вмешательства в отношении смертности можно однозначно оценить только в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием большого числа пациентов, в котором рандомизация в группы исследуемого лекарственного препарата или контроля осуществляется после подбора стандартной терапии. Исследования выживаемости, предполагающие назначение активной терапии сравнения, допустимы, однако их результаты трудно поддаются интерпретации, а сами исследования требуют больших затрат. Анализ всех такого рода исследований необходимо осуществлять по принципу «по намерению лечить» (intent-to-treat), поэтому проводить наблюдение за всеми включенными пациентами необходимо в течение всего запланированного периода исследования. При анализе также необходимо учитывать данные, полученные в ходе вводного периода, а также периода подбора дозы. Следует приложить максимум усилий, чтобы зарегистрировать все случаи смерти, наступившие после прекращения этапа двойного ослепления.

9.3.3.1. Данные о смертности

Даже если выживаемость не является конечной точкой, необходимо представить сведения обо летальных исходах, наступивших в ходе исследования. Необходимо указать причину летального исхода, проводя разграничение между внезапной, являвшейся неожиданной (которая практически всегда обусловлена аритмиями), смертью вследствие внезапного усугубления клинических проявлений (например, обусловленной инфарктом миокарда), и смертью, обусловленной прогрессированием СН. Необходимо приложить все усилия для того, чтобы отличить летальные исходы вследствие иных интеркуррентных сосудистых осложнений (например, вследствие инсульта или эмболией легочной артерии) от случаев смерти, обусловленных заболеванием сердца.

9.3.3.2. Конечные точки смертности

Если заявлено снижение смертности, то для подтверждения этого необходимо провести долгосрочные контролируемые исследования. Сбор данных необходимо направить на последующее проведение анализа клинических причин, позволивших снизить смертность (например, аритмии, инсульт, эмболия легочной артерии).

9.3.4. Качество жизни

Терапевтические вмешательства могут влиять почти на все составляющие качества жизни пациентов с СН. Поэтому в клинических исследованиях рекомендуется осуществлять разностороннюю его оценку при помощи нескольких шкал.

Для изучения качества жизни ранее применялись разнообразные опросники, и их число продолжает увеличиваться. Если использованные шкалы не были должным образом валидированы, полученные на их основании данные об эффективности следует рассматривать лишь в качестве вспомогательных.

Особенно важно показать, что шкала является: а) линейной на протяжении всего диапазона измерений, б) чувствительной к ожидаемым изменениям, в) валидной и позволяющей корректировать полученный результат в зависимости от исходных значений, г) имеется какая-либо корреляция между шкалой и объективными исходами, д) пациент и исследователь поддаются ослеплению и е) необходимо ли предварительное обучение пациента и исследователя.

Допускается также использовать рейтинговые опросники для оценки качества, которые необходимо предварительно валидировать с учетом планируемого исследования. Одной из многих шкал, используемых в клинических исследованиях пациентов с СН, является Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire). Переводы опросников на другие языки перед применением в клинических исследованиях необходимо тщательно валидировать.

9.3.5. Нагрузочные пробы

При проведении нагрузочных проб следует руководствоваться соответствующими максимальными или — что более предпочтительно — субмаксимальными протоколами. Эти протоколы должны учитывать ограниченные физические возможности пациентов с СН, т.е. начинаться с низкого уровня физической нагрузки с постепенным (а не резким) ее повышением.

В протоколе необходимо заранее указать симптомы, являющиеся критериями прекращения нагрузочной пробы. Прочие симптомы, возникающие во время пробы, также важны для анализа ее результатов. Однако последние в большой мере зависят от мотивации как пациента, так и специалиста, проводящего нагрузочную пробу. Поэтому важно, чтобы пациент еще до включения в исследование был ознакомлен с

методикой проведения нагрузочной пробы, а вариабельность результатов повторных нагрузочных тестов необходимо свести к минимуму.

Необходимо подробно и всесторонне описать методологию. Значение переносимости физической нагрузки ограничено вследствие ее плохой корреляции с более важными конечными точками клинических симптомов: заболеваемости и смертности. Решение о прекращении нагрузочной пробы всегда является субъективным и обусловлено рядом причин. Этот параметр, который обоснованно считается объективным и поддающимся количественной оценке, используется для оценки исходной тяжести СН. Однако его пригодность для оценки эффективности лечения представляется сомнительной.

Проба с оценкой пройденного расстояния при ходьбе на протяжении 6 минут в некоторых случаях позволяет получить дополнительную информацию о динамике переносимости физической нагрузки пациентов во время лекарственной терапии.

Максимальный нагрузочный тест также может предоставить некоторую дополнительную информацию о состоянии пациента. В исследованиях II фазы у небольшого, но достаточного числа пациентов ценность тредмил-теста или велоэргометрии может быть увеличена посредством одновременной регистрации респираторных показателей газообмена.

9.3.6. Гемодинамические изменения

Дисфункция левого желудочка является отличительным признаком СН с низким сердечным выбросом. Существует целый ряд методик, позволяющих инвазивно и неинвазивно оценить сократительную функцию сердца.

Необходимо принимать во внимание искажающие факторы, например, повышенное легочное и (или) периферическое сосудистое сопротивление, особенно в ходе первого инвазивного вмешательства.

Рассчитанные при помощи инвазивных и неинвазивных методик различные параметры сократительной функции левого желудочка слабо коррелируют между собой, многие из них вовсе не коррелируют с клиническими симптомами и переносимостью физической нагрузки. Несмотря на то что гемодинамические показатели важны для определения взаимосвязи доза-эффект, их значение для оценки эффективности исследуемого лекарственного препарата при длительном применении у пациентов с СН весьма ограничено. Соответственно, гемодинамические показатели, такие как размеры желудочков, фракция выброса, а также индексы систолической и диастолической функции (например, конечное диастолическое давление левого желудочка) следует рассматривать исключительно как вспомогательные.

9.3.6.1. Острая сердечная недостаточность

При изучении острой сердечной недостаточности рекомендуется проведение инвазивных исследований (например, для определения сердечного выброса, сердечного индекса, индекса сократимости, clp/dt , давлений наполнения). Несмотря на то что в ранних пилотных исследованиях такие инвазивные параметры могут быть полезными для определения оптимальных доз, целесообразность их применения с этой же целью в ключевых исследованиях при ХСН в настоящее время представляется сомнительной.

9.3.6.2. Хроническая сердечная недостаточность

Указанные современные методы, использованные для изучения механизма действия, эффективности и безопасности необходимо предварительно валидировать и обосновать.

Установлено, что такие неинвазивные методики, как эхокардиография, доплерография и радиоизотопная вентрикулография являются объективными и обеспечива-

ют количественную оценку исследуемых параметров. Их особенно часто применяют в исследованиях систолической дисфункции желудочков, однако некоторые из них подвержены высокой вариации между различными исполнителями (interoperator variability). Для оценки систолической дисфункции левого желудочка и ее ответа на терапию целесообразно измерять фракцию выброса методом радиоизотопной вентрикулографии и (или) эхокардиографии. Они также позволяют выделить подгруппы пациентов (например, с систолической и диастолической дисфункцией). Учитывая различия между исследовательскими центрами в определении нормальных показателей, исследователи в каждом из них должны указывать границы нормы, принятые местно, а также критерии, использованные при наборе пациентов и оценке эффективности.

9.3.7. Данные объективного обследования и функция почек

Не существует тесной корреляции между объективными признаками и изменениями симптомов. Изменения признаков задержки жидкости можно оценить с помощью физикального обследования, взвешивания, учета баланса жидкости, а также обнаружения застоя в легких по данным рентгенографии органов грудной клетки. Эти данные не отражают изменения клинических симптомов, особенно после активной диуретической терапии (поскольку существует определенная задержка между диурезом и динамикой инструментальных показателей). Оценка задержки жидкости посредством физикального и рентгенологического обследования остается весьма субъективной и, соответственно, плохо поддается количественной оценке. Исследования функции почек и определение содержания электролитов в плазме могут дать более полезную информацию о задержке жидкости и тканевой перфузии.

9.3.8. Нейроэндокринный статус

Ввиду высокой значимости нейроэндокринной системы для пациентов с СН и ее модуляции терапевтическими вмешательствами при изучении нового лекарственного препарата настоятельно рекомендуется изучать его влияние на нейрогуморальные компенсаторные механизмы. Особенный интерес представляет его влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, предсердный натрийуретический пептид, содержание эндотелина и активность симпатической нервной системы. Тем не менее, полученные данные следует рассматривать в качестве вспомогательных.

9.4. ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

Необходимо четко описать критерии диагностики СН у набираемых в клинические исследования пациентов. Необходимо четко описать критерии отбора и стратификации пациентов, ссылаясь на нормальные границы каждого из них в каждом из исследовательских центров.

Необходимо представить журнал пациентов, подвергшихся скринингу, но не рандомизированных в исследование. Включенные в клинические исследования пациенты должны быть репрезентативными относительно целевой популяции по своим демографическим характеристикам и сопутствующим заболеваниям.

9.4.1. Острая сердечная недостаточность

Пациентов, госпитализированных с острой левожелудочковой недостаточностью, следует дифференцировать в зависимости от основного заболевания, тяжести и проводимой терапии.

9.4.2. Хроническая сердечная недостаточность

В настоящих методических рекомендациях не рассматривается изучение лекарственных препаратов, предназначенных для лечения пациентов с бессимптомной

дисфункцией левого желудочка. У включаемых в исследования пациентов (как амбулаторных, так и находящихся на стационарном лечении) должны возникать одышка и (или) отмечаться утомляемость в покое или при физической нагрузке. Кроме того, у них должны иметь место признаки систолической и (или) диастолической дисфункции левого желудочка. В исследования необходимо включать пациентов с СН всех степеней тяжести.

Исследуемые группы необходимо сбалансировать по демографическим характеристикам, этиологии ХСН, типу дисфункции левого желудочка (систолическая или диастолическая), тяжести заболевания и давности появления симптомов. Необходимо точно установить этиологию заболевания и описать соотношение между пациентами с ишемической и неишемической кардиомиопатией. В зависимости от исходной тяжести ХСН эффективность терапии может различаться, поэтому в исследование необходимо включать пациентов с как можно большими степенями тяжести заболевания. С другой стороны, аналогичные сведения можно получить в серии исследований, каждое из которых ограничивается пациентами с определенной тяжестью заболевания. Например, одно исследование — у пациентов с ХСН легкой степени, другое — у пациентов с тяжелой СН. Только такой подход позволяет наиболее правильно сформулировать показания к применению и противопоказания. Стабильность состояния пациентов, включенных в клинические исследования, заслуживает особого внимания.

9.4.2.1. Пациенты

Естественное течение ХСН представляет собой чередование ремиссий и обострений, выливающееся со временем в необратимое прогрессирование. Скорость прогрессирования у разных пациентов неодинакова. Принимая во внимание тяжесть заболевания и фармакологические свойства исследуемого лекарственного препарата, необходимо в индивидуальном для каждого пациента порядке определить необходимость периода предрандомизационной стабилизации.

В зависимости от заявленного показания и свойств исследуемого лекарственного препарата может потребоваться исключить пациентов, перенесших острый приступ или находившихся на госпитализации в течение предшествующих 6 недель (в течение предшествующих трех месяцев при остром инфаркте миокарда), вследствие возможной нестабильности их функции сердца. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью допускается более короткий период между скринингом и рандомизацией (например, 2 недели). Рекомендуется не включать в исследования пациентов с недавно возникшим заболеванием (например, при длительности менее трех месяцев или при подозрении на подострый инфаркт).

9.4.2.2. Поддерживающая (background) терапия

Если исследуемый лекарственный препарат добавляется к проводимому лечению, желательно исключить любые изменения и (или) коррекцию терапии в течение двух недель до исследования. Однако у пациентов с тяжелой ХСН это не всегда выполнимо.

9.5. СТРАТЕГИЯ-ДИЗАЙН

В протоколе исследования необходимо предварительно описать все конечные точки клинического исследования и все статистические процедуры, применяемые для анализа этих точек. Меры эффективности и аналитические подходы, разработанные в ходе анализа в целом неприемлемы. Основные конечные точки эффективности, являющиеся основанием для государственной регистрации, должны быть клинически значимыми и напрямую отражать клинические преимущества лекарственного пре-

иарата. Клинические исследования не должны сосредотачиваться на суррогатных и вспомогательных конечных точках.

Изменения разных конечных точек эффективности под влиянием терапии СН не обнаруживают надежной корреляции между собой. Это существенным образом отражается на дизайне клинических исследований в целом. Одна конечная точка не всегда может служить надежным суррогатом для других. Для подтверждения терапевтического эффекта исследуемого лекарственного препарата в отношении основных конечных точек терапии ХСН, каждую из них необходимо изучать как независимую переменную. В связи с этим при выборе первичной конечной точки эффективности исследуемого лекарственного препарата может потребоваться несколько первичных конечных точек. Если каждая из точек должна достигнуть статистической значимости, то последняя не требует коррекции на множественность. Также допускается использовать комбинированные конечные точки, если они были заранее описаны и обоснованы.

Допускается также использовать вторичные конечные точки, однако их интерпретация будет затруднительна, если исследование не достигает поставленных первичных целей. Вторичные и вспомогательные конечные точки сами по себе не могут служить достаточным основанием для принятия решения о государственной регистрации новых лекарственных препаратов.

9.5.1. Исследования фармакологических свойств у человека

Исследования, в которых предназначенный для лечения СН лекарственный препарат впервые назначается человеку, существенно не отличаются от аналогичных исследований, направленных на изучение других кардиотропных лекарственных препаратов.

9.5.1.1. Фармакодинамика

В зависимости от предполагаемого механизма действия лекарственного препарата, фармакодинамические исследования включают в себя данные о гемодинамических параметрах, влияние на автоматизм и внутрисердечную проводимость, нейрогуморальные показатели, функцию почек и легких, а также переносимость. Необходимо изучить действие препарата у пациентов с различной степенью тяжести СН (от легкой до тяжелой).

Необходимо как можно более подробно описать фармакодинамическую активность соединения по его способности влиять на сократимость миокарда, тонус артерий и вен, а также на систолическую и диастолическую функцию сердца. Если предполагается наличие антиаритмического эффекта или он вносит вклад в благоприятное влияние исследуемого лекарственного препарата, необходимо всесторонне изучить наличие аритмогенного потенциала.

9.5.1.2. Фармакокинетика

Все требуемые параметры фармакокинетики подробно рассмотрены в методических рекомендациях по фармакокинетическим исследованиям у человека. Важно помнить о том, что всасывание, распределение, метаболизм и экскреция исследуемого лекарственного препарата, равно как и его доставка к различным тканям в процессе лечения ХСН могут существенно нарушаться. Помимо исследований у здоровых добровольцев, исследования необходимо провести у пожилых, у пациентов с различной тяжестью ХСН, а также у пациентов с нарушениями функции почек и (или) печени разной степени тяжести.

Если основные метаболиты лекарственного препарата вносят существенный вклад в его терапевтическое или токсическое действие, необходимо изучить и рассчитать их фармакологическую активность.

9.5.1.3. Лекарственные взаимодействия

В последние годы достигнут значительный прогресс в рациональном изучении лекарственных взаимодействий. Помимо исследования фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с лекарственными препаратами, часто назначаемыми в целевой популяции, необходимо также изучить взаимодействия с другими субстратами тех же изоферментов. Общеизвестно, что знание изоферментов, вовлеченных в метаболизм нового лекарственного препарата, позволяет прогнозировать его лекарственные взаимодействия. Наиболее вероятными являются взаимодействия с субстратами и (или) ингибиторами того же изофермента. Стало очевидным, что предсказанные на основании кинетики ферментов лекарственные взаимодействия в дальнейшем подтверждаются *in vivo*. Необходимо также провести исследования, позволяющие исключить любые взаимодействия между лекарственными препаратами для лечения ХСН, обладающими разными механизмами действия или относящимися к разным химическим группам.

9.5.2. Поискные терапевтические исследования

Цель — выявить пациентов, которым исследуемый лекарственный препарат принесет пользу, а также определить его терапевтический диапазон (включая взаимосвязь доза-концентрация-эффект). До начала масштабных клинических исследований заболеваемости/смертности целесообразно определить оптимальные/достаточные дозы исследуемого лекарственного препарата при помощи достаточно мощных хорошо спланированных исследований взаимосвязи доза-эффект, используя клинически значимые конечные точки.

Для планирования клинических исследований у пациентов с ХСН определенную ценность могут представлять результаты, полученные в исследованиях острой сердечной недостаточности, однако следует подчеркнуть, что последние не могут рассматриваться в качестве пилотных для ХСН.

Несмотря на то что можно сразу провести небольшие контролируемые пилотные исследования, на ранних стадиях разработки допустимыми и открытые неконтролируемые исследования. После получения достаточных введений необходимо провести контролируемые исследования. В исследованиях по подбору дозы у пациентов с ХСН необходимо тщательно оценить нижнюю границу диапазона эффективных доз. Для оценки новых лекарственных препаратов подходящим считается параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фиксированных доз. Необходимо изучить по меньшей мере три дозы (низкую, среднюю и высокую) с длительностью терапии не менее 12 недель. Определить конечные точки для исследований по подбору дозы достаточно сложно, однако в них необходимо оценивать динамику клинических симптомов, а также валидированных неинвазивных показателей гемодинамики. Режим дозирования в ключевых исследованиях должен быть обоснован фармакокинетическими и фармакодинамическими данными в целевой популяции. Если в ходе таких начальных исследований не удалось определить оптимальный режим дозирования, в основных терапевтических исследованиях может потребоваться изучение нескольких доз.

Основываясь на данных о взаимосвязи доза-концентрация и доза-эффект, необходимо четко определить режимы дозирования у пациентов с разной степенью тяжести хронической сердечной недостаточности, а также почечной и (или) печеночной дисфункции.

9.5.3. Подтверждающие терапевтические исследования

9.5.3.1. Острая сердечная недостаточность

Эти исследования должны быть рандомизированными и, при приемлемости с этической точки зрения, двойными слепыми. Исследование должно продолжаться

не только до нормализации гемодинамического и клинического статуса пациента (или нормы для отдельного пациента — такую конечную точку необходимо описать в отчете), но вплоть до выписки из стационара. Считается, что даже если пациент не получал исследуемый лекарственный препарат на протяжении всего периода госпитализации, адекватная продолжительность наблюдения в стационаре имеет огромное значение для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску его применения.

9.5.3.2. Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуется предусмотреть достаточно продолжительный вводный период (обычно длительностью 2 недели, если позволяют условия), в течение которого исследователь обязан оценить исходное состояние пациента, включая полное клиническое и лабораторное обследование, а также удостовериться в стабильности клинической симптоматики. Следует также документировать исходную переносимость физической нагрузки, используя субмаксимальный нагрузочный тест.

Необходимо провести контролируемые двойные слепые рандомизированные исследования. Предпочтительным является плацебо-контроль (если это не противоречит этическим нормам). Кроме того, в любое исследование целесообразно включать группу активного контроля. Если новый лекарственный препарат предполагается применять в качестве вспомогательной терапии, то группа плацебо является обязательной.

При условии надлежащей рандомизации группы должны быть достаточно сбалансированы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, стадии и степени тяжести заболевания, а также по длительности наличия симптомов. В некоторых случаях целесообразна стратификация. Необходимо стараться как можно меньше изменять сопутствующую терапию на протяжении всего исследования.

Для подтверждения эффективности с точки зрения улучшения симптоматики или снижения сердечно-сосудистой заболеваемости необходимо провести как минимум одно исследование продолжительностью не менее 6 месяцев.

Для оценки влияния на смертность, как правило, требуется провести, по меньшей мере, одно контролируемое исследование продолжительностью не менее 12 месяцев (даже если снижение смертности не заявлено). Теоретически далее одного крупного, хорошо спланированного и статистически достаточно мощного контролируемого исследования может оказаться достаточно, чтобы подтвердить эффективность нового лекарственного препарата (при условии, что оно имеет прочное обоснование и адекватный дизайн, качественно выполнено и по нему составлен хороший отчет). Однако на практике такое идеальное исследование в области ХСН является трудновыполнимым. В связи с этим для оценки лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН, целесообразно провести не менее двух таких исследований. Их необходимо спланировать с целью подтверждения 1) превосходства нового лекарственного препарата над плацебо или активным контролем либо 2) безусловной эквивалентности нового лекарственного препарата активному контролю, эффективность которого ранее была однозначно доказана результатами хорошо спланированного плацебо-контролируемого исследования.

Если новый лекарственный препарат оказывает разнонаправленное воздействие на разные конечные точки, то могут потребоваться дополнительные подтверждающие исследования.

9.6. ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Поскольку лечение ХСН, как правило, длительное, необходимо представить данные о долгосрочных нежелательных реакциях и лекарственных взаимодействиях.

Если исследуемый лекарственный препарат принадлежит к новому фармакологическому классу, или если лекарственные препараты того же класса ранее обнаруживали неблагоприятное влияние, то для подтверждения безопасности необходимо провести проспективное рандомизированное контролируемое исследование выживаемости продолжительностью не менее 12 месяцев.

Необходимо полностью документировать все нежелательные явления, возникшие в ходе исследования. Необходимо идентифицировать все группы повышенного риска. Следует представить всю доступную информацию о клинических проявлениях и тактике лечения случайной или преднамеренной передозировки. Необходимо приложить все усилия для выявления потенциальных нежелательных явлений, характерных классу, к которому принадлежит исследуемый лекарственный препарат. Особое внимание следует уделить следующим нежелательным явлениям:

9.6.1. Снижение артериального давления

Оно может быть как манифестным, так и бессимптомным. Особого внимания заслуживают феномен «первой дозы», снижение артериального давления в ответ на увеличение дозы, а также ортостатическая гипотензия.

9.6.2. Поражения органов-мишеней (почки, сердце, ЦНС)

Рекомендуется изучить влияние нарушений регионарного кровообращения на прочие системы органов, особенно почки, сердце и головной мозг. Особое внимание необходимо уделить изменениям почечной функции и электролитного баланса.

9.6.3. Влияние на ритм сердца

Необходимо изучить аритмогенный потенциал. Такие исследования должны включать электрокардиофию и длительный амбулаторный мониторинг, который может потребовать дополнительных электрофизиологических исследований.

9.6.4. Проишемическое действие

Лекарственные препараты, применяемые при ХСН, могут увеличивать потребление миокардом кислорода. Вместе с потенциальным гипотензивным действием это может привести к возникновению ангинозных приступов и развитию инфаркта миокарда. Поэтому данные о безопасности должны включать показатели, отражающие потенциальное проишемическое действие лекарственного препарата.

9.6.5. Заболеваемость и смертность

См. разделы 9.2. и 9.3.

Литература

1. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of cardiac failure (CPMP/EWP/235/95 Rev. 1) // European Medicines Agency [официальный сайт], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003364.pdf (дата обращения: 11.11.2012).

ГЛАВА 10

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*СОСТАВИТЕЛИ: к. м. н. Е.В. Гавришина; д. м. н. Д.В. Горячев;
к. м. и. А.В. Добровольский; к. м. и. Т. Г. Кутузова;
профессор А.Б. Прокофьев;
профессор А.К. Стародубцев*

10.1. ВВЕДЕНИЕ

Критической оценке эффективности и безопасности антиаритмических препаратов (ААП) препятствует ряд трудностей, обусловленных:

Особенностями антиаритмических препаратов по:

механизму действия;

активности (например, если имеются изомерные формы или активные метаболиты);

иным сердечным и экстракардиальным фармакологическим эффектам;

кинетике;

лекарственным взаимодействиям;

нежелательным явлениями/нежелательными лекарственными реакциям (особенно аритмогенному действию).

Особенностями нарушений ритма сердца, которые весьма гетерогенны и отличаются друг от друга по:

патогенетическому механизму развития («ри-энтри» (re-entry), повышение триггерной активности, увеличение автоматизма);

месту возникновения (наджелудочковые или желудочковые);

проявлениям (бессимптомные или манифестные аритмии);

продолжительности эпизодов аритмии (острые, хронические, пароксизмальные)

и их типу (неустойчивые, устойчивые, непрерывно рецидивирующие);

прогнозу (доброкачественные, потенциально жизнеугрожающие, жизнеугрожающие аритмии);

стабильности патогенетического механизма и воспроизводимости (хорошая или плохая);

нестабильности клинических проявлений (увеличение продолжительности или утяжеление приступов аритмии с течением времени значительно затрудняет отбор пациентов и оценку эффективности терапии);

фоновым и (или) сопутствующим заболеваниям (например, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, нарушение функции миокарда, водно-электролитные нарушения).

Выработка плана исследования ААП сложна и, безусловно, должна в значительной степени опираться на результаты, полученные в экспериментальных исследованиях на животных. Настоящие методические рекомендации не могут ответить на все вопросы, которые возникают при изучении различных антиаритмических средств с разным механизмом действия, особенно если новый ААП значительно отличается от уже известных.

Применение ААП ограничено следующими факторами: увеличением риска смертности. В клинических исследованиях выявлено увеличение смертности при применении ААП классов I (CAST) и III (SWORD) у пациентов с «низким риском»; нежелательными электрофизиологическими явлениями; большими или малыми нежелательными лекарственными реакциями, влияющими на переносимость ААП и качество жизни пациента. Целями антиаритмической терапии ААП могут улучшить состояние пациента благодаря тому, что они: уменьшают выраженность симптомов и (или) последствий нарушений сердечного ритма и (или) увеличивают продолжительность жизни. Антиаритмическая терапия может быть: излечивающей, т. е. направленной на полное устранение аритмии (например, прекращение пароксизмов фибрилляции предсердий или желудочковой тахикардии); профилактической (например, предотвращение повторного возникновения или утяжеления нарушений сердечного ритма); паллиативной (например, уменьшение частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий).

10.2. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью определения механизма действия ААП необходимо его подробное и комплексное (sophisticated) доклиническое изучение как в исследованиях *in vitro* на многоклеточных фрагментах миокарда и (или) отдельных миоцитах, так и в исследованиях *in vivo* на подходящих животных моделях. Эти исследования должны обеспечить точную оценку электрофизиологических свойств изучаемого соединения с точки зрения его влияния на автоматизм, продолжительность потенциала действия клеток проводящей системы сердца, длительность рефрактерного периода, рецепторы и ионные каналы, а также на вегетативную нервную систему. Исследование ААП необходимо осуществлять с лекарственными препаратами сравнения. Такие исследования необходимы для того, чтобы определить класс нового лекарственного препарата в соответствии с принятыми международными классификациями (например, классификацией Е. Воген-Вильямса и принципами Сицилианского гамбита) и (или) признать уникальность его электрофизиологических свойств. Следует принимать во внимание возможность нежелательного гемодинамического действия. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* также необходимо тщательно изучить аритмогенный эффект.

10.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В протоколе исследования необходимо четко описать каждый показатель, используемый для оценки клинической эффективности. Основные конечные точки эффективности необязательно связаны и могут не быть надежными суррогатами для других. Ввиду того, что цели антиаритмической терапии (например, уменьшение симптомов аритмии и (или) снижение смертности/заболеваемости) могут быть многообразными, необходимо уделять внимание каждому из указанных аспектов, даже если некоторые специфические показания к применению ААП и не отражены в целях и задачах исследования. В ходе разработки ААП необходимо четко определить пользу и риск его применения.

Вычисление размера выборки необходимо осуществлять применительно к критериям оценки эффективности, однако при этом следует учитывать и вопросы оценки безопасности. Результаты статистического анализа должны включать

реалистичную оценку риска применения ААП в целевой популяции. Кроме того, необходимо представить подтверждение приемлемости повышенного отношения пользы к риску.

10.4. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

10.4.1. Клинический статус

Субъективные симптомы и данные физикального обследования во всех случаях подлежат регистрации. Особое внимание необходимо уделять симптомам, связанным с нарушениями сердечного ритма (например, снижение физической работоспособности, уменьшение повседневной активности, головокружение, головокружение, обморок).

