

## Современные подходы к планированию и проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения болезни Крона

А. Н. Богданов, Е. В. Горбунова, Д. В. Горячев, Е. В. Петранева\*

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

**Резюме.** Развитие знаний о заболевании, появление биологических препаратов, предназначенных для патогенетического лечения болезни Крона, послужили основанием для разработки объективных методов оценки активности патологического процесса, что, в свою очередь, повлияло на изменение научных подходов к планированию клинических исследований в этой области. На сегодняшний день обновлены многие международные рекомендации, относящиеся к планированию, проведению и анализу результатов клинических исследований, накоплен значительный опыт клинических исследований лекарственных препаратов, предназначенных для лечения болезни Крона. Это диктует необходимость пересмотра методологического подхода к планированию программы клинических исследований. Цель работы — разработка требований к планированию и экспертной оценке клинических исследований, проводимых с целью регистрации лекарственных препаратов для лечения болезни Крона. В работе проведен анализ нормативных документов и рекомендаций, данных научной литературы по лечению болезни Крона и описана методология планирования клинических исследований. Описана эволюция подходов к планированию клинических исследований с момента появления биологических лекарственных препаратов. Обоснована необходимость единства концепции клинического исследования, включающей цели, оцениваемый терапевтический эффект, дизайн и выбор метода статистического анализа. Представлено научное обоснование необходимости применения комбинированной первичной конечной точки, включающей эндоскопическую ремиссию и результаты лечения, оцениваемые самим пациентом. Приведены критерии включения пациентов в клинические исследования лекарственных препаратов по показаниям «достижение и/или поддержание ремиссии заболевания». Рассмотрены основные интеркуррентные события, их влияние на терапевтический эффект, предложены подходы к планированию конечных точек, включающие оценку интеркуррентных событий. В работе подчеркивается необходимость соответствия принципов планирования и проведения клинических исследований III фазы научно обоснованным стратегиям снижения риска некорректной оценки эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов для лечения болезни Крона и соответствия полученных результатов требованиям регуляторных органов на этапе регистрации препарата.

**Ключевые слова:** клиническое исследование; регистрация; болезнь Крона; дизайн клинических исследований; конечные точки; популяция; ремиссия; интеркуррентные события

**Для цитирования:** Богданов АН, Горбунова ЕВ, Горячев ДВ, Петранева ЕВ. Современные подходы к планированию и проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения болезни Крона. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(2):111–120. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-111-120>

\***Контактное лицо:** Петранева Елена Вилорьевна; [petranevaev@expmed.ru](mailto:petranevaev@expmed.ru)

## Current Approaches to Planning and Conducting Clinical Trials of Medicinal Products for the Treatment of Crohn's Disease

A. N. Bogdanov, E. V. Gorbunova, D. V. Goryachev, E. V. Petraneva\*

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

**Abstract.** Accumulation of knowledge on Crohn's disease, and development of biological products intended for the treatment of its underlying cause formed the basis for the development of objective methods for assessing the intensity of the pathological process, which in turn affected scientific approaches to the planning of clinical trials in this field. To date, many international recommendations related to planning, conduct of clinical trials, and analysis of their results, have been updated. Considerable experience has been gained with clinical trials of medicines intended for the treatment of Crohn's disease. Therefore, the methodological approach to the planning of pivotal clinical studies needs to be reviewed. The aim of the study was to develop requirements for planning and expert evaluation of clinical trials conducted with the aim of obtaining marketing authorisation for medicinal products for the treatment of Crohn's disease. The paper analyses regulations, recommendations, and scientific literature on the treatment of Crohn's disease and describes the methodology for planning clinical trials. It describes the evolution of approaches to clinical research planning since biological medicines appeared. The authors substantiate the need for an integrated concept of clinical research, which covers goals, estimated therapeutic effect, design, and choice of the statistical analysis method. They also provide scientific arguments in favour of a combined primary endpoint including endoscopic remission and the assessment of treatment results by the patient. The paper lists patient eligibility criteria in terms of "inducing and/or maintaining remission of the disease". The authors analyse the main intercurrent events, their influence on the therapeutic effect, and propose approaches to the planning of endpoints, including assessment of intercurrent events. The paper highlights the fact that the principles of planning

and conducting Phase III clinical trials need to be consistent with the evidence-based strategies of reducing the risk of incorrect assessment of efficacy and safety of new medicines, and that the obtained results have to meet the requirements of the regulatory authorities at the stage of marketing authorisation.

**Key words:** clinical study; marketing authorisation; Crohn's disease; clinical trial design; endpoints; population; remission; intercurrent events

**For citation:** Bogdanov AN, Gorbunova EV, Goryachev DV, Petraneva EV. Current approaches to planning and conducting clinical trials of medicinal products for the treatment of Crohn's disease. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):111–120. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-111-120>

\*Corresponding author: Elena V. Petraneva; petranevaev@expmed.ru

Болезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением слизистой оболочки ЖКТ с развитием местных и системных осложнений<sup>1</sup>. В последние годы возможности терапии этого заболевания значительно расширились. В первую очередь это произошло благодаря появлению биологических препаратов, предназначенных для патогенетического лечения БК [1].

