

## Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического гепатита С

А. И. Губенко\*, Н. Н. Еременко

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

**Резюме.** Ассамблея Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. определила глобальную стратегию по борьбе с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию данных инфекций к 2030 г. Важнейшими целями данной программы, принятой 194 странами мира, являются сокращение числа новых случаев заражения вирусными гепатитами на 90 % и числа случаев смерти от него на 65 % по сравнению с уровнем 2016 г. В связи с этим очевидна актуальность разработки препаратов для лечения хронического гепатита С. Целью работы являлось определение основных подходов к планированию программ разработки регистрационных клинических исследований основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронического гепатита С. В статье описаны современные подходы к лечению хронического гепатита С, приведен перечень зарегистрированных в Российской Федерации препаратов прямого противовирусного действия, безинтерфероновых и интерферон-содержащих схем лечения данной нозологии. На основании актуальных требований, действующих в Российской Федерации: Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», рекомендаций «Руководство по экспертизе лекарственных средств», «Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С», а также с учетом рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США рассмотрены вопросы планирования программ разработки регистрационных клинических исследований лекарственных препаратов интерферона альфа и препаратов прямого противовирусного действия.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С; регистрационные клинические исследования; препараты интерферона альфа; препараты прямого противовирусного действия; безинтерфероновые схемы; интерферон-содержащие схемы

**Для цитирования:** Губенко АИ, Еременко НН. Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического гепатита С. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):6–13. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-6-13>

\***Контактное лицо:** Губенко Анна Игоревна; [Gubenko@expmed.ru](mailto:Gubenko@expmed.ru)

## Planning a Programme of Pre-authorisation Clinical Trials of Medicines for the Treatment of Chronic Hepatitis C

A. I. Gubenko\*, N. N. Eremenko

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

**Abstract.** In 2016 the WHO Assembly defined a global strategy to combat viral hepatitis viruses, which seeks to eliminate these infections by 2030. The most important goals of this programme, adopted by 194 countries, are to reduce the incidence of viral hepatitis by 90 % and mortality rates — by 65 % as compared to the levels observed in 2016. Therefore, there is an obvious need for development of medicines for the treatment of chronic hepatitis C. The aim of the present paper was to determine basic approaches to planning pre-authorisation clinical trials for the main groups of medicines for the treatment of chronic hepatitis C. The paper summarises the current trends in the treatment of chronic hepatitis C; it lists medicines with direct antiviral effect that are currently registered in the Russian Federation, as well as interferon-free and interferon-containing regimens for the treatment of this disease. The authors examined the current requirements in force in the Russian Federation, namely: the Federal Law No. 61-FZ «On circulation of medicines» dated April 12, 2010, the Guideline on Evaluation of Medicinal Products, the Clinical Recommendations for Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Hepatitis C, as well as recommendations of the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration in order to analyse the planning of programmes of pre-authorisation clinical trials of interferon alfa products and direct antivirals.

**Key words:** chronic hepatitis C; pre-authorisation clinical trials; interferon alfa products; direct antivirals; interferon-free regimens; interferon-containing regimens

**For citation:** Gubenko AI, Eremenko NN. Planning a programme of pre-authorisation clinical trials of medicines for the treatment of chronic hepatitis C. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):6–13. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-6-13>

\***Corresponding author:** Anna I. Gubenko; [Gubenko@expmed.ru](mailto:Gubenko@expmed.ru)

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более 20 лет назад и является одним из наиболее распространенных этиологических агентов, вызывающих хроническое заболевание печени<sup>1</sup>. Круг проблем, обусловленных этой инфекцией, чрезвычайно широк: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [1–3], что приводит к необходимости обсуждения стратегии борьбы с этим заболеванием на международном уровне. В 2016 г. Ассамблея Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработала глобальную стратегию по борьбе с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию данных инфекций к 2030 г. Программа была принята 194 странами мира. Важнейшей целью этой программы является сокращение числа новых случаев заражения вирусными гепатитами на 90 % и числа случаев смерти от них на 65 % по сравнению с уровнем 2016 г.<sup>2</sup>

Таким образом, очевидна актуальность разработки препаратов для лечения хронического гепатита С (ХГС). Для корректного планирования программы регистрационных клинических исследований необходимо понимание методологии лечения ХГС и эволюционных изменений подходов к нему.

