

## Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения бронхиальной астмы

Е. С. Петрова, Д. В. Горячев, А. Д. Кузнецова\*

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.** Необходимость разработки руководства по клиническим исследованиям препаратов для лечения бронхиальной астмы связана с совершенствованием требований к программам изучения новых лекарственных препаратов. Цель работы — формирование методического подхода, гармонизированного с существующими международными требованиями, к проведению в Российской Федерации клинических исследований препаратов для лечения бронхиальной астмы. Проведен анализ нормативной документации по разработке лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы у взрослых с учетом действующих клинических рекомендаций, рассмотрены особенности разработки лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы у детей. Проанализированы некоторые аспекты клинических исследований, связанных с развитием иммунотерапии. На основании результатов анализа актуализированных отечественных и международных клинических рекомендаций по лечению бронхиальной астмы, сфокусированных на управлении течением бронхиальной астмы на основе базового контроля, обоснована необходимость учета пересмотренных концепций заболевания и использования новых переменных для оценки эффективности препаратов для терапии бронхиальной астмы. Сформулированы единые подходы по планированию программы клинических исследований препаратов для лечения бронхиальной астмы и представлена методология проведения таких исследований, основанные на рекомендациях Европейского агентства по лекарственным средствам.

**Ключевые слова:** клиническое исследование; бронхиальная астма; первичная конечная точка; популяция исследования; оценка эффективности и безопасности

**Для цитирования:** Петрова ЕС, Горячев ДВ, Кузнецова АД. Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения бронхиальной астмы. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(1):55–69. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-55-69>

\* **Контактное лицо:** Кузнецова Анна Дмитриевна; [kuznetsovaad@expmed.ru](mailto:kuznetsovaad@expmed.ru)

## Planning a Clinical Development Programme for Medicines for Bronchial Asthma

E. S. Petrova, D. V. Goryachev, A. D. Kuznetsova\*

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

**Abstract.** The need for development of a clinical trial guidance for medicines for bronchial asthma is brought about by the improvement of requirements for research programmes for new medicines. The aim of the study was to develop a methodological approach to conducting clinical trials of bronchial asthma medicines in Russia in line with the existing international requirements. The authors analysed regulatory documentation on the development of medicines for treatment of bronchial asthma in adults taking into account the current clinical guidelines, and specific aspects of developing medicines for treatment of bronchial asthma in children. The paper also analyses some clinical research aspects related to the development of immunotherapy. The analysis of up-to-date Russian and international clinical guidelines for bronchial asthma treatment, which are focused on bronchial asthma management using basic therapy, revealed the need to use revised disease concepts and new criteria to assess the efficacy of asthma medicines. The authors formulated consistent approaches to planning a clinical development programme for medicines for bronchial asthma, and suggested methodology for conducting clinical research based on recommendations of the European Medicines Agency.

**Key words:** clinical trial; bronchial asthma; primary endpoint; study population; efficacy and safety assessment

**For citation:** Petrova ES, Goryachev DV, Kuznetsova AD. Planning a clinical development programme for medicines for bronchial asthma. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(1):55–69. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-55-69>

\* **Corresponding author:** Anna D. Kuznetsova; [kuznetsovaad@expmed.ru](mailto:kuznetsovaad@expmed.ru)

Бронхиальная астма (БА), которой страдают от 1 до 18% населения в разных странах мира, по-прежнему остается социально-экономическим бременем для здравоохранения<sup>1</sup>. Распространенность БА в России составляет 6–6,9% у взрослых и 8–10% в детской популяции [1, 2]. Продолжительность и интенсивность лечения зависят от тяжести заболевания. Терапия часто необходима пациентам в молодом возрасте и продолжается в течение многих лет, в связи с чем ее долговременная безопасность требует постоянного подтверждения [3].

Актуальной задачей является разработка новых лекарственных средств, повышающих эффективность лечения больных БА. Диагностика и лечение БА у взрослых и детей, как правило, осуществляются в соответствии со ступенчатым подходом, описанным в руководствах по клинической практике<sup>2</sup>. Национальные рекомендации по диагностике и лечению БА, в том числе рекомендации Российского респираторного общества, базируются на принципах глобальной стратегии лечения и профилактики астмы (Global Initiative for Asthma, GINA; Global Strategy for Asthma Management and Prevention). Подробные рекомендации по диагностике и лечению БА согласованы по основным вопросам несколькими странами Европейского союза и США. Эти руководящие документы предоставляют справочную информацию для клинического исследования (КИ) лекарственных средств для лечения БА<sup>3</sup> [4, 5]. Коллегией Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) рекомендовано применять «Руководство по подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых»<sup>4</sup>, которое содержит описание принципов и подходов к проведению КИ в рамках требований демонстрации терапевтической эквивалентности ингаляционных препаратов. Однако в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют методические подходы к КИ новых лекарственных препаратов для лечения БА. В отличие от рекомендаций ЕЭК, касающихся воспроизведенных ингаляционных препаратов, применяемых для лечения БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), опубликованное в 2015 г.

руководство<sup>5</sup> Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency) предлагает единый подход к планированию КИ всего спектра новых лекарственных средств, применяемых для лечения БА, не ограничиваясь воспроизведенными ингаляционными препаратами, и последующую стандартизированную оценку полученных результатов.

Цель работы — формирование методического подхода, гармонизированного с существующими международными требованиями, к проведению в Российской Федерации клинических исследований препаратов для лечения БА.

БА — хроническое воспаление дыхательных путей, вызванное сочетанием генетических и экологических факторов. БА характеризуется гиперреактивностью бронхов, переменными и повторяющимися симптомами, такими как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, проявляющимися совместно с вариабельным ограничением скорости воздушного потока. БА является гетерогенным заболеванием по своим проявлениям, а также по ответу на лечение. Описано несколько клинических и воспалительных фенотипов астмы<sup>6</sup> [6–9], включая, например, аллергическую БА, неаллергическую БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной (не полностью обратимой) обструкцией дыхательных путей, БА, связанную с ожирением, тяжелую неатопическую БА с частыми обострениями, трудно поддающуюся лечению. Фенотип БА дополнительно уточняется путем выявления эндотипов, классификация которых основана на патофизиологических механизмах, например аспирино-обусловленное обострение респираторных симптомов и нейтрофильная астма. Для пациентов, имеющих выраженные в равной степени признаки и БА, и ХОБЛ, был предложен термин «синдром перекреста БА-ХОБЛ» (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)<sup>7</sup>. Продолжаются дальнейшие исследования популяционных групп БА с целью определения и подтверждения ее различных фенотипов.

В настоящее время тяжесть БА определяется как трудность контроля БА с помощью лечения. Соответственно степень тяжести БА зависит от объема терапии, необходимого для ее контроля.

Основной целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над астмой. Понятие «контроль астмы» не является синонимом «тяжести

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020. <http://www.ginasthma.com>

<sup>2</sup> Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Российское респираторное общество. 2018.

<sup>3</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>4</sup> Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 января 2020 г. № 1 «О Руководстве по подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых».

<sup>5</sup> European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>6</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>7</sup> Там же.

астмы» и определяется как степень, в которой различные проявления БА были уменьшены или устранены в результате лечения. Эта концепция включает в себя два компонента: недавний клинический статус пациента / текущее состояние (симптомы, ночные пробуждения, применение облегчающих (купирующих симптомы) препаратов и спирометрические показатели функции легких) и будущий риск (обострения, снижение функции легких или связанные с лечением побочные эффекты). Различают пять ступеней (этапов) лечения, каждый из которых представляет собой вариант лечения для контроля БА у пациентов в возрасте 6 лет и старше. GINA предлагает классифицировать степень тяжести астмы по типу и интенсивности лечения, необходимого для контроля заболевания (шаги 1–5)<sup>8</sup> GINA 2020 в исследовательских целях. GINA также предлагает классификацию по трем категориям (легкая, среднетяжелая и тяжелая БА), оцениваемую ретроспективно, когда пациент находится на регулярном контролирующем лечении в течение нескольких месяцев.