Первое клиническое исследование (КИ) биологического препарата, ингибитора фактора некроза опухоли при люминальной (воспалительной) форме БК, было проведено в 1997 г. [2]. В 2001 г. Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) опубликовало руководство, где впервые были представлены критерии определения активности воспалительного процесса, ответа на лечение и ремиссии, а также рекомендован предпочтительный дизайн КИ с целью индукции и/или поддержания ремиссии БК<sup>2</sup>. Однако эти рекомендации основывались на ограниченном опыте клинических исследований биологических лекарственных препаратов.

Развитие специфических методов оценки активности заболевания, углубление знаний о течении заболевания, накопленный опыт КИ, а также появление новых требований со стороны регуляторных органов привели к необходимости пересмотра методологического подхода к планированию клинических исследований лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для лечения БК [3]. Непосредственное влияние на определение потенциальных показаний к применению ЛП оказало формирование согласованных критериев оценки ответа на терапию. Вопросы оценки терапевтического эффекта при разработке ЛП продолжают находиться в фокусе внимания разработчиков, регуляторных и экспертных организаций разных уровней.

Комплексный индекс активности болезни Крона (ИАБК) (Crohn's Disease Activity Index, CDAI), который в течение длительного времени применялся в клинической практике и продолжает быть наиболее частым критерием оценки конечных точек в традиционных КИ, утратил свою объективность, поскольку не отражает восприятие заболевания и процесса лечения самим пациентом. ИАБК определяется по сумме баллов нескольких параметров и отражает только клинические (но не эндоскопические) критерии активности БК [4]. ИАБК сложно применять в повседневной клинической практике, в связи с чем затрудняется интерпретация и воспроизводимость результатов КИ. В настоящий момент ЕМА и американское Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) пересматривают рекомендации по использованию комплексных индексов в КИ и в процессе разработки ЛП. Конечная цель рекомендаций заключается в поддержке заявляемых производителем показаний для применения ЛП, которые должны быть дополнены измерениями PRO (Patient Reported Outcomes / Результаты, сообщаемые пациентом)<sup>3</sup>, в сочетании с объективной оценкой степени воспаления [5]. Это, в свою очередь, оказывает влияние на дизайн и результаты КИ.

Количество исследований с оценкой PRO растет. Так, 21% регистрационных досье ЛП, одобренных FDA в 2006–2010 гг., содержали результаты оценки эффективности препаратов, полученные с применением PRO [6]. Результаты метаанализа 116 плацебо-контролируемых КИ демонстрируют тенденцию к увеличению доли КИ, в которых эффективность оценивалась с помощью PRO и эндоскопического исследования (рис. 1).

Поскольку разработка новых ЛП, особенно биологических, крайне длительна и высокзатратна, то планирование КИ, касающихся эффективности и безопасности применения препарата, должно быть научно обосновано и соответствовать требованиям регуляторных органов. Цель работы — разработка

<sup>1</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. Разработаны экспертной комиссией ООО «Российская гастроэнтерологическая ассоциация», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. 2013 г. [https://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_bk\\_v16.pdf](https://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf)

<sup>2</sup> Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease. CPMP/EWP/2284/99.

<sup>3</sup> Patient-focused drug development: collecting comprehensive and representative input. Guidance for industry, food and drug administration staff and other stakeholders. FDA-2018-D-1893. FDA, 2018.

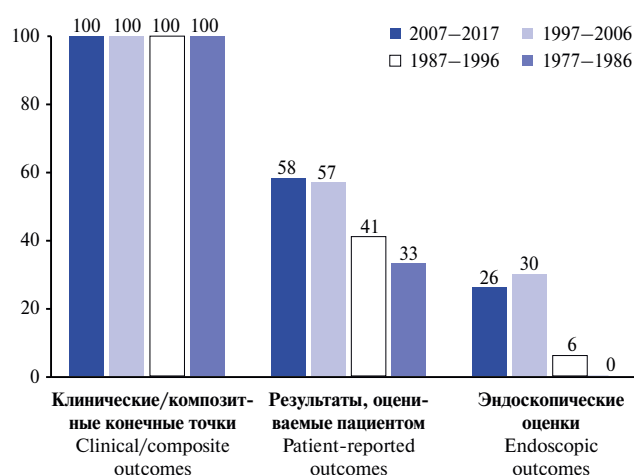
и обоснование требований к планированию и экспертной оценке протоколов клинических исследований, проводимых с целью регистрации лекарственных препаратов для лечения болезни Крона.

### ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

Целями лечения БК являются достижение и поддержание симптоматической и эндоскопической ремиссии [8]. Ранее лечение БК было направлено исключительно на контроль симптомов заболевания. В настоящее время накоплены данные о том, что у многих пациентов с БК продолжается активный процесс воспаления слизистой оболочки даже при отсутствии клинических проявлений и симптоматики [9]. Напротив, разработка схем лечения, направленных на заживление слизистых оболочек ЖКТ, и развитие методов эндоскопической визуализации позволили доказать взаимосвязь заживления слизистых и улучшения долгосрочного прогноза заболевания [10, 11].

Исторически варианты лечения БК были ограничены и в основном представляли собой схемы, основанные на применении глюкокортикостероидов (ГКС) и традиционных (небиологических) иммунодепрессантов. Фазы лечения были разделены на индукцию и поддержание ремиссии. Такое деление было обусловлено активным применением быстродействующих ГКС и имеющимся представлением об их эффективности в достижении ремиссии. Однако накопленные на сегодняшний день научные данные не подтверждают возможности достижения ремиссии с помощью ГКС, так как свидетельствуют о том, что эти препараты неэффективны для применения в целях заживления слизистой оболочки ЖКТ [12, 13]. Применение ГКС на стадии ремиссии также является необоснованным, к тому же длительное лечение ГКС сопровождается побочными эффектами. Традиционные иммунодепрессанты, которые также применяются в терапии БК, как правило, не подходят для индукции быстрого ответа на терапию, но способствуют поддержанию ремиссии, достигнутой с помощью других лекарственных препаратов.

Появление биологических препаратов (ингибиторы фактора некроза опухоли, антагонисты рецепторов интегрин и др.), предназначенных для непрерывного длительного лечения заболевания, и в том числе для индукции ремиссии, изменило традиционные подходы к лечению БК. В результате различия между схемами терапии, направленными на индукцию ремиссии и поддержание ремиссии, стали менее существенными. Тем не менее разделение на фазы лечения не потеряло свою актуальность и немаловажно, в частности, для разработки новых лекарственных средств, имеющих отложенное начало действия либо вызывающих нежелательные реакции при длительном применении. Такие ЛП могут иметь показания к применению на одной из фаз лечения БК.



**Рис. 1.** Доля (%) клинических исследований лекарственных препаратов лечения болезни Крона, в которых применялись оценки, по различным типам конечных точек. Адаптировано из [7]

**Fig. 1.** Proportion (%) of clinical trials of medicinal products for the treatment of Crohn's disease in which different types of endpoints were assessed. Adapted from [7]

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Цель исследования и, как следствие, изучаемый терапевтический эффект необходимо формулировать как можно более конкретно. Дизайн исследования, статистический анализ, интерпретация терапевтического эффекта должны соответствовать цели КИ и быть направлены на уменьшение рисков неправильной оценки терапевтического эффекта (рис. 2).

Оценка терапевтического эффекта в КИ при БК должна включать эффективность ЛП в достижении/индукции (краткосрочный эффект) и/или поддержании симптоматической и эндоскопической ремиссии (долгосрочный эффект).

При оценке терапевтического эффекта должны быть отражены события, которые могут произойти после начала лечения (интеркуррентные события) и которые могут повлиять на интерпретацию интересующей переменной [14].

Таковыми событиями могут быть:

- прекращение лечения из-за недостаточной переносимости, недостаточной эффективности препарата или прогрессирования заболевания и другие терминальные события (в том числе летальные);
- изменения в применении других ЛП, в том числе «препаратов спасения» и препаратов фоновой терапии;
- применение запрещенных протоколом ЛП;
- отказ от снижения дозы ГКС в соответствии со схемой протокола.

Поскольку не всякое отклонение от графика снижения дозы ГКС является интеркуррентным событием, в протоколе необходимо указать, какие отклонения от схемы применения ГКС считаются незначительными и приемлемыми. В протоколе



**Рис. 2.** Алгоритм планирования клинического исследования, рекомендованный ICH E9 (R1) Addendum on estimands and sensitivity analyses in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. EMA/CHMP/ICH/436221/2017

**Fig. 2.** Algorithm of planning a clinical study presented in ICH E9 (R1) Addendum on estimands and sensitivity analyses in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. EMA/CHMP/ICH/436221/2017

исследования обязательно указывают причину отказа от снижения дозы. Формулировка причины изменения схемы снижения дозы как «решение исследователя» является недопустимой.

Если в исследовании не учитывается возникновение или воздействие интеркуррентных событий, происходящих в клинической практике, например прекращение лечения и прием других препаратов, то его репрезентативность является сомнительной. Таким образом, при оценке терапевтического эффекта препарата необходимо учитывать результаты всех пациентов, не только оставшихся на лечении, но и прекративших его.

Для того чтобы повысить воспроизводимость результатов КИ, следует применять композитную стратегию, для которой интеркуррентное событие является частью определения конечной точки. Примером композитной стратегии в КИ по показанию «индукция ремиссии» является оценка терапевтического эффекта по доле пациентов, достигших ремиссии в течение 6–12 недель. Пациенты, которые прекратили лечение по причине неэффективности рандомизированного лечения, классифицируются как не достигшие конечной точки [15].