Целью работы являлось определение основных подходов к планированию программ разработки регистрационных клинических исследований двух основных групп лекарственных препаратов (препаратов интерферона альфа и препаратов прямого противовирусного действия), применяемых для лечения хронического гепатита С.

### ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Использование интерферона альфа (ИНФ альфа) в составе противовирусной терапии ХГС является базовой составляющей лечебных схем данной нозологии. Более 15 лет стандартом терапии ХГС являлось использование пегилированного интерферона (ПэгИНФ альфа) и рибавирина [1], однако эффективность применения данной комбинации составляла в среднем 50 % (при генотипе 1 вируса — 40 %, при других генотипах — до 80 %), еще более низкая эффективность регистрировалась в случае наличия у пациента цирроза печени. Для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, курс лечения составлял 48 недель, продолжению терапии препятствовало развитие нежелательных явлений<sup>3</sup> [2, 3].

Оптимизация терапии привела к изменению подходов к лечению ХГС. Успехи молекулярной биологии позволили создать препараты прямого противовирусного действия (ПППД), открывшие новые возможности в лечении этого заболевания [2]. Так, в 2011 г. эффективность противовирусной терапии удалось существенно повысить за счет включения в стандартную схему (пегилированный интерферон+рибавирин) боцепревира и телапреввира — ПППД, относящихся к первому поколению ингибиторов протеазы NS3/4A<sup>4</sup> [2, 4–7].

В Российской Федерации, согласно Государственному реестру лекарственных средств (ГРЛС), первыми зарегистрированными препаратами прямого противовирусного действия были телапревир под торговым названием «Инсиво» в лекарственной форме «таблетки, покрытые оболочкой, 375 мг», производства «Янссен-Силаг С. п. А.», Италия (зарегистрирован в декабре 2012 г.), и боцепревир под торговым названием «Виктрелис» в лекарственной форме «капсулы 200 мг», производства «Шеринг Плау Лабо Н.В.», Бельгия (зарегистрирован в мае 2013 г.) [4].

С этих препаратов началась новая эра в терапии ХГС, мишенью противовирусного действия препаратов стали белки ВГС. Новые подходы в терапии позволили повысить частоту устойчивого вирусологического ответа (неопределяемого уровня РНК ВГС в крови через 12 или 24 недели (в зависимости от режима терапии) после окончания терапии) ориентировочно до 70 % у больных с генотипом 1 вируса, которые по праву считаются трудно поддающимися терапии<sup>5</sup> [8]. Однако использование телапреввира и боцепреввира в составе трехкомпонентной терапии привело к расширению спектра побочных эффектов и росту их частоты в сравнении с интерферонотерапией [8].

В 2014–2018 гг. в Российской Федерации было зарегистрировано еще 7 препаратов прямого противовирусного действия, по эффективности и безопасности значительно превосходящих ПППД первого поколения (табл. 1). Необходимо подчеркнуть, что новое, второе поколение ПППД, оказалось настолько эффективным, что появление таких средств повлекло за собой исключение из клинической практики ПППД первого поколения [9]: препарат «Инсиво» (телапревир) был исключен из ГРЛС в ноябре 2016 г., препарат «Виктрелис» (боцепревир) — в августе 2017 г.

Основными преимуществами ПППД второго поколения являются высокая эффективность (устой-

<sup>1</sup> Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

<sup>2</sup> Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021. На пути к ликвидации вирусного гепатита. WHO/NIV/2016.06.

<sup>3</sup> Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Там же.

**Таблица 1.** Препараты прямого противовирусного действия, зарегистрированные в Российской Федерации

**Table 1.** Direct antivirals registered in the Russian Federation

Дата регистрации (месяц, год)	Международное непатентованное или группировочное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма
02.2014	Симепревир	Совриад	Капсулы 150 мг
04.2015	Дасабувир, омбитасвир, парита-превир/ритонавир	Викейра Пак	Набор таблеток
06.2015	Асунапревир	Сунвепра	Капсулы мягкие 100 мг
07.2015	Даклатасвир	Даклинза	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг
03.2016	Софосбувир	Совальди	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг
05.2016	Нарлапревир	Арланса	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг
04.2018	Глекапревир + пибрентасвир	Мавирет	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг

*Примечание.* По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на август 2018 г.

чивый вирусологический ответ на уровне 90–100 %), отсутствие серьезных побочных эффектов, возможность перорального применения, а также сокращение длительности курса терапии. Рекомендуемые схемы включают в себя как комбинации ПППД с препаратами интерферона альфа, так и безинтерфероновые схемы лечения<sup>6</sup> (табл. 2) [10].