В отчете рабочей группы GINA представлена классификация медикаментозного лечения на контролирующее (поддерживающее) и облегчающее («по требованию» или купирующее симптомы). Контролирующие препараты принимаются ежедневно в течение длительного времени и включают как противовоспалительные препараты (ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), антилейкотриеновые препараты, системные ГКС), так и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА). Примерами облегчающих средств (используемых по мере необходимости для устранения бронхоспазма и облегчения симптомов) являются быстродействующие бронходилататоры, например короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА) и один (ДДБА). Новая категория терапевтических вариантов<sup>9</sup> для пациентов с тяжелой астмой включает применение тиотропия бромид и иммунобиологических препаратов для таргетной терапии (анти-IgE-, анти-ИЛ5/5R-, анти-ИЛ4R-терапии<sup>10</sup>) при сохранении у пациентов стойких симптомов и/или обострений, несмотря на оптимизированное лечение с использованием высоких доз контролирующих лекарственных препаратов и устранение модифицируемых факторов риска. Кроме того, при аллергической астме доступна иммунотерапия аллергенами.

Европейские и американские руководства рекомендуют ступенчатый (поэтапный) подход

к лечению, основанный на контроле заболевания. Уровень контроля БА, достигнутый при лечении, определяет необходимость повышения или понижения объема лекарственной терапии до следующей ступени для достижения оптимального контроля при минимальном уровне терапии. Большинство пациентов с БА могут достичь и поддерживать клинический контроль заболевания при стандартном лечении. Считается, что те пациенты, которые не достигают адекватного контроля при приеме максимальных доз лекарственных средств, страдают трудно поддающейся лечению БА (difficult-to-treat asthma)<sup>11</sup>.

## ВЫБОР ПАЦИЕНТОВ

Вопрос о включении пациентов в КИ решается только после установления диагноза БА в соответствии с существующими клиническими руководствами с учетом клинических симптомов и степени ограничения воздушного потока. Диагноз должен быть установлен на основе оценки обоих параметров в течение заранее определенного времени до включения пациента в исследование. Предпочтительным методом оценки ограничения воздушного потока, его обратимости и изменчивости является спирометрия, выполняемая в соответствии со стандартизированными рекомендациями по измерению объема форсированного выдоха за первую секунду (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости (forced vital capacity, FVC). Обратимость FEV<sub>1</sub> после вдыхания КДБА должна составлять более 200 мл / 12% от исходного значения<sup>12</sup>. Тем не менее у пациентов, получающих контролируемую терапию, эта цифра может быть труднодостижимой. В этом случае значения обратимости бронхиальной обструкции могут быть представлены в медицинской карте пациента. Для диагностики БА можно также использовать измерение пиковой скорости выдоха (peak expiratory flow, PEF), но степень ограничения воздушного потока в этом случае может быть занижена. У пациентов с клиническими симптомами и нормальной функцией легких для установления диагноза БА может быть полезно измерение гиперреактивности дыхательных путей (прямое или косвенное), но специфичность данного теста ограничена слабой корреляцией с симптомокомплексом БА и наличием противопоказаний к проведению теста.

В зависимости от цели исследования для участия в нем могут быть отобраны пациенты

<sup>8</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

<sup>9</sup> European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>10</sup> Там же.

<sup>11</sup> В Российской Федерации разрешены для медицинского применения в качестве анти-IgE-терапии — омализумаб; анти-ИЛ5/5R-терапии — реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб; анти-ИЛ4R-терапии — дупилумаб (IgE — иммуноглобулин E; ИЛ/ R — интерлейкин/рецептор).

<sup>12</sup> European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>13</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

с контролируемым, частично контролируемым или неконтролируемым течением заболевания. Независимо от статуса пациента, лечение должно быть максимально стандартизировано с целью установления базового уровня терапии, которая подходит для интерпретации результатов исследования. У пациентов в рандомизированных группах не должно быть хронической или острой респираторной инфекции. Критерии определения стабильности состояния пациентов должны быть указаны в протоколе исследования.

Для КИ по изучению эффективности аллерген-специфической иммунотерапии аллергоанамнез пациентов и причинный аллерген должны быть надлежащим образом документированы до начала исследования.

Следует охарактеризовать воспаление дыхательных путей и аллергоанамнез пациентов, например оценить исходный уровень эозинофилии (в том числе в мокроте), фракционную концентрацию оксида азота (fractional exhaled nitric oxide, FENO) в выдыхаемом воздухе, если это имеет отношение к механизму действия исследуемого препарата, и продукцию иммуноглобулина Е (IgE) или цитокинов, если исследуемый препарат нацелен на этот аспект иммунной системы. Полезность FENO в качестве биомаркера не имеет достаточных обоснований.

При выборе пациентов для КИ важно регистрировать массу тела и индекс массы тела, учитывать наличие ожирения.

Ожидается, что для каждой группы пациентов с определенной степенью тяжести БА будут проводиться отдельные исследования нового препарата в целевой популяции. Критерии, используемые для классификации тяжести БА, должны соответствовать действующим клиническим рекомендациям и быть описаны в протоколе исследования. Популяция пациентов должна быть охарактеризована с указанием того, являются ли пациенты «наивными» в отношении лечения или нет. Для пациентов, уже получающих терапию БА, необходимо детально описать применяемое лечение. Приверженность пациентов к лечению также следует оценить до начала исследования. Следует регистрировать исходные данные функции легких у пациентов, дневные и ночные симптомы, использование купирующих симптомов препаратов. Должна быть надлежащим образом задокументирована предыдущая история обострений с указанием применения пероральных/системных ГКС и госпитализаций, сопутствующие заболевания и сопутствующие методы лечения. При использовании лекарственных форм для ингаляционного применения следует оптимизировать технику применения

препарата пациентом и соблюдение режима лечения, а также время дозирования. Особенно это важно для детей. Необходимо учитывать, что в последующем заявленные показания по применению препарата будут включать только те степени тяжести БА, при которых новое лекарственное средство было изучено и было установлено, что его применение имеет благоприятное отношение ожидаемой пользы к возможному риску.

Проведение дифференциальной диагностики между БА и ХОБЛ может быть сложным, особенно у курильщиков и пациентов старшего возраста. У значительной доли пациентов с симптомами хронического заболевания дыхательных путей выявляются признаки как БА, так и ХОБЛ. Эти заболевания являются гетерогенными, имеют различную этиологию, но могут сочетаться у одного и того же пациента (синдром ACOS)<sup>13</sup>. Однако клинический опыт работы с этой группой пациентов довольно ограничен [10]. Целью исследования должно быть изучение гомогенной популяции пациентов с БА. Пациенты с преимущественно ХОБЛ должны быть исключены из исследований по БА.

Рекомендуется использовать стратифицированную рандомизацию при выборе пациентов для снижения вероятности дисбаланса важных прогностических факторов, таких как предшествующее число обострений, история курения или предшествующее использование β<sub>2</sub>-агонистов. Анализ подгрупп известных прогностических факторов (некоторые из которых будут факторами стратификации при рандомизации) должен быть заранее описан в протоколе исследования. Примерами соответствующих критериев для формирования подгрупп являются возраст, частота обострений, статус курения, известная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, эозинофилия, сенсibilизация к различным аллергенам, наличие аллергических коморбидных состояний, ожирение. В каждом конкретном случае должен осуществляться выбор наиболее релевантных подгрупп<sup>14</sup>. Ожидается, что стойкие результаты лечения в соответствующих подгруппах обеспечат достаточные доказательства эффективности применения препарата в заявленной популяции.