Для вторичных точек в тех случаях, когда эффект лечения измеряется как успех или неудача, применяются аналогичные подходы.

Поскольку стратегия лечения, включающая длительное применение ГКС, нежелательна, то и оценка терапевтического эффекта, не учитывающая применение ГКС (или отказ от снижения дозы), не представляет собой научного интереса и может вызвать вопросы регуляторных органов и экспертных организаций.

## КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

### Первичные конечные точки

Первичной конечной точкой в КИ III фазы при воспалительной (люминальной) форме БК должна быть комбинированная оценка симптоматической и эндоскопической ремиссии, то есть одновременно оцениваются доля пациентов с симптоматической и доля пациентов с эндоскопической ремиссиями.

На данный момент валидированный PRO для БК отсутствует, поэтому в рекомендациях ЕМА<sup>4</sup> для оценки двух или трех симптомов заболевания предлагается использовать PRO2 или PRO3, которые базируются на симптоматической части ИАБК [16].

Степень воспаления слизистой оболочки ЖКТ рекомендуется оценивать эндоскопическими методами с использованием валидированной шкалы, например эндоскопического индекса тяжести БК (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, CDEIS)<sup>5</sup> (ремиссия фиксируется при оценке ≤3 баллов) или простого эндоскопического индекса активности БК (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD) (ремиссия фиксируется при оценке 0–2 балла) [17]. Рекомендуется проводить централизованную оценку эндоскопической картины с целью получения стандартизированного описания и минимизации субъективного фактора трактовки данных. Содержание суррогатных маркеров воспаления (С-реактивный белок и фекальный кальпротектин) считаются дополнительными показателями и не могут заменить прямую оценку воспаления.

Время оценки первичных точек зависит от цели лечения, а также от фармакодинамических свойств исследуемого препарата. Для большинства ЛП существует определенная отсрочка во времени между симптоматической и эндоскопической ремиссиями, затрудняющая одновременную оценку первичных точек. Оценка заживления слизистой оболочки ЖКТ и оценка наступления симптоматической ремиссии могут быть запланированы и выполнены в разные промежутки времени от начала лечения. Стандартный момент времени оценки эндоскопической ремиссии до сих пор не установлен. В КИ по показанию «индукция ремиссии»

<sup>4</sup> Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2018.

<sup>5</sup> <https://www.igibdscores.it/en/info-cdeis.html>



рекомендовано проводить оценку первичной точки не позднее 12–16 недель с момента начала лечения, так как по этическим соображениям длительность приема плацебо в контрольной группе следует максимально ограничить [8].

Улучшение внешнего вида слизистой оболочки (ответ на лечение) может быть включено в первичную оценку эффективности в исследовании индукции ремиссии в дизайне «выбывание из группы лечения при рандомизации» (“randomized withdrawal”) или после инициального периода, в котором все пациенты получают исследуемый препарат. В случае отсутствия ответа на лечение происходит выбывание пациентов из исследования. Ответивших на лечение пациентов путем рандомизации распределяют в группы исследуемого препарата и плацебо. Этот дизайн позволяет произвольно устанавливать время для первичной оценки эффективности на отрезке времени до проведения рандомизации, когда все пациенты получают исследуемый препарат. Если полная эндоскопическая ремиссия (заживление слизистой) не может быть достигнута до проведения рандомизации, но есть вероятность улучшения эндоскопической картины, то улучшение внешнего вида слизистой может быть выбрано как часть первичной оценки при условии обоснования клинической значимости такого параметра. Крайне важно включить оценку эндоскопической ремиссии (заживление слизистых)<sup>6</sup> после завершения рандомизированной фазы исследования. Описанный дизайн позволяет сократить длительность применения плацебо и может быть выполнен в разных вариантах.

### **Вторичные конечные точки**

В протоколе рекомендуется использовать следующие вторичные конечные точки:

- количество пациентов, достигших как симптоматической, так и эндоскопической ремиссии;
- количество пациентов, ответивших на терапию;
- количество пациентов, достигших ремиссии, определяемой с применением более строгой оценки (если первичная точка оценивается менее требовательно, и наоборот);
- в краткосрочных КИ по показанию «индукция ремиссии», в которых не происходит снижение дозы ГКС к моменту оценки первичной конечной точки, могут определяться:
  - доля пациентов, у которых симптоматическая и/или эндоскопическая ремиссия достигается без ГКС [18];

- доля пациентов, достигших симптоматической и/или эндоскопической ремиссии при сопутствующей терапии определенными дозами ГКС (например, 5, 10 или 20 мг преднизолона или его эквивалента) [19]<sup>7</sup>;

- количественные, отдельные оценки индивидуальных показателей по шкале оценки симптомов (например, «боль в животе» — по ИАБК 0–3 балла, PRO2 ≤1 балла) и шкале оценки состояния слизистой (например, SES-CD 1–2 балла), выраженные как доля пациентов, достигших указанных показателей;
- гистологическая оценка воспаления слизистой оболочки, в том числе количество пациентов с полной нормализацией гистологической картины;
- количество пациентов с зафиксированным заживлением слизистых оболочек, что подтверждено как эндоскопически, так и затуханием клинической симптоматики, нормализацией уровня биомаркеров и гистологической картины;
- изменение частоты стула;
- оценка биомаркеров воспаления (например, уровень фекального кальпротектина);
- время наступления ремиссии (только по оценке симптомов и биомаркерам);
- время достижения ответа на лечение (только по оценке симптомов и биомаркерам).