10.4.2. Электрокардиография

Необходимо снять электрокардиограммы во многих (как минимум — в 12 стандартных) отведениях с всесторонним анализом влияния ААП на автоматизм, проведение (интервалы PR и QRS), продолжительность реполяризации желудочков (интервалы QT и JT), изменения сегмента ST и волны T как в покое, так и при физической нагрузке.

10.4.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ

Рекомендуется выполнить непрерывную долговременную регистрацию ЭКГ (например, холтеровское мониторирование) на протяжении не менее 24 часов до начала терапии и на фоне антиаритмической терапии.

10.4.4. Нагрузочный тест

Это исследование необходимо в том случае, если есть подозрения, что эффект исследуемого ААП исчезает или усиливается при физической нагрузке, высокой частоте сердечных сокращений или повышенной концентрации катехоламинов.

Кроме того, нагрузочный тест следует выполнять, если аритмия систематически индуцируется физической нагрузкой.

10.4.5. Телеметрический мониторинг

Необходимо рассмотреть возможность проведения телефонного мониторинга возникших осложнений и телеметрического мониторинга ритма, особенно если результаты телеметрии возможно качественно зарегистрировать. Это имеет особое значение для пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД), пациентов с пароксизмальной устойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ) или фибрилляцией предсердий (ФП), а также для мониторинга бессимптомных аритмий.

10.4.6. Электрофизиологические исследования

Инвазивные электрофизиологические исследования (ЭФИ) направлены на оценку влияния исследуемого ААП на автоматизм, рефрактерные периоды проводящей системы и индукцию нарушений сердечного ритма. В зависимости от поставленной(ых) цели(ей), такие исследования могут включать в себя изучение влияния ААП на дополнительные пути проведения и механизмы возникновения тахикардии.

В проведении ЭФИ нуждаются в основном пациенты с устойчивой желудочковой тахикардией после перенесенного инфаркта миокарда, а также некоторые пациенты с наджелудочковыми тахикардиями. В ряде случаев ЭФИ неспособно индуцировать воспроизводимые аритмии (особенно при определенной их этиологии), что необхо-

димо учитывать при анализе результатов такого исследования. Использование ЭФИ для изучения влияния лекарственных препаратов, оказывающих антиаритмическое действие за счет преимущественного влияния на (3-адренорецепторы дает, как правило, недостоверные результаты. В число ААП, действие которых можно изучить с помощью ЭФИ входят блокаторы натриевых и (или) калиевых каналов, а также иные лекарственные препараты, влияющие на проводимость, реполяризацию и генерацию электрического импульса (перечень не исчерпывающий).

Если ААП предполагается назначать пациентам с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма¹ или пароксизмы аритмии возникают непредсказуемо и нечасто, то для некоторых пациентов с высоким риском² может потребоваться проведение программированного ЭФИ. Однако такие ЭФИ необходимо осуществлять только в отдельных специализированных центрах.

10.4.7. Пациенты с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД)

Пациенты с автоматическими ИКД представляют особый интерес для терапии жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Несмотря на то, что собственная эффективность ИКД в плацебо-контролируемых исследованиях не изучена, пациентов с такими устройствами допускается включать плацебо-контролируемые исследования, если исследуемый лекарственный препарат не повышает порог дефибрилляции. Критерием оценки эффективности может служить уменьшение числа эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

10.4.8. Исследования выживаемости

Ввиду того, что суррогатных конечных точек для оценки выживаемости не существует, в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, включающих достаточное число пациентов необходимо изучить влияние любого терапевтического вмешательства на смертность. В протоколе исследования необходимо должным образом обосновать применение лекарственного препарата сравнения.

В зависимости предполагаемых показаний к применению исследования выживаемости делятся на обязательные или рекомендуемые. Если целью лечения провозглашается повышение выживаемости, то в обязательном порядке необходимо провести исследования выживаемости. Если увеличение выживаемости не является целью лечения, то данные о смертности все равно необходимо представить вне зависимости от задач исследования. Необходимо дать характеристику пациентам с точки зрения данных по смертности.

При лечении жизнеугрожающих желудочковых аритмий основным критерием эффективности является непосредственное увеличение продолжительности жизни.

При лечении основных манифестных желудочковых аритмий и профилактики потенциально жизнеугрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма достаточно показать значимое снижение заболеваемости и уменьшение симптоматики при условии, что представленные данные не подкрепляют закономерное подозрение о возможном отрицательном влиянии на продолжительность жизни. С целью изучения указанного потенциального негативного эффекта необходимо провести клинические исследования в соответствующих группах пациентов (т.е. пациентов с высоким риском).

При лечении наджелудочковых аритмий и, в особенности, фибрилляции предсердий, необходимо учитывать ряд ситуаций:

¹ Устойчивая ЖТ или неустойчивая ЖТ у больных с органическими изменениями миокарда.

² Устойчивая ЖТ или неустойчивая ЖТ с поражением функции левого желудочка на фоне ИБС и (или) хронической сердечной недостаточности.

если заявленным показанием к применению является урежение желудочкового ритма, то достаточно подтвердить значимое снижение заболеваемости и выраженности симптомов аритмии при условии, что представленные данные не подкрепляют закономерное подозрение о возможном отрицательном влиянии на продолжительность жизни пациентов с высоким риском со сниженной функцией левого желудочка и (или) желудочковыми аритмиями и (или) ишемией миокарда.

если заявленным показанием к применению является поддержание синусового ритма у пациентов с наджелудочковыми аритмиями, то смертность должна служить конечной точкой в том случае, если в целевой популяции аритмия протекает бессимптомно. Снижение частоты клинически значимых конечных точек заболеваемости (например, цереброваскулярных осложнений) также может представлять интерес при условии, что **исследуемый** лекарственный препарат не увеличивает смертность. Как бы то ни было, у пациентов с **нормальной** и сниженной сократительной функцией левого желудочка и (или) желудочковыми аритмиями для исключения клинически значимого аритмогенного действия потребуются данные по безопасности.

10.5. ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Главным вопросом для жизнеугрожающих аритмий является подтверждение эффективности лечения. Неудобство и даже значимый риск со стороны безопасности могут быть допустимыми, если удастся контролировать опасные для жизни нарушения сердечного ритма. Половая и возрастная вариации эффективности и токсичности лекарственного препарата являются важным фактором, подлежащим учету.

Для аритмий, которые не угрожают жизни пациента, вопрос безопасности терапии имеет первостепенное значение.

Изучение безопасности в исследованиях, в целом, должно охватывать следующее:

- Аритмогенное действие. Известно, что ААП могут усугублять ранее существовавшее(ие) нарушение(ия) сердечного ритма и (или) провоцировать возникновение новых видов аритмий. Такой эффект чаще всего наблюдается у пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца в анамнезе, тяжелой левожелудочковой дисфункцией, нарушениями водно-электролитного баланса и нарушениями проводимости сердца. Обнаружить аритмогенное действие помогают выявление симптомов аритмии, регулярное использование длительного амбулаторного мониторинга ЭКГ, пробы с физической нагрузкой и, в меньшей степени, ЭФИ.

Для оценки такого нежелательного явления необходимы длительные исследования с участием большого количества пациентов. В ходе исследования необходимо использовать методы, наиболее подходящие для мониторинга активности ААП (например, его концентрация крови, удлинение интервалов QRS и (или) QT).

- Влияние на функции сердечно-сосудистой системы (автоматизм, проводимость, сократимость, влияние на сосуды). Такие эффекты требуют тщательного исследования при помощи соответствующих методов в острую и хроническую фазы. Это особенно важно для пациентов, относящихся к группе высокого риска (см. выше). Особое внимание следует уделить пациентам с дисфункцией синусового узла, с искусственным водителем ритма (влияние на пороги стимуляции и детекции) и нарушениями проводимости.

- Нежелательные реакции (например, нарушения зрения, антихолинергическое действие, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта).

- Лекарственные взаимодействия. Особое внимание необходимо уделить фармакокинетическим и фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям. Ранее выявлены клинически значимые взаимодействия различных антиаритмических средств на уровне абсорбции и экскреции, в связи с чем они требуют изучения.

10.6. ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

10.6.1. Исследования I фазы

Первичные исследования нового потенциального ААП необходимо проводить в обычной последовательности: изучение фармакодинамики, фармакокинетики, переносимости при однократном и многократном применении. Необходимо учитывать, что ААП, как правило, имеют небольшой терапевтический индекс. Следовательно, такие исследования необходимо проводить под пристальным наблюдением исследователей, имеющих достаточный опыт работы в данной области.

10.6.1.1. Фармакокинетические исследования

Необходимо уделить особое внимание:

- идентификации изоферментов, участвующих в метаболизме лекарственного препарата и его активных метаболитов;
- каким-либо данным о влиянии генетических факторов на метаболизм;
- взаимосвязи между дозой и плазменной концентрацией исходного вещества и его активных метаболитов;
- фармакокинетику у пациентов с группы риска (пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность, нарушения функции почек и (или) печени);
- фармакокинетическим взаимодействиям;
- лекарственной форме; предпочтительно изучить лекарственные формы как для приема внутрь, так и для парентерального введения.

10.6.1.2. Фармакодинамические исследования

Необходимо всесторонне изучить фармакодинамику исходного вещества и его активных метаболитов, включая:

влияние на сердечно-сосудистую систему (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, симптомы и признаки заболеваний) и ЭКГ как у здоровых добровольцев, так и у пациентов;

инвазивные электрофизиологические исследования автоматизма, проводимости, процессов реполяризации, длительности рефрактерных периодов и сократительной функции миокарда, а также неинвазивное ЭФИ у пациентов с ИКД;

инвазивные исследования гемодинамики, включающие измерение сердечного выброса, давления заполнения левого желудочка и периферического сосудистого сопротивления;

исследования взаимосвязи доза-эффект с точки зрения гемодинамических и электрофизиологических свойств у пациентов с не угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма и в отсутствии факторов риска.

Для оценки гемодинамических и электрофизиологических свойств в исследовании в отсутствие противопоказаний необходимо включать пациентов с факторами риска, например, тяжелой хронической сердечной недостаточностью, нарушениями АВ-проведения и блокадами пучка Гиса.

10.6.2. Терапевтические исследования

В терапевтические исследования необходимо включать пациентов, у которых потенциально ожидается благоприятный эффект антиаритмической терапии. Необходимо предпринять все меры предосторожности для того, чтобы минимизировать риск для субъекта исследования. Для этого необходимо начинать лечение только в условиях стационара, в специализированном отделении, под пристальным наблюдением исследователей, специализирующихся по кардиологии и имеющих богатый опыт применения ААП.

10.6.2.1. Первичные исследования

- Целью таких исследований является получение данных о виде(ах) нарушений сердечного ритма, отвечающем(их) на исследуемый лекарственный препарат, эффективных дозах, продолжительности антиаритмического действия, а также о частоте и тяжести нежелательных явлений исследуемого ААП.

- Для оценки терапевтической эффективности исследуемого ААП частота возникновения и стабильность проявлений аритмии у пациентов, включенных в исследование, должны быть достаточными.

- Необходимо оценить эффект исследуемого ААП при его однократном и многократном применении. На начальных этапах следует проводить неконтролируемые или простые слепые исследования.

Как указывалось выше, в клинические исследования необходимо включать пациентов с нежизнеугрожающими аритмиями без больших идентифицируемых факторов риска. Однако в конце данного этапа разработки настоятельно рекомендуется проведение двойных слепых исследований, в которых исследуемый ААП сравнивается с плацебо, и (или) лекарственным препаратом сравнения и (или) ИКД. Большинство нарушений сердечного ритма являются нестабильными, поэтому перекрестный дизайн в данной ситуации представляется неподходящим. У пациентов с ИКД двойное слепое плацебо-контролируемое исследование является допустимым лишь в том случае, если при применении исследуемого ААП порог дефибрилляции остается стабильным.

Особое внимание необходимо уделить пациентам с аритмиями, возникающими на фоне метаболических и электролитных нарушений, сердечной недостаточности, а также печеночной или почечной недостаточности. Такие пациенты часто не включаются в пилотные исследования. Однако хорошо известно, что указанные факторы могут оказать существенное влияние на взаимосвязь доза-эффект. Ввиду того, что пациенты с факторами риска хорошо отражают целевую популяцию, включать их в исследование необходимо, осуществляя предварительную стратификацию.

Необходимо тщательно изучить зависимость между дозой, концентрацией в плазме крови и антиаритмическим действием исследуемого лекарственного препарата.

10.6.2.2. Основные терапевтические исследования (исследования III фазы)

Целью ключевых терапевтических исследований должно быть подтверждение эффективности ААП, критериями которой являются уменьшение частоты возникновения аритмии и выраженности ее (ведущих) симптомов, и (или) снижение смертности, а также подтверждение его безопасности. Такие исследования необходимо выполнить в отношении различных манифестных и (или) жизнеугрожающих аритмий, заявленные в качестве показаний к применению исследуемого ААП.

- Целью данной фазы является установление антиаритмической эффективности и безопасности при разных типах аритмий различной степени тяжести.

- Особое внимание следует уделить некоторым подгруппам высокого риска, особенно пациентам с сопутствующими сердечными заболеваниями (такими как хроническая сердечная недостаточность, нарушение сократительной функции левого желудочка, ишемическая болезнь сердца), пациентам пожилого возраста, а также пациентам, нуждающимся в одновременном применении более чем одного ААП или ранее принимавшим сердечные гликозиды. Каждую подгруппу пациентов необходимо анализировать отдельно от других с учетом вероятных различий в фармакокинетике (нарушение распределения, метаболизма и выведения лекарственного препарата у пациентов с нарушением функции печени и почек), фармакодинамике (например, у пациентов с ишемической болезнью сердца, кардиомиопатией, синдро-

мом слабости синусового узла, нарушениями проводимости и дисфункцией левого желудочка), а также сопутствующей терапии.

- В отсутствие этических ограничений необходимо проводить рандомизированное двойное слепое сравнение с плацебо.
- На данном этапе с целью определения места нового лекарственного препарата в клинической практике необходимо его сравнение с одними или несколькими известными антиаритмическими лекарственными препаратами различных классов в рамках рандомизированных двойных слепых исследований.
- Исследуемые ААП довольно часто включаются в так называемые экстренные протоколы (emergency protocols), однако такое применение лишь в редких случаях дает достоверную информацию.
- Если заявлено, что исследуемый ААП способен предотвращать рецидивирование аритмии, то для проверки этого эффекта необходимо использовать соответствующий дизайн исследования.
- Продолжительность исследования должна быть достаточной заявленному (ым) показанию (ям) к применению нового ААП. Более того, если в течение изначально запланированного периода лечения наблюдается какое-либо изменение эффективности исследуемого ААП, то исследование необходимо продлить до достижения стабильного состояния пациентов. Ввиду того что ААП для приема внутрь обычно применяются длительно, то для получения данных по безопасности в большинстве случаев необходимо наблюдать 300-600 пациентов в течение 6 месяцев (или не менее 100 пациентов в течение как минимум одного года).

Литература

1. Antiarrhythmics (CPMP/EWP/237/95) // European Medicines Agency [официальный сайт]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003373.pdf (дата обращения: 20.10.2012).

ГЛАВА 11

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*СОСТАВИТЕЛИ: к. м. н. Е.В. Гавришина; д. м. и. Д.В. Горячев;
к.м.и. А.В. Добровольский; к. м. н. Т.Г. Кутузова;
профессор А.Б. Прокофьев; профессор А.К. Стародубцев*

Сводное резюме

Настоящий документ служит дополнением к методическим рекомендациям по доклиническому и клиническому изучению антиаритмических лекарственных препаратов и заменяет собой некоторые положения указанных методических рекомендаций.

11.1. ВВЕДЕНИЕ

По результатам ряда клинических исследований установлено, что некоторые антиаритмические препараты (ААП) оказывают неблагоприятное воздействие на выживаемость пациентов с органическими поражениями сердца и желудочковыми аритмиями. После этого популярность данной группы лекарственных препаратов (в особенности, ААП I и III классов) значительно уменьшилась. В то же время были ужесточены регуляторные требования, что нашло свое отражение в методических рекомендациях по доклиническим и клиническим исследованиям антиаритмических лекарственных препаратов. С этого момента было проведено очень небольшое количество исследований, посвященных применению ААП для лечения желудочковых аритмий. С тех пор основным предметом исследований стало применение ААП в целях профилактики и лечения иджелудочковых тахикардий и, в особенности, фибрилляции предсердий¹ (ФП) и трепетания предсердий (ТП). В упомянутых выше методических рекомендациях регуляторные требования к разработке препаратов для лечения обозначенных нарушений сердечного ритма были отражены лишь частично. Настоящие методические рекомендации направлены на разрешение вопросов, не рассмотренных в общих методических рекомендациях, а также заменить некоторые разделы последних в части терапии ФП и ТП.

11.2. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящие методические рекомендации представляют собой практическое руководство по изучению новых лекарственных препаратов, применяемых для лечения ФП и ТП.

¹ Ранее рассматриваемое нарушение сердечного ритма носило название мерцательной аритмии. Термин «Мерцательная аритмия» является привычным для многих врачей, широко применяется в профессиональном общении и до сих пор изредка используется в отечественной медицинской литературе. Однако в соответствии с номенклатурой МКБ-10 при составлении протокола клинических исследований необходимо использовать термин «Фибрилляция предсердий».

11.3. НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА

Настоящие рекомендации основаны на положениях Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями.

Настоящие методические рекомендации неразрывно связаны со всеми действующими и будущими методическими рекомендациями, в том числе:

- Методические рекомендации по общим принципам проведения клинических исследований.
- Методические рекомендации по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов.
- Методические рекомендации по статистическим принципам в клинических исследованиях.
- Методические рекомендации по составлению протокола контролируемого клинического исследования лекарственного препарата (выбор контрольной группы).
- Методические рекомендации по доклиническим и клиническим исследованиям лекарственных взаимодействий.

11.4. ПРЕДПОСЫЛКИ

Фибрилляция предсердий представляет собой наджелудочковую аритмию, которая характеризуется некоординированной активацией предсердий с последующим ухудшением их механической функции. Это наиболее часто встречающееся устойчивое нарушение сердечного ритма, распространенность которого увеличивается с возрастом. Обусловленные ФП гемодинамические нарушения и тромбоэмболические осложнения являются значимой причиной заболеваемости и смертности. ФП часто ассоциируется с заболеваниями, при органических поражениях сердца (например, артериальной гипертензией, вызывающей гипертрофию левого желудочка, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью). Значительно реже ФП/ТП возникает у пациентов без органических изменений сердца (доля таких пациентов среди всех случаев ФП является незначительной). ФП также может быть обусловлена некоторыми острыми преходящими факторами, такими как злоупотребление алкоголем, перикардит, острый коронарный синдром и гипертиреоз. В последних случаях ФП не является первичной проблемой, и терапия основного заболевания одновременно с лечением эпизода ФП обычно приводит к прекращению аритмии без ее последующего возобновления.

ФП может иметь различные варианты течения. Следует различать 1) впервые выявленную ФП (первый зарегистрированный эпизод аритмии), которая может быть манифестной или бессимптомной, прекратиться самостоятельно или принять затяжное течение/потребовать лечения, и 2) рецидивирующую ФП (два или более зарегистрированных эпизода аритмии). Если ФП прекращается спонтанно, то рецидивирующую ФП принято называть пароксизмальной. Если эпизод аритмии продолжается более 7 суток, то такое состояние расценивается как персистирующая ФП. Купирование ФП посредством введения антиаритмических препаратов или с помощью электрической кардиоверсии не влияет на отнесение ФП к тому или иному типу.

Впервые выявленная ФП может быть как пароксизмальной, так и персистирующей. В категорию персистирующей ФП входят также случаи длительно (например, более 1 года) существующей аритмии. Если у пациента с персистирующей ФП отмечается удовлетворительная переносимость аритмии, и цель восстановить и удержать синусовый ритм при помощи ААП более не преследуется, то такое состояние расценивается как постоянная ФП.

Клиническая взаимосвязь между ФП и ТП долгое время была предметом исследования. У пациентов с первично возникшей ФП зачастую также отмечаются эпизоды ТП, и наоборот. Так как пациенты с изолированным ТП составляют лишь небольшую долю от общего числа пациентов с ФП и ТП, то любые показания к применению, относящиеся только к ТП, потребуют отдельного всестороннего обоснования. Пациенты с изолированным ТП, как правило, хорошо поддаются и зачастую полностью излечиваются с помощью катетерной абляции источника аритмии и не требуют антиаритмической фармакотерапии.

Лечение пациентов с ФП преследует три основные задачи: 1) контроль частоты сердечных сокращений, 2) контроль сердечного ритма (т.е. восстановление и (или) поддержание синусового ритма) и 3) профилактика тромбоэмболических осложнений. Важными задачами антиаритмической терапии также являются облегчение симптомов аритмии и улучшение качества жизни. Наконец, главная цель лечения состоит в том, чтобы снизить риск заболеваемости и смертности, обусловленный ФП/ТП. Проблема предотвращения тромбоэмболических осложнений выходит за рамки настоящих методических рекомендаций. Лечение на начальном этапе зависит от того, какая из двух основных стратегий лечения: контроль частоты сердечных сокращений или контроль сердечного ритма (т.е. восстановление и поддержание синусового ритма) — будет избрана. Кардиоверсия может осуществляться посредством применения антиаритмических препаратов или с помощью электроимпульсной терапии. ФП чаще всего представляет собой хроническую прогрессирующую аритмию. Частота рецидивов после восстановления синусового ритма весьма высока. Повторное возникновение ФП чаще всего наблюдается в течение первых четырех недель после кардиоверсии. В случае восстановления синусового ритма дополнительной целью терапии становится предотвращение рецидива ФП. Пациентам с нетранзиторной ФП сейчас все чаще рекомендуется стратегия контроля частоты сердечных сокращений вместо восстановления и поддержания синусового ритма. В последнее время были разработаны нефармакологические методы лечения пациентов, у которых невозможна адекватная фармакотерапия ФП/ТП, однако рассмотрение этих вмешательств выходит за рамки настоящего документа.

Ограниченная эффективность имеющихся ААП в сочетании с неблагоприятным профилем нежелательных явлений некоторых из них способствовали лавинообразному росту числа рандомизированных клинических исследований, посвященных проблемам терапии ФП/ТП. Из-за разнообразия стратегий лечения и желаемых исходов в исследованиях по изучению роли новых ААП в терапии ФП/ТП, зачастую используются полностью отличающиеся друг от друга критерии оценки эффективности лечения, зависящие от цели терапии и фонового заболевания. В этой связи показатели результатов терапии требуют более четкого определения и соответствия популяции пациентов, включенных в исследование, и дизайну таких исследований.

11.5. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Для разных исследований антиаритмической терапии при ФП нужны разные первичные конечные точки оценки эффективности лечения. Однако многообразие последствий ФП диктует необходимость в каждом исследовании оценивать множество различающихся между собой исходов терапии (каждый из которых может включать в себя несколько показателей, по сути близких друг другу). Первичная конечная точка оценки эффективности в большинстве исследований обычно ориентирована на фибрилляцию предсердий как таковую (независимо от того, применяется ли стратегия контроля частоты сердечных сокращений или контроль сердечного ритма). Однако до государственной регистрации ААП необходимо оценить его клинические преимущества с целью облегчения симптомов ФП и (или) снижения заболеваемости

и смертности. Ниже обсуждаются отдельные параметры, влияющие на оценку эффективности ААП.

11.5.1. Антиаритмическое действие

Единственным способом показать, что ААП оказывает непосредственное влияние на аритмию, является электрокардиография (ЭКГ). Следовательно, антиаритмические препараты, предназначенные для применения при ФП, по определению должны показать свое влияние либо на восстановление/поддержание синусового ритма, либо на частоту сердечных сокращений в зависимости от заявленных показаний:

- Если заявленным показанием к применению является восстановление синусового ритма посредством фармакологической кардиоверсии, то первичной конечной точкой необходимо выбрать купирование ФП/ТП («успешная конверсия ритма»), определяемое при помощи непрерывного мониторинга ЭКГ. Успешная конверсия в некоторых руководствах определяется как восстановление синусового ритма в течение нескольких секунд после введения лекарственного препарата. Такое определение может быть оправданным с точки зрения электрофизиологии, однако целесообразность его использования в качестве критерия успешности лечения в клинических исследованиях, призванных оценить эффективность фармакологических вмешательств с точки зрения восстановления синусового ритма, вызывает сомнения. Ввиду отсутствия общепризнанного определения успешности терапии ее необходимо определить в протоколе. С точки зрения перспективы дальнейшего применения ААП необходимо убедиться, что синусовый ритм у пациентов сохраняется в течение определенного периода, который соответствует клинической концепции желаемого антиаритмического действия, актуальной во время проведения исследования. Продолжительность этого периода зависит от фармакокинетических и фармакодинамических свойств исследуемого ААП, популяции пациентов, включенных в исследование, запланированной потребности в экстренной кардиоверсии, а также от того, предполагается ли перевод пациента на поддерживающую терапию. Предложить однозначные рекомендации по данному вопросу невозможно, однако в протоколе исследования необходимо обосновать выбор тех или иных сроков наблюдения. Исследования ААП как средств для фармакологической кардиоверсии, как правило, проводятся у пациентов с недавно возникшей ФП, поскольку при большей длительности (> 7 суток) эпизода ФП восстановление синусового ритма исключительно фармакологическими методами является затруднительным.

Необходимо также регистрировать время развития повторных эпизодов ФП и частоту рецидивирования аритмии с целью оценки их клинической значимости. Период времени, в течение которого оценивается первичная конечная точка, необходимо определить в протоколе исследования, т. к. очень короткое «временное окно» ограничит возможность определить частоту спонтанной (т. е. не связанной с действием ААП) кардиоверсии. Хотя не существует четкой классификации сроков повторного возникновения ФП/ТП, можно выделить немедленное (в течение первых 5 минут после успешной кардиоверсии), среднесрочное (от 6 минут до 28 дней) и отдаленное (позднее чем через 28 дней после кардиоверсии) возобновление аритмии. Методы, позволяющие документировать повторное возникновение ФП/ТП, обсуждаются ниже. При оценке рецидивов аритмии (особенно отдаленных) необходимо принимать во внимание изменения сопутствующей терапии, так как последняя может влиять на эффективность антиаритмических препаратов.

- Если заявленным показанием к применению является (1) удержание синусового ритма после успешной кардиоверсии у пациентов с персистирующей или постоянной ФП/ТП, то наиболее клинически значимой первичной конечной точкой является время от кардиоверсии (или от момента включения в исследование) до первого

документированного рецидива ФП. Количество и продолжительность повторных пароксизмов ФП рекомендуется учитывать в качестве вторичных критериев оценки исходов терапии. Если основной целью применения ААП является (2) предотвращение повторных эпизодов аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП, то определение первичной конечной точки является более сложной задачей. Рекомендуемыми первичными исходами служат время до возникновения очередного пароксизма ФП или длительность эпизода аритмии. При пароксизмальной ФП в качестве вторичной конечной точки также следует учитывать число повторных эпизодов ФП. Любое нарушение сердечного ритма, соответствующее электрокардиографическим признакам ФП/ТП и продолжающееся более 30 секунд, следует расценивать как рецидив аритмии.

Возобновление ФП/ТП следует регистрировать с помощью запланированной протоколом регулярного снятия ЭКГ, планового ежемесячного 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ, телеметрической (посредством телефона) регистрации ЭКГ, а также на основании внеплановой ЭКГ в состоянии покоя, если пациент ощутит возникновение аритмии (по появлению характерных симптомов или по любым другим признакам). Следует помнить, что если ЭКГ регистрируется только при появлении у пациента симптомов аритмии, то приблизительно половина пароксизмов ФП/ТП остаются недиагностированными. Поэтому систематическая регистрация ЭКГ необходима в любом клиническом исследовании и должна осуществляться с достаточной регулярностью, особенно в течение первых 7 дней после кардиоверсии. Для выявления антиаритмического действия исследуемого лекарственного препарата на начальных этапах клинической разработки требуется более частая регистрация ЭКГ. Решению этой задачи могут способствовать исследования у пациентов с имплантированным пейсмейкером, временная имплантация проводного регистрирующего устройства (loop recorder device) и (или) использование приборов для длительного мониторинга ЭКГ / не требующих имплантации регистраторов событий. Изменение с течением времени числа пациентов, у которых ФП/ТП не возобновляется, следует использовать в качестве вторичной конечной точки. Применение антиаритмического препарата перед кардиоверсией может влиять на успех последней (т. е. как облегчать, так и затруднять конверсию ритма), и поэтому требует отражения в протоколе исследования и занесения в медицинскую документацию с учетом всех замечаний, приведенных выше.