Курение способствует увеличению тяжести БА, частоты обострений, ускорению прогрессирования и потери контроля над заболеванием, ухудшает ответ на проводимую терапию [11, 12]. Курящие пациенты с БА могут быть включены в исследуемую популяцию при условии, что они соответствуют критериям включения. Следует регистрировать анамнез курения и проводить анализ подгрупп для определения любого влияния курения на результаты

<sup>13</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>14</sup> Там же.

исследования. В исследование должно быть включено достаточное количество курильщиков, чтобы выяснить, соответствует ли клинический эффект терапии у курильщиков тому, который наблюдается у некурящих. Программы по прекращению курения и никотинзаместительная терапия, предлагаемые курильщикам с целью отказа от курения до рандомизации, должны быть надлежащим образом задокументированы, так как они могут изменить эффект от лечения.

Важна стандартизация клинической методологии. Пациенты должны быть надлежащим образом подготовлены к проведению исследования функции внешнего дыхания, технике ингаляции, ведению и использованию дневников пациентов.

### МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

**Исследование функции внешнего дыхания для регистрации вариабельности ограничения скорости воздушного потока на выдохе.** Для спирометрической оценки эффекта противоастматических препаратов наиболее часто используют показатели  $FEV_1$  и  $PEF$ , которые отражают обструкцию дыхательных путей.  $FEV_1$  до приема КБДА считается наиболее подходящей переменной и рассматривается как мера контроля БА, поскольку позволяет регистрировать кратковременные колебания ограничений воздушного потока. Данный показатель также может быть использован для контроля противовоспалительного эффекта ингаляционных ГКС при условии, что одновременное использование бронходилататоров не влияет на  $FEV_1$ <sup>15</sup>. Следовательно, необходим достаточный период вымывания препарата, то есть время, за которое  $FEV_1$  возвращается к исходному уровню. Корреляция между  $FEV_1$  и клиническими симптомами является слабой, но низкие значения  $FEV_1$  могут оцениваться как независимый предиктор обострений БА.  $PEF$  — это переменная, которая считается более подходящей для самостоятельного мониторинга функции легких пациентом.

Вне зависимости от выбранного показателя обструкции дыхательных путей следует оценивать воспроизводимость и чувствительность используемого метода. Время измерения функции легких относительно приема последней дозы исследуемого препарата и препарата сопутствующей терапии должно быть стандартизировано. Также следует принимать во внимание влияние на спирометрию любого суточного изменения обструкции дыхательных путей. Если измерение легочной функции возможно ежедневно в домашних условиях, то следует уделять особое внимание воспроизводимости используемого метода и следует использовать ведение электронного дневника, чтобы подтвердить время измерений.

В качестве дополнительных (вторичных) конечных точек эффективности могут использоваться другие спирометрические показатели, такие как жизненная емкость легких (*vital capacity*, VC) и скорость потока при более низких объемах легких, а также  $FEV_1$  и FVC после ингаляции КБДА. В некоторых случаях требуется использовать дополнительные переменные для изучения функции легких, которые могут быть полезны на этапе КИ фазы II.

**Обострения БА** представляют собой состояния, сопровождающиеся изменениями клинической симптоматики и показателей спирометрии по сравнению с обычным состоянием пациента, достаточно выраженные для того, чтобы потребовать изменения терапии БА. Частота обострений является клинически значимой конечной точкой для оценки контролирующего лечения пациентов с БА. Выявление и лечение пациентов с повышенным риском связанных с БА обострений является важным в достижении контроля над астмой. Критерии обострения и классификация тяжести обострений должны быть указаны в протоколе исследования.

Тяжелые обострения астмы обычно определяются как события, вызывающие необходимость применения системных ГКС или увеличения поддерживающей дозы пероральных ГКС в течение не менее трех дней и/или необходимость экстренного посещения врача, госпитализации или повышения риска связанной с БА смерти. Протокол должен содержать требование рассматривать ухудшение течения заболевания как новое обострение, а не как часть предыдущего эпизода, например необходимость двух курсов применения системных ГКС с перерывом не менее чем на одну неделю рассматриваются как отдельные обострения.

Среднетяжелые обострения обычно определяются как события, которые требуют смены лечения, чтобы избежать прогрессирования обострения БА до тяжелого обострения и появления одного или нескольких из следующих факторов: ухудшение клинических симптомов, более широкое использование облегчающих лекарственных средств, ухудшение функции легких, которые длятся в течение двух или более дней, но недостаточно серьезны, чтобы оправдать применение системных ГКС или госпитализацию.

Определение легкого обострения является сложным, и его следует избегать, поскольку характеристики такого обострения могут незначительно отличаться от обычных изменений (например, суточной вариабельности показателей), наблюдаемых при контроле астмы. Независимо от тяжести обострения его наличие должно быть подтверждено объективными доказательствами ухудшения течения БА.

<sup>15</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

В КИ желательно включать пациентов с частыми обострениями в анамнезе. Могут использоваться разные варианты оценки этой конечной точки — уменьшение числа обострений на фоне исследуемой терапии — например в процентах от исходного числа пациентов с частыми обострениями, или изменение количества обострений за год по отношению к исходному показателю, или изменение (увеличение) времени до нового обострения), но они должны быть обоснованы, как и изменение числа обострений, считающихся клинически значимыми. Продолжительность исследования должна быть достаточной, чтобы охватить период возможного возникновения нескольких обострений, и выбирается в зависимости от исследуемого лекарственного средства и тяжести БА в популяции пациентов. Во время исследования следует фиксировать, в какое время года возникают эпизоды хрипов/обострений<sup>16</sup>.

**Оценка симптомов** является приемлемой клинической переменной, но в настоящее время для нее отсутствуют валидированные шкалы. Должны регистрироваться как дневные, так и ночные симптомы. Рекомендуется использовать дневники, предпочтительно электронные, для повышения точности записи. Релевантными переменными для измерения считаются «дни без симптомов» и «количество ночных пробуждений».

**Препараты, купирующие симптомы (применение по требованию).** Увеличение частоты применения облегчающих (купирующих симптомы) препаратов является приемлемой клинической конечной точкой, которая отражает отсутствие контроля над БА, то есть частоту и интенсивность симптомов. Частота использования КДБА может быть мерой толерантности симптомов пациента или уровня физической активности, если препараты используются для предотвращения БА, вызванной физической нагрузкой. Частота использования КДБА для облегчения симптомов должна регистрироваться отдельно от случаев профилактического применения этих препаратов. Важно регистрировать количество ингаляций, требующихся как днем, так и ночью.