В настоящее время внедрение новых стратегий лечения ХГС (безинтерфероновых схем с использованием различных сочетаний ПППД) затруднено в связи со слишком высокой стоимостью этих препаратов. По данным ВОЗ, в странах с низким и средним уровнем доходов 80 % инфицированных вирусами гепатитов и нуждающихся в терапии пациентов по-прежнему не получают лечение из-за трудностей в доступе к лекарственным препаратам<sup>7</sup>. Поэтому, несмотря на нежелательные явления, нередко возникающие при применении схем лечения, содержащих пегилированный интерферон, эти схемы по-прежнему остаются актуальными как наиболее экономичные и доступные<sup>8</sup>. В таблице 3 приведена информация по интерферон-содержащим схемам противовирусной терапии ХГС, доступным на сегодняшний день в Российской Федерации (по состоянию на август 2018 г.).

Указанные в таблице 3 интерферон-содержащие схемы противовирусной терапии ХГС хорошо изучены и эффективны. Результаты многочисленных исследований демонстрируют регрессию фиброза и снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, получавших ИНФ альфа, в то время как на фоне ПППД данные о риске рецидивов гепатоцеллюлярной карциномы противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. В России в соответствии с действующими

рекомендациями по лечению вирусного гепатита С интерферонсодержащие схемы терапии включают, помимо прочих, и препарат цепегинтерферона альфа-2b (препарат Альгерон)<sup>9</sup> [2].

Предикторами благоприятного ответа на противовирусное лечение хронического гепатита С с использованием стандартных интерферонсодержащих схем являются:

- генотип вируса не 1, а в случае инфекции ВГС генотипа 1 — субтип не 1a;
- вариант полиморфизма гена ИЛ-28 (генотип CC rs12979860) для больных с генотипом 1 ВГС;
- вирусная нагрузка менее 400 000 МЕ/мл;
- женский пол;
- возраст моложе 40 лет;
- европеоидная раса;
- вес менее 75 кг;
- отсутствие резистентности к инсулину;
- повышенная активность аминотрансфераз;
- отсутствие выраженного фиброза или цирроза печени по данным морфологического исследования печени<sup>10</sup>.

Таким образом, на сегодняшний день основными препаратами для лечения хронического гепатита С являются препараты интерферона альфа и препараты прямого противовирусного действия.

### ПЛАНИРОВАНИЕ ПРОГРАММЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА

При планировании программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения ХГС следует помнить, что препараты интерферона альфа являются препаратами биологического происхождения и разрабатываются в ряде

<sup>6</sup> Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

<sup>7</sup> Гепатит С. Всемирная организация здравоохранения. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

<sup>8</sup> Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

<sup>9</sup> Там же.

<sup>10</sup> Там же.

Таблица 2. Безинтерфероновые схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

Table 2. Interferon-free regimens of antiviral therapy for chronic hepatitis C

Препараты	Генотип вируса
Паритапревир + ритонавир + омбитасвир; дасабувир (набор таблеток)	Генотип 1
Софосбувир + симепревир ± рибавирин	Генотип 1
Даклатасвир + асунапревир	Генотип 1b
Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин	Все генотипы

Примечание. Данные приведены в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

Знак «+» — комбинированное применение препаратов; знак «±» — препарат может применяться или не применяться в схеме лечения.

Таблица 3. Интерферон-содержащие схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

Table 3. Interferon-containing regimens of antiviral therapy for chronic hepatitis C

Препараты	Условия выбора схемы терапии
ИНФ альфа + рибавирин	При отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа
ПэгИНФ альфа + рибавирин	При генотипе не 1; при генотипе 1 — при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа
ПэгИНФ альфа + рибавирин + симепревир	При генотипах 1 и 4
ПэгИНФ альфа + рибавирин + нарлапревир	При генотипе 1
ПэгИНФ альфа + рибавирин + софосбувир	Все генотипы вируса
ПэгИНФ альфа + рибавирин + даклатасвир + асунапревир	При генотипе 1

Примечание. Данные приведены в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

ИНФ альфа — интерферон альфа; ПэгИНФ альфа — пегилированный интерферон альфа.

случаев как биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты (ЛП).

Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) — это биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

Сравнительные клинические исследования биоаналогов интерферона альфа проводятся в два этапа, что согласуется с международными и национальными руководящими документами. На первом этапе проводятся исследования безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики на здоровых добровольцах, а на втором этапе — исследования безопасности и эффективности на пациентах<sup>11</sup>. В случае доказанной биоаналогичности изучаемого и референтного лекарственных

препаратов на предыдущих этапах разработки клинические исследования с целью подбора дозы препарата можно не проводить<sup>12</sup>.

Целью клинических исследований первого этапа должна быть сравнительная оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики биологически аналогичного (биоподобного) интерферона альфа и референтного лекарственного препарата<sup>13</sup>. В рамках первого этапа исследования проводится изучение одной дозы препарата при подкожном или внутривенном пути введения на здоровых добровольцах с использованием перекрестного дизайна. Исследования с перекрестным дизайном для белков с длительным периодом полувыведения (например, пегилированные белки и др.) неприменимы<sup>14</sup>.

Для оценки безопасности и переносимости используют общепринятые методы. Необходимо предусмотреть применение симптоматической терапии, так как возможно появление ожидаемых нежелательных явлений, таких как гриппоподобный синдром<sup>15</sup>.

<sup>11</sup> Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

<sup>12</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

<sup>13</sup> Там же.

<sup>14</sup> Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). European Medicines Agency.

<sup>15</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.



Изучение иммуногенности (содержания анти-тел) рекомендуется проводить с использованием параллельного дизайна. Одновременно с изучением фармакокинетических параметров оценивается содержание антител к препарату. Необходимо предоставить обоснование предложенной схемы изучения иммуногенности, в том числе объяснить выбор точек забора образцов крови для исследования. При исследовании иммуногенности необходимо использовать современные валидированные методы лабораторной диагностики с высокой специфичностью и чувствительностью (например, иммуноферментный метод (ELISA))<sup>16</sup>.

В качестве фармакодинамических показателей изучаются маркеры специфической активности интерферона альфа, такие как  $\beta 2$ -микроглобулин, неоптерин, МхА-белок, 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза. Выбранные дозы изучаемого препарата должны находиться на линейно восходящей части кривой доза — эффект. Учитывая, что увеличение концентрации или активности любого из перечисленных выше маркеров при различных нозологиях неизвестно, должна быть проведена сравнительная оценка содержания этих маркеров после введения исследуемого лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения<sup>17</sup>.

Маркеры специфической активности интерферона альфа исследуются с помощью современных валидированных методов лабораторной диагностики с высокой специфичностью и чувствительностью (например, иммуноферментным методом (ELISA))<sup>18</sup>.

При исследовании фармакодинамических свойств лекарственного препарата обязательным является выбор точек забора образцов крови и его обоснование.

Целью клинических исследований второго этапа должна быть сравнительная оценка безопасности и эффективности биологически аналогичного (биоподобного) интерферона альфа и референтного лекарственного препарата по утвержденному в Российской Федерации показанию к применению (например, у ранее не получавших лечения пациентов с ХГС). В случае изучения безопасности и эф-

фективности препарата по другим показаниям в исследование необходимо включить соответствующие популяции пациентов<sup>19</sup>.

Рекомендуется проведение рандомизированного, сравнительного, в параллельных группах клинического исследования, длительность которого должна составлять не менее 48 недель. Данное исследование — двойное слепое, проводимое до момента накопления достаточного объема данных, необходимого для проведения первичного анализа. При невозможности проведения двойного слепого исследования в протоколе должны быть представлены соответствующие обоснования с описанием всех предпринятых действий, направленных на снижение и/или устранение систематических ошибок.

Способ применения и дозы исследуемого лекарственного препарата не должны отличаться от таковых референтного лекарственного препарата. Изучаемые препараты необходимо назначать, руководствуясь актуальными клиническими рекомендациями по лечению ХГС с учетом инструкций по применению референтного лекарственного препарата, утвержденных в Российской Федерации<sup>20</sup>.

Рекомендуется набирать однородную группу пациентов (например, с одним генотипом вируса гепатита С). В случае если группа пациентов гетерогенна<sup>21</sup>, необходимо провести стратификацию по генотипу вируса гепатита С.

Для оценки эффективности в качестве первичной конечной точки необходимо использовать ранний вирусологический ответ. Дополнительной первичной конечной точкой может служить частичный вирусологический ответ, когда уровень вирусной нагрузки у пациентов на 12 неделе лечения снижен в 100 раз и более по сравнению с исходным уровнем.