В дизайне исследования необходимо учесть, что после кардиоверсии весьма часто наблюдается раннее возобновление ФП. Зачастую предварительное назначение изучаемого ААП с целью достижения к моменту кардиоверсии терапевтической концентрации активного вещества в плазме, является более предпочтительным, чем период без лечения непосредственно после восстановления синусового ритма. Следует также регистрировать факторы, предрасполагающие к повторному возникновению ФП/ТП, в том числе: пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, увеличение размеров левого предсердия и дисфункция левого желудочка.

- Если заявленным показанием к применению является (1) контроль сердечного ритма у пациентов с постоянной ФП/ТП, то приемлемыми критериями оценки эффективности лечения являются средняя частота сердечных сокращений в покое, измеряемая при помощи 12-канальной ЭКГ, а также частота сердечных сокращений при умеренной физической нагрузке. Сочетание этих показателей может дать дополнительную информацию об эффективности исследуемого ААП, т. к. фармакологическое действие последнего в покое и при нагрузке может быть различным. В качестве альтернативы допускается использовать 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ. Первичную конечную точку, определяемую как средняя частота сердечного ритма в течение суток или в покое на фоне терапии исследуемым ААП допускается

сравнивать с соответствующими исходными показателями, однако единое мнение о том, какой из параметров является предпочтительным, отсутствует. Изменения других показателей 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ также следует включать в анализ в качестве вторичных конечных точек. Кроме того, холтеровское мониторирование ЭКГ весьма ценно для выявления периодов избыточного снижения частоты сердечного ритма. Мониторинг следует осуществлять до начала терапии и после того, как будет достигнута равновесная концентрация лекарственного препарата в плазме. В зависимости от продолжительности исследования долгосрочная эффективность лекарственного препарата требует подтверждения.

Не существует общепринятого представления о том, что следует считать оптимальным контролем частоты сердечных сокращений у пациентов с постоянной ФП/ТП. Критерии адекватного контроля частоты варьируют в зависимости от возраста, и нет четкой взаимосвязи между частотой сердечного ритма с одной стороны, и выраженностью субъективных симптомов, заболеваемостью и смертностью с другой, т. к. последние определяются сочетанием у каждого пациента множества иных факторов. В протоколе исследования необходимо подробно описать критерии, используемые для определения приемлемости контроля частоты сердечного ритма, с учетом частоты сердечных сокращений в покое и (или) при таком уровне физической активности, который привычен каждому пациенту. В связи с этим наряду с контролем частоты сердечных сокращений следует оценивать клинические преимущества ААП с точки зрения его влияния на такие показатели, как облегчение симптомов ФП/ТП, повышение качества жизни, улучшение переносимости физических нагрузок, а также снижение заболеваемости и смертности (см. ниже).

11.5.2. Заболеваемость и смертность

Следует учитывать, что неадекватная антитромботическая терапия увеличивает заболеваемость и смертность пациентов с ФП/ТП. Поэтому необходимо приложить максимум усилий, чтобы оптимизировать антитромботическую терапию до того, как пациент будет включен в исследование. Антитромботическая терапия должна быть подробно описана в протоколе исследования и соответствовать действующим клиническим рекомендациям.

ФП/ТП ассоциируется с повышенной частотой (сердечно-сосудистой) смертности, инсультов, инфарктов миокарда, хронической сердечной недостаточностью и госпитализаций.

• Если заявленным показанием к применению является (1) снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, включая снижение смертности, то наилучшим подходом является выбор одной первичной комбинированной конечной точки, включающей в себя смертность от сердечно-сосудистых причин и заболеваемость, связанную с ФП/ТП (такую как манифестация или декомпенсация хронической сердечной недостаточности, инсульт и (или) инфаркт миокарда).

Во всех исследованиях, основанных на анализе по принципу «по намерению лечить» (intention-to-treat), все летальные исходы, наступившее после рандомизации, необходимо отслеживать и классифицировать. Смертность, связанная с ФП/ТП, не должна заменять «общую» сердечно-сосудистую смертность в качестве оценки исхода заболевания, потому что связанную с ФП/ТП смертность трудно идентифицировать.

Заболеваемость может включать в себя как развитие нефатального инсульта и инфаркта миокарда, так и развитие хронической сердечной недостаточности, поскольку на все указанные патологические состояния может влиять проводимая терапия в зависимости от механизма действия. Все инсульты (ишемические и геморрагические) и системные осложнения следует регистрировать независимо друг от друга и оценивать на основании как можно более информативных методов диагно-

стики (включая МРТ/КТ головного мозга, определение степени антикоагуляции, оценку тяжести инсульта и выраженности его остаточных явлений). В любом долгосрочном контролируемом исследовании ухудшение течения хронической сердечной недостаточности следует отнести к самостоятельной вторичной конечной точке, что может иметь особое значение, если в число заявленных показаний к применению входит снижение частоты сердечного ритма. Все осложнения требуют рассмотрения и квалификации со стороны независимого комитета.

• Время до первой госпитализации (связанной с сердечно-сосудистым заболеванием) может служить отражением бремени ФП/ТП, его следует рассматривать в качестве ценной вторичной конечной точки для оценки клинических последствий антиаритмической эффективности исследуемого лекарственного препарата. Необходимо также учитывать длительность госпитализации (или число дней, проведенных в стационаре). Локальные стандарты терапии ФГ1/ТП влияют на то, в каких условиях (амбулаторных или стационарных) осуществляется лечение рассматриваемого заболевания. Поэтому необходимо строгое документальное подтверждение того, что повторная госпитализация была обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями, а не какими-то иными причинами. При этом уже на этапе планирования исследования необходимо исключить существенные различия между разными клиническими центрами в подходах к терапии пациентов с ФГ1/ТП. Избирательные вмешательства, направленные на контроль сердечного ритма и требующие госпитализации (например, электрическая кардиоверсия, хирургическое лечение или радиочастотная абляция источника аритмии, имплантация искусственного водителя ритма) следует регистрировать отдельно и не включать в число госпитализаций, связанных с ФП/ТП. Разграничение между госпитализациями с целью лечения ФП (например, для проведения кардиоверсии), и стационарным лечением по причине сердечно-сосудистых заболеваний в целом может представлять определенные сложности.

11.5.3. Симптомы и обусловленное ФП качество жизни

ФП/ТП ассоциируется с низким качеством жизни. Наличие симптомов является основным индикатором достаточности как контроля частоты сердечных сокращений, так и контроля сердечного ритма. Однако взаимосвязь между симптомами аритмии с одной стороны, и повторным возникновением пароксизмов ФП/ТП или уменьшением частоты сердечного ритма с другой, является весьма нечеткой. В этой связи симптомы ФП/ТП и качество жизни расцениваются как вторичные показатели результатов лечения. Они особенно важны в тех случаях, когда в качестве показания к применению ААП заявлено снижение частоты сердечных сокращений при постоянной ФП/ТП или предотвращение пароксизмов, сопровождающихся субъективными симптомами. Оценка взаимосвязи между симптомами и аритмией может быть полезной для интерпретации результатов исследования. Любые шкалы (опросники), используемые для оценки симптомов требуют предварительной валидации.

11.5.4. Функция левого желудочка и нагрузочные тесты

ФП/ТП может нарушать функцию левого желудочка. С другой стороны, ФП/ТП и их осложнения часто возникают у пациентов с исходной левожелудочковой недостаточностью. Обе основные стратегии терапии (контроль ритма и контроль частоты) способны улучшить функцию левого желудочка. В начале исследования следует измерить общую сократительную функцию левого желудочка при помощи эхокардиографии или другого валидированного метода, и затем в ходе наблюдения повторно измерять объемы левого желудочка, а также фракцию выброса. Эти измерения необходимы дополнить стандартизованным субмаксимальным нагрузочным

тестом, результаты которого послужат интегральной оценкой функции сердца. Для оценки размеров предсердий, которые зачастую уменьшаются в случае восстановления и удержания синусового ритма, допускается также использовать повторную эхокардиографию.

11.6. КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ

11.6.1. Заболеваемость и смертность

Данные о заболеваемости и смертности подлежат обязательной регистрации, вне зависимости от целей клинического исследования. Необходимо тщательно отслеживать все случаи госпитализации, как связанные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями, так и обусловленные внесердечными причинами. Если есть основания подозревать неблагоприятное действие ААП, то необходимы контролируемые исследования, предполагающие учет общей и сердечно-сосудистой смертности. Это особенно важно для оценки ААП, влияющих на ионные каналы кардиомиоцитов, а также в тех случаях, когда целевую популяцию исследования составляют пациенты с хронической сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов по классификации Американской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA). По результатам клинических исследований необходимо получить информацию о применении ААП у пациентов с более тяжелой хронической сердечной недостаточностью, т. к. ФП/ТП у этой категории пациентов возникает весьма часто. Если к моменту государственной регистрации ААП такие исследования по безопасности еще не завершены, то хроническая сердечная недостаточность следует отнести абсолютным противопоказанием к применению рассматриваемого лекарственного препарата.

11.6.2. Кардиологические осложнения

Необходимо отслеживать влияние исследуемого ААП на функции сердечно-сосудистой системы, в особенности на автоматизм, атриовентрикулярную проводимость, а также укорочение или удлинение интервала QT. Необходимо также тщательно документировать появление новых нарушений ритма и проводимости сердца, в особенности таких как синдром слабости синусового узла или иные брадиаритмии, атриовентрикулярные блокады, желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsades de pointes) и другие (вновь возникшие) желудочковые аритмии. Необходимо исключить факторы, предрасполагающие к развитию лекарственно-обусловленных желудочковых аритмий (удлиненный интервал QT, водно-электролитные нарушения, быстрое увеличение дозы ААП). Следует регистрировать количество пациентов с имплантированными искусственными водителями ритма и кардиовертерами-дефибрилляторами. Электрокардиограммы, регистрируемые в соответствии с планом исследования для оценки антиаритмической эффективности изучаемого препарата, необходимо подвергать анализу на предмет возможного аритмогенного действия. В целях анализа безопасности может потребоваться дополнительная регистрация ЭКГ для того, чтобы выявить эпизоды тахикардии и брадикардии. Любое нарушение ритма, которое может быть проявлением аритмогенного действия исследуемого ААП, следует рассматривать в качестве нежелательного явления. Над пациентами из групп высокого риска, в особенности с заболеваниями, влияющими на структуру сердца, и (или) с хронической сердечной недостаточностью необходимо осуществлять особое наблюдение, чтобы выявить чрезмерные фармакологические эффекты. Непрерывный мониторинг ЭКГ в ряде случаев осуществим при помощи имплантируемых устройств и, в зависимости от целей исследования, может использоваться для оценки электрокардиографических параметров эффективности и безопасности.

11.6.3. Гемодинамические эффекты

Необходимо подробно документировать все наблюдаемые изменения функции сердца, а также связанные с ними симптомы и возникновение аритмии.

11.6.4. Инсульт

И кардиоверсия, и постоянная ФН могут приводить к инсульту или периферическим эмболиям. Необходимо отслеживать возникновение этих осложнений, т. к. они могут быть следствием проводимой терапии. Как уже указывалось выше, следует приложить максимум усилий для обеспечения необходимой антитромботической терапии в соответствии с действующими рекомендациями.

11.6.5. Прочие нежелательные явления

Внесердечные нежелательные явления зависят как от фармакологических свойств ААП, так и чувствительности органов-мишеней. Рекомендуется осуществлять мониторинг эффектов лекарственного препарата.

11.6.6. Лекарственные взаимодействия

Необходимо уделить особое внимание фармакокинетическим и (или) фармакодинамическим взаимодействиям ААП с другими кардиотропными лекарственными препаратами, влияющими на частоту сердечных сокращений, автоматизм, атриовентрикулярную проводимость, длительность интервала QT, а также с антитромботическими лекарственными препаратами (в особенности — с антикоагулянтами).

11.7. ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

Пациентов следует отбирать на основании варианта клинического течения ФП/ТП (впервые возникшие, пароксизмальные, персистирующие, постоянные). Ввиду того, что варианты клинического течения аритмии (например, между пароксизмальной и персистирующей ФП) могут перекрываться, целесообразно при формировании отдельных подгрупп набирать таких пациентов, у которых с большой вероятностью можно ожидать одинаковый ответ на терапию. Особенности пациентов оказывают значительное влияние на неизбежный риск повторного возникновения эпизодов ФП/ТП, а также на вероятность возникновения связанных с ними осложнений. Эти особенности следует тщательно документировать в процессе исследования. Кроме того, необходимо принять все меры, чтобы распределение пациентов с разными характеристиками в исследуемых группах было как можно более равномерным. Это особенно важно для таких показателей, как длительность ФП/ТП, опыт применения ААП в прошлом и антиаритмическая терапия перед включением в исследование, а также отдельные заболевания сердечно-сосудистой системы, ассоциирующиеся с возникновением ФП/ТП. В число последних входят поражение клапанов сердца, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, особенно сочетающаяся с гипертрофией левого желудочка. В клиническое исследование необходимо включить достаточное количество пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (< 35 %), если такие пациенты представляют собой истинную целевую популяцию. Если препарат предполагается применять у пациентов с сердечной недостаточностью, необходимо провести исследование по изучению смертности.

В исследование необходимо включать достаточное количество пожилых пациентов. Пациенты обоого пола должны быть представлены в адекватном соотношении. Очень важно, насколько это возможно, распределять пациентов с ФП и ТП в разные группы.

11.8. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследований при ФП/ТП должен в целом соответствовать принципам изучения антиаритмических лекарственных препаратов, изложенным в соответствующих методических рекомендациях (см. по доклиническому и клиническому изучению антиаритмических лекарственных препаратов). Однако в зависимости от заявленных показаний к применению требования к исследованию могут различаться:

- Восстановление синусового ритма.

В зависимости от характеристик целевой популяции пациентов и наличия/отсутствия альтернативных способов лечения допускается проводить как плацебо-контролируемые исследования, так и исследования с активным контролем. Необходимыми требованиями для таких исследований являются достаточный размер изучаемой выборки, стандартизированные критерии включения, а также четко определенные временные интервалы от введения дозы препарата до оценки его эффекта, позволяющие оценить немедленные, среднесрочные и отдаленные результаты терапии. Соответственно, продолжительность исследований может варьировать от 48 часов до 4 и более недель в зависимости от ожидаемой продолжительности действия лекарственного препарата (см также раздел 5.1).

- Поддержание синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с персистирующей/постоянной формой ФП/ТП и (или) предотвращение повторного возникновения пароксизмов у пациентов с пароксизмальной ФП/ТП.

Допускается проводить как плацебо-контролируемые исследования, так и исследования с активным контролем (и те, и другие должны быть двойными слепыми). Исследования с активным контролем приемлемы и, в целом, необходимы с точки зрения последующей регистрации, особенно если отношение ожидаемой пользы и возможного риска применения исследования ЛАП менее благоприятно, чем аналогичное отношение лекарственного препарата сравнения. Выбор активного контроля зависит от конкретного заболевания, при этом необходимо учитывать регуляторные требования к государственной регистрации. В случае применения исследуемого ААП для поддержания синусового ритма после кардиоверсии следует учитывать, что у многих пациентов в конечном итоге возникает необходимость в поддерживающей антиаритмической фармакотерапии, чтобы поддержать синусовый ритм, устранить симптомы аритмии, улучшить переносимость физических нагрузок и гемодинамические показатели, предотвратить возникновение обусловленной ФП/ТП индуцированной тахикардией кардиомиопатии. Это неизбежно ограничивает продолжительность плацебо-контролируемых исследований, однако исследования с активным контролем могут продолжаться существенно дольше (до 6 месяцев и более) при условии, что пациенты с повторными эпизодами ФП/ТП находятся под пристальным наблюдением. В связи с тем, что частота повторных эпизодов ФП/ТП зависит от наличия или отсутствия структурных изменений сердца и продолжительности эпизода ФП/ТП до кардиоверсии, эти параметры следует подробно отразить в протоколе исследования. В случае применения исследуемого ААП для профилактики повторных приступов при пароксизмальной ФП/ТП, использование плацебо-контроля оправданно в группах пациентов, у которых пароксизмы длятся непродолжительно и сопровождаются минимальными субъективными симптомами.

С недавних пор для профилактики повторных эпизодов ФП/ТП предложено применять некоторые неантиаритмические препараты, (в частности, N-3 полиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II). Некоторые исследования, посвященные этому вопросу, продолжаются до настоящего времени. При изучении таких лекарственных препаратов дизайн исследования,

целевая выборка и конечные точки оценки эффективности и безопасности должны отвечать тем же требованиям, которые предъявляются к исследованиям ААП. Допустимо сравнивать указанные неантиритмические лекарственные препараты с плацебо, как правило, в качестве дополнения к стандартной антиаритмической терапии.

- Контроль частоты сердечных сокращений у пациентов с постоянной ФП/ТП.

Допустимы как плацебо-контролируемые исследования, так и исследования с активным контролем. В настоящее время пациентам с постоянной ФП/ТП вместо восстановления синусового ритма все чаще рекомендуется контроль частоты, не только как терапия второй линии (если ранее уже были предприняты одна или несколько безуспешных попыток восстановить и удержать синусовый ритм), но и в качестве начальной терапии. Поскольку показано, что такой подход оказывает незначительное влияние на заболеваемость и смертность, необходимо ограничить продолжительность плацебо-контролируемых исследований, а исследования с активным контролем, напротив, следует проводить дольше. Требования к количеству, продолжительности и объему исследований также зависят от того, заявлены или нет иные антиаритмические показания.

Литература

1. Addendum to the guideline on antiarrhythmics on atrial fibrillation and atrial flutter (CHMP/EWP/213056/2010) // European Medicines Agency [официальный сайт]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096802.pdf (дата обращения: 01.11.2012).
2. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by AFNET and EHRA. Eur Heart J (2007), 28, 2803-2817.
3. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. Eur Heart J (2006), 27, 1979-2030.
4. DeNus et al: Rate vs Rhythm control in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis. Arch Int Med (2005), 165: 258-262.

ГЛАВА 12

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ ПУТЕМ

СОСТАВИТЕЛИ: д. б. и. А.Н. Васильев; д. м. н. О.Л. Верстакова;
к. б. н. Т.Н. Енгальчева; д. м. н., профессор А.Н. Миронов;
профессор С.В. Недогода; к. м. и. Р.Р. Ниязов; академик РАМН В.И. Петров;
к. фарм. н. И.В. Сакаева; д. м. н. Р.Д. Сюбаев; А.Г. Бекерман;
к. м. н. М.Ю. Фролов; А. Шнайдер

ЧАСТЬ I

12.1.1. Введение

12.1.1.1. Предпосылки

Лекарственные препараты, полученные биотехнологическим путем, стали впервые разрабатывать в ранние 1980-е годы. Спустя десять лет они были впервые зарегистрированы. Регуляторными ведомствами были изданы ряд руководств, затрагивающих безопасность таких лекарственных препаратов. Обзор этих документов является источником полезной информации при разработке биологических лекарственных препаратов.

В настоящее время накоплен богатый опыт, полученный при регистрации биологических лекарственных препаратов. Всесторонняя оценка этого опыта послужила основой создания настоящего документа, направленного на установление общих принципов планирования научно обоснованных программ оценки доклинической безопасности.

12.1.1.2. Цели

В целом, регуляторные стандарты разработки лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, Европейского Союза, Японии и Соединенных Штатов сопоставимы друге другом. Все регионы утвердили гибкие, отдельные, научно-обоснованные подходы к оценке доклинической безопасности, необходимой для проведения клинических исследований и государственной регистрации. Для этой быстро развивающейся научной сферы необходимо иметь общее понимание и развивать диалог между регионами.

Главными целями доклинической оценки безопасности являются: 1) установление начальной безопасной дозы и последующей схемы повышения дозы у людей; 2) установление потенциальных органов-мишеней, подверженных токсическому влиянию, а также изучение возможности обратимости такой токсичности и 3) установление параметров безопасности для клинического наблюдения. Приверженность принципам, установленным в настоящем документе, направлена на улучшение качества и единства данных по доклинической безопасности, необходимая для разработки биологических лекарственных препаратов.

12.1.1.3. Сфера применения

В настоящем разделе Руководства главным образом представлены рекомендации базовую модель оценки доклинической безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем. Они справедливы в отношении лекарственных препаратов, полученных на хорошо описанных культурах клеток с использованием различных экспрессирующих систем, включая бактериальные клетки, клетки дрожжей, насекомых, растений и млекопитающих. Предполагаемые показания к применению могут включать диагностику, лечение и профилактику *in vivo*. Действующими веществами могут являться белки и пептиды, их производные и лекарственные препараты, в которых они являются компонентами; способ получения - культура клеток или технология рекомбинантной ДНК, включая использование трансгенных растений и животных. Примерами таких препаратов служат (но не ограничиваются): цитокины, активаторы плазминогена, рекомбинантные факторы свертывания крови, факторы роста, гибридные белки (*fusion proteins*), ферменты, рецепторы, гормоны и моноклональные антитела.

Принципы, изложенные в настоящем документе, могут быть применимы к белковым вакцинам, полученным по технологии рекомбинантной ДНК; пептидам, полученным путем химического синтеза; лекарственным препаратам, полученным из плазмы; эндогенным белкам, выделенным из тканей человека, и олигонуклеотидным лекарственным препаратам.

В настоящем документе не рассматриваются антибиотики, экстракты аллергенов, гепарин, витамины, клеточные компоненты крови, традиционные бактериальные или вирусные вакцины, ДНК-вакцины, генная и клеточная терапия.

12.1.2. Требования к исследуемым материалам (спецификация)

Наличие примесей и контаминантов может влиять на безопасность. Предпочтительно удалять примеси и контаминанты путем процесса очистки, чем полагаться на доклинические исследования для оценки их безопасности. Тем не менее, необходимо всегда всесторонне описывать свойства лекарственного препарата для надлежащего планирования доклинических исследований безопасности.

Существует потенциальный риск, обусловленный контаминантами из клетки-хозяина, привнесенными из бактериальных клеток, клеток дрожжей, насекомых, растений и млекопитающих. Наличие контаминантов из клеток-хозяина может способствовать развитию аллергических реакций и иных иммунологических реакций. Теоретически могут возникать нежелательные явления, обусловленные контаминантами, являющимися нуклеиновыми кислотами, к ним относится и возможное встраивание нуклеиновых кислот в геном реципиента. Лекарственные препараты, полученные из насекомых, растений и клеток млекопитающих, трансгенных растений и животных могут представлять дополнительный риск в отношении инфицирования вирусными инфекциями.

Лекарственные препараты, предназначенные для определенных фармакологических и токсикологических исследований, должны быть сопоставимы с предполагаемыми для первичных клинических исследований. Однако признается, что в ходе программы разработки будут происходить изменения процесса производства с целью улучшения качества лекарственного препарата и его производства. Необходимо рассмотреть потенциальное влияние таких изменений с целью экстраполяции данных, полученных у животных, на человека.

Если в ходе программы разработки вводятся новые процессы производства или изменяются ныне существующие или происходят иные изменения лекарственного препарата, в том числе его состава, необходимо подтвердить сопоставимость исследуемых материалов. Сопоставимость изучают путем сравнения биохимических и биологических свойств (т. е. подлинности, чистоты, стабильности и активности).

В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные исследования (т.е. фармакокинетические, фармакодинамические и (или) исследования безопасности). Необходимо представить научное обоснование принятому подходу.

12.1.3. Доклиническое изучение безопасности

12.1.3.1. Общие принципы

Целями доклинических исследований безопасности являются определение фармакологических и токсикологических эффектов не только до начала исследований у человека, но на протяжении всей программы клинической разработки. Для этого проводят как исследования *in vitro*, так и *in vivo*. Биологические лекарственные препараты, которые по структуре и фармакологическим свойствам походят на лекарственные препараты с богатым опытом клинического применения, могут потребовать меньший объем токсикологических исследований.

В доклинических исследованиях безопасности необходимо предусмотреть:

1. Выбор подходящих видов животных.
2. Возраст.
3. Физиологическое состояние.
4. Способ введения, включая дозу, путь введения, режим дозирования.
5. Стабильность исследуемого материала в условиях исследования.

Токсикологические исследования рекомендуется проводить в соответствии с правилами Надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP), однако некоторые исследования, основанные на специализированных тест-системах, которые часто используют для изучения свойств биологических лекарственных препаратов, могут не полностью соответствовать указанным правилам. Необходимо обозначить такие несоответствия и оценить их значение в отношении общей оценки безопасности. В некоторых случаях неполное соответствие правилам GLP не ведет к неприемлемости полученных результатов для обоснования возможности проведения клинических исследований и государственной регистрации.

Ввиду различных структурных и биологических свойств биологических лекарственных препаратов, включающих видоспецифичность, иммуногенность и непредсказуемую плеiotропную активность, традиционные подходы к исследованию токсичности лекарственных препаратов могут не удовлетворять поставленным целям.

12.1.3.2. Биологическая активность/фармакодинамика

Для оценки биологической активности с целью определения, какие эффекты лекарственного препарата будут клинически значимы, допускается использовать модели *in vitro*. Использование клеточных линий и (или) первичных культур клеток может быть полезным для изучения прямого действия на клеточный фенотип и пролиферацию. Ввиду видоспецифичности большинства лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, для исследования токсичности важно выбрать правильный вид животных. Клеточные линии, полученные из клеток млекопитающих, *in vitro* могут способствовать определению активности *in vivo* и количественной оценке относительной чувствительности различных видов животных (а также человека) к биологическому лекарственному препарату. Например, такие исследования проводят для определения связывания с рецептором, аффинности связи с рецептором и (или) фармакологических эффектов, а также играют вспомогательную роль для определения необходимых видов животных для дальнейших фармакологических и токсикологических исследований *in vivo*. Исследования *in vitro* и *in vivo* в совокупности вносят вклад в экстраполяцию полученных результатов на человека. Исследования *in vivo*, направленные на изучение фармакологической активности,

включая определение механизма(ов) действия, зачастую содействуют определению целей применения лекарственного препарата в клинических исследованиях.

Для моноклональных антител необходимо подробно описать их иммунологические свойства, включая антигенную специфичность, связывание с комплементом и непредусмотренную реактивность и (или) цитотоксичность в отношении тканей человека (помимо предполагаемых мишеней). Необходимо провести исследования перекрестной реактивности с использованием необходимых иммуоистохимических процедур на различных тканях человека.

12.1.3.3. Виды животных/выбор модели

Биологическая активность наряду с видо- и (или) тканеспецифичностью многих лекарственных препаратов, полученных биологическим путем, определяют стандартную программу токсикологических исследований на широко используемых видах животных (например, крысы и собаки). В программу оценки безопасности необходимо включить подходящие виды животных. Такими являются виды, у которых исследуемый материал проявляет фармакологическую активность вследствие экспрессии рецептора или эпитопа (для моноклональных антител). Для определения подходящих видов животных используют ряд методов (например, иммуохимические или функциональные тесты). Сведения о распределении рецептора/эпитопа может улучшить понимание потенциальной токсичности *in vivo*.

Подходящими видами животных для изучения моноклональных антител являются те из них, которые экспрессируют искомым эпитоп, профиль перекрестной тканевой реактивности которых аналогичен таковому человека. Это позволяет оптимизировать возможность оценки токсичности, возникающей вследствие связывания с эпитопом и любой непредусмотренной перекрестной тканевой реактивности. Виды животных, не экспрессирующие искомым эпитоп, могут все же оказаться полезными для оценки токсичности, если подтверждена сопоставимая с человеком перекрестная тканевая реактивность.