**Опросники и тесты для оценки контроля БА.** В клинической практике является важным вовлечение в стратегию контроля заболевания не только врача, но и пациента. Для определения уровня контроля астмы были разработаны комбинированные показатели с использованием категориальных или числовых переменных. Эти инструменты представляют информацию о клинических симптомах и ограничении повседневной деятельности с точки зрения пациента. К указанным инструментам относятся валидированные опросники: тест по контролю БА (Asthma Control Test, ACT), опросник по контролю БА (Asthma Control Questionnaire,

ACQ), анкета оценки терапии БА (Asthma Therapy Assessment Questionnaire, ATAQ) [13, 14]. В этих опросниках представлена специально разработанная шкала оценки симптомов БА в баллах, позволяющая определить хороший, пограничный уровень контроля заболевания или его отсутствие. Комбинированные показатели основаны на отдельных переменных, которые учитываются при оценке влияния лечения на несколько аспектов контроля астмы. Примерами категориальных комбинированных переменных являются «дни контроля астмы» или «недели с полным контролем» / «полный контроль». Числовые комбинированные переменные позволяют оценить несколько клинических симптомов или признаков по шкале и выразить результат достигнутого контроля БА в виде числа. В некоторых сложных показателях одной из частей этой комбинированной переменной являются оценка функции легких или маркеров воспаления дыхательных путей. Анализ комбинированной переменной может быть представлен в абсолютном выражении и в виде доли пациентов, достигших определенного целевого уровня контроля. Компоненты комбинированной переменной должны анализироваться индивидуально, чтобы узнать, обусловлен ли общий эффект одной или несколькими переменными. Для разграничения «контроля», «отсутствия контроля» и веса каждого компонента должна быть обоснована целесообразность использования пороговых значений переменной.

**Снижение количества контролируемых препаратов** как следствие терапии является клинически значимой конечной точкой.

**Гиперчувствительность дыхательных путей и бронхиальный провокационный тест.** У некоторых пациентов во время проведения первоначальной оценки состояния дыхательных путей ограничение скорости воздушного потока может отсутствовать. Так как определение изменчивого ограничения скорости воздушного потока является ключевым показателем для установления диагноза БА, одним из вариантов является выполнение бронхиального провокационного теста для оценки гиперреактивности дыхательных путей. Тестирование с помощью веществ, оказывающих прямое (метахолин, гистамин) или косвенное (маннит, аденозинмонофосфат, гипертонический солевой раствор) воздействие на гладкую мускулатуру бронхов, является мерой сужения дыхательных путей в ответ на стимул, который не влияет или имеет небольшое влияние на здоровых людей. В случае КИ аллерген-специфической иммунотерапии может быть рассмотрен вопрос о тестировании с использованием соответствующего аллергена. Целью тестирования является оценка провокационной дозы или концентрации аллергена/стимула, которая вызывает

<sup>16</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

определенную степень сужения дыхательных путей (обычно снижение  $FEV_1$  на 20%). Описана слабая корреляция бронхопровокационных тестов с симптомами, функцией легких и маркерами воспаления дыхательных путей, но увеличение гиперреактивности, по-видимому, предсказывает потерю контроля над БА. Результаты провокационного теста сложно стандартизировать. Тем не менее его можно включить в качестве поисковой переменной для одного или нескольких центров КИ и для небольшого числа пациентов, являющихся типичными для всей популяции, подлежащей исследованию. Выбор теста и кратность его проведения должны быть обоснованы, должен быть указан адекватный отмывочный период для КДБА и ДДБА.

**Биомаркеры воспаления дыхательных путей.** В качестве источников дополнительной информации об активности заболевания могут быть использованы такие показатели, как количество эозинофилов в сыворотке крови и результаты измерения FENO в выдыхаемом воздухе, но их значение для руководства лечением еще предстоит установить. Таким образом, биомаркеры воспаления дыхательных путей считаются в настоящее время пригодными только для выбора исследовательских конечных точек<sup>17</sup>.

**Качество жизни, связанное со здоровьем.** Восприятие БА пациентами может отличаться от восприятия клиницистами и должно оцениваться с помощью опросников качества жизни, связанного со здоровьем (Health Related Quality of Life, HRQoL), общих или для конкретных заболеваний. Валидированным опросником качества жизни, связанного с БА, является, например, Asthma related Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S и Mini-AQLQ). Использование конкретного опросника должно быть обосновано.

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

**Фармакодинамические исследования.** Первоначально должны быть проведены исследования безопасности и оценки диапазона доз лекарственного средства, которое будет изучаться в терапевтических исследованиях. Должен быть проанализирован и обсужден механизм действия исследуемого препарата в сравнении с другими препаратами, которые доступны. Фармакодинамические исследования могут быть двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Они могут включать пациентов или здоровых добровольцев, хотя влияние тяжести БА на легочное распределение и, следовательно, на фармакодинамику (ФД) ингалируемых препаратов может ограничить возможности интерпретации данных от субъектов, не страдающих БА.

**Фармакокинетические исследования.** При изучении фармакокинетики (ФК) препарата должны быть оценены степени его системного всасывания и биодоступности, уровень метаболизма и скорость элиминации.

Отсутствие фармакокинетических исследований аллергенов для иммунотерапии или иммуномодуляторов допускается только в тех случаях, когда невозможно определить концентрацию действующего вещества в плазме крови.

**Поисковые терапевтические исследования** имеют целью установление зависимости «доза—эффект». Экстраполяция из предыдущих исследований по определению дозы при сопутствующих заболеваниях, таких как ХОБЛ, имеет ограниченную ценность, поскольку нет уверенности в том, что и пациенты с БА и ХОБЛ будут одинаково реагировать на одну и ту же дозу препарата.

Преимущества и побочные эффекты препарата, связанные с дозой, следует изучать в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Эти исследования должны характеризовать кривую «доза—эффект». Целесообразно включить в план исследования одну или несколько доз активного препарата сравнения. Выбор дизайна исследования зависит от фармакологических характеристик лекарственного препарата, ожидаемого времени ответа на лечение и критериев оценки результата.

Некоторые исследования, в зависимости от механизма действия препарата и выбранных конечных точек, могут быть краткосрочными. Например, для ДДБА приемлемая продолжительность исследования составляет 6–12 недель, в то время как для КДБА может быть установлена меньшая длительность исследования. Если исследуется противовоспалительный эффект препарата и/или его влияние на частоту обострений, потребуется большая продолжительность исследования.

Следует изучить клинически значимые взаимодействия с обычно назначаемыми сопутствующими препаратами, особенно для пожилых людей, и с препаратами, имеющими сходные с исследуемым препаратом метаболические пути.

Для анализа эффективности иммунотерапии аллергенами можно использовать провокационные тесты с аллергенной стимуляцией бронхов либо предусмотреть оценку динамики количества назначаемых контролируемых препаратов. Также могут потребоваться дополнительные исследования<sup>18</sup>, такие как измерение уровней биомаркеров воспаления дыхательных путей или фармакодинамические тесты, связанные с предполагаемым механизмом действия препарата.

<sup>17</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>18</sup> Там же.

**Основные КИ эффективности.** Заявитель должен указать, в каком качестве предполагается использовать новый препарат для лечения БА: будет ли он основным или дополнительным средством, применяться как облегчающая или контролирующая терапия, указать предполагаемый механизм действия препарата. В зависимости от этого будет выбран дизайн исследований эффективности. Как для облегчающих, так и контролирующих препаратов КИ должны быть в параллельных группах, рандомизированными, двойными слепыми, контролируруемыми.

Для облегчающих препаратов эффективность лечения может быть показана в краткосрочных исследованиях продолжительностью четыре недели. Должны быть предоставлены доказательства отсутствия толерантности к препарату при проведении повторных курсов лечения.

Отнесение лекарственного средства к контролирующим препаратам для поддерживающего лечения БА должно быть подтверждено результатами КИ продолжительностью не менее шести месяцев, однако, в зависимости от выбранной конечной точки, может потребоваться более длительный период. Установленное применение ингаляционных ГКС в качестве контролирующего лечения первой линии для большинства пациентов<sup>19</sup> предполагает их выбор в качестве препаратов сравнения.