Дополнительно могут использоваться и другие вторичные конечные точки:

- валидированная оценка качества жизни, относящегося к здоровью (Health Related Quality of Life, HRQoL) с использованием опросника по воспалительным заболеваниям кишечника (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ);
- сокращение числа хирургических процедур;
- количество баллов по шкале ИАБК.

### **ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Разработка дизайна КИ при воспалительной форме БК является сложной задачей, поскольку заболевание охватывает неоднородную популяцию пациентов с различными фенотипическими проявлениями заболевания и непохожим развитием процесса. Кроме того, клинические симптомы БК (например боль в животе, частота стула) не очень специфичны и, следовательно, не всегда соотносятся с объективными признаками патологического процесса.

Стандартом дизайна КИ является рандомизированное двойное слепое исследование, которое должно проводиться в параллельных группах с активным препаратом сравнения и/или плацебо.

<sup>6</sup> ICH Topic E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf)

<sup>7</sup> В качестве примера можно привести исследование CARMEN CD 307 по поддержанию ремиссии у пациентов с умеренной и тяжелой стадией болезни Крона, в котором вторичная конечная точка была определена как количество пациентов, достигших «чистой ремиссии» без применения ГКС на протяжении минимум 12 недель перед завершением исследования, общей продолжительностью лечения 52 недели. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03627091?cond=Crohn%27s+Disease&draw=1&rank=1>

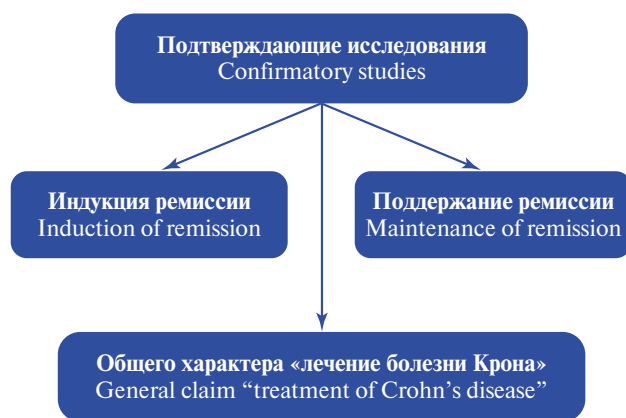


Рис. 3. Типы дизайна клинических исследований III фазы  
Fig. 3. Types of confirmatory study designs (Phase III)

Дизайн определяется в зависимости от поставленной цели исследования (рис. 3).

**Клинические исследования «общего характера»: исследование по показанию «лечение болезни Крона»**

Для оценки влияния терапии на течение и исход заболевания необходимо провести по меньшей мере два исследования с включением пациентов, находящихся на разных стадиях заболевания, например в популяции пациентов, находящихся на ранних стадиях заболевания и не ответивших на стандартное лечение без применения биологических ЛП, и в популяции пациентов, находящихся на более поздних стадиях заболевания, у которых отсутствует ответ на различные варианты лечения, в том числе с применением биологических ЛП.

Исследуемое показание к применению ЛП определяет критерии включения пациентов в КИ (популяцию пациентов). Для всех КИ следует заранее определить критерии применения неотложной терапии («препаратов спасения»)⁸. С целью оценки применения «препаратов спасения» может быть запланировано проведение проспективного субпопуляционного или субгруппового анализа⁹. Оценка эффективности и безопасности, как правило, проводится в условиях применения исследуемого препарата в дополнение к фоновой терапии, поэтому желательно провести стратификацию пациентов в соответствии с предшествующим и/или фоновым лечением.

В КИ изучается как краткосрочная, так и долгосрочная эффективность ЛП, поэтому частью первичной конечной точки должны стать две временные точки. В зависимости от дизайна исследования статистически значимые эффекты следует фикси-

ровать как для ранних (6–12 недель), так и для поздних временных точек (6–12 месяцев).

При определении эффективности краткосрочной терапии («индукция ремиссии») продолжительность исследования обычно составляет от 6 до 12 недель. Изменение продолжительности исследования возможно только в случае надлежащего обоснования. Дизайн исследования при любой продолжительности должен давать возможность оценить время от начала до максимального эффекта ЛП для оценки по первичной точке.