Обычно в программу оценки безопасности включают два подходящих вида животных. Однако в определенных случаях при достаточном обосновании допускается использовать один подходящий вид животных (например, если подходящим оказывается только один вид животных или биологическая активность биологического лекарственного препарата хорошо изучена). К тому же, даже если два вида животных необходимы для описания токсичности в краткосрочных исследованиях, можно попытаться обосновать использование лишь одного вида животных для последующего изучения токсичности в долгосрочных исследованиях (например, если профиль токсичности у двух видов животных схож между собой).

Исследования токсичности на неподходящих видах животных могут вводить в заблуждение, и поэтому не рекомендуются. В отсутствие подходящих видов животных, необходимо рассмотреть возможность использования подходящих трансгенных животных, экспрессирующих человеческий рецептор, или гомологичных белков. Данные, полученные по результатам использования трансгенных животных моделей, экспрессирующих человеческий рецептор, считаются оптимальными, если взаимодействие между лекарственным препаратом и гуманизированным рецептором имеет схожие с ожидаемыми у человека физиологические последствия. Несмотря на то, что требуемые данные можно получить путем использования гомологичных белков, необходимо учитывать, что процесс производства, профиль примесей/контаминантов, фармакокинетика и точные механизм(ы) действия гомологичного белка могут отличаться от лекарственного препарата, предназначенного для клинического применения. При невозможности использования трансгенных животных и гомологичных белков может быть целесообразно оценить некоторые аспекты потенциальной токсичности в ограниченных токсикологических исследованиях на одном

виде животных, например, исследование токсичности при многократном введении длительностью <14 дней, которое включает изучение важных функциональных конечных точек, как то сердечно-сосудистые и дыхательные.

В последние годы наметился значительный прогресс в разработке животных моделей, которые считаются эквивалентами заболеваниям человека. Такие животные модели включают, спонтанные и индуцированные модели заболеваний, нокаут гена(ов) и трансгенные животные. Эти модели могут позволить определить не только фармакологическое действие лекарственного препарата, фармакокинетику и подбор дозы, но и изучить безопасность (например, оценить нежелательное стимулирование прогрессирования заболевания). В определенных случаях исследования, проведенные на животных моделях заболеваний, допустимо использовать в качестве приемлемой альтернативы токсикологическим исследованиям у нормальных животных (Примечание 1). Необходимо представить научные обоснования использования таких животных моделей заболевания для изучения безопасности.

12.1.3.4. Количество/пол животных

Количество животных, используемых на дозу, напрямую влияет на способность обнаружения токсичности. Малая выборка может не позволить выявить токсические явления вследствие низкой частоты их возникновения, независимо от тяжести. Ограничения по размеру выборки, возникающие, как правило, при использовании в исследованиях нечеловекообразных приматов, можно частично компенсировать, увеличив частоту и длительность наблюдения. Необходимо в равной степени изучать представителей обоих полов, в иных случаях необходимо представить соответствующие обоснования.

12.1.3.5. Введение/выбор дозы

Путь и частота введения должны быть максимально приближены к предполагаемому клиническому применению. Необходимо осветить вопросы фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата у исследуемых видов, а также указать допустимый с точки зрения безопасности и гуманности объем, которой можно ввести животному. К примеру, частоту введения лабораторным животным (по сравнению с режимом дозирования в рамках клинических исследований) можно увеличить с целью компенсации более быстрого клиренса или низкой растворимости действующего вещества. В таких случаях необходимо определить относительную величину экспозиции у исследуемых животных по отношению к величине, подлежащей использованию в клинических условиях. Необходимо также рассмотреть влияние объема, концентрации, состава и места введения. Использование иных путей введения, чем предусмотрено клинически, допустимо, если путь введения необходимо изменить вследствие низкой биодоступности, ограничений по путям введения или размера/физиологии исследуемых видов животных.

Для обеспечения информации о зависимости доза-эффект, включая токсическую дозу и высокую нетоксическую дозу (ВНТД, по observed adverse effect level (NOAEL)), необходимо выбрать исследуемые дозы. Для некоторых классов лекарственных препаратов с низкой или ничтожной токсичностью невозможно установить максимальную дозу. В таких случаях необходимо представить научное обоснование стратегии выбора доз и предполагаемой кратности превышения экспозиции у человека (multiples of human exposure). Для обоснования выбора высоких доз необходимо проанализировать ожидаемые фармакологические/физиологические эффекты, доступность подходящего исследуемого материала и предполагаемое клиническое применение. Если лекарственный препарат обладает низкой аффинностью или активностью в отношении клеток выбранного вида животных по сравнению с клетками человека, может потребоваться исследование более высоких доз. Границы безопасности диапазона доз

у человека, подлежащие определению, могут варьировать в зависимости от класса лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, и показаний к применению.

12.1.3.6. Иммуногенность

Многие лекарственные препараты для медицинского применения, полученные биотехнологическим путем, иммуногенны у животных. Поэтому при проведении исследований токсичности при многократном введении с целью повышения качества интерпретации их результатов необходимо определять свойства антител, обусловленных введением таких лекарственных препаратов. Необходимо описать гуморальный иммунный ответ (например, титр, количество животных, выработавших антитела, нейтрализующую способность), необходимо описать фармакологические и (или) токсикологические изменения, отмеченные в момент обнаружения антител. При интерпретации результатов исследований иммуногенности, необходимо, в частности, изучить влияние антител на фармакокинетические/фармакодинамические параметры, частоту и (или) тяжесть нежелательных явлений, активацию комплемента или возникновение новых токсических явлений. Необходимо также уделить внимание оценке возможных патологических изменений, обусловленных формированием иммунных комплексов и их отложением в тканях.

Если только иммунный ответ не нейтрализует фармакологические и (или) токсикологические эффекты биологического лекарственного препарата у большей доли животных, обнаружение антител не должно служить единственным критерием раннего прекращения доклинической исследования безопасности или изменения его продолжительности. Подобно иммунному ответу у человека, в большинстве случаев иммунный ответ на биологический лекарственный препарат у животных сильно варьирует. Если эти проблемы не повлияли на интерпретацию результатов исследования безопасности, то гуморальному иммунному ответу особого значения не придают.

Формирование антител у животных не обладает прогностической ценностью в отношении их выработки у человека. У людей могут формироваться сывороточные антитела к гуманизированным белкам, но зачастую терапевтический эффект в их присутствии сохраняется. Тяжелые анафилактические реакции к рекомбинантным белкам у человека возникают редко. В связи с этим результаты анафилактических тестов на морских свинках, которые в целом являются положительными для белковых лекарственных препаратов, не являются прогностическими в отношении реакций у человека, поэтому считается: такие исследования обладают низкой ценностью при рутинном изучении такого рода лекарственных препаратов.

12.1.4. Особые указания

12.1.4.1. Фармакологическая безопасность

Нежелательная фармакологическая активность подлежит изучению на подходящих животных моделях; при необходимости изучение такой активности необходимо проводить в рамках токсикологических и (или) клинических исследований. В исследованиях фармакологической безопасности определяют функциональные индексы потенциальной токсичности. Такие индексы изучают в рамках отдельных исследований или их изучение включают в токсикологические исследования. Целью исследований фармакологической безопасности является обнаружение функциональных эффектов в отношении основных физиологических систем (в том числе, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и центральной нервной). Исследования могут включать использование изолированных органов или других тест-систем без вовлечения целых животных. Все эти исследования могут позволить объяснить механизм возникновения органоспецифической токсичности, результаты

таких исследований необходимо тщательно интерпретировать с учетом показаний к применению у человека.

12.1.4.2. Оценка экспозиции

Фармакокинетика и токсикокинетика

Достаточно сложно подготовить универсальные рекомендации по изучению фармакокинетики лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем. Рекомендуется проводить исследование фармакокинетики при однократном и многократном введении, исследования токсикокинетики и распределения в тканях на подходящих видах животных, однако рутинные исследования, направленные на оценку материального баланса, не являются значимыми. Различия в фармакокинетических параметрах между различными видами животных могут оказывать значительное влияние на прогностическую ценность исследований на животных и оценку зависимости доза-эффект в рамках токсикологических исследований. Изменения фармакокинетики вследствие иммунопосредованных механизмов элиминации могут повлиять на кинетические профили интерпретацию результатов исследования токсичности. Некоторым лекарственным препаратам присущи значительные задержки в проявлении фармакодинамических эффектов по сравнению с фармакокинетическим профилем (например, цитокины) или возможно пролонгирование фармакодинамических эффектов по сравнению с содержанием действующего вещества в плазме.

В рамках фармакокинетических исследований необходимо, по возможности, использовать препараты, которые аналогичны по своим свойствам, предназначенным для изучения токсичности и клинического применения с путем введения, соответствующим предполагаемым клиническим исследованиям. На характер абсорбции могут влиять состав, концентрация, место введения и (или) вводимый объем. По возможности, в рамках токсикологических исследований необходимо изучать системную экспозицию.

При использовании радиоактивно меченых белков необходимо подтвердить, что радиоактивно меченый исследуемый материал обладает теми же свойствами и биологическими свойствами, что и немеченый материал. Данные о концентрации радиоактивности в тканях и (или) ауторадиографии с использованием радиоактивных белков могут быть трудно интерпретируемыми ввиду быстрого метаболизма или нестабильной связи с радиоактивной меткой *in vivo*. Необходимо соблюдать осторожность при интерпретации результатов исследований, в которых радиоактивной меткой были помечены определенные аминокислоты, так как последние могут включаться в состав других белков/пептидов, не имеющих отношения к лекарственному препарату.

Для расчета границ безопасности, основанных на величине экспозиции и дозе, до начала клинических исследований необходимо иметь в распоряжении данные об абсорбции, распределении и клиренсе, полученные на подходящих животных моделях.

Аналитические методы

Научные обоснования использования тех или иных аналитических методик необходимо представить в индивидуальном порядке. Обычно достаточно использовать одну валидированную методику. Например, количественное определение иреципитируемой трихлоруксусной кислотой радиоактивности, наблюдаемой после введения радиоактивно меченого белка, может обеспечить достаточную информацию, однако предпочтительно использовать аналитспецифичные методики. В идеале используемые у человека и животных методики должны совпадать. Необходимо опре-

делить потенциальное влияние плазменных белков и (или) сывороточных/плазменных антител на работоспособность методики.

Метаболизм

Ожидаемыми последствиями метаболизма лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, является их деградация до небольших пептидов и отдельных аминокислот. Поэтому, в целом, пути метаболизма хорошо изучены. Классические исследования биотрансформации, проводимые в отношении синтезированных химическим путем лекарственных средств, проводить не требуется.

Знание поведения биологических лекарственных препаратов в биологических матрицах (например, плазме, сыворотке, цереброспинальной жидкости) и возможного влияния связывающих белков необходимо для понимания фармакодинамических эффектов.

12.1.4.3. Исследование токсичности при однократном введении

По результатам исследований токсичности при однократном введении можно получить данные, позволяющие описать взаимосвязь между дозой и системной и (или) местной токсичностью. Эти данные используют для выбора дозы для исследований токсичности при многократном введении. Данные о взаимосвязи доза-эффект можно получить путем проведения исследования токсичности при однократном введении как компонентам фармакологических исследований или изучения эффективности на животных моделях. В рамках этих исследований необходимо рассмотреть возможность изучения фармакобезопасности.

12.1.4.4. Исследование токсичности при многократном введении

Вопросы выбора видов животных для исследований токсичности при многократном введении освещены в разделе ранее. Путь введения и режим дозирования (например, ежедневный или периодический) должны быть схожими с предполагаемыми в рамках клинических исследований. По возможности, в рамках этих исследований необходимо изучать токсикокинетику.

С целью определения обратимости или потенциального ухудшения фармакологических/токсикологических эффектов и (или) выявления потенциальной отсроченной токсичности в рамках исследования необходимо предусмотреть период восстановления (recovery period). Для лекарственных препаратов, которые оказывают длительные фармакологические/токсикологические эффекты, животных из группы восстановления необходимо наблюдать до завершения таких эффектов. Длительность исследований при многократном введении должна определяться предполагаемой длительностью введения в клинических условиях и изучаемым заболеванием. Для большинства лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, длительность таких исследований составляет 1-3 месяца. Для биологических лекарственных препаратов, предназначенных для краткосрочного применения (например, <7 дней) или лечения острых жизнеугрожающих заболеваний, двухнедельная продолжительность исследований токсичности при многократном введении считается достаточной для последующего проведения клинических исследований и государственной регистрации. Для биологических лекарственных препаратов, предназначенных для лечения хронических заболеваний, 6-месячная длительность исследований, в целом, считается достаточной, однако в ряде случаев для государственной регистрации были достаточны более короткие исследования или, наоборот, требовалось более длительное наблюдение. Необходимо научно обосновать продолжительность исследований по изучению долгосрочной токсичности биологических лекарственных препаратов, предназначенных для лечения хронических заболеваний.

12.1.4.5. Исследование иммунотоксичности

Одним из аспектов иммунотоксикологической оценки является изучение потенциальной иммуногенности. Многие лекарственные препараты, полученные биотехнологическим путем, направлены на стимуляцию или подавление иммунной системы, поэтому они могут влиять не только на гуморальный, но и на клеточный иммунитет. Воспалительные реакции в месте введения могут служить признаком стимуляции иммунной системы. Однако необходимо учитывать, что повреждение вследствие введения и (или) отдельные токсические эффекты, обусловленные веществами, входящими в состав лекарственного препарата, могут вызывать токсические изменения в месте введения. К тому же может быть нарушена экспрессия поверхностных антигенов на клетках-мишенях, что может играть определенную роль в реализации аутоиммунного потенциала. Для рассмотрения этих вопросов в рамках стратегии оценки иммунотоксикологических свойств вслед за исследованиями по изучению механизма действия может потребоваться проведение скрининговых исследований. Однако применение стандартного пошагового подхода или проведение стандартного набора тестов в отношении лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, не рекомендуется.

12.1.4.6. Исследование репродуктивной и онтогенетической токсичности

Необходимость проведения исследований репродуктивной/онтогенетической токсичности зависит от свойств лекарственного препарата, показаний к применению и целевой популяции пациентов (Примечание 2). Дизайн исследования и схема введения могут быть изменены на основании видоспецифичности, иммуногенности, биологической активности и (или) длительного периода полувыведения. Например, подозрения на наличие потенциальной онтогенетической иммунотоксичности, которые могут быть справедливы в отношении определенных моноклональных антител с длительным иммунологическим эффектом, могут быть сняты путем изменения дизайна исследования, направленного на оценку иммунологического статуса новорожденного.

12.1.4.7. Исследование генотоксичности

Диапазон и виды исследований генотоксичности, обычно проводимые в отношении лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза, не применимы в отношении лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, поэтому их проведение не требуется. Более того, введение большого количества неггидов/белков может приводить к неинтерпретируемым результатам. Прямое взаимодействие между данными веществами и ДНК или иным хромосомным материалом не ожидается (Примечание 3).

Если в отношении лекарственного препарата возникают определенные подозрения (например, вследствие наличия органической молекулы-соединителя в лекарственном препарате, представляющем собой конъюгированный белок) необходимо провести необходимые исследования, в том числе с включением новых тест-систем. Проведение стандартных исследований генотоксичности для оценки генотоксического потенциала контаминантов, опосредованных процессом производства, считается неприемлемым. Однако необходимо представить соответствующие обоснования при проведении таких исследований с этой целью.

12.1.4.8. Исследование канцерогенности

Для изучения канцерогенности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, стандартные биологические методы исследования, в целом, неприемлемы. Однако в зависимости от продолжительности клинического применения, популяции пациентов и (или) биологической активности лекарственного пре-

парата (например, факторы роста, иммунодепрессанты и т.д.) может потребоваться оценка канцерогенного потенциала последнего. При подозрении на наличие канцерогенного потенциала оценку риска можно осуществить разными методами.

Лекарственные препараты, которые потенциально могут вызывать или способствовать пролиферации трансформированных клеток и клональной экспансии (экспансии клона), что может приводить к образованию опухолей, необходимо оценивать с позиций экспрессии рецептора на различных злокачественных и нормальных клетках человека, которые потенциально значимы исследуемой популяции пациентов. Необходимо определить способность лекарственного препарата стимулировать экспрессирующие рецептор нормальные или злокачественные клетки. Если по результатам исследования *in vitro* возникают подозрения относительно канцерогенного потенциала, необходимо провести исследования на подходящих видах животных. Включение в долгосрочные исследования токсичности при многократном введении чувствительных показателей пролиферации клеток может оказаться полезным.

Если лекарственный препарат является биологически активным и не обладает иммуногенными свойствами у грызунов, а по результатам других исследований невозможно достоверно установить отсутствие канцерогенного потенциала, необходимо усомниться в ценности использования одного вида грызунов. Использование комбинаций фармакокинетических и фармакодипамических конечных точек с учетом сравнительного описания свойств рецептора и предполагаемой экспозиции у человека представляет собой наиболее научно обоснованный подход для установления необходимых доз.

12.1.4.9. Исследование местной переносимости

Необходимо оценить местную переносимость. Необходимо изучить состав лекарственного препарата, предполагаемый к государственной регистрации, однако при достаточном обосновании допускается изучать репрезентативный состав. В некоторых случаях потенциальные нежелательные явления лекарственного препарата можно оценить в рамках исследований токсичности при однократном или многократном введении, избегая проведения отдельных исследований местной переносимости.

Примечания

Примечание 1. Модели заболевания у животных могут способствовать определению конечных точек при определении токсичности, выбору показаний к применению и подбору оптимального состава, пути введения и режима дозирования. Следует отметить, что использование таких моделей заболевания при оценке результатов исследования зачастую недостаточно предыдущих данных для использования их в качестве сравнения.

Примечание 2. Необходимо принимать во внимание наличие общедоступной информации о потенциальных репродуктивных и (или) онтогенетических эффектах определенного класса соединений (например, интерферонов), когда единственным подходящим видом животных являются нечеловекообразные приматы.

Примечание 3. В отношении некоторых биологических лекарственных препаратов имеются потенциальные подозрения в их способности накапливать спонтанно мутированные клетки (например, путем избирательного усиления пролиферации), что может способствовать канцерогенному эффекту. Стандартный набор исследований генотоксичности не направлен на выявление таких состояний. Для решения таких задач может понадобиться разработка альтернативных моделей *in vitro* или *in vivo*.

ЧАСТЬ II (ДОПОЛНЕНИЕ)

Настоящее Дополнение следует рассматривать в неразрывной связи с частью I данной главы, в целом оно ее дополняет. Если положения дополнения противоречат части I, необходимо руководствоваться Дополнением.

12.1.1. Введение

12.1.1.1. Цель дополнения

Целью настоящего Дополнения является, подробное рассмотрение и обновление следующих разделов части I: выбор видов животных, дизайн исследования, иммуногенность, репродуктивная и онтогенетическая токсичность и оценка канцерогенного потенциала. Научные достижения и опыт, полученный с момента введения части I, требуют введения настоящего Дополнения. Настоящее гармонизированное дополнение призвано помочь дать четкие рекомендации и снизить вероятность значительных различий между регионами.

Настоящий документ должен способствовать своевременному проведению клинических исследований, снижению использования животных в соответствии с принципами 3R (снижать/оптимизировать/заменить) и снижению использования других методов разработки лекарственных препаратов. Несмотря на то, что в данном документе не рассмотрены вопросы использования методов оценки безопасности *in vitro*, их необходимо учитывать. Эти методы при условии их одобрения всеми регуляторными ведомствами ICH могут заменить собой текущие стандартные методики.

Настоящий документ поощряет безопасную и этичную разработку и доступность новых лекарственных препаратов.

12.1.1.2. Предпосылки

Рекомендации настоящего Дополнения позволяют еще больше гармонизировать требования к доклиническим исследованиям безопасности, необходимых для осуществления клинической разработки между Европейским Союзом, Японией и США. Настоящее дополнение представляет собой консенсус по оценке безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем.

12.1.1.3. Сфера применения

Настоящее Дополнение не изменяет сферу применения части I настоящей главы Руководства. По лекарственным препаратам, полученным биотехнологическим путем, предназначенным для применения в онкологии, следует руководствоваться методическими рекомендациями по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов.

12.1.2. Выбор вида животных

12.1.2.1. Общие принципы

При определении видоспецифичности необходимо учитывать ряд факторов. После исследований *in vitro* с целью осуществления качественных и количественных межвидовых сравнений относительной связывающей способности с мишенью, связывания с рецептором/лигандом и кинетики такого связывания, рекомендуется проводить сравнение гомологии мишеней (target sequence) между различными видами.

Также рекомендуется оценивать функциональную активность. Функциональную активность можно показать на видоспецифичных клеточных системах и (или) в рамках фармакологических или токсикологических исследований *in vivo*. При поиске подходящего вида животных модуляция биологической реакции или показателем фармакодинамического (ФД) маркера может служить подтверждением наличия функциональной активности.

При изучении различий между видами по связыванию с мишенью и функциональной активности с точки зрения предлагаемого режима дозирования необходимо представить обоснование, что модель способна выявлять потенциально нежелательные последствия модуляции мишени. Если экспрессия мишени у типичных здоровых видов очень низкая (например, воспалительные цитокины или опухолевые антигены), для выбора видов животных достаточно исследований связывающей способности и активности на клеточных системах.

При выборе вида животного оценка перекрестной тканевой реактивности на тканях животных представляет ограниченную ценность (см. Примечание 1). Однако в отдельных случаях (когда с помощью вышеописанных подходов невозможно найти фармакологически подходящие виды животных) при выборе видов для токсикологических исследований допускается использовать исследования перекрестной тканевой реактивности (ПТР) путем сравнения профилей связывания с тканями у человека и животных, с которыми ожидается связывание мишени.

Как указано в части I, при отсутствии подходящих видов животных вследствие отсутствия взаимодействия биологического лекарственного препарата с ортологическими мишенями любого из исследованных видов, допускается использовать гомологичные молекулы или трансгенные модели.

Для моноклональных антител и других препаратов антител, направленных на чужеродные мишени (бактериальные, вирусные и т.д.) допускается проведение краткосрочного исследования безопасности (см. часть I главы 1 настоящего документа) на одном виде животных (выбор такого вида необходимо обосновать). Дополнительные исследования токсичности, включая исследование репродуктивной токсичности, не требуются. В качестве альтернативы при использовании животных моделей заболевания для подтверждения принципа действия лекарственного препарата допускается осуществлять оценку безопасности для получения информации о потенциальных опосредованных мишенью угрозах безопасности. При невозможности осуществления вышесказанного, необходимо реализовать надлежащие стратегии для снижения риска при проведении клинических исследований.

При выборе вида животных для конъюгата антитело-лекарственный препарат/токсин (КАЛП), включающего новый токсин/токсикаит, следует руководствоваться общими принципами, что и в отношении неконъюгированных антител (см. выше и Примечание 2).

12.1.2.2. Один или два вида

Если два вида животных являются фармакологически надлежащими (один из отряда грызунов и другой, не принадлежащий к этому отряду), оба из них следует использовать в краткосрочных (продолжительностью до 1 месяца) исследованиях общей токсичности. Если результаты таких исследований схожи или выводятся из механизма действия исследуемого лекарственного препарата, то долгосрочные исследования общей токсичности достаточно проводить на одном виде животных. В отсутствие научных обоснований таким видом следует выбрать грызунов. Исследования на двух видах животных, не принадлежащих отряду грызунов, недопустимы.

Использование одного вида животных для всех исследований общей токсичности допустимо, если исследуемый лекарственный препарат проявляет фармакологическую активность только в отношении этого вида. Считается, что исследования

на другом виде с использованием гомолога не добавляют данных к оценке риска и поэтому не рекомендуются.

12.1.2.3. Использование гомологичных белков

Одним из альтернативных подходов, описанных в части I главы I настоящего документа, является использование гомологичных белков. Такие исследования могут позволить обнаружить риски и понять профиль потенциальных нежелательных явлений вследствие усиления фармакологических эффектов, но они, как правило, не подходят для количественной оценки возможных рисков. Поэтому с целью выявления рисков проводят исследование для оценки безопасности на контрольной и исследуемой группах при условии, что дизайн исследования и выбранная доза (например, максимальная фармакологическая доза) обоснованы.

12.1.3. Дизайн исследования

12.1.3.1. Выбор дозы и применение принципов ФД/ФК

Токсичность большинства биологических лекарственных препаратов связана с их механизмом действия, поэтому введение относительно высоких доз может выявить нежелательные явления, которые, по сути, являются усилением фармакологических эффектов.

Необходимо представить обоснование при выборе дозы, учитывая взаимосвязь между дозой и эффектом. Совмещенный фармакокинетический и фармакодинамический (ФК/ФД) подход (например, простые отношения экспозиция-эффект или более сложные подходы, основанные на моделировании и симуляции) могут способствовать выбору высоких доз путем выявления:

доза, которая обеспечивает максимально желаемый фармакологический эффект у животных и

доза, которая в 10 раз превышает максимальную дозу, подлежащую изучению в клинических условиях.

Если основания для введения более низкой дозы отсутствуют (например, она является максимально допустимой), то группе животных, которым будет назначена высокая доза, в рамках доклинических токсикологических исследований необходимо ввести наибольшую из обозначенных выше.

При недоступности ФД конечных точек *in vivo/ex vivo*, выбор высоких доз можно осуществить с помощью ФК данных, а также доступных данных о связывании с рецептором и (или) иных фармакологических данных *in vitro*. При выборе верхней границы экспозиции в клинических условиях необходимо производить поправки на связывание с мишенью и фармакологическую активность *in vitro* между животными моделями и человеком. Например, большие относительные различия по связывающей способности и (или) активности *in vitro* могут предполагать необходимость изучения более высоких доз в доклинических исследованиях. Если, применяя указанный подход, не удастся продемонстрировать токсичность выбранных доз, то маловероятно, что дополнительные токсикологические исследования доз, кратных человеческим, позволят собрать дополнительные данные.

12.1.3.2. Длительность исследований

В отношении лекарственных препаратов для длительного применения исследование токсичности при повторном введении на грызунах или других видах животных длительностью 6 месяцев считается достаточным, если высшие дозы выбраны в соответствии с принципами, изложенными в разделе 12.3.1. Считается, что более длительные исследования не являются источником дополнительной информации, которая могла бы повлиять на клиническую разработку.

При выборе длительности токсикологических исследований биологических лекарственных препаратов для длительного применения, предназначенных для лечения пациентов с распространенным раком, необходимо руководствоваться принципами, изложенными в методических рекомендациях по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов.

12.1.3.3- Восстановление

Необходимо описать восстановление от фармакологических и токсикологических эффектов, которые могут иметь клиническую значимость, возникающие в клинически значимых дозах. Эти данные можно получить путем выяснения является ли определенный наблюдаемый эффект обратимым/необратимым или путем включения периода без введения лекарственного препарата не менее чем в одно исследование по не менее чем одной дозе (спонсор обязан обосновать такой выбор). Цель периода без введения лекарственного препарата является выяснение обратимости таких явлений, а не оценка отсроченной (поздней) токсичности. Подтверждение полного восстановления не является ключевым. Включение периода восстановления с единственной целью — оценить потенциальную иммуногенность — не требуется.

12.1.3.4. Поисковые клинические исследования

В отношении биологических лекарственных препаратов применимы гибкие подходы, описанные в главе 7 настоящего руководства, посвященной доклиническим исследованиям безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов и применяемые для обоснования проведения поисковых клинических исследований. Рекомендуется их рассмотреть и согласовать с уполномоченным органом.

12.1.4. Иммуногенность

Оценку иммуногенности осуществляют с целью способствовать интерпретации результатов и планирования последующих исследований. Такого рода анализы на доклиническом этапе при прогнозировании потенциальной иммуногенности человеческих или гуманизированных белков у человека не информативны.

Изменение содержания антител к лекарственному препарату (АЛП) в рамках доклинических исследований необходимо осуществлять при:

признаках изменения ФД активности;

неожиданных изменениях экспозиции в отсутствие ФД-маркеров или

признаках иммуноопосредованных реакций (болезнь иммунных комплексов, васкулит, анафилаксия и т.д.).