Лекарственные средства для иммунотерапии аллергенами не являются ни облегчающими, ни контролирующими препаратами и должны рассматриваться отдельно. КИ препаратов для иммунотерапии аллергенами должны быть в параллельных группах, двойными слепыми, рандомизированными и плацебо-контролируемыми. Альтернативный дизайн исследования должен быть обоснован. Обычно исследуемый лекарственный препарат следует изучать как дополнительное лечение к стандартной контролирующей терапии или стандартному контролирующему препарату. Период оценки должен охватывать период сильного воздействия аллергенов (например, сезон пыльцы для сезонных аллергенов или осень/зима для круглогодичных аллергенов). От продолжительности исследования зависят заявляемые на регистрацию показания к применению лекарственного средства.

#### ПРЕПАРАТЫ СРАВНЕНИЯ, СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ, ОБЛЕГЧАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

**Облегчающий препарат.** Предпочтительным вариантом является проведение исследования в трех группах, где новое лекарственное средство сравнивают с плацебо и широко используемым КДБА. Ожидается, что облегчающие препараты будут приниматься в дополнение к адекватной

поддерживающей терапии в зависимости от степени тяжести БА. Использование облегчающих препаратов должно быть стандартизировано, когда это возможно, и потенциальная системная ошибка должна учитываться при оценке результатов лечения<sup>20</sup>.

**Контролирующий препарат.** Контролирующая терапия является предпочтительным методом лечения персистирующей БА. Для лекарственного средства, которое предполагается использовать в качестве контролирующего лечения первой линии, следует провести прямое сравнение препаратов, при этом пациенты рандомизируются для получения либо исследуемой терапии, либо стандартной терапии для конкретной ступени (этапа) лечения. Ингаляционные ГКС обычно применяются в качестве препарата сравнения на всех ступенях. Для корректного сравнения ингаляционный ГКС должен быть назначен в адекватной дозе и на необходимый период времени.

С целью обеспечения чувствительности анализа требуется проведение подтверждающего КИ с тремя группами, включающее сравнение с плацебо и препаратом сравнения, особенно для подтверждения гипотезы меньшей эффективности. Исследования обычно проводятся в популяции пациентов с менее тяжелыми формами персистирующей БА. Рекомендуемая продолжительность КИ должна составлять не менее шести месяцев, однако для группы плацебо допускается более короткая продолжительность исследования.

Если препарат не предназначен для применения вместо ингаляционных ГКС, необходимы исследования с альтернативным дизайном, в которых новый препарат сравнивается с плацебо на фоне стандартного контролирующего препарата. Кроме этого, должна быть предусмотрена третья группа сравнения. В этом случае препарат сравнения должен соответствовать следующей ступени лечения в соответствии со стратегией лечения и профилактики БА (т.е. увеличение дозы ингалируемого ГКС или добавление ДДБА к ингаляционным ГКС). Однако при включении в КИ пациентов, уже получающих оптимальную дозу ингаляционного ГКС в сочетании с ДДБА, может быть достаточно плацебо-контролируемых исследований в дополнение к оптимальному поддерживающему (контролирующему) лечению.

**Сопутствующие препараты.** Должно быть установлено, что существующая терапия соответствует тяжести БА у этих пациентов. Все больные БА обеспечиваются облегчающими (купирующими симптомы) препаратами для применения по необходимости. Сопутствующая и облегчающая терапия должна быть минимизирована, насколько это

<sup>19</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>20</sup> Там же.

возможно, и документирована во избежание ошибок при интерпретации данных.

Использование всех медикаментозных методов лечения, в том числе применение бронходилататоров, пероральных и ингаляционных ГКС, муколитиков, антиоксидантов, должно быть сбалансировано и зафиксировано перед началом исследований. Рекомендуется проведение вводной фазы исследований для стандартизации сопутствующего лечения.

### ОСЛЕПЛЕНИЕ

Предпочтительно проведение двойных слепых исследований. Если двойное слепое исследование неосуществимо (например, некоторые ингаляторы трудно сделать неидентифицируемыми), то предпочтительным является проведение исследования с тремя группами, сравнивающего новый препарат с плацебо (слепое сравнение) и с активным препаратом сравнения (не слепое сравнение с контрольной группой). Необходимо надлежащим образом закрыть данные о рандомизации лечения для персонала, непосредственно участвующего в проведении тестов и сборе данных об эффективности препарата (проведение спирометрии, регистрация обострений, оценка качества жизни пациентов и т.д.). Рекомендуется, чтобы оценка основных результатов эффективности и безопасности применения препарата проводилась вслепую независимыми экспертами.

### ВЫБОР ОСНОВНЫХ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК

Рекомендуется использовать разные конечные точки с целью оценки различных проявлений заболевания с учетом того факта, что они могут не коррелировать друг с другом. Выбор наиболее подходящей первичной конечной точки будет зависеть от того, является ли препарат облегчающим или контролирующим средством, от механизма действия препарата, а также от степени тяжести / уровня контроля БА.

Для любой выбранной первичной конечной точки клиническая значимость результатов должна быть интерпретирована в зависимости от тяжести состояния пациентов в популяции и характеристик заболевания, контрольной группы, продолжительности исследования и гипотезы, подлежащей проверке. Для облегчения интерпретации полученных данных может использоваться предварительный анализ эффективности.

**Облегчающий препарат.** Для нового бронходилататора, ФД которого установлена в более ранних исследованиях, акцент делается на измерение обструкции дыхательных путей. В исследованиях с участием взрослых пациентов с БА основной первичной точкой является измерение  $FEV_1$ , изменяющегося во времени по отношению к исходному уровню.

**Контролирующий препарат.** Применение нового препарата должно продемонстрировать достижение и поддержание контроля и/или уменьшение обострений БА. Эффективность симптоматического лечения астмы может быть продемонстрирована в зависимости от поставленных задач либо с помощью одной первичной конечной точки, либо с помощью сопутствующих первичных конечных точек. На выбор конечной точки может влиять механизм действия исследуемого препарата. Выбор конечной точки должен быть тщательно обоснован.

Предпочтительной конечной точкой для нового контролирующего препарата является возникновение обострения. Измерение только параметров функции легких считается недостаточным для оценки терапевтического эффекта. Исследование функции легких следует использовать как вторичную или ключевую вторичную конечную точку.

Для новых противовоспалительных препаратов обострения считаются переменной выбора. Несмотря на то что обострения описаны для любой степени тяжести БА, при менее тяжелой персистирующей астме может быть недостаточно их использование в качестве первичной конечной точки для этой популяции. В этом случае должны быть выбраны или дополнительно использованы другие конечные точки, связанные с симптомами БА. Например, в качестве первичных конечных точек могут быть использованы опросники и тесты для оценки динамики контроля симптомов БА или качества жизни, связанного с этим заболеванием. Любой используемый показатель должен быть валидирован.

При исследовании эффективности нового ДДБА, предназначенного для совместного назначения с ингаляционными ГКС, необходимо продемонстрировать его влияние как на функцию легких, так и на возникновение обострений.

**Препараты для иммунотерапии аллергенами** предназначены для модификации иммунологического механизма, лежащего в основе аллергической БА, и при их применении требуется некоторое время для наступления терапевтического эффекта. Поэтому КИ препаратов для иммунотерапии начинаются с назначения ее в качестве дополнительной терапии, которая должна учитываться при оценке первичной конечной точки (например, оценка в контексте поэтапного сокращения контролирующего лечения). В качестве первичных конечных точек можно рассматривать показатели функции легких, данные опросников и результаты тестов для оценки контроля БА, количество обострений или снижение объема контролирующей терапии. Независимо от выбора основного параметра эффективности необходимо определить, какой эффект будет считаться клинически значимым в основной конечной точке, и обосновать выбор этого значения.