Долгосрочная эффективность препарата изучается в долгосрочных исследованиях либо при продолжении ранее проведенного краткосрочного исследования при дальнейшем сохранении ослепления и рандомизации или с рандомизацией в группу плацебо или исследуемого препарата пациентов, ответивших на лечение (дизайн “randomized withdrawal”) [20, 21]. Такой подход требует привлечения большего числа пациентов, поскольку исследование должно иметь достаточную статистическую мощность для финальной 52-недельной оценки с учетом того, что не ответившие на лечение пациенты исключаются из рандомизации¹⁰. Общая продолжительность исследования «общего характера» составляет не менее 12 месяцев.

**Клинические исследования по показаниям «индукция ремиссии» либо «поддержание ремиссии»**

Пациенты, включенные в КИ «индукция ремиссии», должны иметь выраженную симптоматику БК. В критериях включения указываются минимальная выраженность симптомов, сопутствующие осложнения, степень воспаления слизистой оболочки и локализация процесса. Степень воспаления и протяженность пораженного участка ЖКТ должна быть подтверждена результатами эндоскопических и гистологических исследований, проведенными не ранее чем за три месяца до включения пациента в исследование. Для подтверждения может использоваться рентгенологическая визуализация (в том числе магнитно-резонансная томография). Критерием включения в исследование должно быть наличие симптомов заболевания не менее чем за три месяца до включения, чтобы избежать включения в исследование пациентов с инфекционной, желчно-солевой диареей, а также с синдромом раздраженного кишечника. Необходимо учитывать наличие показаний для применения исследуемого препарата.

В качестве критериев включения возможно использование индекса ИАБК на базе клинической картины и симптомов заболевания или PRO,

⁸ Руководство по подготовке досье неисследованных лекарственных препаратов для получения разрешения на проведение клинических исследований. Проект. Евразийский экономический союз. [https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0122625/pd\\_19022018\\_att.pdf](https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0122625/pd_19022018_att.pdf)

⁹ Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019. EMA/CHMP/539146/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

¹⁰ Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics. FDA-2018-D-3124.

разработанного из ИАБК (PRO2 (не менее 14 баллов) или PRO3 (не менее 22 баллов)); определенный уровень воспаления слизистой оболочки, подтвержденный при помощи индекса CDEIS или SES-CD [22]. Для каждого пациента следует указывать фенотипическую форму заболевания, продолжительность, степень активности, наличие осложнений, локализацию процесса, предварительное лечение и статус курения.

Целью КИ по показанию «поддержание ремиссии» является подтверждение того, что полная ремиссия у пациентов, зафиксированная в начале исследования, сохраняется в течение всего 52-недельного периода наблюдения.

### ВЫБОР ПРЕПАРАТА СРАВНЕНИЯ

Выбор препарата сравнения зависит от целей применения исследуемого препарата. При планировании применения ЛП в первой линии терапии БК необходимо обеспечить прямое сравнение с актуальным общепринятым стандартом терапии первой линии или с результатами, полученными в группе плацебо-контроля (если это этически оправдано<sup>11</sup>).

При предполагаемом применении препарата в качестве терапии второй линии (в случае неэффективности или непереносимости препаратов первой линии) как в монотерапии, так и в добавлении к стандартной (фоновой) терапии в качестве препарата сравнения может быть использовано плацебо. При введении исследуемого препарата в схему лечения в дополнение к стандартной терапии последняя продолжается при отсутствии непереносимости и наличии возможных дополнительных преимуществ в обеих группах рандомизированного лечения. В протоколе КИ при этом указываются критерии неэффективности препаратов первой линии. В некоторых целевых популяциях пациентов может потребоваться применение препарата сравнения.

### ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ И ФОНОВАЯ ТЕРАПИЯ

Пациенты с БК обычно получают стандартное лечение, которое может быть продолжено и во время исследования (фоновая терапия). Продолжительность и дозы применяемых препаратов фоновой терапии должны быть определены до включения в исследование. Например, при лечении азатиоприном/меркаптопурином необходимо соблюдение приема этих препаратов в постоянной дозе, по крайней мере, в течение трех месяцев. Следует отметить, что изменения в фоновой терапии могут быть расценены как интеркуррентное событие, что может усложнить оценку терапевтического эффекта. В случае отмены предшествующей включению в исследование терапии уста-

навливается необходимый по продолжительности отмывочный период.

Следует определить минимальную продолжительность приема и дозу препаратов, которые пациент принимал до начала исследования. В КИ второй линии терапии у пациентов со средней и тяжелой степенью заболевания такими предшествующими препаратами могут быть ГКС. История предшествующего применения ГКС или иммунодепрессантов не имеет большого значения, так как большинство пациентов с диагнозом БК, как правило, применяли эти препараты в течение своего заболевания. Предшествующее применение препаратов следует отличать от зависимости или рефрактерности к предшествующему лечению [23]. Предшествующая терапия антибиотиками обычно отменяется.