Ввиду того, что сложно заранее определить, понадобится ли такого рода анализ до завершения прижизненной фазы исследования, по ходу его течения рекомендуется осуществлять отбор образцов, которые при необходимости улучшения интерпретации результатов исследования в последующем можно подвергнуть анализу. При обнаружении АЛП необходимо оценить их влияние на интерпретацию результатов исследования (для более подробного описания влияния иммуногенности см. также абзац 2 раздела 12.1.3.6 части I).

При обнаружении АЛП и одновременном отсутствии ФД-маркеров, свидетельствующих о стойкой активности в рамках токсикологических исследований *in vivo* необходимо определить их нейтрализующую способность. Нейтрализующую активность антител можно косвенно оценить с помощью биологических методов *ex vivo* или путем надлежащего сочетания методов ФК/ФД, а также прямым способом с помощью специальных методов, измеряющих нейтрализующую способность.

12.1.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

12.1.5.1. Общие комментарии

Исследование репродуктивной токсичности необходимо проводить в соответствии с принципами, изложенными в методических рекомендациях по выявлению токсичности лекарственных препаратов на репродукцию и токсичности на мужскую фертильность (в разработке), однако отдельный дизайн и режим дозирования могут варьировать в зависимости от особенностей видов животных, природы лекарственного препарата, его механизма действия, иммуногенности и (или) фармакокинетических свойств, а также экспозиции в период эмбриофетального развития.

В целом, оценку репродуктивной токсичности разрабатываемого лекарственного препарата рекомендуется осуществлять на подходящих видах животных. Изучение токсических влияний на репродуктивные функции необходимо проводить только на фармакологически подходящих видах животных. Если исследуемый лекарственный препарат фармакологически активен у грызунов и кроликов, и тех и других использовать для проведения исследований эмбриофетального развития, если для одного из видов не выявлена эмбриофетальная летальность или тератогенность.

Исследования онтогенетической токсичности на нечеловекообразных приматах (НЧП) допускается проводить только в отсутствие других подходящих видов животных.

Если исследуемый лекарственный препарат фармакологически активен только у НЧП, его свойства все равно подлежат изучению. При этом при достаточном научном обосновании вместо НЧП допускается использовать иные модели.

В отсутствие подходящих видов животных следует рассмотреть возможность использования трансгенных мышей, экспрессирующих человеческую мишень, или гомологичных белков у видов, экспрессирующих ортологи мишеней человека (при наличии достаточных данных об указанных моделях, например, ретроспективных данных) (см. Примечание 1 части I). Для лекарственных препаратов, нацеленных на чужеродные мишени, например, бактериальные или вирусные, в целом, проведение исследований репродуктивной токсичности не требуется (см. раздел 12.1.2.1).

Если имеющиеся сведения (например, механизм действия, фенотипические данные от генетически модифицированных животных, класс-эффекты) предполагают наличие нежелательного влияния на фертильность или беременность, эти данные могут служить признаком наличия репродуктивной токсичности; в таких случаях могут потребоваться дополнительные доклинические исследования.

12.1.5.2. Фертильность

Если в отношении лекарственного препарата мыши и крысы являются фармакологически подходящими видами животных, оценку влияния на фертильность можно осуществлять на одном виде грызунов (см. методические рекомендации по выявлению токсичности лекарственных препаратов на репродукцию и токсичности на мужскую фертильность) (в разработке). Дизайны исследований, описанные в методических рекомендациях по выявлению токсичности лекарственных препаратов на репродукцию и токсичности на мужскую фертильность, можно адаптировать к другим видам животных, если последние являются фармакологически подходящими, например, с целью учета природы лекарственного препарата и потенциальной иммуногенности.

Считается, что проведение исследований репродуктивной функции (mating studies) на НЧП нецелесообразно. Однако если НЧП являются единственным подходящим видом животных, потенциальное влияние на мужскую и женскую фертильность оценивают путем изучения репродуктивного тракта (взвешивание органов и патогистологическая оценка) в рамках исследований токсичности при повторном

введении длительностью не менее 3 месяцев половозрелым НЧП. При наличии особых причин для беспокойства, обусловленных фармакологической активностью или результатами предыдущих исследований, в рамках исследований токсичности при повторном введении проводят специальные исследования, как то оценка менструального цикла, подсчет числа сперматозоидов, изучение морфологии/подвижности сперматозоидов и изучение гормонального профиля самцов и самок.

Если на основании знания фармакологической активности возникают подозрения в отношении потенциального влияния на зачатие/имплантацию, а НЧП являются единственным подходящим видом животных, такие подозрения необходимо разрешить экспериментально. Единственным практически осуществимым способом оценки потенциального влияния на зачатие или имплантацию является использование гомологичных белков и трансгенных моделей. Однако нарабатывать гомологичные белки и трансгенные модели с единственной целью — провести исследования репродуктивной функции у грызунов — не рекомендуется. В отсутствие доклинических данных минимизацию риска для пациентов следует осуществлять путем соответствующих процедур в рамках клинических исследований, информированного согласия и соответствующей маркировки исследуемого лекарственного препарата.

12.1.5.3. Эмбриофетальное развитие (EFD) и пре/постнатальное развитие (PPND)

При планировании исследований оттогенетической токсичности и интерпретации их результатов необходимо учитывать потенциальные различия по способности биологических лекарственных препаратов проникать через плацентарный барьер (см. Примечание 3).

Для лекарственных препаратов фармакологически активных только у НЧП, основываясь на предполагаемом клиническом применении и ожидаемых фармакологических эффектах, можно использовать несколько дизайнов исследования. Допустимы отдельные исследования EFD и (или) PPND или другие дизайны исследования (обоснованные спонсором), особенно при наличии некоторых подозрений, что механизм действия может привести к нежелательному влиянию на эмбриофетальное развитие или прерыванию беременности. Тем не менее, предпочтительно проведение одного хорошо спланированного исследования на НЧП, включающего введение лекарственного препарата с 20-го дня гестации до рождения (усиленное PPND, ePPND), чем отдельные исследования EFD и (или) PPND.

Для описанного выше отдельного дизайна исследования ePPND предусматривать группу животных, подлежащих кесаревому сечению, не требуется, однако необходимо проводить оценку исходов беременностей, завершившихся естественными родами. В рамках исследования также необходимо изучать жизнеспособность потомства, внешние пороки развития, изменения скелета (например, с помощью рентгенографии) и, наконец, морфологию внутренностей на вскрытии. Для подтверждения сохранности беременности используют ультразвук, но его применение неэффективно с целью обнаружения пороков развития. Данные о пороках развития получают после родов. Ввиду неблагоприятного влияния на уход за потомством введение лекарственного препарата самкам после родов, как правило, не рекомендуется. Если уместно с точки зрения фармакологической активности оценивают и другие конечные точки потомства. Длительность постнатальной фазы зависит от дополнительных конечных точек, подлежащих оценке с позиций механизма действия (см. Примечание 4).

В ходе исследований оттогенетической токсичности на НЧП можно только выявить вредное воздействие. Количество животных на группу должно быть достаточным для надежной интерпретации полученных данных (см. Примечание 5).

При использовании других видов НЧП спонсор обязан обосновать дизайн такого исследования. Исследования онтогенетической токсичности на НЧП, описанные выше, проводят только с целью выявления вредного воздействия, поэтому допускается проводить их с использованием одной исследуемой группы (одна доза) и одной группы контроля, если выбранная доза научно обоснована. Примером надлежащего научного обоснования могут служить моноклональные антитела, связывающиеся с растворимой мишенью в клинических дозах, направленных на полное насыщение связывания с мишенью. Если указанное насыщение связывания с мишенью удастся показать на выбранных видах животных и это происходит в дозах не более чем 10 раз превышающих терапевтические у человека, то сравнение исследуемой группы (одна доза) с контрольной обеспечит достаточные данные о вредном воздействии на эмбриофетальное развитие.

12.1.5.4. Сроки исследований

Если женщины с детородным потенциалом подлежат включению в исследование до получения данных о влиянии на эмбриофетальное развитие, необходимо принять особые меры, например, использование высокоэффективных методов контрацепции (см. главу тома 1 настоящего Руководства, посвященную доклиническим исследованиям безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов).

В отношении биологических лекарственных препаратов, активных только у НЧП, при принятии достаточных мер для предотвращения беременности (см. абзац 2 раздела 7.11.3 главы тома 1 - по доклиническим исследованиям безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов) проведение исследований EFD и ePPND допустимо отложить до III фазы, а результаты представить к моменту подачи регистрационного досье с целью государственной регистрации. Если спонсор не может принять надлежащие меры для предотвращения беременности в рамках клинических исследований, то отчет об исследовании EFD или промежуточный отчет об исследовании ePPND необходимо представить до начала III фазы (см. Примечание 6). Если лекарственный препарат фармакологически активен только у НЧП, а его механизм действия вызывает серьезную озабоченность в отношении эмбриофетального развития, то исследования онтогенетической токсичности не требуются, а в инструкции по применению необходимо указать, что женщинам с детородным потенциалом следует избегать применения лекарственного препарата.

Если подходящими видами животных являются грызуны или кролики, то для определения сроков проведения исследований репродуктивной токсичности следует руководствоваться материалами главы 7 тома 1 настоящего Руководства. Этим же документом следует пользоваться для определения сроков проведения исследований влияния на фертильность, если подходящими видами животных являются грызуны.

Для определения сроков проведения доклинических исследований лекарственных препаратов, применяемых в онкологии, следует руководствоваться методическими рекомендациями по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов, если эти лекарственные препараты подпадают под действие указанного руководства.

12.1.6. Канцерогенность

Необходимость оценки канцерогенного потенциала биологических лекарственных препаратов определяется целевой популяцией и длительностью исследования (см. методические рекомендации по изучению канцерогенности лекарственных препаратов). Если требуется оценка, то спонсор обязан подготовить стратегию разработки, чтобы выявить потенциальный риск.

Стратегия должна основываться на совокупности данных, включая обзор значимых данных из различных источников. К таким источникам относятся опубликованные данные (например, информация о трансгенных, нокаутных или животных моделях заболевания, наследственных заболеваниях человека), сведения о класс-эффектах, подробные сведения о биологии мишени и механизме действия, данные *in vitro*, данные из исследований хронической токсичности и клинические данные. В некоторых случаях доступной информации может быть достаточно для описания канцерогенного потенциала и выявления клинического риска без дополнительных доклинических исследований.

Механизм действия некоторых биологических лекарственных препаратов может вызывать подозрения относительно канцерогенного потенциала (например, иммунодепрессанты и факторы роста). Если по совокупности данных (см. выше) подозрения относительно канцерогенного потенциала оправдываются, то биологические исследования на грызунах не требуются. В этом случае лучшим способом снижения риска является внесение соответствующих указаний в инструкцию по применению и проведение мероприятий, направленных на снижение риска. Однако при наличии сомнений спонсор может провести дополнительные исследования, которые позволили бы снизить подозрения, возникшие на основании механизма действия (см. раздел 12.1.4.8. части Т настоящего документа).

Для лекарственных препаратов, в отношении которых отсутствуют достаточные сведения об их свойствах и механизме действия с точки зрения канцерогенного потенциала, рекомендуются проводить более тщательную оценку (например, выяснение биологии мишени относительно канцерогенного потенциала, включение дополнительных конечных точек в токсикологические исследования).

Если совокупность данных, полученная после углубленной оценки, не предполагает наличия канцерогенного потенциала, проведение дополнительных доклинических исследований не рекомендуется. И, наоборот, если по совокупности данных возникают подозрения относительно канцерогенного потенциала, то спонсор вправе провести дополнительные доклинические исследования, которые позволили бы обосновать низкую канцерогенность, иначе — указать в инструкции по применению соответствующие предостережения.

Индивидуальную оценку канцерогенного потенциала проводят для выявления риска и начала создания плана управления рисками (помимо внесения указаний в инструкцию по применению, клинического мониторинга, пострегистрационного наблюдения или комбинации этих подходов).

При оценке канцерогенного потенциала исследуемого лекарственного препарата биологические исследования на грызунах (или краткосрочные исследования канцерогенности) с гомологичными белками, в целом, обладают низкой значимостью.

По мере появления новых стратегий/методов исследования допускается разрабатывать новые подходы.

Примечания

Примечание 1. Исследования перекрестной тканевой реактивности (ПТР) представляют собой изучение связывания с тканями *in vitro* с использованием иммуногистохимических (ИГХ) методов, проводимых с целью определения связывающей способности антител и подобных им лекарственных препаратов с антигенными детерминантами в тканях. С целью показать распределение мишеней/участков связывания вместо ИГХ допускается использовать другие методы.

Проведение исследования ПТР на панели тканей человека рекомендуется как компонент оценки безопасности, необходимый для начала клинической разработки.

Однако в некоторых случаях исследуемый лекарственный препарат плохо поддается ИГХ определению, поэтому проведения исследования ПТР в таких случаях невозможно.

По результатам исследований ПТР можно получить ценную информацию о распределении мишени, а также сведения о потенциально неожиданном связывании. Связывание с тканями *per se* не предопределяет наличие биологической активности *in vivo*. К тому же связывание с участками, которые обычно недоступны для антител *in vivo* (например, цитоплазмой), как правило, считается незначимым. Результаты необходимо оценивать и интерпретировать на основании всего набора данных по изучению фармакологических и токсикологических свойств.

При обнаружении неожиданного связывания с тканями человека оценка определенных тканей животных может представлять дополнительные сведения о потенциальной взаимосвязи или отсутствии таковой с доклинической токсикологией. Проведение исследования ПТР с полным набором тканей животных не рекомендуется.

В силу того, что лекарственные препараты биспецифичных антител подлежат исследованию ПТР на панели тканей человека, отдельные связывающие компоненты исследовать не требуется.

Изучение связывания с тканями гомологичных белков не рекомендуется, так как оно не обеспечивает дополнительную ценность, если исследования ПТР проведены с исследуемым лекарственным препаратом на панели тканей человека.

Исследования ПТР не способны обнаружить незначительные изменения ключевых параметров качества. Поэтому проведение исследований ПТР с целью оценки сопоставимости опытного образца, полученного вследствие изменения процесса производства в ходе программы разработки, не рекомендуется.

Примечание 2. Если для оценки безопасности КАЛП использовались два вида животных, необходимо провести краткосрочное исследование или включить группу в краткосрочное исследование на менее чем одном виде животных неконъюгированного токсина. Если токсин обладает активностью у грызунов, то в этих случаях предпочтительно использовать эти виды животных. Если существует только один фармакологически подходящий вид животных, то КАЛП изучают на нем. При изучении нового токсиканта используют подход к выбору вида животных подобный тому, который используют при изучении нового химического соединения — поэтапно (например, противоопухолевые лекарственные препараты изучают в соответствии с методическими рекомендациями по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов). Для известных токсинов и токсикантов, в отношении которых накоплен достаточный научный опыт, отдельное изучение неконъюгированного токсина не требуется. Необходимо представить данные, позволяющие сравнить метаболическую стабильность КАЛП у животных и человека.

Примечание 3. При интерпретации результатов исследований необходимо учитывать видоспецифичный профиль эмбриофетальной экспозиции в течение беременности. Высокомолекулярные белки (> 5000 Да) не проникают через плаценту путем простой диффузии. Для моноклональных антител с молекулярной массой 150 000 Да предусмотрен специальный транспортный механизм — Fc рецептор (FcRn) новорожденных, который влияет на экспозицию у новорожденных и различается от вида к виду.

У НЧП и человека степень проникновения IgG через плаценту в период органогенеза достаточно низкая, она начинает повышаться в начале II триместра, достигая максимума в конце III (5). Поэтому стандартные эмбриофетальные исследования у НЧП, которым вводят препарат с ранних сроков беременности и до 50-го дня гестации, могут не представлять ценности при оценке прямых эмбриофетальных эффектов в период органогенеза, при этом можно оценить эмбриофетальное развитие как непрямой результат влияния на организм матери. Более того, введение лекарствен-

ного препарата самкам НЧП после родов не имеет значения, так как IgG экскретируются в грудное молоко только в раннем периоде (т.е. в молозиво), но не в течение поздней лактации и период кормления грудью.

Грызу мы отличаются от НЧП и человека: IgG проникают через желточный мешок грызунов с помощью FcRn-транспортного механизма, поэтому экспозиция возникает на достаточно ранних по сравнению с НЧП и человеком сроках гестации. К тому же роды у грызунов происходят на таком этапе развития, когда потомство не настолько зрело как новорожденные НЧП и человека. Поэтому с целью получения лекарственного препарата потомством через грудное молоко введение лекарственного препарата самкам необходимо осуществлять во время лактации не менее чем до 9-го дня грудного вскармливания, когда зрелость потомства достигает того же этапа развития что и новорожденные человека.

Примечание 4. С целью проведения ранних функциональных тестов (например, оценка прироста и поведения) минимальная продолжительность постанатального наблюдения должна составлять 1 месяц.

В целом, при наличии по результатам общих токсикологических исследований признаков нежелательного влияния на иммунную систему (или ее функцию) необходимо провести исследование иммунных функций потомства в послеродовую фазу с помощью ePPND. По возможности, иммунофенотипирование необходимо провести до 28 дня после рождения. В зависимости от используемых функциональных тестов длительность постнатального наблюдения за иммунитетом должна составлять 3-6 месяцев.

Нейроповеденческая оценка может быть ограничена наблюдением за поведением в клинических условиях. Обучение пользоваться инструментами требует определенного времени, что может потребовать 9 месяцев постнатального обучения, поэтому его осуществление не рекомендуется.

Примечание 5. Подробное обсуждение подходов при определении размера группы макаков-крабоедов в исследовании ePPND представлены у Jarvis et al., 2010 (6). С целью оценки постнатального развития и обеспечения возможности осуществления специальных исследований (например, изучения иммунной системы) при проведении исследования ePPND необходимо включить достаточное количество молодых животных (6-8 особей в возрасте до 7 дней на группу).

Включение беременных животных в исследование ePPND продолжается неделями и месяцами. Если пренатальные потери в группе исследуемого лекарственного препарата свидетельствуют о наличии токсического эффекта, необходимо рассмотреть возможность прекращения дальнейшего включения беременных животных в исследование и адаптации дизайна исследования (например, путем проведения кесарева сечения).

Рекомендуется повторно использовать контрольных животных, получавших растворитель (vehicle-control treated maternal animals).

Если есть подозрения, что механизм действия может повлиять на EFD или приводить к прерыванию беременности, с целью подтверждения наличия вреда допускается проводить исследования на ограниченном количестве животных.

Примечание 6. Конечные точки, подлежащие включению в промежуточный отчет исследования ePPND на НЧП:

данные о самке: выживание, клинические наблюдения, масса тела, данные об экспозиции во время беременности (при наличии), любые ФД конечные точки;

данные о беременности: количество беременных животных, включенных в исследование; состояние беременности на момент завершения органогенеза (50-й день гестации) и на 100-й день гестации, частота аборт и их сроки. Необходимость в ультразвуковом определении размеров плодов в рамках промежуточного отчета отсутствует. Данные не требуются, так как сведения о массе тела при рождении будут доступны в дальнейшем.

данные об исходах беременности: количество живорожденных и мертворожденных, масса тела новорожденных, выживаемость новорожденных и их масса тела через 7 дней после родов, количественная внешняя морфологическая оценка (т. е. подтверждение, что внешний вид укладывается в норму), данные об экспозиции потомства (при наличии), ФД конечные точки у потомства, если применимо.

Литература

1. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, S6(R1) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [официальный сайт], http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf (дата обращения: 12.08.2012).
2. Методические рекомендации по выявлению токсичности лекарственных препаратов на репродукцию и токсичности на мужскую фертильность (в разработке).
3. Методические рекомендации по изучению канцерогенности лекарственных препаратов (в разработке).
4. Методические рекомендации глава 7 тома 1 настоящего руководства по доклиническим исследованиям безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов.
5. Методические рекомендации по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов (в разработке).
6. Pentsuk N., Van der Laan J.W. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth defects research (Part B). 2009. V. 86. P. 328-344.
7. Jarvis P., Srivastav S., Vogelwedde E., Stewart J., Mitchard T., Weinbauer G. The Cynomolgous Monkey as a model for Developmental Toxicity Studies: Variability of Pregnancy losses, Statistical power estimates, and Group Size considerations. Birth Defects Research (Part B). 2010.V. 89. P. 175-187.

ГЛАВА 13

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОАНАЛОГИЧНЫХ (БИОПОДОБНЫХ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., профессор А.Н. Миронов; д. м. н., профессор В.А. Меркулов;
академик РАМН В.И. Петров; академик РАМН Ф.И. Еришов;
академик РАМН Н.В. Медуницын; д. м. н., профессор Ж.И. Авдеева;
д. м. н. А.А. Солдатов; д. фарм. н. Е.Л. Ковалева; д. б. и. А.Н. Васильев;
к. м. н. Е.В. Гавришина; д. м. н. Д.В. Горячев; к. м. н. А.Л. Кузнецов;
д. фарм. н., профессор Р.И. Ягудина; к. м. и. Р.Р. Ниязов; М.В. Проценко;
к. фарм. н. И.В. Сакаева; д. фарм. и., проф. И.Д. Буянтян;
д. м. н., проф. С.В. Недогода; к. м. н. М.Ю. Фролов; А. Шнайдер;
Е.А. Ту тер; А.Г. Бекерман*

13.1. ВВЕДЕНИЕ

13.1.1. Общие положения

Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат - биологический лекарственный препарат, при разработке и/или производстве которого используются методы генной инженерии и/или биотехнологии, сходный с лекарственным препаратом сравнения (оригинальным лекарственным препаратом) по качеству, безопасности и эффективности, а выявленные различия не имеют клинической значимости, и не попадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата.

В настоящее время в Российской Федерации рассматривается вопрос законодательного закрепления определения биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата.

Разработчик нового биологического лекарственного препарата может заявить его «биоаналогичность» («биоподобие») лекарственному препарату сравнения, зарегистрированному на основании полного регистрационного досье (оригинальному лекарственному препарату). Для подтверждения «биоаналогичности» («биоподобия») нового биологического лекарственного препарата лекарственному препарату сравнения по качеству, эффективности и безопасности необходимо провести сравнительные исследования.

13.1.1.1. Сфера применения

В настоящей главе рассматриваются требования к качеству, эффективности и безопасности, а также принципы экспертизы регистрационного досье биологических лекарственных препаратов, заявленных в качестве биоаналогичных лекарственным препаратам сравнения, при разработке и/или производстве которых используются методы генной инженерии и/или биотехнологии.

Вопросы, обсуждаемые в данной главе, неразрывно связаны со всеми действующими и будущими национальными и европейскими регуляторными документами по проведению сравнительных исследований биологических препаратов.

13.1.1.2. Цель

Цели настоящего документа:

внедрение концепции биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов;

изложение основных принципов разработки биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов.

13.1.2. Основные принципы

13.1.2.1. Концепция «биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты»

Концепция «биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат», в целом, применима к любому биологическому лекарственному препарату при разработке и/или производстве которого используются методы генной инженерии и/или биотехнологии. Однако на практике успех такого подхода при разработке биологического лекарственного препарата будет зависеть от возможности оценить его свойства в рамках накопленного регуляторного и клинического опыта и тем самым подтвердить биоаналогичность (биоподобие).

Но сравнению с полученными химическим путем лекарственными препаратами свойства биологических, как правило, гораздо сложнее. К тому же молекулярное строение биологических лекарственных препаратов достаточно многообразно. Кроме того, такие параметры как трехмерная структура, количество кислотно-основных вариантов или посттрансляционных модификаций (например, профиль гликозилирования) могут существенно отличаться. В процессе производства эти отличия могут первоначально рассматриваться как «незначительные». Профиль эффективности и безопасности биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов в значительной степени зависит от надежности производства и контроля качества как в процессе производства, так и при его выпуске.

Необходимо отметить, что научные принципы, описанные в данной главе в отношении биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, в качестве действующего вещества содержащих белки, полученные генно-инженерным и/или биотехнологическим путем, также могут быть применимы при разработке биологических лекарственных препаратов, полученных не биотехнологическим путем, при условии доказательства их биоаналогичности (биоподобия).

Исходя из вышеизложенного:

стандартный подход, применяемый к воспроизведенным лекарственным препаратам (подтверждение биоэквивалентности лекарственному препарату сравнения путем проведения соответствующих исследований биодоступности) обычно приемлем для лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза. Вследствие сложности строения лекарственных препаратов, полученных генно-инженерным и/или биотехнологическим путем, такой подход, с научной точки зрения, не применим. Поэтому концепцию «биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат» необходимо основывать на принципе сопоставимости;

исследования сопоставимости с целью подтверждения «биоаналогичности» («биоподобия») более применимы в отношении высокоочищенных лекарственных препаратов, чьи свойства могут быть точно описаны (например, некоторые лекарственные препараты, полученные биотехнологическим путем);

в отношении других видов биологических лекарственных препаратов, свойства которых в силу их происхождения сложно охарактеризовать (как то биологические субстанции, получаемые методом экстракции из биологических источников и/или в отношении которых имеется ограниченный клинический и регуляторный опыт), применение подхода «биоаналогичности» («биоподобия») является затруднитель-

ным, поскольку изучение их на молекулярном уровне для доказательства биоаналогичности (биоподобия) в настоящее время трудно выполнимо;

возможность применения подхода «биоаналогичности» («биоподобия») зависит от наличия современных аналитических методик, производственных процессов, а также клинического и регуляторного опыта;

биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты, помимо требований к качеству, описанных ниже, должны соответствовать всем требованиям, предъявляемым к качеству всех лекарственных препаратов, а также техническим требованиям статей ведущих фармакопей и всем дополнительным требованиям, описанным в методических рекомендациях по качеству;

некоторые различия между биоаналогичными (биоподобными) лекарственными препаратами разных производителей могут проявиться после накопления достаточного опыта их клинического применения, поэтому, для выявления возможных клинически значимых различий, необходимо обеспечить надлежащий фармаконадзор;

в настоящее время разрабатываются дополнительные методические рекомендации по вопросам качества, доклиническому и клиническому изучению биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов и их отдельных фармакотерапевтических групп. В Европейском союзе на сегодняшний день одобрены руководства по изучению качества, эффективности и безопасности биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих:

- рекомбинантный инсулин человека и аналоги инсулина;
- соматропин;
- рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;
- рекомбинантный интерферон альфа-2b;
- низкомолекулярные гепарины;
- рекомбинантные эритропоэтины;
- моноклональные антитела;
- рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон;
- интерферон бета.

13.1.2.2. Выбор лекарственного препарата сравнения

Выбранный лекарственный препарат сравнения должен быть оригинальным и зарегистрирован на территории Российской Федерации на основании полного регистрационного досье. При невозможности выполнения этого условия - зарегистрировал за рубежом (с представлением документов и данных, подтверждающих качество, эффективность и безопасность, на основании полного регистрационного досье).

С целью получения согласованных данных и выводов выбранный лекарственный препарат сравнения необходимо использовать на протяжении всей программы разработки биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата для подтверждения их сопоставимости по качеству, эффективности и безопасности. Данные, полученные по результатам сравнительных исследований с лекарственным препаратом, зарегистрированным за пределами Российской Федерации, могут быть представлены в качестве дополнительных сведений.

Действующее вещество биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата по молекулярным и биологическим свойствам должно быть аналогичным действующему веществу лекарственного препарата сравнения. Например, если лекарственный препарат, производства компании X, содержащий интерферон альфа-2a, заявлен как биоаналогичный (биоподобный) другому биологическому лекарственному препарату, то его необходимо сравнивать с лекарственным препаратом, содержащим в качестве действующего вещества интерферон альфа-2a. То есть, в этом случае недопустимо в качестве лекарственного препарата сравнения выбирать лекарственный препарат, содержащий интерферон альфа-2b.

Способ применения и дозы, лекарственная форма биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения не должны отличаться. Любые отличия между биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения в каждом отдельном случае необходимо обосновать результатами соответствующих исследований.

13.2. КАЧЕСТВО

13.2.1. Введение

13.2.1.1. Общие положения

В настоящем разделе рассматриваются требования к процессу производства, исследованиям сопоставимости по качеству; в нем освещаются вопросы выбора лекарственного препарата сравнения, аналитические методики, физико-химические свойства, биологическая активность, чистота и спецификации биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов.