## ВЫБОР ВТОРИЧНЫХ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК

Если перечисленные выше конечные точки не указаны в качестве основных, они могут быть выбраны в качестве дополнительных конечных точек. Кроме того, ряд других вторичных конечных точек может позволить оценить различные аспекты заболевания, и выбор этих точек должен быть обоснован.

Если исследование функции легких не заявлено в качестве первичной конечной точки, его следует использовать в качестве вторичной конечной точки. Оценка симптомов (дневные и ночные симптомы), использование облегчающих препаратов, оценка биомаркеров, гиперреактивности дыхательных путей и качества жизни должны рассматриваться как вторичные конечные точки с учетом механизма действия препарата.

## КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

**Специфические проблемы безопасности.** Ингаляционная терапия уменьшает системное воздействие препаратов и, следовательно, увеличивает безопасность. Однако при использовании ингаляционного пути применения препаратов могут возникнуть специфические проблемы безопасности, такие как миопатия мышц голосовых связок, грибковая инфекция полости рта и горла, образование катаракты, связанной с длительным применением ингаляционных ГКС. Может потребоваться изучение воздействия исследуемого препарата на функцию цилиарного тела глаза.

Требуется оценка степени системного всасывания препаратов, применяемых ингаляционно. Системная безопасность должна оцениваться как с помощью фармакокинетических, так и фармакодинамических КИ и будет зависеть от фармакотерапевтической группы препарата. Например, оценка системных эффектов ингаляционных ГКС должна включать соответствующую оценку функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA), а предпочтительным фармакодинамическим методом оценки является оценка изменения концентрации кортизола в плазме крови через 24 ч по сравнению с его исходным уровнем. Должны также оцениваться системные эффекты ГКС на минеральную плотность костной ткани и на состояние глаз. Клиническая оценка системных эффектов должна проводиться в стабильном состоянии пациента вне обострения БА.

**Долгосрочная клиническая безопасность.** Продолжительность и интенсивность лечения БА зависит от тяжести заболевания. Терапия часто начинается в молодом возрасте и продолжается в течение многих лет, что обуславливает необходимость

предоставления данных о долгосрочной безопасности контролируемых препаратов (по крайней мере, за 1 год).

Для препаратов, подавляющих иммунитет, должны быть представлены сведения о последствиях иммунной супрессии для пациента. Например, для препарата, влияющего на функцию лейкоцитов или функцию медиатора воспаления, должен быть изучен эффект данного препарата на реакцию субъекта исследования в случае инфекции. Следует выявить канцерогенность применяемых иммунодепрессантов. Продолжительность действия лекарственного средства на иммунную систему должна быть задокументирована, а продолжительность клинической оценки его безопасности соответствующим образом скорректирована<sup>21</sup>. В зависимости от препарата может также потребоваться оценка иммуногенности препарата.

## ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Высокий уровень заболеваемости БА у детей делает исследования в этой целевой популяции особенно актуальными. Обоснование начала педиатрической программы должно учитывать, что существуют утвержденные методы лечения, одобренные для применения у детей. Исследования у детей рекомендуется начинать после подтверждения потенциальной пользы от применения исследуемого препарата у взрослых.

Должны быть предоставлены достаточные данные для адекватной оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата для трех возрастных групп: до 6, от 6 до 12 и от 13 до 18 лет. Необходимо четко определить популяцию детей в каждой из этих возрастных групп за исключением тех случаев, когда оправдан отказ от проведения исследования в данной группе. Неприемлема экстраполяция данных, полученных для взрослых, на детей. Представление данных по ФК и/или ФД препарата у детей необходимо во всех возрастных группах.

При проведении исследований у детей необходимо руководствоваться теми же принципами проведения исследований, что и у взрослых, но в педиатрической популяции они имеют некоторые особенности.

Проведение исследований по иммунотерапии аллергенами у детей дошкольного возраста в целом не рекомендуется. Однако так как иммунотерапия аллергенами может использоваться для лечения детей, должна быть проверена эффективность и безопасность применения таких препаратов в педиатрической популяции. Эффективность препаратов для иммунотерапии аллергенами оценивают в специальных исследованиях в педиатрической популяции, а не в комбинированных исследованиях,

<sup>21</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

включающих детей и взрослых. Подростки и взрослые могут быть исследованы как совокупная популяция.

**Выбор пациентов.** Диагностика БА в раннем детском возрасте сложна из-за трудностей проведения спирометрии, поэтому обычно диагноз ставится на основании клинического наблюдения, оценки симптомов и физикальных данных. Диагноз БА у детей имеет важные клинические последствия и поэтому должен быть установлен с осторожностью, необходимо рассмотреть и исключить альтернативные причины постоянных или периодических свистящих хрипов, кашля и дыхательной недостаточности. Эпизодические хрипы и кашель очень распространены, особенно у детей младше 3 лет.

**Дети старше 6 лет и подростки.** Диагностика БА у детей в возрасте 6 лет и старше должна соответствовать рекомендациям, изложенным в существующих клинических руководствах<sup>22</sup>, и основываться на наличии респираторных симптомов, анамнеза, ответа на лечение и результатах исследования функции легких (включая тесты на обратимость выявленных изменений). Спирометрия является лучшим тестом функции легких для диагностики и контроля БА. У детей обструктивный характер заболевания при спирометрии определяется, если соотношение  $FEV_1/FVC$  составляет  $<80-85\%$ . Оценка абсолютного увеличения  $FEV_1$  после ингаляции КДБА также может учитываться при диагностике. Поскольку наиболее часто используемый критерий включения пациента в исследование — увеличение  $FEV_1 >12\%$  после ингаляции КДБА — не наблюдается у большинства детей с хорошо контролируемой БА<sup>23</sup>, критерии обратимости бронхиальной обструкции для диагностики могут быть предоставлены из медицинских карт пациентов. В некоторых случаях используются бронхопровокационные тесты для оценки гиперчувствительности дыхательных путей с целью постановки диагноза.

Должен быть охарактеризован воспалительный профиль (уровень эозинофилов в индуцированной мокроте, эозинофилы периферической крови, уровень фракционного оксида азота выдыхаемого воздуха ( $FeNO$ ), уровень сывороточного IgE) дыхательных путей, если это имеет отношение к механизму действия исследуемого препарата.

**Дети младше 6 лет.** У детей младше 6 лет диагноз БА должен основываться на личном и семейном анамнезе астмы и атопических заболеваний, клинических симптомах, физикальном осмотре и реакции на терапию КДБА и ингаляционными ГКС. Точные скрининговые тесты для определения вероятности развития БА у детей раннего возраста отсутствуют.

Наиболее актуальным диагностическим симптомом БА являются свистящие хрипы; дополнительные симптомы включают сухой кашель, особенно ночной кашель и кашель и/или хрипы, связанные с физической нагрузкой, затрудненное дыхание или одышку. При дифференциальной диагностике рецидивирующих хрипов следует рассматривать и исключать другие возможные причины их возникновения, помимо БА.

Исследование функции легких, провокационные тесты и другие физиологические тесты не играют основной роли в диагностике БА у детей младше 6 лет из-за неспособности большинства детей выполнять дыхательные маневры. Однако некоторые исследования, например определение удельного сопротивления дыхательных путей, импульсная осцилометрия, измерение объема форсированного выдоха за 0,5 или 0,75 с ( $FEV_{0,5}$  или  $FEV_{0,75}$ ) могут проводиться в специализированных центрах. Типы функциональных тестов легких должны соответствовать возрастным возможностям исследуемой группы<sup>24</sup>.