Пациенты, включенные в КИ ранних стадий лечения и получающие ГКС, должны либо получать ГКС в течение всего исследования в постоянной дозе (при условии, что это не представляет риска для пациента), либо уменьшать дозу ГКС согласно схеме, определенной протоколом. Пациенты, которым не проводилось снижение дозы ГКС до или в течение лечения, должны начать сокращение дозы ГКС в течение 12 недель после включения в фазу поддерживающей терапии.

### ОСНОВНЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Выбор метода статистического анализа, включая обработку недостающих данных, должен исходить из цели исследования [24].

Если интеркуррентное событие считается «неудачей лечения» (композиционная стратегия), данные, полученные после наступления такого события, не требуются для оценки клинического исхода. Однако такие данные могут быть необходимы для оценки иных параметров, отражающих другие вопросы исследования, представляющие научный интерес, например влияние лечения на симптоматику заболевания.

Важно различать интеркуррентные события и недостающие данные. Так, например, отказ пациента от повторной эндоскопии может сыграть определенную роль в интерпретации данных, особенно для исследований, где требуется частая эндоскопическая диагностика. Однако в этом случае отсутствие результатов эндоскопического исследования не является критерием наступления интеркуррентного события, а расценивается как недостающие данные, которые должны учитываться при общем анализе результатов исследования. Недостающие данные могут быть восстановлены с помощью метода множественной импутации, основанного на вероятности ремиссии у пациентов, находящихся

<sup>11</sup> ICH Topic E 10. Choice of Control Group in Clinical Trials. EMA CPMP/ICH/364/96. 2001. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf)

на лечении. Во внимание также могут быть приняты дополнительные данные.

### ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Выявленные в КИ нежелательные реакции, связанные с применением исследуемых лекарственных препаратов, следует описывать с указанием и учетом продолжительности лечения, дозы, времени разрешения нежелательных явлений, возраста пациентов и других факторов (например, фоновой терапии). Поскольку основной группой препаратов, применяемых при лечении болезни Крона, являются иммунодепрессанты, особое внимание следует уделять возможности возникновения инфекционных, аутоиммунных заболеваний и проонкогенному действию этих препаратов. Так как БК часто встречается у женщин с детородным потенциалом, этой популяции пациентов должно уделяться особое внимание.

При оценке безопасности лекарственного препарата необходимо охарактеризовать и количественно описать профиль безопасности лекарственного препарата за промежуток времени, соответствующий предполагаемой продолжительности его применения. Таким образом, длительность экспозиции лекарственного препарата и ее взаимосвязь как со сроком возникновения нежелательных явлений, так и с их выраженностью являются важными факторами установления объема базы данных, требуемых для оценки безопасности. Применение лекарственной терапии при болезни Крона, как правило, длительное, поэтому необходимо проведение исследований у достаточной по репрезентативности группе пациентов в течение продолжительного времени.

Длительное применение биологических препаратов может приводить к образованию антител, поэтому должно быть изучено образование связующих и/или нейтрализующих антител к исследуемому ЛП и влияние этих антител на долгосрочную эффективность и безопасность исследуемого препарата. Применение иммунодепрессантов в качестве сопутствующей терапии может увеличить риск возникновения серьезных нежелательных реакций, в том числе возникновения оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, и дополнительно снизить возможность определения иммуногенности исследуемого препарата. В этом случае внимание должно быть уделено сбору данных по безопасности при применении ЛП в пострегистрационном периоде.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования лекарственных препаратов для лечения БК необходимо планировать на основании (или с учетом) современных знаний о стратегии лечения заболевания, которая

в первую очередь определяется задачами достижения ремиссии у каждого конкретного пациента и поддержанием ремиссии после окончания индукционной терапии. В работе представлен четкий алгоритм планирования клинических исследований III фазы. Определены основные характеристики исследования, включающие цель исследования, оцениваемый терапевтический эффект, дизайн исследования и анализ результатов. Приведены согласованные подходы между оцениваемым терапевтическим эффектом, выбором конечных точек, популяцией исследования (критериями включения), интеркуррентными событиями и суммарной оценкой. Дизайн исследования должен отвечать общепринятым концепциям доказательной медицины и представлять собой рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование. При этом длительность исследования зависит от поставленной цели и может составлять от 6 недель («индукция ремиссии») до года с целью оценки достигнутой ремиссии.

В исследованиях с целью достижения ремиссии наиболее значимыми являются критерии ремиссии, отражающие интегральный показатель клинической эффективности, который учитывает как объективную оценку эндоскопической картины, так и оценку эффективности лечения самим пациентом.

Особенность оценки безопасности биологических лекарственных препаратов связана с длительностью проводимой терапии, механизмом действия препарата и поэтому не может быть ограничена сроками достижения первичных конечных точек. Оценка безопасности должна быть продолжена в пострегистрационном периоде.

При выборе терапии сравнения значение приобретает позиционирование очередности применения препарата — выбор его применения в качестве препарата первой или второй линии терапии. В первом случае приоритетным является выбор стандартной терапии, во втором случае возможно использование плацебо в качестве единственной альтернативы. Современные подходы к оценке терапевтического эффекта требуют снижения дозы ГКС в соответствии с алгоритмом, описанным в протоколе клинического исследования.