13.2.1.2. Цель

Производство и контроль биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов осуществляется по собственному плану разработки на основании современных данных.

Сравнение может осуществляться с официальной информацией, например, фармакопейными статьями или другими опубликованными научными данными. Однако такое сравнение, будь то фармацевтическая субстанция или готовый лекарственный препарат, носит ограниченный характер и является недостаточным для установления всех имеющих значение аспектов, необходимых для оценки. Вследствие чего необходимо провести значительный объем сравнительных исследований, чтобы подтвердить, что биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат по качеству, эффективности и безопасности аналогичен лекарственному препарату сравнения.

Разработчик биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата может не иметь доступа ко всей необходимой информации, которая позволила бы провести всестороннее сравнение с лекарственным препаратом сравнения. Тем не менее, степень детализации должна быть достаточной, чтобы сделать надлежащие выводы.

Придерживаясь подхода, основанного на сопоставимости, и используя достаточно надежные чувствительные аналитические системы, на этапе сравнительного изучения качества можно получить результаты, позволяющие снизить объем доклинических и клинических исследований по сравнению с объемом, необходимым при формировании полного регистрационного досье. В досье на биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат допустимо ссылаться на результаты доклинических и клинических исследований, полученные при разработке лекарственного препарата сравнения (оригинального лекарственного препарата), однако, как указано ниже, а также в других методических рекомендациях, результаты собственных доклинических и клинических исследований все равно потребуются.

13.2.1.3. Регуляторные требования

Согласно действующему законодательству необходимо представить все документы, подтверждающие качество лекарственного препарата, а также описываемые в настоящей главе результаты исследований, подтверждающие сопоставимость. Разработчику необходимо понимать, что исследования сопоставимости биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с лекарственным препаратом сравнения являются дополнительным элементом к стандартным требованиям. В регистрационном досье по качеству их рекомендуется представлять отдельно.

13.2.2. Сфера применения

В настоящем разделе рассматриваются вопросы качества при подтверждении сопоставимости биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих белки, полученные по технологии рекомбинантной ДНК. Описываемые в настоящем разделе принципы также справедливы в отношении белков, их производных и лекарственных препаратов их содержащих, в которых они являются компонентами (например, конъюгаты). В остальных случаях рекомендуется руководствоваться положениями раздела «Общие положения» настоящей главы.

13.2.3. Процесс производства биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата

Свойства биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, как и любого другого биологического лекарственного препарата, определяются особенностями процесса производства, как фармацевтической субстанции, так и готового лекарственного препарата. Эти процессы необходимо разрабатывать и оптимизировать, принимая во внимание современные достижения биотехнологий (т. е. экспрессионных систем/клеточных субстратов, культивирования, очистки, вирусной безопасности, вспомогательных веществ, лекарственной формы, взаимодействия с первичной упаковкой и т.д.) и учитывая их влияние на свойства лекарственного препарата. Качество, эффективность и безопасность биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата обусловлены свойствами молекулы, включая присутствие родственных соединений/примесей, и технологией, которая может влиять на молекулярные свойства и быть причиной появления примесей, связанных с процессом производства. Руководствуясь существующими документами, разработчик обязан подтвердить стабильность и надежность собственного процесса производства.

Даже если качественное и количественное содержание вспомогательных веществ совпадает с таковым лекарственного препарата сравнения, при разработке лекарственной формы необходимо провести исследования с целью обоснования состава лекарственного препарата. По результатам этих исследований необходимо подтвердить пригодность предлагаемого состава по стабильности, сопоставимости (вспомогательных веществ, растворителей и упаковочного материала), пригодности (как биологической, так и физико-химической) фармацевтической субстанции для предполагаемого медицинского применения.

При изменении процесса производства, в т. ч. на этапах разработки (фармацевтической субстанции и/или готового лекарственного препарата), как и в отношении любого лекарственного препарата, полученного биотехнологическим путем, необходимо провести исследования по сопоставимости. Результаты следует оформить и представить отдельно от исследований сопоставимости с лекарственным препаратом сравнения.

Несмотря на то, что в ходе разработки процесс производства будет подвергаться оптимизации, сравнительные клинические исследования рекомендуется проводить с лекарственным препаратом, полученным с помощью окончательно усовершенствованного процесса производства и планируемым к введению в гражданский оборот.

13.2.4. Исследования сопоставимости с лекарственным препаратом сравнения, вопросы качества

Несмотря на то, что качество биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата является основным элементом исследований сопоставимости с лекарственным препаратом сравнения, вопросы качества следует рассматривать также с позиций эффективности и безопасности. Для выявления любых различий по качеству и возможных последствий, влияющих на эффективность и безопасность между

биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения, необходимо придерживаться поэтапного подхода.

Показатели качества биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата могут не полностью соответствовать качеству лекарственного препарата сравнения. Допустимо наличие незначительных различий в структуре белковых молекул фармацевтической субстанции (например, посттрансляционные модификации), тем не менее, такие различия необходимо обосновать. Аналогично этому, различия между профилями примесей биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения необходимо обосновать и рассмотреть в каждом отдельном случае, а в сравнительных исследованиях показать влияние параметров качества на эффективность и безопасность.

Таким образом, различия в профилях примесей и различия между родственными соединениями могут влиять на объем доклинических и клинических исследований, которые потребуются для обоснования эффективности и безопасности биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата.

13.2.4.1. Лекарственный препарат сравнения для биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата

Сопоставимость биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и выбранного лекарственного препарата сравнения необходимо обосновать как по качеству фармацевтической субстанции, так и по готовой лекарственной форме.

Выбор лекарственного препарата сравнения необходимо осуществлять согласно разделу 13.1.2.2 настоящей главы. Несмотря на то, что исследования сопоставимости могут быть ускорены при идентичности лекарственной формы, состава, дозировки и т. д. биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с лекарственным препаратом сравнения, разработчиком могут быть предложены иные подходы. В любом случае, он должен представить четкое научное обоснование критериев выбора лекарственного препарата сравнения, уделяя особое внимание ключевым параметрам качества. Выбранный лекарственный препарат сравнения необходимо использовать для подтверждения сопоставимости по качеству, безопасности и эффективности.

Необходимо четко указать торговое наименование, лекарственную форму, состав и дозировку лекарственного препарата сравнения, используемого в сравнительных исследованиях. При проведении сравнительных исследований необходимо принимать во внимание срок годности лекарственного препарата сравнения и возможное влияние срока годности на его качество.

С целью обоснования сопоставимости молекулярной структуры фармацевтической субстанции, входящей в состав биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, с таковой лекарственного препарата сравнения, свойства фармацевтической субстанции необходимо, как правило, изучить в соответствующих сравнительных исследованиях. Ниже представлено описание таких исследований, а также исследований сопоставимости профиля примесей. Производитель биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, как правило, не имеет в своем распоряжении фармацевтическую субстанцию лекарственного препарата сравнения, поэтому исследования для определения качества фармацевтической субстанции исследуемого препарата рекомендуется проводить, используя готовый лекарственный препарат сравнения. Изучение изолированной фармацевтической субстанции может не потребоваться. Не рекомендуется сравнивать ее с доступными стандартными образцами (например, ВОЗ, Ph. Eur. и т. д.). Использование таких стандартов играет важную роль на этапах разработки при выполнении аналитических методик.

Тем не менее, производитель биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата обязан, используя современные аналитические методики, подтвердить, что фармацевтическая субстанция, используемая в исследованиях сопоставимости,

соответствует (репрезентативна) фармацевтической субстанции, входящей в состав лекарственного препарата сравнения. В некоторых случаях аналитические методы, используемые для исследования качества, не позволяют напрямую сравнить фармацевтическую субстанцию биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с фармацевтической субстанцией, входящей в состав лекарственного препарата сравнения. В таких случаях при проведении сравнительного анализа фармацевтических субстанций необходимо использовать адекватные подходы для получения фармацевтической субстанции, выделенной из лекарственного препарата сравнения. Эти подходы необходимо надлежащим образом валидировать, чтобы подтвердить пригодность процесса приготовления образцов.

13.2.4.2. Аналитические методики для биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата

Для достоверного подтверждения сопоставимости качества биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с качеством лекарственного препарата сравнения необходимо провести всесторонние исследования не только фармацевтической субстанции, но и готового лекарственного препарата.

Обсуждение аналитических процедур

Пригодность доступных аналитических методик

Учитывая сложность молекулы биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и присущую ей гетерогенность, необходимо использовать современные аналитические методики. Разработчик должен представить обоснование того, что выбранные для исследований сопоставимости методики способны выявить незначительные различия и оценить их влияние на показатели качества препарата.

Валидация аналитических методик

Методики, используемые для оценки свойств лекарственного препарата, являются неотъемлемой частью регистрационного досье по качеству. Необходимо обосновать их пригодность для изучения сопоставимости. До начала сравнительных клинических исследований, необходимо валидировать предлагаемые методы выпускающего контроля качества.

По возможности, для выбора методик и их валидации необходимо использовать стандартные образцы (например, ВОЗ, Ph. Епг. и т. д.).

Физико-химические свойства

Сравнение физико-химических свойств заключается в оценке физико-химических параметров и структурной идентификации родственных соединений и примесей, включая определение степени деградации путем проведения исследований ускоренного старения и стресс-стабильности. Программа изучения физико-химических свойств включает определение строения, физических свойств, первичной структуры и структур белка более высокого порядка фармацевтической субстанции, входящей в состав биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата. Процесс биосинтеза является причиной возможной структурной гетерогенности белков, поэтому биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат может содержать смесь посттрансляционно-модифицированных форм. Необходимо провести их идентификацию и описание.

Биологическая активность

В рамках исследований сопоставимости необходимо оценить свойства биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и лекарственного препарата

сравнения. Следует предусмотреть проведение необходимых биологических методов анализа, используя различные подходы для количественного определения биологической активности (в зависимости от свойств лекарственного препарата). Результаты соответствующих биологических методов анализа следует представлять в единицах активности, калиброванных по международным или национальным стандартам сравнения (при их наличии). Если применимо, указанные методы должны удовлетворять соответствующим требованиям ведущих фармакопей к биологическим методам.

Чистота и примеси

Для биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения необходимо оценить чистоту и профили примесей фармацевтической субстанции и готового лекарственного препарата, используя как качественные, так и количественные аналитические методики. Разработчик биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата может не обладать полным набором данных касающихся фармацевтической субстанции, необходимых для всестороннего сравнения с лекарственным препаратом сравнения. Тем не менее, степень детализации должна позволять сделать надлежащие выводы о чистоте и профиле примесей.

Используя современные аналитические методики, необходимо идентифицировать родственные соединения и примеси, связанные с процессом производства, биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и сравнить их с таковыми лекарственного препарата сравнения. Помимо этого, для идентификации примесей необходимо использовать данные, полученные по результатам анализа образцов, подвергнутых хранению в стрессовых (экстремальных) условиях, индуцирующих избирательную деградацию (например, окисление, димеризацию). Сравнение родственных соединений и примесей должно быть основано на информации об определенных путях деградации и потенциальных посттрансляционных модификациях конкретных видов белков. Для дальнейшего описания и сравнения профиля стабильности допускается проведение ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата сравнения и биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата.

Качественный профиль технологических примесей (например, белки клетки-хозяина, ДНК клетки-хозяина, реагенты, примеси, обусловленные последующей обработкой и т. д.) может различаться от процесса к процессу. Тем не менее, руководствуясь имеющимися документами и фармакопейными требованиями, следует использовать современные аналитические технологии, а также изучать влияние производственных примесей путем проведения соответствующих исследований (которые могут включать в себя доклинические и/или клинические исследования).

13.2.5. Спецификации

Как и для любого другого лекарственного препарата, полученного геппо-инженерным/биотехнологическим путем, выбор показателей, включаемых в спецификацию, зависит от лекарственного препарата и должен определяться на основании современных аналитических методик и критериев приемлемости для биологических лекарственных препаратов. Необходимо обосновать предлагаемый диапазон критериев приемлемости. Определение критериев приемлемости и обоснование диапазона должно основываться на данных от серий, использованных в доклинических и/или клинических исследованиях, и данных от серий, использованных для подтверждения стабильности процесса производства, результатов исследований стабильности, данных процесса разработки и данных, полученных по результатам исследований сопоставимости, имеющих значение для подтверждения качества, эффективности и безопасности.

Составление спецификаций должно основываться на имеющихся регуляторных данных по оригинальному биологическому лекарственному препарату (качество, эффективность и безопасность) и результатах собственных исследований, полученных при сопоставлении с лекарственным препаратом сравнения. В отсутствие надлежащих обоснований эти данные, по возможности, должны подтверждать, что пределы, установленные для определенного показателя, не превышают диапазона вариации соответствующего лекарственного препарата сравнения.

13.3. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

13.3.1. Введение

В настоящем разделе рассматривается доклиническая фармако-токсикологическая оценка, и описываются требования к клиническим исследованиям фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности; освещаются вопросы исследований клинической безопасности, а также план управления рисками с акцентом на изучение иммуногенности биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата.

Этап подтверждения сопоставимой доклинической и клинической безопасности и эффективности может быть начат только после полного подтверждения качества. Принципы соответствующих исследований изложены в настоящем разделе. В дальнейшем планируется разработка методических рекомендаций, которые будут посвящены отдельным фармакотерапевтическим группам биологических препаратов.

При проведении сравнительных исследований по качеству, эффективности и безопасности необходимо использовать один и тот же лекарственный препарат сравнения.

Если оригинальный лекарственный препарат зарегистрирован более чем по одному показанию к применению, следует подтвердить эффективность и безопасность заявляемого в качестве биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата по каждому заявленному показанию к применению. В определенных ситуациях допускается обосновать и экстраполировать терапевтическую аналогичность, подтвержденную для одного показания к применению лекарственного препарата сравнения, на остальные. Обоснования будут зависеть от таких факторов, как клинический опыт, доступные литературные данные, наличие единого механизма действия или рецептора, опосредующего эффективность по всем показаниям к применению. Необходимо также учитывать возможные различия по безопасности, которые могут наблюдаться в различных подгруппах пациентов. Независимо от вышеизложенного разработчик обязан обосновать выбранный подход.

13.3.2. Сфера применения

В настоящем разделе рассматриваются доклиническая и клиническая разработка и принципы экспертизы регистрационного досье биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих белки, полученные по технологии рекомбинантной ДНК. В настоящем разделе не рассматриваются сравнительные исследования, обусловленные изменением процесса производства лекарственного препарата (т.е. изменения на пред- и пострегистрационном этапе).

13.3.3. Доклинические данные

До начала клинической разработки необходимо провести сравнительные доклинические исследования, направленные на выявление различий между биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения.

При составлении программы доклинического исследования биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата следует учитывать особенности его био-

логических свойств, результаты изучения физико-химических и биологических свойств при подтверждении качества с позиций потенциального их влияния на эффективность и безопасность. Также следует принимать во внимание соответствующие методические рекомендации, в частности, методические рекомендации по изучению доклинической безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем.

Необходимо осуществлять мониторинг новых методов исследования. Могут оказаться полезными исследования *in vitro*, например, анализ связывания с рецептором. Технологии геномных/протеомных микропанелей *in vivo* в будущем могут позволить обнаруживать незначительные изменения биологических реакций в ответ на введение фармакологически активных веществ.

Рекомендуется использовать нижеописанные методические подходы. Однако набор исследований конкретного биологического лекарственного препарата определяется в индивидуальном порядке. Необходимо обосновать этапы программы доклинических исследований.

Исследования in vitro

С целью установления сопоставимости по биологической активности, как правило, рекомендуется провести исследования связывания с рецептором или исследования в клеточной культуре, результаты большинства из которых могут быть доступны по итогам изучения качества. Если биологическая активность не может быть установлена, следует представить обоснование для объяснения предполагаемых причин.

Исследования in vivo

План исследований на животных необходимо построить так, чтобы получить максимальный объем данных и сопоставить лекарственный препарат сравнения и биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат, который в дальнейшем будет применяться в клинических исследованиях. Эти исследования необходимо проводить на релевантных видах животных с использованием современных технологий. Если позволяет модель, необходимо изучить следующие параметры (конечные точки):

клинически значимый фармакодинамический эффект/активность;

доклиническая токсичность по результатам не менее чем одного исследования токсичности при многократном введении, включая токсикокинетические свойства. Исследования иммуногенности должны включать определение титра антител, их перекрестной реактивности и нейтрализующей способности. Длительность исследований должна быть достаточной для выявления значимых различий в токсичности и/или иммунологических реакциях между биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения;

рекомендуется также проводить изучение местной переносимости (способ введения должен соответствовать таковому в планирующемся клиническом исследовании) в рамках того же исследования токсичности при многократном введении.

Если по результатам сравнительных исследований токсичности при многократном введении различий не выявлено, дополнительные стандартные токсикологические исследования (в т. ч. фармакологическая безопасность, острая токсичность, репродуктивная токсичность, мутагенность и канцерогенность) как правило, проводить не требуется.

13.3.4. Клинические исследования

Программа клинических исследований зависит от имеющихся регуляторных и клинических данных о биологическом лекарственном препарате сравнения и за-

являемых показаний к применению. По возможности необходимо следовать методическим рекомендациям по отдельным фармакотерапевтическим группам (в разработке).

Сравнительные клинические исследования рекомендуется проводить с исследуемым лекарственным препаратом, полученным с помощью окончательно усовершенствованного процесса производства и планируемым к введению в гражданский оборот. Любые отклонения от этих рекомендаций необходимо обосновать и подкрепить соответствующими дополнительными данными.

Сравнительные клинические исследования проводятся поэтапно, начиная с исследований переносимости, фармакокинетики и/или фармакодинамики с последующим проведением исследований эффективности и безопасности. При наличии достаточных обоснований, представленных разработчиком, допустимо сокращение программы клинических исследований.

13.3.4.1. Фармакокинетические исследования

Сравнительные фармакокинетические исследования, необходимые для подтверждения клинической сопоставимости биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения по фармакокинетическим параметрам, являются неотъемлемой частью программы клинических исследований.

При планировании исследования необходимо учитывать особенности биологических свойств изучаемых препаратов. Дизайн исследования не должен основываться на стандартных подходах по изучению биоэквивалентности химически синтезированных лекарственных препаратов, так как аналогичность по степени абсорбции/биодоступности не единственный представляющий интерес показатель. Более того, необходимо изучить различия между профилями элиминации, таких как клиренс и терминальный период полувыведения.

Разработчик должен обосновать дизайн исследований однократной дозы, многократных доз и изучения фармакокинетических параметров в равновесном состоянии. Классические исследования с перекрестным дизайном для белков с длительным периодом полувыведения (например, моноклональные антитела, пэгилированные белки и др.) не приемлемы. Критерии клинической сопоставимости в отношении любых фармакокинетических параметров необходимо рассматривать с клинических позиций с учетом всех доступных данных об эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения. В связи с вышеизложенным, критерии, используемые в стандартных сравнительных клинических исследованиях, **разработанных** для лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза, могут быть неприемлемы. В связи с этим до начала исследования необходимо установить и обосновать пределы оцениваемых показателей при установлении клинической сопоставимости.

13.3.4.2. Фармакодинамические исследования

Выбор фармакодинамических маркеров должен основываться на их способности выявлять терапевтическую эффективность лекарственного препарата. Фармакодинамический эффект исследуемого лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения необходимо сравнивать в популяции, у которой лучше всего могут проявиться возможные различия. Необходимо обосновать дизайн и продолжительность исследований. Совмещенные фармакокинетические/фармакодинамические исследования могут дать ценную информацию о зависимости между экспозицией и эффектом. Выбранная доза должна находиться на отрезке кривой «доза-эффект» с максимальным приростом эффекта. Рекомендуется проводить исследования по изучению различных доз.

13.3.4.3. Подтверждающие фармакокинетические/фармакодинамические исследования

Для подтверждения клинической сопоставимости, как правило, требуются полноценные сравнительные клинические исследования. При наличии достаточных обоснований, представленных разработчиком, допустимо сокращение программы клинических исследований. В некоторых случаях могут оказаться достаточными фармакокинетические/фармакодинамические исследования, для этого должны быть соблюдены все нижеперечисленные условия:

- фармакокинетика лекарственного препарата сравнения хорошо изучена;
- имеются достаточные данные о фармакодинамических свойствах лекарственного препарата сравнения, включая сведения о связывании с рецептором-мишенью (рецепторами-мишенями) и наличии внутренней активности (способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект);
- описана зависимость между дозой (экспозицией) и эффектом лекарственного препарата сравнения (терапевтическая кривая «концентрация-эффект»);
- существует не менее одного фармакодинамического маркера в качестве суррогатного критерия эффективности, а зависимость между дозой (экспозицией) лекарственного препарата и суррогатным маркером хорошо изучена. Фармакодинамический маркер считается суррогатной конечной точкой эффективности, если изменение содержания маркера, обусловленное терапией, во многом позволяет объяснить изменение клинического исхода. Например, абсолютное содержание нейтрофилов для оценки влияния гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и раннее снижение вирусной нагрузки при хроническом гепатите С для оценки влияния интерферонов альфа. Необходимо тщательно обосновать выбор используемой суррогатной конечной точки.

Если для обоснования сопоставимости биологических лекарственных препаратов с целью выявления возможных различий использовались фармакокинетические/фармакодинамические исследования необходимо тщательно определять соответствующий диапазон доз. Также необходимо заранее установить и обосновать границы клинической сопоставимости фармакокинетических и фармакодинамических параметров.

13.3.4.4. Исследования эффективности

Для подтверждения клинической сопоставимости между биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения, как правило, необходимы сравнительные клинические исследования. Руководствуясь, главным образом, клиническими данными, необходимо заранее установить и обосновать границы клинической сопоставимости, определить популяцию и размер выборки для анализа.

13.3.5. Требования к клинической безопасности и фармаконадзору

Даже если сопоставимость по эффективности подтверждена, биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат может отличаться по профилю безопасности (по характеру, тяжести и частоте нежелательных реакций). До регистрации необходимо иметь достаточно данных по безопасности, чтобы надлежащим образом описать профили безопасности исследуемого лекарственного препарата и препарата сравнения. Поэтому необходимо осуществлять сравнение биоаналогичного лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения по характеру, тяжести и частоте нежелательных реакций.

Для выявления всех возможных различий по профилю безопасности, данных предрегистрационных клинических исследований, как правило, недостаточно. Поэтому на пострегистрационном этапе необходимо непрерывно осуществлять наблюде-

ние за клинической безопасностью биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, включая регулярную оценку отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения.

Разработчик обязан представить в регистрационном досье детальную характеристику рисков регистрируемого лекарственного препарата, которая должна включать описание возможных проблем, связанных с переносимостью лекарственного препарата, обусловленных отличиями от лекарственного препарата сравнения.

В рамках процедуры государственной регистрации разработчик обязан представить программу управления рисками (план фармаконадзора), в котором необходимо описать как риски, выявленные в течение процесса разработки, так и потенциальные риски.

Для реализации такого мониторинга к моменту выдачи регистрационного удостоверения должна быть выстроена система фармаконадзора и предусмотрены соответствующие процедуры, включая процедуры отслеживания. В плане управления рисками необходимо учесть требования к мониторингу безопасности, которые были предъявлены к лекарственному препарату сравнения или всей фармакотерапевтической группе.

Выполнение разработчиком всех взятых на себя обязательств, включая обязательства по фармаконадзору, должно тщательно контролироваться уполномоченным органом.

В периодических отчетах по безопасности должны быть отражены все сообщения и прочая затрагивающая переносимость информация, поступающая разработчику. Используя научный подход, разработчик должен оценить все отчеты и информацию с позиций причинно-следственной связи нежелательных явлений или нежелательных лекарственных реакций и частоту их возникновения.

13.3.6. Иммуногенность

13.3.6.1. Факторы, влияющие на иммуногенность

У некоторых пациентов при введении биологических препаратов образуются антитела в клинически значимых концентрациях. Иммунный ответ от препарата к препарату может различаться, что связано с множеством факторов, влияющих на иммуногенный потенциал (например, природа действующего вещества, родственные соединения и/или технологические примеси, вспомогательные вещества и стабильность, путь введения, режим дозирования и целевая популяция пациентов). Факторы, обусловленные особенностями пациента, могут носить как наследственный (например, снижение толерантности к эндогенным белкам) так и приобретенный характер (например, иммунодепрессия, обусловленная заболеванием или сопутствующей терапией). Также имеются значительные межиндивидуальные различия в иммунном ответе, обусловленные различиями в классах антител, аффинностью и специфичностью. Поэтому необходимо собрать данные от достаточного количества пациентов, чтобы оценить вариабельность иммунного ответа.

13.3.6.2. Последствия иммунного ответа

Последствия иммуногенности могут существенно различаться, начиная от клинически незначимых до серьезных и угрожающих жизни. Поэтому проблема иммуногенности должна стать объектом исследований при разработке и регистрации биологических лекарственных препаратов. Иммунный ответ на лекарственный препарат может оказывать значительное влияние на клиническую эффективность и безопасность. Несмотря на то что только нейтрализующие антитела напрямую нарушают фармакодинамический эффект, любые другие связывающие антитела могут повлиять на фармакокинетику. Таким образом, измененный эффект лекарственного

препарата, обусловленный образованием антител, может носить комплексный характер вследствие фармакокинетических, фармакологических изменений и изменений профиля безопасности. Образование антител может приводить к повышенному или снижению клиренсу лекарственного препарата, при этом первый встречается наиболее часто.

13.3.6.3. Принципы оценки иммуногенности

Необходимо во всех случаях оценивать иммуногенность биоаналогичных (био-подобных) лекарственных препаратов. На основании исследований у животных, как правило, невозможно предугадать иммунный ответ у человека. Для оценки иммуногенности необходимы оптимальная стратегия выявления антител, описание наблюдаемого иммунного ответа, а также оценка корреляции между наличием антител и фармакокинетикой или фармакодинамикой, значимой для клинической эффективности и безопасности. Необходимо отдельно оценивать риск иммуногенности по различным показаниям к применению.

13.3.6.4. Проведение анализов

Разработчик обязан представить обоснование предложенной стратегии выявления антител. Исследование иммуногенности необходимо проводить с использованием современных методов анализа с высокой специфичностью и чувствительностью. Скрининговые методы анализа должны быть валидированы и достаточно чувствительны для выявления антител в низком титре или с низкой аффинностью. Для дальнейшего описания профиля обнаруженных на скрининге антител необходимо использовать анализ на нейтрализующие антитела. По возможности необходимо использовать стандартные методы и международные стандарты. Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие циркулирующего антигена с антителами, используемыми в тест-системах. Необходимо обосновать схему и график отбора образцов для исследования иммуногенности.

В связи с непредсказуемостью возникновения иммуногенности и частоты ее встречаемости необходим долгосрочный мониторинг антител, осуществляемый через определенные промежутки времени. Если препарат вводится длительно на предрегистрационном этапе необходимо представить данные, полученные за один год.

Разработчику также необходимо учитывать образование антител вследствие наличия примесей, связанных с процессом производства.

13.3.6.5. Оценка клинической значимости наблюдаемого иммунного ответа

Если иммунный ответ на исследуемый лекарственный препарат отличается от такового на лекарственный препарат сравнения, необходимы дальнейшие исследования с целью описания профиля антител и его влияния на параметры клинической безопасности, эффективности и фармакокинетики. Необходимо уделить особое внимание лекарственным препаратам, иммунный ответ на которые может значительно повлиять на эндогенные белки и их особые функции. Во всех протоколах клинических исследований необходимо предусматривать анализ на антитела и учитывать роль иммуногенности, как причины возникновения некоторых нежелательных явлений, включая реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции, аутоиммунные нарушения и снижение эффективности. Также необходимо предусмотреть способы поощрения сообщений о соответствующих нежелательных явлениях, включая явления, обусловленные снижением эффективности.