Анамнез детей, включенных в КИ, должен быть подробно охарактеризован в отношении возраста появления симптомов, истории типичных симптомов, тяжести БА, обострений в анамнезе, тяжести обострений, наличия/отсутствия атопии и сопутствующих заболеваний, семейного анамнеза атопии, особенно материнского анамнеза атопии и IgE-опосредованного аллергического заболевания, недоношенности и низкой массы тела при рождении, воздействия табачного дыма, рецидивирующих вирусных инфекций в раннем детстве.

Выявление факторов риска особенно важно для детей младшего возраста, но их следует учитывать и у детей старшего возраста.

### МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Как и для взрослой популяции, релевантными конечными точками КИ эффективности считаются обострения, оценка симптомов, изменение показателей функции легких, применение облегчающих лекарственных средств, данные опросников и результаты тестов для измерения контроля над БА.

Рекомендуется использовать наборы согласованных стандартизированных показателей (core outcome sets, COS), которые следует измерять и сообщать во всех КИ для конкретного клинического состояния, чтобы впоследствии можно было сравнивать результаты по всем КИ при изучении контролируемых препаратов. COS должны включать контроль БА (оценка симптомов, обострений и изменений функции легких).

<sup>22</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Российское респираторное общество. 2018.

<sup>23</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>24</sup> European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

**Дети старше 6 лет и подростки.** Методы оценки эффективности препаратов, используемые у взрослых, применимы для КИ в детской популяции. Целью лечения является достижение хорошего контроля и снижение риска возникновения обострений БА. У детей контроль БА предполагает отсутствие клинических симптомов или их минимальное количество, минимальное использование или отсутствие необходимости применения облегчающих препаратов, а также отсутствие каких-либо ограничений физической активности. Таким образом, для контролирующего лекарственного средства влияние на частоту обострений, оценка симптомов, изменение показателей функции легких, использование облегчающих лекарственных средств, данные опросников и результаты тестов для измерения контроля над БА остаются клинически значимыми конечными точками для этой подгруппы пациентов.

Для демонстрации эффективности контролирующего препарата недостаточно выполнения только исследования функции легких. Функциональные тесты легких (например,  $FEV_1$ ) могут быть допустимыми конечными точками для исследований облегчающих лекарственных средств. При вызванной физической нагрузкой бронхоконстрикции/БА соответствующей конечной точкой должно быть предотвращение снижения  $FEV_1$  после физической нагрузки с использованием стандартизированного теста (беговая дорожка).

Разработан ряд специальных опросников и тестов для оценки контроля БА у детей старше 6 лет, например тест по контролю БА у детей (Childhood Asthma Control Test, C-ACT), анкета оценки терапии БА (Asthma Therapy Assessment Questionnaire, ATAQ) или система балльной оценки по контролю БА (Asthma Control Scoring System, ACSS)<sup>25</sup>.

**Дети младше 6 лет.** Как и у детей старшего возраста, целью лечения является достижение хорошего контроля над симптомами и снижение риска возникновения обострений БА. У детей младше 6 лет контроль БА означает отсутствие или наличие минимальных клинических симптомов, минимальное использование или отсутствие необходимости использования облегчающих препаратов, а также отсутствие каких-либо ограничений физической активности.

Таким образом, при изучении эффективности контролирующего лекарственного средства в этой подгруппе пациентов влияние препарата на частоту обострений, оценка симптомов и частота использования облегчающих лекарственных средств остаются релевантными конечными точками.

Функциональные пробы легких (спирометрия) не всегда могут быть надлежащим образом

выполнены у детей младше 6 лет и особенно младше 3 лет, поэтому их роль в оценке эффективности лекарственных средств ограничена в этой подгруппе пациентов<sup>26</sup>.

Были валидированы опросники и тесты по контролю БА для использования у детей младше 6 лет, например дневник педиатрического контроля астмы (Paediatric Asthma Control Diary, PACD) и тест по контролю дыхания и астмы у детей (Test for Respiratory and Asthma Control in Kids, TRACK).

Для данной возрастной группы тест на физическую нагрузку не проводится.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

**Фармакокинетические/фармакодинамические исследования.** Для установления оптимальной дозы препарата в педиатрической популяции необходимы данные по ФК и ФД у детей. Популяционное моделирование ФК может помочь обосновать дозировку препаратов для лечения БА у детей, используемую в КИ III фазы. Если результаты исследований ФК у подростков с БА демонстрируют закономерности распределения препарата, аналогичные наблюдаемым у взрослых, то эта возрастная группа может быть включена в КИ III фазы у взрослых. В младших возрастных группах, от 6 до 12 и от 2 до 6 лет, исследования ФК могут быть использованы для подтверждения дозы. Тем не менее исследования безопасности и эффективности должны проводиться в соответствии с возрастом.

При оценке ФК следует учитывать ограничения по возможному количеству образцов (объем разового забора крови, количество временных точек забора крови, суммарный объем крови за одно исследование, количество ФК-исследований в одном протоколе).

**Подтверждающие исследования у детей. Облегчающий препарат.** Для облегчающего препарата экстраполяция клинических данных, полученных в исследованиях для взрослой популяции, может быть приемлемой в зависимости от механизма действия лекарственного средства, при получении аналогичных данных ФК/ФД у детей и известного профиля безопасности лекарственного средства. Если для детей старше 6 лет и подростков необходимо проведение подтверждающих исследований, то к ним применимы те же требования, что и к исследованиям у взрослых. Дети младше 6 лет не должны включаться в подтверждающие исследования облегчающих препаратов, но данные ФК препарата у этой возрастной группы должны быть представлены.

**Контролирующий препарат. Дети старше 6 лет и подростки.** Экстраполяция данных

<sup>25</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020.

European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1.

<sup>26</sup> Там же.

эффективности, полученных для взрослых, на детей в возрасте 6 лет и старше, как правило, неприемлема. Педиатрические исследования эффективности/безопасности терапии необходимы для новых препаратов.

Подростки могут быть включены в исследования для взрослых с учетом аналогичных показателей ФК и известного профиля безопасности лекарственного средства.

Применение препарата у детей от 6 до 11 лет должно быть исследовано отдельно, так как поэтапный подход к лечению в этой популяции может отличаться от такового у взрослых/подростков.

Рекомендуются двойные слепые рандомизированные и контролируемые исследования в параллельных группах. Активный контроль особенно необходим при более низких степенях тяжести БА, поскольку существуют установленные схемы лечения (например, добавление ДДБА, если у пациента не обеспечивается контроль БА ингаляционными ГКС).

Предпочтительным вариантом является исследование в трех группах (исследуемый препарат — плацебо — активный препарат сравнения (стандартный контролирующий препарат)), особенно если целью является установление наименьшей эффективности новой терапии по сравнению со стандартной терапией. Плацебо-контролируемые исследования возможны при легкой степени тяжести БА на фоне сопутствующего применения облегчающих препаратов.

При более высокой степени тяжести БА исследуемые препараты добавляются к стандартной терапии и не назначаются в качестве монотерапии. В этом случае предпочтительным дизайном является плацебо-контролируемое исследование с дополнительным дизайном (стандартная терапия + исследуемый препарат по сравнению со стандартной терапией + плацебо) с обязательным облегчающим лечением.

Выбор первичной конечной точки для подтверждающих исследований зависит от того, является ли исследуемое лекарственное средство облегчающим или контролирующим, от механизма действия лекарственного средства и степени тяжести БА.