Представленные в работе подходы отражают общие принципы планирования и проведения клинических исследований, обозначенные в международных руководствах. Разработка специальных рекомендаций продиктована возрастанием роли биологических лекарственных препаратов и непрекращающимся поиском терапевтических альтернатив для лечения болезни Крона. В случае дальнейшего расширения знаний о патогенезе заболевания и появления препаратов с новыми механизмами действия, вероятно, могут потребоваться



уточнения, касающиеся этапа клинической разработки. Представленные к настоящему моменту рекомендации, очевидно, будут необходимы как для экспертов, оценивающих результаты реализации программ клинических исследований, так и для разработчиков ЛП.

**Вклад авторов.** *А. Н. Богданов* — сбор, анализ и обобщение данных, редактирование; *Е. В. Горбунова* — вклад в концепцию и план работы, интерпретация результатов; *Д. В. Горячев* — разработка концепции, критический пересмотр текста, утверждение варианта для публикации; *Е. В. Петранева* — написание текста, работа с графическим материалом, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Authors' contributions.** *Aleksandr N. Bogdanov*—collection, analysis, and systematisation of data; editing of the text; *Ekaterina V. Gorbunova*—assistance in elaboration of the concept and design of the study, interpretation of the obtained results; *Dmitry V. Goryachev*—elaboration of the study concept, revision of the text, approval of the final version of the paper

for publication; *Elena V. Petraneva*—writing of the text, preparation of illustrations, editing of the text, approval of the final version of the paper for publication.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 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. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

**Конфликт интересов.** Д. В. Горячев является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** D. V. Goryachev is a member of the Editorial Board of the “The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Маев ИВ, Андреев ДН. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):4–12. [Maev IV, Andreev DN. New approaches to the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(8):4–12 (In Russ.)]
2. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029–36. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710093371502>
3. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
4. Hindryckx P, Baert F, Hart A, Armuzzi A, Panès J, Peyrin-Biroulet L. Clinical trials in luminal Crohn's disease: A historical perspective. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1339–50. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.007>
5. Bojic D, Bodger K, Travis S. Patient reported outcome measures (PROMs) in inflammatory bowel disease: New data. *J Crohns Colitis*. 2017;11(suppl\_2):S576–85. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw187>
6. Marquis P, Caron M, Emery MP, Scott JA, Arnould B, Acquadro C. The role of health-related quality of life data in the drug approval processes in the US and Europe. *Pharm Med*. 2011;25:147–60. <https://doi.org/10.1007/BF03256856>
7. Ma C, Hussein IM, Al-Abbar YJ, Panaccione R, Fedorak RN, Parker CE, et al. Heterogeneity in definitions of efficacy and safety endpoints for clinical trials of Crohn's disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1407–19. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.051>
8. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panès J, Wilson S, Petersen J, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):927–35. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.021>
9. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>
10. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–11. <https://doi.org/10.1177/1756284819856865>
11. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):463–8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.056>
12. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255–60. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.26279>
13. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD000301. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000301>
14. D'Haens G. Standardisation of study protocols—pros and cons. *J Crohns Colitis*. 2016;10(suppl\_2):S553–9. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw001>
15. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(3):414–22.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.019>
16. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharm Ther*. 2014;41(1):77–86. <https://doi.org/10.1111/apt.13001>
17. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in Crohn's disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(3):183–91. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.182455>
18. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, Feagan BG, Sands BE, Colombel JF. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology*. 2015;148(1):37–51. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.003>
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>
20. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson LV, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med*. 2018;16(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1017-7>
21. Hindryckx P, Baert F, Hart A, Armuzzi A, Panès J, Peyrin-Biroulet L. Clinical trials in luminal Crohn's disease: A historical perspective. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1339–50. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.007>
22. de Jong MJ, Huibregtse R, Masclee AAM, Jonkers DMAE, Pierik MJ. Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):648–63. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.10.019>

23. Харитонов АГ, Щукина ОБ, Кондрашина ЭА. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):734–43. [Kharonov AG, Shchukina OB, Kondrashina EA. Steroid resistance in inflammatory bowel disease. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* = *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):734–43 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743>
24. Ruberg SJ, Akacha M. Considerations for evaluating treatment effects from randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(6):917–23. <https://doi.org/10.1002/cpt.869>

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Богданов Александр Николаевич**, д-р мед. наук. *Aleksandr N. Bogdanov*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8930-4689>

**Горбунова Екатерина Владимировна**. *Ekaterina V. Gorbunova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6433-9781>

**Горячев Дмитрий Владимирович**, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

**Петранева Елена Вилорьевна**, канд. мед. наук. *Elena V. Petraneva*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7400-8289>

Статья поступила 21.10.2019

После доработки 25.05.2020

Принята к печати 28.05.2020

Article was received 21 October 2019

Revised 25 May 2020

Accepted for publication 28 May 2020