Литература

1. Similar biological medicinal products (CHMP/437/04) // European Medicines Agency [официальный сайт]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (дата обращения: 12.08.2012).
 2. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005) // European Medicines Agency [официальный сайт]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf (дата обращения: 12.08.2012).
 3. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BWP/42832/2005) // European Medicines Agency [официальный сайт], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (дата обращения: 12.08.2012).
-

ГЛАВА 14

ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ, ПОЛУЧЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ ПУТЕМ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. б. н. А.Н. Васильев; к. м. н. А.И. Губенко;
к. б. н. Т.Н. Епгалычева; д. м. н., профессор А.Н. Миронов;
к. м. н. Р.Р. Ниязов; к. фарм. н. И.В. Сакаева;
д. м. н. Р.Д. Сюбаев; А.А. Снегирева*

14.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Количество лекарственных препаратов, являющихся биологическими/полученными биотехнологическим путем белками, неуклонно растет. Они могут вызывать у пациентов нежелательный иммунный ответ, на который влияют различные факторы, в том числе зависящие от пациента, опосредованные заболеванием или лекарственным препаратом. В настоящей главе описаны потенциальные причины возникновения и последствия иммуногенности, а также представлены общие рекомендации к проведению систематической оценки иммуногенности с точки зрения государственной регистрации лекарственных препаратов.

Ввиду неизбежного возникновения у животных иммунного ответа к белкам человека прогностическая ценность доклинических исследований для оценки иммуногенности биологических лекарственных препаратов у людей низкая. Несмотря на то, что проведение доклинических исследований, направленных на прогнозирование иммуногенности у людей, как правило, не требуется, животные модели могут представлять ценность для оценки последствий иммунного ответа.

С целью измерения иммунного ответа на терапевтические белки важно выбрать надлежащую стратегию разработки соответствующих методов скрининга и подтверждения наличия антител. Методы должны быть способны отличать нейтрализующие антитела от антител, не обладающих такими свойствами, их использование как в основных (опорных) клинических исследованиях, так и в рамках пострегистрационного наблюдения должно быть валидировано.

При тщательном планировании оценки иммуногенности в клиническом центре необходимо систематически набирать данные от достаточного количества пациентов. Желательно, чтобы отбор проб в отношении определенного лекарственного препарата был стандартизован на протяжении всего исследования (например, отбор проб до начала, во время и по завершении исследования). Схему отбора образцов отдельного лекарственного препарата необходимо определять в индивидуальном порядке с учетом рисков, обусловленных возникновением нежелательного иммунного ответа у пациентов. С целью всестороннего понимания клинических последствий иммунного ответа необходимо собирать данные о влиянии на эффективность и безопасность. В дальнейшем вопросы иммуногенности необходимо осветить в плане управления рисками.

Настоящие методические рекомендации охватывают широкий круг вопросов, поэтому общие концепции необходимо адаптировать к каждой отдельной программе разработки в индивидуальном порядке. За разъяснениями заявителям необходимо обращаться в уполномоченный орган.

14.1.1. Введение

Большинство биологических/полученных биотехнологическим путем белков вызывают нежелательный иммунный ответ, который обусловлен рядом факторов. Иммунный ответ — сложное явление, которое помимо образования антител проявляется в виде активации Т-клеток и врожденного иммунитета, вносящих свой вклад в развитие нежелательных реакций.

Последствия иммунных реакций на терапевтические белки простираются от проходящего появления антител без клинических проявлений до тяжелых жизнеугрожающих состояний. Потенциальными клиническими последствиями нежелательного иммунного ответа являются: снижение эффективности терапевтических белков, тяжелые общие иммунные реакции, включая анафилаксию, и, для терапевтических белков, применяемых в качестве заместительной терапии, — потенциальная перекрестная реактивность с эндогенным аналогом, если продукция последнего сохранилась.

На иммуногенность терапевтических белков влияет множество факторов. Их можно разделить на зависящие от пациента и опосредованные заболеванием или лекарственным препаратом. Зависящие от пациента факторы могут предрасполагать к развитию иммунного ответа у субъекта, к ним относятся: основное заболевание, наследственная предрасположенность, иммунный статус, включая иммуномодулирующую терапию и режим дозирования. Опосредованные лекарственным препаратом факторы также могут влиять на вероятность развития иммунного ответа, например, процесс производства, лекарственная форма и состав лекарственного препарата, его стабильность.

Несмотря на то, что данные о возможном нежелательном иммунном ответе на терапевтические белки необходимо представить до государственной регистрации лекарственного препарата, эти проблемы могут возникнуть и на лострегистрационном этапе. В регистрационном досье необходимо представить данные об изучении иммуногенности. Объем данных об иммуногенности, который необходимо представить до государственной регистрации, зависит от иммуногенного потенциала терапевтического белка и редкости заболевания. После государственной регистрации может потребоваться дальнейшая систематическая оценка иммуногенности, которую можно предусмотреть в плане управления рисками.

14.1.2. Сфера применения

В настоящем документе вводятся и объясняются общие принципы, которые преимущественно затрагивают развитие нежелательного иммунного ответа на терапевтические белки у пациентов и способы систематической его оценки. Настоящие рекомендации справедливы в отношении белков и полипептидов, их производных, а также лекарственных препаратов, в которых упомянутые вещества являются компонентами, например, конъюгаты. Эти белки и полипептиды главным образом получают на рекомбинантных или нерекомбинантных экспрессирующих системах. В настоящей главе используется термин «терапевтический белок». Настоящий документ неразрывно связан с другими, в том числе с: методическими рекомендациями по контролю качества, доклиническим и клиническим исследованиям биологически аналогичных лекарственных препаратов, методическими рекомендациями по сопоставимости биологических/биотехнологических лекарственных препаратов после изменения процесса их производства (глава 2 том 1).

Факторы свертывания крови описаны в других методических рекомендациях (в разработке).

44.1.3. Нормативно-правовая база

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями.

14.2. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ ДОКУМЕНТА

Последствия иммунных реакций на терапевтические белки простираются от преходящего появления антител без клинических проявлений до тяжелых жизнеугрожающих состояний. Терапевтические белки следует рассматривать в качестве отдельных лекарственных препаратов, опыт применения других белков может рассматриваться только в качестве вспомогательных данных. В этой связи следует принимать во внимание сопутствующую терапию и другие зависящие от пациента факторы, в том числе основное заболевание, так как они тоже могут влиять на клинические проявления иммуногенности. Поэтому оценку иммуногенности необходимо осуществлять в индивидуальном порядке по каждому показанию к применению/популяции пациентов.

Оценка иммуногенности требует междисциплинарного подхода, охватывающего совместные усилия специалистов по качеству, доклинической и клинической разработке.

В настоящем документе представлены общие рекомендации и принципы по оценке иммуногенности для разработчиков терапевтических белков, полученных биотехнологическим путем, и экспертов с позиций государственной регистрации. Настоящий документ имеет широкую сферу применения, поэтому с целью создания оптимальной программы разработки допускается адаптировать изложенные ниже концепции применительно к отдельному лекарственному препарату. При обосновании выбранного подхода к изучению иммуногенности заявителям необходимо учитывать как риск развития нежелательного иммунного ответа, так и потенциальные клинические последствия, описанные ниже. Необходимо полностью обосновать подход к плану изучения иммуногенности, в том числе при отказе от проведения определенных исследований, рекомендуемых в настоящем документе. По любым вопросам заявитель может обратиться в уполномоченный орган.

14.2.1 . Факторы, влияющие на возникновение иммунного ответа против терапевтических белков

14.2.1.1. Факторы, зависящие от пациента или опосредованные заболеванием

К зависящим от пациента факторам, влияющим на иммунный ответ к терапевтическим белкам, относятся генетические особенности и возраст; к опосредованным заболеванием факторам: сопутствующая терапия и введение подобных белков ранее.

Наследственные факторы, влияющие на иммунный ответ

Наследственные факторы могут влиять на иммунный ответ к терапевтическим белкам и быть источником межиндивидуальной вариации. Полиморфизм аллелей главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, МНС), влияющий на аффинность и стабильность взаимодействия между молекулами МНС, антигенными пептидами и генами, кодирующими Т-клеточный рецептор Т-хелперов, может влиять на иммунный ответ и индукцию иммунной толерантности.

Иммунный ответ может возникать даже в случае, когда аминокислотная последовательность терапевтического белка полностью соответствует человеческой.

К другим наследственным факторам, влияющим на иммуногенность, относятся полиморфизм генов цитокинов, играющих роль в своевременной активации иммунного ответа (например, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста ρ и др.).

Наследственные факторы, обусловленные поломкой генов

Если терапевтический белок выступает в качестве замены эндогенного, сниженное содержание последнего или даже его отсутствие может повлиять на иммунологическую толерантность, так как у таких пациентов наличие физиологического антигена может являться неоантигеном.

Возраст

Ввиду того, что иммунный ответ на терапевтические белки может представлять собой зависящее от возраста явление, данные от одной возрастной группы не всегда можно экстраполировать на другие. Иммунный ответ детей на белки может отличаться от такового у взрослых. Если лекарственный препарат показан детям, исследования иммуногенности необходимо проводить именно в этой возрастной группе (см. раздел 4.5.4). Если пожилым — необходимо рассмотреть возможность развития патологического иммунного ответа.

Факторы, опосредованные заболеванием

Важным фактором развития нежелательного иммунного ответа может являться само заболевание.

Ввиду того, что у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями иммунная система находится в активированном состоянии, они более склонны к развитию иммунного ответа.

При других состояниях, когда иммунный ответ снижен (например, дефицит питания, метастазирование опухоли, поздние стадии ВИЧ-инфекции, органная недостаточность), иммунный ответ к терапевтическим белкам развивается реже.

Сообщалось, что выработка антител к некоторым лекарственным препаратам зависит от показания к применению или стадии заболевания. Поэтому в рамках клинической разработки необходимо изучать иммуногенность отдельно по каждому заболеванию или его стадии.

Сопутствующая терапия

Сопутствующая терапия может как повышать, так и снижать риск развития иммунного ответа к терапевтическому белку. При применении иммунодепрессантов иммунный ответ к терапевтическим белкам, как правило, снижается. Следует учитывать ранее применявшиеся методы лечения, оказывающие длительное воздействие на иммунную систему, которые могли повлиять на иммунный ответ на терапевтические белки. Если клинические исследования проводились в комбинации с иммунодепрессантами, желание применять терапевтический белок в монотерапии необходимо обосновать надлежащими клиническими данными по иммуногенности в отсутствие иммунодепрессантов, то есть данные об иммуногенности в комбинации с иммунодепрессантами не будут играть роль при принятии решения о возможности применения препарата в монотерапии.

Длительность, путь введения, особенности лечения

К факторам, способным усилить иммунный ответ к терапевтическому белку, относятся: путь введения, доза и режим дозирования.

При внутривенном введении лекарственного препарата иммунный ответ развивается реже, чем при подкожном или внутримышечном.

При краткосрочном лечении вероятность развития иммунного ответа ниже, чем при долгосрочном; лекарственные препараты, применяемые непрерывно, менее иммуногенны, чем лекарственные препараты, применяемые периодически (нерегулярно).

Нерегулярное лечение или повторное введение после длительного перерыва может вызвать усиленный иммунный ответ.

Применение аналогичных или похожих белков в анамнезе

Применение аналогичных или похожих белков ранее может быть причиной предварительной сенсибилизации и последующего развития иммунного ответа. Вследствие предыдущей терапии, к некоторым белкам, применяемым в качестве заместительной терапии, могли выработаться перекрестно чувствительные антитела или сформироваться иммунологическая память, влияющие на последующие методы лечения.

Факторы риска иммуногенности, опосредованные лекарственным препаратом

К факторам риска иммуногенности к биологическим/полученным биотехнологическим путем терапевтическим белкам, опосредованным лекарственным препаратом, относятся происхождение и природа фармацевтической субстанции (структурная гомология, посттрансляционные модификации), модификация нативного белка (например, пэгилирование), опосредованные лекарственным препаратом и технологические примеси (например, продукты деградации, агрегаты и белки клетки-хозяина, липиды или ДНК), состав и лекарственная форма.

Структура белка

Полученные биотехнологическим путем аналоги эндогенных человеческих белков могут быть причиной иммунного ответа в силу различий в аминокислотной последовательности или изменений в структуре белка вследствие посттрансляционных изменений, физической, химической или ферментативной деградации и (или) модификации, например, дезаминирование, окисление и сульфатирование, возникающие на протяжении всех этапов процесса производства и хранения. Составные белки, полученные путем фузии (слияния) чужеродного и собственного белка, вызывают особую тревогу, так как чужеродное начало может способствовать формированию иммунного ответа на собственный белок (рассеивание эпитопа, epitope-spreading). Рекомендуется проводить идентификацию антигенного начала белков, полученных путем фузии. Частой разновидностью посттрансляционной модификации терапевтических белков, полученных биотехнологическим путем, является гликозилирование. Такие модификации могут различаться по количеству и положению участков гликозилирования и последовательности, длине цепи и ветвлению олигосахаридов. Поэтому, когда один и тот же белок производится в различных условиях (например, изменение процесса культивирования клеток), могут возникнуть различия в посттрансляционной модификации и как следствие иммуногенного потенциала белка. Это также означает, что антитела, выработанные к одному лекарственному препарату, могут реагировать отличным образом к его аналогам, полученным при других условиях производства, что необходимо учитывать при оценке иммуногенности.

Состав и лекарственная форма

Состав и лекарственную форму препарата необходимо подобрать для наилучшего поддержания нативной конформации терапевтического белка. Выбор оптимального и стабильного состава и лекарственной формы зависит от понимания физической и химической природы фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ самих по себе и в комбинации друг с другом. Лекарственная форма и происхождение вспомогательных веществ могут влиять на иммуногенность терапевтических белков, эти факторы необходимо рассматривать в качестве возможных причин подобных явлений. Их необходимо учитывать при изменении состава и лекарственной формы.

На иммуногенный потенциал терапевтического белка могут также повлиять материал первичной упаковки и условия клинического применения, например, разведение в инфузионных растворах и использование инфузионного оборудования, произведенного из различных материалов.

Агрегация и формирование «аддукта»

Агрегация и формирование аддукта белков может быть причиной либо «оголения» новых эпитопов, либо формирования поливалентных эпитопов, которые могут стимулировать иммунную систему. Факторами, вносящими вклад в формирование агрегатов и аддуктов, считаются состав и лекарственная форма, процесс очистки, процедуры инактивации вирусов и условия хранения полуфабрикатов и готовых лекарственных препаратов. Использование в качестве вспомогательных веществ белков, например, альбумина, может быть причиной образования более иммуногенных агрегатов. Мониторинг содержания агрегатов и аддуктов в лекарственном препарате необходимо осуществлять на протяжении всего срока хранения (годности).

Примеси

Выделяют ряд примесей терапевтических белков, которые потенциально могут быть адъювантами. Белки клетки-хозяина (БКХ) из клеточного субстрата, прошедшие очистку наряду с фармацевтической субстанцией, могут вызывать иммунный ответ к себе. Однако возможно, что БКХ, липиды из клетки-хозяина или ДНК будут выступать в качестве адъюванта терапевтического белка.

14.2.2. Доклиническая оценка иммуногенности и ее значение

В большинстве случаев терапевтические белки проявляют видовые различия, то есть белки человека будут восприниматься животными в качестве чужеродных. В связи с этим прогностическая значимость доклинических исследований для оценки иммуногенности считается низкой. Проведение доклинических исследований для прогнозирования иммуногенности у человека, обычно, не требуется. Однако необходимо всесторонне изучать новые технологии (новые модели *in vivo*, *in vitro* и *in silico* — компьютерное моделирование), которые могут оказаться полезными.

Тем не менее, определение антител в доклинических исследованиях является обязательным элементом исследований токсичности при многократном введении, необходимым для надлежащей интерпретации результатов таких исследований (как указано в методических рекомендациях по доклинической оценке безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем).

К тому же сравнение профиля антител с таковым лекарственного препарата сравнения на животных моделях может являться частью исследований сопоставимости как для биологически аналогичных лекарственных препаратов (см. методические рекомендации по контролю качества, доклиническим и клиническим исследованиям биологически аналогичных лекарственных препаратов (глава 2 том 1) и методические рекомендации по отдельным группам биологически аналогичных лекарственных препаратов (в разработке)), так и при изменении процесса производства (см. методические рекомендации по сопоставимости биологических/биотехнологических лекарственных препаратов после изменения процесса их производства (в разработке)).

Иммунный ответ к терапевтическому белку, являющемуся аналогом эндогенного соединения, может быть перекрестно реактивным с самим эндогенным белком, если синтез последнего имеет место быть. На животных моделях необходимо изучить все имеющие значимость данные о последствиях индукции иммунного ответа к эндогенному белку или его отсутствие/дисфункцию. Необходимо учитывать реакции как гуморального, так и клеточного (если применимо) иммунитета. Если такие данные отсутствуют, но имеются теоретические предпосылки развития риска по безопасности, для получения информации о возможных последствиях нежелательного иммунного ответа необходимо провести исследование иммунизации животных терапевтическим белком или его гомологом у животных.

14.2.3. Разработка методов обнаружения и измерения иммунного ответа у людей

Причиной нежелательной иммуногенности, опосредованной биологическими лекарственными препаратами, может являться как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Поэтому очень важно выбрать и (или) разработать методы и методологию оценки такого иммунного ответа. Основное внимание, как правило, уделяется обнаружению антител и описанию их свойств, так как это технически возможно и зачастую взаимосвязано с клинической эффективностью и безопасностью. Тем не менее, клеточный иммунитет может также играть большую роль, заявитель должен рассматривать необходимость его оценки в индивидуальном порядке.

14.2.3.1. Стратегия разработки методов (методология разработки)

Необходимо использовать надлежащую стратегию оценки нежелательной иммуногенности биологических лекарственных препаратов. Обычно она включает в себя методы скрининга для идентификации образцов/пациентов, имеющих антитела; аналитические иммунохимические процедуры для подтверждения наличия антител и определения их специфичности, а также функциональные методы для оценки нейтрализующей способности антител. К тому же, необходимо предусмотреть иные методы (не направленные на выявление антител), например, методы определения имеющих значимость биомаркеров или фармакокинетических параметров (если применимо), которые позволяют оценить и охарактеризовать влияние антител (и, возможно, других компонентов иммунного ответа) на клинические показатели. В соответствующих случаях у всех пациентов необходимо собирать исходные данные.

В Дополнении 2 представлен пример возможной стратегии выявления и описания свойств антител.

14.2.3.2. Методы исследования антител

Методы скрининга

Методы скрининга должны позволять обнаруживать антитела, выработанные в ответ на введение биологического лекарственного препарата, у всех серопозитивных пациентов (во всех серопозитивных образцах). Следует учитывать, что неизбежны ложноположительные результаты, так как абсолютная специфичность методов скрининга, как правило, не достижима, притом, что ложноотрицательные результаты недопустимы. К желаемым свойствам методов скрининга относятся чувствительность, специфичность, прецизионность, воспроизводимость и устойчивость (robustness).

Методы, подтверждающие наличие антител

Такие методы применяют для исключения ложноположительных пациентов/образцов, обнаруженных на скрининге. Возможны различные подходы, однако необходимо таким образом выбрать методы, чтобы они учитывали недостатки и свойства методов скрининга. Простое повторение метода скрининга в его оригинальной форме для подтверждения специфичности, как правило, недостаточно и нецелесообразно.

Методы градации специфичности антител

В некоторых случаях необходимо использовать методы определения специфичности выявленных антител. Эти данные позволяют подтвердить специфичность иммунного ответа.

Методы определения нейтрализующей активности

Для оценки нейтрализующей способности антител обычно используют биологические методы. Необходимо выбрать или разработать метод так, чтобы он наилуч-

шим образом соответствовал биологическому лекарственному препарату. Биологические методы, используемые для измерения активности биологического препарата, например, с целью определения качества серии, зачастую можно приспособить к выявлению нейтрализующих антител. Однако для оптимального измерения нейтрализующей способности антител они зачастую подлежат доработке. При невозможности/недоступности использования методов выявления нейтрализации, основанных на клетках (cell-based assays), допускается использовать методы конкурентного связывания с лигандом или другие альтернативы.

14.2.3.3. Валидация методики

В ходе разработки лекарственного препарата валидация аналитической методики является непрерывающимся процессом. Для проверки возможности достижения поставленных целей используемые в основных (опорных) исследованиях методики требуют валидации. Валидацию осуществляют для подтверждения, что методика является достаточно линейной и зависящей от концентрации изучаемых аналитов, имеет достаточную точность, прецизионность, чувствительность, специфичность и устойчивость. Во избежание межлабораторной вариации в рамках основных (опорных) клинических исследований использование централизованной лаборатории является предпочтительным. На пострегистрационном этапе также необходимо учитывать потенциальную межлабораторную вариацию.

Валидацию также необходимо проводить для подтверждения, что эффект матрицы, обусловленный реагентами или веществами, содержащимися в образцах, не влияет негативным образом на полученные результаты. Это можно осуществить путем проведения исследований «восстановления» («recovery») и, наблюдая влияние таких веществ, содержащихся в матрице, на ответ, полученный в их отсутствие. Такое исследование необходимо проводить в отношении всего диапазона разведений образцов, которые требуют проведения анализа, и, как минимум, в некоторых случаях в отношении пределов разведений, которые можно достоверно оценить.

Остатки биологического лекарственного препарата, содержащиеся в крови пациента, могут образовывать комплексы с антителами к нему и вследствие этого снижать поддающуюся обнаружению концентрацию антител. Данное обстоятельство может различным образом влиять на методику, в зависимости от ее разновидности, структуры (format) и типа антител. Существует несколько подходов к решению указанной проблемы, например, диссоциация иммунных комплексов кислотой, удаление избыточного количества биологического лекарственного препарата путем твердофазной абсорбции, использование длительного периода инкубации и (или) использование методики, позволяющей проводить анализ в высоких разведениях. Сами подходы также подлежат валидации на применимость; решение об их использовании принимается в индивидуальном порядке. В некоторых случаях описанную проблему можно преодолеть, осуществляя отбор проб для оценки профиля антител спустя достаточное количество времени после введения лекарственного препарата, что позволяет ему элиминироваться из кровотока до отбора проб. Однако такой подход не должен значительно усложнять процесс выявления антител и лечение пациента.

Стандартизация и контроль(и)

Аналитические методики необходимо стандартизовать, это требует подбора и (или) разработки соответствующих стандартов сравнения, то есть использования соответствующих биологических стандартов и (или) хорошо описанных позитивных и негативных контролей. Эти реагенты являются ключевыми для методики и необходимы для ее калибровки и валидации. Стандартизация особенно важна для методик, используемых при изучении нежелательной иммуногенности, так как она

тесно связана с интерпретацией результатов анализа и дифференциацией между серопозитивными и серонегативными образцами.

14.2.3.4. Описание свойств антител к терапевтическим белкам

Если у пациентов, получающих лечение, обнаруживаются антитела, необходимо установить клиническую значимость такой находки. Обычно это включает иммунологическую и (или) биологическую оценку свойств антител и изучение влияния таких антител (или другого возникшего иммунного ответа) на действие лекарственного препарата. Некоторые исследования могут быть проведены без использования анализа антител в рамках исследований *in vitro*, однако может потребоваться клиническое обследование пациентов, получающих терапию.

Описание свойств антител

Если у пациентов вырабатываются антитела, необходимо исследовать образцы сыворотки или плазмы на предмет содержания антител (концентрация/титр), нейтрализующей способности и возможных других характеристик, определяемых в индивидуальном порядке, учитывая свойства лекарственного препарата, характеристики пациентов, цель исследования, клиническую симптоматику и другие факторы. В зависимости от цели исследования и этапа разработки лекарственного препарата требуемая степень описания свойств профиля антител может различаться. Используемые методики должны соответствовать цели анализа.

Необходимо изучить специфичность обнаруженных в образцах антител в отношении действующего вещества (белка) и, если применимо, дифференцировать их от антител, связывающихся с компонентами, опосредованными лекарственным препаратом и процессом производства. Показано, что антитела могут вырабатываться в отношении всех или части описанных веществ. Также рекомендуется изучать перекрестную реактивность с другими лекарственными препаратами с таким же действующим веществом и (по возможности и если применимо) с эндогенным аналогом.

Необходимо оценить нейтрализующую способность антител, обнаруженных в серопозитивных образцах, так как ее наличие взаимосвязано со сниженной клинической эффективностью биологического лекарственного препарата. В некоторых случаях необходимо изучение указанных образцов на предмет перекрестной нейтрализующей способности с другими лекарственными препаратами, содержащими тот же белок, и эндогенным аналогом, так как это может влиять на клиническую эффективность и безопасность. Следует учитывать, что нейтрализующая активность не обязательно соотносится с содержанием связывающих антител, другими словами, в образцах с высоким содержанием связывающих антител последние могут не обладать нейтрализующей активностью, и, наоборот, антитела из образцов с низким содержанием связывающих антител могут обладать различной степенью нейтрализующей способности. Последнее обстоятельство зависит от лекарственного препарата и требует экспериментального изучения.

Стратегия оценки иммуногенности: дизайн и интерпретация

До начала оценки результатов клинических исследований необходимо тщательно и заранее продумать дизайн исследований иммуногенности, чтобы удостовериться, что в них включены все обязательные процедуры, а именно: выбор, оценка и описание свойств аналитических методик; определение надлежащей схемы отбора образцов, их объем; пробоподготовка и хранение, выбор статистических методов анализа данных. Это требуется для методик, используемых для определения содержания антител и описания их свойств, а также методов оценки клинического ответа в ответ на выработку антител, если последние образуются. Многое из вышеуказанного необходимо определять в индивидуальном порядке, принимая во внимание свой-

ства лекарственного препарата, пациентов и ожидаемых клинических параметров. Эти исследования могут быть источником ценной информации о наличии высокой иммуногенности к биологическому лекарственному препарату, ее свойствах и потенциальных клинических последствиях. Они необходимы при изучении сравнительной иммуногенности биологически аналогичных лекарственных препаратов и изменении процесса производства зарегистрированного лекарственного препарата. Однако нежелательная иммуногенность может не обнаруживаться в рамках исследований, проводимых на предрегистрационном этапе в силу ограниченного количества пациентов, в них участвующих. Ввиду вышеизложенного зачастую необходимо продолжать оценку иммуногенности и ее клинических последствий на пострегистрационном этапе в рамках фармаконадзора. В некоторых случаях для оценки риска, обусловленного нежелательным иммунным ответом, необходимы пострегистрационные клинические исследования.

Подробная характеристика методов оценки иммуногенности и ее описание представлены в Дополнении 1.

14.2.4. Потенциальные клинические последствия иммуногенности

14.2.4.1. Влияние на эффективность

К факторам, влияющим на способность антител к терапевтическим белкам влиять на клинический исход, относятся: распознаваемый эпитоп, аффинность, класс антител, их выработанное количество и фармакологические свойства биотехнологического лекарственного препарата. В дополнение, на эффективность оказывает влияние способность иммунных комплексов активировать комплемент и скорость их элиминации. Считается, что антитела, распознающие эпитопы терапевтических белков, не связанных с активностью последних, меньше влияют на клинические исходы. Тем не менее, как указано ниже, такие антитела способны влиять на фармакокинетику и, тем самым, косвенно изменять эффективность. «Нейтрализующие» антитела, влияющие на биологическую активность путем связывания с активным центром (или близ него) или способствуя конформационным изменениям, могут быть причиной неэффективности. Необходимо надлежащим образом исследовать сродности лиц на предмет нейтрализующей способности антител, используя надежные аналитические методики (см. раздел 14.2.3). Крайне важно, чтобы методы выявления нейтрализующей способности позволяли обнаруживать клинически значимые нейтрализующие антитела. Взаимосвязь между свойствами антител и клиническим исходом требует сравнения данных, полученных по результатам анализа профиля антител (см. выше), с результатами изучения образцов, полученных от пациентов, и результатами изучения клинических исходов. Последние зависят от свойств лекарственного препарата, например, увеличение популяции лейкоцитов в ответ на введение колониестимулирующих факторов или увеличение содержания ретикулоцитов после введения эритропоэтина. Выбор такого рода исследований определяется свойствами лекарственного препарата и необходимостью их проведения. Во многих случаях затруднительно выбрать клиническую конечную точку, которая была бы достаточно чувствительна для определения прямого влияния на клинические исходы; в этих случаях допускается использовать суррогатные конечные точки, например, фармакодинамические или биомаркеры. Выбор таких маркеров необходимо обосновать. Сравнение клинических исходов пациентов на введение лекарственного препарата *in vivo* до и после образования антител может объяснить взаимосвязь между выработкой антител (и их свойствами) и клиническими результатами. Это можно осуществить путем внутригруппового анализа (ответ пациентов до и после формирования антител) или проводя сравнение с пациентами, участвовавшими в исследовании, но у которых иммунный ответ не развился.