В качестве вторичных конечных точек следует рассматривать быстрый вирусологический ответ, вирусологический ответ в конце курса лечения, устойчивый вирусологический ответ, биохимический ответ и частоту осложнений гепатита С<sup>22</sup>.

Для оценки безопасности и переносимости изучаемого препарата используют общепринятые мето-

<sup>16</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

<sup>17</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

<sup>18</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013; Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

<sup>19</sup> Там же.

<sup>20</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

<sup>21</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

<sup>22</sup> Там же.

ды. Объем необходимых исследований (лабораторных и инструментальных) определяется исходя из актуальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных хроническим гепатитом С. Так, например, поскольку при терапии препаратами интерферона альфа возможно развитие депрессии, рекомендуется предусмотреть проведение оценки симптомов депрессии с использованием шкалы Бека<sup>23</sup>.

На протяжении всего периода терапии, а также в течение 24 недель после его завершения следует фиксировать все данные по безопасности применения препарата у пациентов. Для сравнительной оценки профиля нежелательных явлений изучаемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата необходимо собрать данные от достаточного количества пациентов. Профиль безопасности изучаемого лекарственного препарата по частым нежелательным явлениям (гриппоподобный синдром, алоpecia, миалгия, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и т. д.) не должен отличаться от профиля безопасности референтного лекарственного препарата<sup>24</sup>.

Сравнительные данные по изучению иммуногенности должны быть представлены за весь период лечения, а также за 24-недельный период после его завершения. Выявленные антитела необходимо изучить, в том числе на предмет их нейтрализующей способности и возможности влияния на эффективность рекомбинантного интерферона альфа. Следует учитывать возможность нейтрализации эффектов эндогенного интерферона (возможности формирования аутоиммунных реакций)<sup>25</sup>.

#### ПЛАНИРОВАНИЕ ПРОГРАММЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

При планировании программы регистрационных клинических исследований ПППД следует руководствоваться рекомендациями, изложенными в Руководствах Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)<sup>26</sup> и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA)<sup>27</sup>.

При планировании исследований необходимо учитывать генотип вируса гепатита С (1–6), тяжесть поражения печени — стадию заболевания (выраженность фиброза (шкалы METAVIR, Knodell, Ishak),

степень тяжести цирроза печени (по классификации Чайлд-Пью), отсутствие или наличие клинических симптомов декомпенсации), анамнез предыдущего лечения (получал или не получал пациент ПППД).

Одной из особенностей разработки ПППД является необходимость проведения клинических исследований по подбору дозы препарата, в которых будет изучаться препарат в режиме монотерапии. В исследование рекомендуется первоначально включать пациентов с хроническим гепатитом С без выраженного фиброза. Продолжительность исследования (3 сут) считается достаточной для оценки противовирусного эффекта выбранной дозы препарата. Возможно проведение более длительной монотерапии, например при наличии данных, подтверждающих наличие высокого барьера развития резистентности.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности будет устойчивый вирусологический ответ (УВО12) — доля пациентов, у которых РНК вируса гепатита С отсутствует (ниже предела количественного определения) через 12 недель после окончания лечения вне зависимости от продолжительности лечения.

Период наблюдения за пациентами должен составлять 24 недели от момента окончания лечения. Соответственно в качестве одной из вторичных конечных точек должен быть заявлен устойчивый вирусологический ответ (УВО24) — доля пациентов, у которых РНК вируса гепатита С отсутствует (ниже предела количественного определения) через 24 недели после окончания лечения.

При планировании программы регистрационных клинических исследований ПППД следует учитывать, что разрабатываемый препарат может быть препаратом, который добавляется к схеме, состоящей из одного или нескольких уже зарегистрированных препаратов (add-on), препаратом, который заменит один из компонентов зарегистрированной схемы лечения или состоит из нескольких новых изучаемых препаратов. В случае если изучаемый препарат добавляется к уже известной схеме или заменяет один из компонентов известной схемы, в качестве сравнения должна быть использована та зарегистрированная схема, в которую вносятся изменения. В случае если изучаемый препарат добавляется к уже известной схеме или заменяет один из компонентов известной схемы с целью сокращения продолжительности лечения, то может быть

<sup>23</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

<sup>24</sup> Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

<sup>25</sup> Там же.

<sup>26</sup> Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Draft. (EMA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev 1).

<sup>27</sup> Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct Acting Antiretroviral Drugs for Treatment, November, 2017.

использован дизайн не меньшей эффективности. Если целью добавления препарата (add-on) является повышение эффективности, то следует использовать дизайн превосходства.

При разработке препарата в виде фиксированной комбинации необходимо руководствоваться соответствующими международными документами<sup>28</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение хронического гепатита С — одна из важнейших задач отечественного здравоохранения, решение которой позволяет предотвратить или замедлить формирование неблагоприятных исходов этого заболевания (цирроз печени, первичной гепатоцеллюлярной карциномы), способных наносить значительный социально-экономический ущерб [2]. Знание основных подходов к лечению ХГС, а также использование современных научно обоснованных источников информации, таких как руководства ЕМА, FDA, отечественных рекомендаций, содержащихся в изданиях «Руководство по экспертизе лекарственных средств» и «Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С», позволит корректно спланировать программу регистрационных клинических исследований лекарственных препаратов. Качественно спланированные и проведенные клинические исследования противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С позволят вывести на рынок новые эффективные и безопасные лекарственные препараты для терапии данной нозологии.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Kukes VG, ed. *Clinical pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]
2. Ющук НД, Климова ЕА. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017; (2):86–95. [Yushchuk ND, Klimova EA. Treatment of chronic hepatitis C in Russia: modern possibilities and the immediate prospects. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* = *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(2):86–95 (In Russ.)]
3. Ивашкин ВТ, Ющук НД, ред. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. В кн.: *Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Ivashkin VT, Yushchuk ND, eds. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B and C. In: *Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]
4. Губенко АИ, Еременко НН. Хронический гепатит С: стандартные схемы и новые подходы к лечению с включением ингибиторов протеазы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(4):22–5. [Gubenko AI, Eremenko NN. Chronic hepatitis C: common and new approaches to protease inhibitors including treatment. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(4):22–5 (In Russ.)]
5. Моисеев СВ, Абдурахманов ДТ. Персонализированная терапия хронического гепатита С. *Клиническая гепатология*. 2012;(2):44–8. [Moiseev SV, Abdurakhmanov DT. Personalised therapy of chronic hepatitis C. *Klinicheskaya gepatologiya* = *Clinical Hepatology*. 2012;(2):44–8 (In Russ.)]
6. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NK, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>
7. Poordad F, McCone J, Bacon B, Bruno S, Manns M, Sulkowski M, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195–206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010494>
8. Блохина НП, Малышев НА, Нурмухаметова ЕА. Лечение гепатита С: настоящее и будущее. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2013;(1):73–8. [Blokina NP, Malyshev NA, Nurmukhametova EA. Hepatitis C treatment — the present state and future prospects. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya* = *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2013;(1):73–8 (In Russ.)]
9. Шипулин ВП, Кузьминцев АА. Особенности лечения пациентов, инфицированных 1 и 4 генотипами вируса гепатита С, противовирусными препаратами прямого действия. *Гастроэнтерология*. 2016;(3):51–7. [Shipulin VP, Kuz'minets AA. Features of treatment of patients infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 4 by direct-acting antiviral drugs. *Gastroenterologiya* = *Gastroenterology*. 2016;(3):51–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79160>
10. Мицура ВМ, Красавцев ЕЛ, Жаворонок СВ, Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Солдатенко ОВ и др. Противовирусное лечение хронического гепатита С: имеющиеся результаты и будущие перспективы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017;(1):31–5. [Mitsura VM, Krasavtsev EL, Zhavoronok SV, Voropaev EV, Osipkina OV, Soldatenko OV, et al. Antiviral treatment of chronic hepatitis C: available results and future prospects. *Problemy zdorov'ya i ekologii* = *Health and Environmental Issues*. 2017;(1):31–5 (In Russ.)]

<sup>28</sup> Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. (EMA/CHMP/158268/2017).

Guidance for Industry. Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination, 2013.

Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products, WHO Technical Report Series, No. 929, Annex 5, 2005.

## ОБ АВТОРАХ

**Губенко Анна Игоревна**, канд. мед. наук, заместитель начальника управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5596-0848>

**Еременко Наталья Николаевна**, канд. мед. наук, главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

*Статья поступила 25.09.2018*

*После доработки 13.12.2018*

*Принята к печати 20.02.2019*

## AUTHORS

**Anna I. Gubenko**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5596-0848>

**Natalia N. Eremenko**, Cand. Sci. (Med.), Chief Expert of the Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

*Article was received 25 September 2018*

*Revised 13 December 2018*

*Accepted for publication 20 February 2019*