14.2.4.2. Влияние на безопасность

Отсутствие эффективности и изменение профиля безопасности не всегда обуславливают друг друга. Снижение безопасности, например, реакции, обусловленные введением, могут возникать и в отсутствие изменения эффективности.

Немедленные последствия

У пациентов, у которых вырабатываются антитела, чаще возникают реакции, обусловленные введением. Острые инфузионные реакции, включая анафилактические, могут развиваться во время (в течение нескольких секунд) или по истечении нескольких часов после введения. Заявителям необходимо различать понятия «инфузионные реакции» и «анафилаксия» и тщательно описывать симптомы, подпадающие под определение «реакции, обусловленные введением». «Инфузионные реакции» — это, как правило, симптомы, возникающие в тесной временной взаимосвязи с введением; они необязательно являются проявлением анафилаксии и гиперчувствительности вообще. Однако острые реакции могут быть истинно аллергическими, а именно IgE-опосредованные реакции I типа (анафилактические реакции), включая снижение артериального давления, бронхоспазм, отек глотки или гортани, чихание и (или) крапивницу. Понятие «анафилаксия» необходимо использовать только в отношении таких проявлений; они являются абсолютным противопоказанием к последующему применению лекарственного препарата. Тем не менее, большинство инфузионных реакций характеризуются более неспецифичной симптоматикой, для части лекарственных препаратов они возникают при первом введении, а в некоторых случаях менее частые/тяжелые реакции наблюдаются при повторном введении. В таких случаях введение может не являться противопоказанием к дальнейшему применению. К симптомам, обусловленным введением, относятся головная боль, тошнота, лихорадка или озноб, головокружение, «приливы», зуд и боль в груди или спине. Хорошо известно, что дифференциальная диагностика между инфузионными реакциями и анафилаксией может быть затруднительна, тем не менее, ее необходимо проводить ввиду различных клинических последствий этих состояний.

Заявителям не следует сосредотачиваться исключительно на инфузионных реакциях и симптомах анафилаксии, так как последствия иммуногенности зависят от природы лекарственного препарата и могут проявляться неожиданной клинической симптоматикой.

Отсроченные последствия

Реакции гиперчувствительности замедленного типа и иммунные комплексы

Помимо острых реакций, необходимо принимать во внимание возможность развития гиперчувствительности замедленного (опосредованной T-клетками) типа и реакций, опосредованных иммунными комплексами. Риск указанных реакций повышается с увеличением интервала между введением лекарственного препарата. Заявители обязаны предусмотреть систематический сбор данных об отсроченных последствиях применения терапевтического белка. К клиническим проявлениям таких реакций относятся миалгия, артралгия, сопровождающаяся лихорадкой, кожная сыпь, зуд и т. д., однако необходимо осуществлять систематический сбор данных и о более редких симптомах.

Помимо влияния на фармакологические свойства, иммунные комплексы могут откладываться в тканях. Необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний и критически оценивать потенциальное влияние иммунных комплексов на их течение, например, потенциальное ухудшение функции почек у пациентов с сопутствующей аутоиммунной патологией.

Перекрестная реактивность с эндогенными аналогами

Антитела, вырабатываемые в ответ на терапевтический белок, имеющий эндогенный аналог, могут перекрестно взаимодействовать с последним, если его образование сохранено (например, эритропоэтины). Всестороннее описание влияния антител, включая перекрестное связывание, и тщательное наблюдение за клиническими последствиями должно быть частью предрегистрационной программы разработки. Опыт применения других подобных лекарственных средств может быть полезен, но сам по себе не достаточен.

Заявителям, разрабатывающим лекарственные препараты нового поколения, например, гибридные молекулы, совмещенные с физиологическими молекулами, необходимо тщательно оценивать потенциальные последствия перекрестной реактивности антител со всеми эндогенными (или собственными) компонентами.

14.2.5. Иммуногенность и клиническая разработка

14.2.5.1. Обоснование схемы отбора проб и кинетика гуморального иммунного ответа

Ввиду высокой значимости корреляции между клинической эффективностью и безопасностью, с одной стороны, и иммуногенностью, с другой, в рамках клинических исследований необходимо осуществлять оценку последней. При проведении клинических исследований заявителям необходимо изучать иммуногенность у всех субъектов исследования, а не только у лиц с клинической симптоматикой (то есть только у пациентов, у которых подозревается изменение профиля эффективности или безопасности). Однако, помимо запланированной схемы отбора образцов, у пациентов с клинической симптоматикой, в отношении которых возникли подозрения на нежелательный иммунный ответ, необходимо проводить дополнительные обследования.

На развитие иммунного ответа на терапевтический белок влияют ряд факторов, как то: доза, режим дозирования и тактика лечения (см. раздел 14.2.1). В связи с этим, опираясь на свойства отдельного лекарственного препарата, в том числе его фармакокинетические свойства, необходимо в индивидуальном порядке составить схему отбора образцов для определения иммунного ответа. Необходимо всегда исследовать образцы, полученные до введения лекарственного препарата. Общую частоту возникновения иммуногенности необходимо оценивать по всем показаниям к применению исследуемого лекарственного препарата, поэтому желательно, чтобы схемы отбора образцов между различными клиническими исследованиями были сопоставимы, что позволило бы прямое сравнение частоты выработки антител к лекарственному препарату. Необходимо обосновать любые отклонения от вышеописанного правила. Заявителям необходимо приложить все усилия для стандартизации схем отбора образцов, проведения анализов, определения и т. д., принимая во внимание опыт аналогичных лекарственных препаратов. Во время лечения отбор образцов необходимо всегда осуществлять перед очередным введением лекарственного препарата, так как остаточное количество действующего вещества в плазме может повлиять на используемую аналитическую методику (см. раздел 14.2.3). Для обеспечения высокого качества исследуемого материала необходимо предусмотреть надлежащие условия хранения и транспортировки образцов.

Необходимо обосновать частоту и график отбора образцов и объем проводимых анализов, которые зависят от риска, установленного в отношении конкретного лекарственного препарата, и клинических последствий. В схеме необходимо предусмотреть регулярный отбор образцов и спланировать ее таким образом, чтобы можно было отличить временно серопозитивных субъектов от пациентов со стойким образованием антител. При оценке общей иммуногенности к лекарственному препарату в заданных условиях учитывают результаты и тех и других. Наибольшее значение

имеет стойкий иммунный ответ, так как у пациентов со стойким образованием антител чаще возникают клинические последствия, влияющие на эффективность и безопасность, тогда как транзиторный иммунный ответ может разрешаться без дальнейших последствий.

В отношении лекарственных препаратов, предназначенных для длительного применения, может потребоваться изучение изменения и продолжительности наблюдаемого иммунного ответа. Если применимо, необходимо предпринять усилия для сбора данных о потенциальном изменении свойств антител во времени, например, изменение нейтрализующей активности с отсутствием ее на возникновение у отдельного пациента. При планировании клинической программы оценки иммуногенности следует предусмотреть в индивидуальном порядке (например, при необходимости оценки риска) потенциальные долгосрочные последствия нежелательного иммунного ответа. Более частый отбор образцов обычно осуществляют на ранних этапах лечения, когда пациенты подвержены наибольшему риску образования антител. Ввиду того, что при длительном применении риск возникновения иммунного ответа повышается, в клинических исследованиях необходимо предусмотреть отбор образцов и на поздних этапах лечения. При длительном непрерывном лечении на предсгистрационном этапе необходимо представить данные об иммуногенности, полученные в течение одного года. Любые отклонения необходимо полностью обосновать, например, более короткой экспозицией или различным объемом данных в связи с несколькими путями введения. Если предусмотрены разные пути введения, на этапе подачи заявления о государственной регистрации лекарственного препарата заявитель обязан обосновать его подход к оценке иммуногенности при всех путях введения. В зависимости от свойств лекарственного препарата и потенциального риска возникновения нежелательного иммунного ответа может потребоваться изучить достаточное количество экспозиций лекарственного препарата.

Для определения стойкости иммунного ответа, по возможности, необходимо провести анализ образцов, полученных по завершении терапии. Со временем содержание антител к терапевтическому белку у пациентов, у которых они изначально образовались, может снижаться; однако возможна обратная картина, например, если лекарственный препарат обладает иммунодепрессивными свойствами и за счет этого подавляет иммунный ответ, в том числе в отношении себя.

Если применимо, заявитель в составе регистрационного досье обязан представить врачам инструкцию, как обращаться с пациентами, у которых снизилась эффективность, например, увеличить дозу, сократить интервал между введениями лекарственного препарата или прекратить лечение.

Результаты иммунологических исследований необходимо включить в соответствующие разделы инструкции по применению.

14.2.5.2. Влияние на фармакокинетику лекарственного препарата

Антитела, распознающие эпитопы, не связанные с активностью терапевтического белка, в меньшей степени влияют на клинические исходы. Однако такие антитела могут влиять на фармакокинетику и, таким образом, на эффективность. «Элиминирующие» антитела могут быть как нейтрализующими, так и не обладать такой активностью; они могут снижать эффективность, способствуя удалению терапевтического белка из кровотока. В некоторых случаях антитела, не обладающие нейтрализующей способностью («связывающие»), могут даже повышать эффективность лекарственного препарата, увеличивая период полувыведения действующего вещества или улучшая механизм его действия. Нейтрализующие антитела могут инактивировать лекарственный препарат, как повышая его клиренс, так и без вовлечения этого механизма. Отсутствие эффективности можно описать, используя стратегию разработки

методов, описанную в разделе 14.2.3. Изменение фармакокинетики может служить ранним проявлением образования антител. Если в рамках клинической программы обнаружены антитела, необходимо оценить их влияние на фармакокинетику лекарственного препарата (см. также методические рекомендации по клиническому изучению фармакокинетики терапевтических белков).

14.2.53. Методологические аспекты оценки сопоставимости иммуногенного потенциала как элемента сравнительных исследований

Установлено, что изменение процесса производства может повлиять на иммуногенность лекарственного препарата. При изменении процесса производства зарегистрированного лекарственного препарата проводят поэтапные сравнительные исследования (см. методические рекомендации по сопоставимости биологических/биотехнологических лекарственных препаратов после изменения процесса их производства (в разработке)). Если по результатам первичных физико-химических и биологических исследований обнаруживаются различия между лекарственным препаратом до изменения процесса производства и после него, необходимо рассмотреть последствия таких изменений для эффективности и безопасности, включая влияние на иммуногенность. Даже если по результатам первичных физико-химических и биологических исследований различия не обнаруживаются, необходимо принимать во внимание изменение иммуногенности вследствие не выявленных причин. Объем исследований иммуногенности, при их необходимости, определяется на основании анализа рисков с учетом природы наблюдаемых различий, потенциального влияния на клиническую картину и опыта, полученного при разработке лекарственного препарата и класса таких лекарственных препаратов вообще. Выбор соответствующей категории пациентов необходимо направить на наилучшее выявление различий, не ограничивающихся только показателями иммуногенности. Для проведения таких сравнений заявителям необходимо предпринять усилия для выбора гомогенной и клинически соответствующей популяции пациентов. Ввиду ожидаемых различий в восприимчивости, данные об иммуногенности, полученные от здоровых добровольцев, не являются подходящей альтернативой. Для большинства лекарственных препаратов иммуногенность изучают у ранее не леченых пациентов в рамках клинического исследования с целью подтверждения, что изменение процесса производства не повлияло на эффективность и безопасность. Оценку иммуногенности как части клинического исследования при изучении сопоставимости предпочтительно проводить путем прямого сравнения лекарственного препарата, полученного до изменения процесса производства и после него. Необходимо использовать те же аналитические методики.

Изменение иммуногенности как результат изменения процесса производства может потребовать особой стратегии управления рисками и обновления плана управления рисками (см. раздел 14.2.6). Если существует риск развития редких иммуноопосредованных нежелательных явлений, их можно учесть после внесения изменений на пострегистрационном этапе.

14.2.5.4. Иммуногенность у детей

Все чаще терапевтические белки назначают детям. Необходимо принимать во внимание, что иммунный ответ детей отличается от такового у взрослых.

При изучении лекарственного препарата у детей необходимо надлежащим образом выбрать и обосновать режим дозирования и тактику лечения. С целью выявления групп риска анализ, по возможности, необходимо проводить по возрастным группам, данные об иммуногенности представлять и анализировать по каждой возрастной группе отдельно.

Относительно заместительной терапии, рекомбинантные технологии позволили разработать белки, применяемые при генетических нарушениях. Наиболее вероятными субъектами клинических исследований таких лекарственных препаратов являются дети, которые могут быть подвержены повышенному риску образования антител.

14.2.6. План управления рисками

В рамках регистрационного досье рекомендуется представить план управления рисками. Вопросы иммуногенности необходимо всегда включать в план управления рисками (ПУР), принимая во внимание риски, выявленные в ходе разработки лекарственного препарата, и потенциальные риски и последствия нежелательного иммунного ответа у пациентов. Описание рисков и деятельность, направленная на их минимизацию, должны соответствовать принципам, отраженным в настоящем документе. Следует еще раз подчеркнуть, что оценка иммуногенности основывается на междисциплинарном подходе, в который должны внести свой вклад специалисты по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям.

Объем данных об иммуногенности, который можно получить в ходе программы клинической разработки лекарственного препарата, полученного биотехнологическим путем, до его государственной регистрации зависит от частоты таких явлений, обусловленной как иммуногенным потенциалом белка, так и встречаемостью заболевания. Таким образом, после государственной регистрации может понадобиться дальнейшее систематическое изучение иммуногенности, что необходимо отразить в плане управления рисками.

Объем собираемых на пострегистрационном этапе данных об иммуногенности зависит от различных факторов, включая:

факторы, опосредованные заболеванием, в том числе его распространенность, восприимчивость пациентов, доступность альтернативных методов лечения, длительность терапии и т. д.;

данные об иммуногенности, полученные на предрегистрационном этапе, включая влияние на эффективность и безопасность;

данные об опыте иммуногенности аналогичных белков или членов того же класса белков, включая белки, которые производятся путем аналогичного процесса;

серьезность иммунных реакций.

Однако белки, полученные биотехнологическим путем, необходимо рассматривать в индивидуальном порядке, поэтому возможность экстраполяции данных от других связанных с ним белков ограничена и требует всестороннего обоснования.

В последующем иммуногенность можно изучать на пострегистрационном этапе, например, путем усиленного сбора данных о возможных иммуноопосредованных нежелательных явлениях (включая отсутствие эффективности) или проведением фармакоэпидемиологических исследований.

Ввиду того, что систематический отбор образцов на пострегистрационном этапе затруднителен, важно уметь выявлять потенциальные нежелательные иммунные реакции на основании подозрительных сигналов о безопасности и (отсутствии) эффективности. Данное обстоятельство требует заблаговременного отражения в ГИУР оценки таких явлений. Владелец регистрационного удостоверения обязан разработать стандартизированный алгоритм подробного расследования случаев, подозрительных в отношении иммунного ответа, включая методы подтверждения образования антител.

В ПУР необходимо включить:

идентификацию рисков и их описание (например, описание случаев, аналитические методики изучения антител);

наблюдение за риском (например, особые модели, выявляющие взаимосвязь между риском и лекарственным препаратом);

стратегии минимизации и ослабления рисков (например, методы ограничения внутривенного введения при необходимости; действия, которые необходимо предпринять в ответ на выявление риска, и т. д.).

оповещение о рисках (например, сообщение пациентам и врачам о способах минимизации и ослабления рисков, распространение среди врачей информации о способах получения аналитических систем для выявления антител);

мониторинг действий, необходимых для эффективной минимизации рисков.

Заявитель обязан учитывать новые данные об иммуногенности путем принятия надлежащих мер, например, внесения изменений в инструкцию по применению, обновления ПУР и другой деятельности по минимизации рисков (например, обучающие программы и т. д.).

При планировании исследования иммуногенности на пострегистрационном этапе справедливы те же рекомендации, которые представлены в предыдущих разделах настоящей главы.

При изменении процесса производства его последствия на иммуногенный потенциал необходимо отразить в ПУР.

Литература

1. Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (ЕМЕЛ/СНМР/ВМWP/14327/2006) // European Medicines Agency [официальный сайт]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf (дата обращения: 12.08.2012).

2. Методические рекомендации по фармацевтической разработке (в разработке).

3. Методические рекомендации по доклинической оценке безопасности лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем (глава 1 том 2).

4. Методические рекомендации по контролю качества, доклиническим и клиническим исследованиям биологически аналогичных лекарственных препаратов (глава 2 том 1).

5. Методические рекомендации по сопоставимости лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, после изменения процесса их производства (в разработке).

6. Методические рекомендации по клиническому исследованию фармакокинетики терапевтических белков (в разработке).

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОПИСАНИЯ И ОЦЕНКИ ИММУНОГЕННОСТИ

1. Виды методов исследования антител

1.1. Методы скрининга

Необходимость скрининга относительно большого количества образцов требует использования высокопроизводительных аналитических методик с должной степенью автоматизации. К этим методикам относятся иммунологические анализы, радиоиммунопреципитация и поверхностный плазмонный резонанс. Все они позволяют обнаружить взаимодействие (связывание) между антигеном и антителом, но могут различаться по техническим принципам работы, лежащим в их основе.

Иммунологические виды анализа представляют большую группу методик и основаны на разнообразных способах и системах обнаружения. К ним относятся аналитические методики, выявляющие прямое связывание, связывающие методики, методики захвата (сэндвич-анализ) и конкурентные иммунологические анализы, основанные на радиолигандных, ферментных, флюоресцентных, хемиллюминесцентных и электрохимических люминесцентных системах обнаружения.

1.2. Методы, подтверждающие наличие антител

Для этих целей можно использовать различные аналитические методики; ввиду меньшего количества образцов, подлежащих анализу, по сравнению с методами скрининга здесь высокая производительность играет меньшую роль. Для подтверждения специфичности необходимо включать анализы, которые позволяют ее оценить. Например, добавление избыточного количества антигена в образец до начала работы с методиками связывания, приводит к абсорбции антител и, как следствие, снижению частоты положительных сигналов от истинно серопозитивных образцов. Выявление в качестве аналита иммуноглобулинов в некоторых аналитических методиках, например, путем использования антииммуноглобулиновых реагентов, может помочь в обнаружении доподлинно серопозитивных образцов.

В некоторых сложных случаях рекомендуется дополнительно использовать аналитические методики, основанные на иных технических решениях, чем использованные в методах скрининга, при этом необходимо принимать во внимание различие свойств между методиками, например, различную чувствительность.

1.3. Методы градации специфичности антител

Для градации специфичности обнаруженных антител используют аналитические иммунологические методики, как то: иммуноблоттинг и радиоиммунопреципитация.

1.4. Методы определения нейтрализующей активности

В зависимости от свойств лекарственного препарата необходимо использовать биологические методы или другие функциональные методики.

Обычно для анализа выбирают определенную концентрацию биологического лекарственного препарата и оценивают разведения каждого образца на предмет его ингибирующей способности. Это позволяет установить нейтрализующую дозу и вычислить нейтрализующую способность (титр) каждого образца.

1.5. Методы оценки клеточного иммунного ответа

По сравнению с гуморальным иммунитетом стратегию оценки клеточного, вызванного биологическим лекарственным препаратом, как правило, тяжелее разработать. Если того требует ситуация, методики разрабатывают или выбирают в индивидуальном порядке. В большинстве случаев в процессе выработки зрелых IgG участвуют Т-хелперы.

Примерами аналитических методик, используемых для обнаружения/описания клеточного иммунитета, служат методы определения стимуляции/пролиферации Т-клеток и методы оценки выработки/высвобождения цитокинов (например, ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- γ). Это включает в себя использование препаратов Т-клеток, в некоторых случаях совместно выращенных с препаратами других типов клеток, например, дендритных. Для этих целей обычно используют метод иммуноферментных пятен (enzyme-linked immunospot, elispot) и проточную цитометрию. В некоторых случаях используют анализ клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Иногда необходимо использовать более подробные методы исследования, включающие оценку клеточного иммунитета. Изучение В-клеток памяти (и в некоторых случаях Т-клеток памяти) может давать полезную информацию о природе иммунного ответа и позволять прогнозировать развитие иммуногенности. Этим целям удовлетворяет изучение пептидов или полноценных белков (в зависимости от вида анализа и его целей) и метод иммуноферментных пятен. В ряде случаев могут быть полезны более сложные методы изучения клеточного иммунитета, например, включающие оценку регуляторных Т-клеток. В зависимости от целей и задач исследования необходимость использования этих методов определяется в индивидуальном порядке.

2. Свойства аналитических методик

Выбор, оптимизацию и изучение методик необходимо осуществлять в соответствии с поставленными задачами. Важность и требования к свойствам анализа (по некоторым из них см. выше подраздел «Методы скрининга») зависят от используемой методики. Например, может отсутствовать необходимость в высокой чувствительности, если она не требуется для определения содержания антител, выработанных в ответ на определенный биологический лекарственный препарат у пациентов, получающих лечение. Разработка излишне чувствительной методики для таких антител нецелесообразна, особенно если высокая чувствительность достигается в ущерб другим важным свойствам, например, чувствительности и устойчивости (robustness).

Выбор простейшей методики, удовлетворяющей всем требованиям, является разумным подходом, особенно при высокой значимости большой производительности, например, для методов скрининга. Однако необходимо соблюдать осторожность, чтобы не нарушить другие этапы оценки иммуногенности. Например, ИФА с прямым связыванием, когда антиген напрямую фиксируется на плоских (зеркальных) поверхностях (plate well surfaces), является простейшим подходом при выборе методики, но он может приводить к очень высокой частоте ложноположительных результатов. При этом также может наблюдаться высокая частота ложноположительных образцов, содержащих низкоаффинные антитела или определенные их изоформы или подклассы. Во избежание вышеуказанных проблем необходимо выбрать более подходящий вид анализа, например, «связующие» методики, электрохемилюминесценцию или поверхностный плазмонный резонанс. Вследствие маскирования эпитопа методы скрининга могут давать ложноотрицательные результаты, в связи с чем может понадобиться стратегия, направленная на предотвращение этой проблемы, например, путем использования методик, позволяющих избежать маскирования определенных эпитопов.

3. Стандартизация, материалы сравнения, хорошо описанные контроли и валидация методики

Для всех видов методик необходимы серопозитивные стандарты/материалы сравнения/контроли. Они используются для подтверждения работоспособности методик и их калибровки. По возможности, они должны являться препаратами крови человека с высоким содержанием антител, полученными в достаточном количестве для продолжительного использования. Их свойства должны быть хорошо описаны; хранение таких материалов осуществляют в надлежащих условиях (в виде лиофилизата или замороженными при подходящих температурах). Препараты сравнения для биологических методов, направленных на определение нейтрализующей активности, должны обладать высокой нейтрализующей способностью, однако, как минимум для проведения валидации, необходимо иметь в распоряжении препараты антител, не обладающих нейтрализующей активностью.

Однако в ряде случаев для приготовления необходимых препаратов сравнения под рукой может не оказаться достаточного количества плазмы человека. В этой ситуации наилучшим подходом, который в дополнение ко всему позволяет избежать проблем в силу особенностей определенного донора, является слияние образцов. Иногда объема человеческой плазмы не хватает не только для слияния, но она может вообще отсутствовать, например, на ранней стадии разработки, в таких случаях единственным возможным решением является использование плазмы животных. При этом требуется тщательный выбор вида животных, а применение такой плазмы носит ограниченный характер по сравнению препаратами сравнения, полученными из крови человека. Например, иммунохимические анализы, включающие использование антител к человеческим иммуноглобулинам, могут давать ложные результаты при инкубации с нечеловеческими антителами, а результаты любых исследований могут отличаться от результатов, полученных при изучении антител человека, содержащихся в человеческой плазме.

Калибровка иммунологических методов анализа является трудной задачей ввиду гетерогенности структуры, специфичности и avidности иммуноглобулинов, содержащихся в стандартах и образцах. Это обуславливает сложность, если не невозможность, прямого правильного сравнения образцов и материалов сравнения, особенно по их массе. Вследствие чего калибровку таких методов анализа необходимо осуществлять, используя хорошо описанные приемлемые обоснованные подходы. Одним из способов может служить представление результатов иммунологических методов анализа в виде титра, основанное на стандартных процедурах для вычисления его значения. Другим способом является вычисление относительной концентрации антител в образцах и положительных контролях.

Биологические методы анализа, используемые для оценки нейтрализующей способности антител, необходимо калибровать с помощью международных стандартов/препаратов сравнения (при их наличии). Это позволяет выразить нейтрализующую активность в понятных единицах биологической активности лекарственного препарата/препарата крови и обеспечить необходимую информацию для валидации аналитических методик. При недоступности указанных стандартов, необходимо разработать собственные препараты. Во многих случаях рекомендуется выражать нейтрализующую способность образцов в виде их объема, необходимого для нейтрализации постоянной биологической активности лекарственного препарата, например, в мл плазмы/заранее заданных единицах биологической активности биологического лекарственного препарата. В иных случаях можно использовать разведение образцов или титр, необходимый для нейтрализации биологической активности лекарственного препарата.

Также крайне рекомендуется располагать набором материалов сравнения, содержащих различные количества антител, и набором антител с различными свойствами-

ми, которые можно использовать для описания свойств/валидации аналитических методик и которые могут служить показателями их работоспособности. По возможности, они должны включать один или более препаратов с низким содержанием антител (близким к нижнему пределу определения) и препаратов антител с низкой avidностью.

Для определения исходных параметров аналитической методики, описания ее свойств и валидации необходимы негативные стандарты и контроли. Исходные параметры аналитической методики у здоровых субъектов можно с легкостью определить путем измерения ее результатов при анализе образцов, полученных от достаточного количества таких субъектов и их анализа с целью получения статистически надежных исходных значений. Однако этот способ может не позволить описать исходные параметры аналитической методики при анализе образцов, полученных от пациентов, поэтому такие параметры придется определять отдельно, используя образцы от пациентов, полученных до начала лечения, или образцы, полученные от других подходящих субъектов. Как бы то ни было, в образцах некоторых субъектов/пациентов могут содержаться антитела, выработанные еще до начала лечения, или другие вещества, которые могут давать значительные ложноположительные результаты, поэтому необходим скрининг пациентов для обеспечения правильной интерпретации данных, полученных после начала лечения.

Необходимо установить требования и подобрать приемлемые спецификации для используемых в анализах реагентов, по крайней мере, важнейших.

4. Интерпретация результатов

Необходимо установить четкие критерии разделения образцов на серопозитивные и серонегативные, а также методы подтверждения серопозитивности. Подходы различаются от методики к методике и требуют должного обоснования. Общим способом определения порога серопозитивности для иммунологических методов анализа является установление их исходных параметров (см. выше). Для определения значения такого порога рекомендуется использовать статистические методы. С другой стороны допускается использовать реальные данные (например, удвоенное значение, полученное при изучении исходных параметров) для определения наименьшего положительного значения.

ПРИМЕР СТРАТЕГИИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ОПИСАНИЯ АНТИТЕЛ



Примечание: «+» — положительный; «-» — отрицательный.

Для заметок

РУКОВОДСТВО
ПО ЭКСПЕРТИЗЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Том I

Компьютерная верстка: *Медведева И.В.*

Корректор: *Токарева О.Е.*

Подписано в печать 18.06.2014. Формат 70x100/16. Печ. л. 20, 5.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Тираж 500 экз. Заказ № 6460.

Отпечатано в ООО «М ПК-МЕД И А»
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93. Тел.: (495) 745-84-28