Продолжительность исследования будет зависеть от выбранных конечных точек. Для контролирующего лекарственного средства на проведение исследования может потребоваться как минимум 6 месяцев. Для оценки частоты возникновения обострений потребуется большая продолжительность (например, один год). Предварительным условием должно быть определение критериев для начала стандартизированного облегчающего лечения и для исключения пациента из исследования.

*Дети младше 6 лет.* В зависимости от наличия разрешенных для медицинского применения препаратов сравнения в лекарственных формах

для детей необходимы плацебо-контролируемые исследования на фоне контролирующего лечения или сравнение с утвержденным стандартным контролирующим препаратом. Продолжительность исследований эффективности зависит от выбранного дизайна и конечных точек. Если в качестве конечной точки выбрана оценка числа обострений, продолжительность исследования составляет один год. Исследования должны быть достаточно продолжительными, чтобы можно было сделать выводы относительно выбранной конечной точки. Для более старших детей данной возрастной группы должны быть установлены четкие предварительно определенные критерии для начала стандартизированного облегчающего лечения и для прекращения лечения / исключения из исследования.

**Безопасность.** Долгосрочная оценка безопасности продолжительностью не менее одного года требуется у детей, когда предполагается более длительное лечение новым препаратом. Это относится в основном к лекарственным препаратам, применяемым в качестве контролирующих, но может касаться и облегчающих препаратов, если предполагается их частое использование.

При применении ГКС следует учитывать их влияние на рост, изменения скелета, функции эндокринных желез и иммунитет. Мониторинг местных побочных эффектов, таких как пероральный кандидоз, дисфония и катаракта, наблюдаемых при постоянном применении ингаляционных ГКС, также должен быть включен в план исследования у детей и подростков.

Новые препараты, которые оказывают влияние на иммунную систему, заслуживают особого внимания, потому что иммунная система развивается до возраста 12 лет. Должны быть оценены возможные последствия приема препарата для формирования иммунного ответа или подавления иммунитета. Продолжительность действия препарата на иммунную систему должна быть документирована, а продолжительность клинической оценки безопасности соответствующим образом скорректирована. В зависимости от лекарственного средства может потребоваться оценка уровня образования антител.

**Подбор ингаляционных устройств доставки.** Особое внимание следует уделить выбору ингаляционных устройств доставки, соответствующих возрасту и способности пациентов правильно их использовать. Это относится к пациентам как исследуемой, так и контрольной групп. Для детей в возрасте до 4 лет терапия ГКС и бронходилататорами должна проводиться регулярно с помощью дозированного ингалятора под давлением (pressurised metered-dose inhaler, pMDI) и спейсера, соответствующего возрасту ребенка, для использования с конкретным pMDI и маской для лица, в тех случаях, когда это

необходимо. Выбор ингаляционных устройства в диапазоне доступных рMDI и спейсеров с целью достижения большей приверженности лечению должен регулироваться индивидуальными потребностями и предпочтениями. Можно рассмотреть небулайзерную терапию.

Для детей в возрасте от 4 лет и старше может быть использован порошковый ингалятор (dry powder inhaler, DPI) при необходимом внимании к тому, могут ли дети в возрасте от 4 до 6 лет правильно использовать такое устройство. При применении DPI характеристики распределения препарата зависят от скорости воздушного потока в дыхательных путях. Должна быть представлена характеристика зависимости распределения препарата от скорости воздушного потока в диапазоне потоков / перепадов давления в дыхательных путях пациентов, у которых должен использоваться DPI. Одновременное использование ингаляционных устройств, которые требуют различных манипуляций для их применения, не рекомендуется, так как это может привести к путанице, нарушению техники ингаляции и некорректному дозированию, по крайней мере, с одним из устройств. Ребенок должен быть обучен правильно пользоваться ингаляционным устройством.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма — хроническое гетерогенное заболевание, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. Изложены основные вопросы планирования программ КИ препаратов для лечения БА с учетом современных представлений о стратегии терапии заболевания, целью которой является достижение контроля симптомов и уменьшение рисков возникновения обострений.

Недостаточное регулирование порядка проведения КИ новых препаратов для лечения БА в Российской Федерации и странах Евразийского экономического союза делает актуальной имплементацию международного опыта проведения подобных исследований. Рассмотрены рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам, которые являются хорошей основой

для дальнейшей гармонизации опыта проведения КИ современных лекарственных средств для лечения БА. Представлены подходы к выбору популяции для исследования, оцениваемому терапевтическому эффекту, методам оценки эффективности, выбору конечных точек, дизайну исследований у взрослых и детей.

Продолжающееся изучение механизмов развития возможных вариантов клинических и воспалительных фенотипов БА влияет на вопросы доказательства эффективности и безопасности, возникающие на этапе клинической разработки новых препаратов, что приводит к необходимости совершенствования требований к оценке достаточности программ изучения этих препаратов на основе российского и международного опыта.

**Вклад авторов.** *Е. С. Петрова* — написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Д. В. Горячев* — разработка концепции, критический пересмотр текста, утверждение варианта для публикации; *А. Д. Кузнецова* — сбор, анализ и обобщение данных, вклад в концепцию и план работы, интерпретация результатов, редактирование текста.

**Authors' contributions.** *Elena S. Petrova*—writing of the text, editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Dmitry V. Goryachev*—elaboration of the study concept, revision of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Anna D. Kuznetsova*—collection, analysis, and systematisation of data, assistance in elaboration of the study concept and design, interpretation of the obtained results, editing of the text.

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

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

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

**Conflict of interest.** Dmitry V. Goryachev is a member of the Editorial Board of "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

- Омельяновский ВВ, ред. *Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: отчет по исследованию за 2008–2009 годы*. М.: Качество жизни; 2010. [Omel'yanovsky VV, ed. *Socio-economic burden of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation: research report for 2008–2009*. Moscow: Kachestvo zhizni; 2010 (In Russ.)]
- Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;(9):963–74. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>
- Олефир ЮВ. Результаты проведенного анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(1):5–10. [Olefir YuV. The results of the analysis of materials on the safety of clinical trials. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(1):5–10 (In Russ.)]
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59–99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060st>

5. Yawn BP, Brennenman SK, Allen-Ramey FC, Cabana MD, Markson LE. Assessment of asthma severity and asthma control in children. *Pediatrics*. 2006;118(1):322–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2576>
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–25. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>
7. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. 2016;279(2):192–204. <https://doi.org/10.1111/joim.12382>
8. Курбачева ОМ, Павлова КС. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2013;(1):15–24. [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2013;(1):15–24 (In Russ.)]
9. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ, Асатиани НЗ. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26–31. [Sergeeva GR, Emyel'yanov AV, Korovina OV, Znakhurenko AA, Leshenkova EV, Kozyreva LV, Asatiani NZ. Severe asthma: characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(12):26–31 (In Russ.)]
10. Петрова ЕС, Горячев ДВ, Петров МВ. Современные подходы к оценке биоэквивалентности ингаляционных лекарственных средств. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(3):135–41. [Petrova ES, Goryachev DV, Petrov MV. Modern approaches to the assessment of orally inhaled products bioequivalence. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(3):135–41 (In Russ.)]
11. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the genetics and environment of asthma. *Eur Respir J*. 2000;15(3):470–7. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15.08.x>
12. Гноевых ВВ, Смирнова АЮ, Нагорнов ЮС, Шалашова ЕА, Куприянов АА, Портнова ЮА. Бронхиальная астма и табакокурение. *MEDLINE.RU*. 2011;12:261–89. [Gnoevykh VV, Smirnova AYU, Nagornov YuS, Shalashova EA, Kupriyanov AA, Portnova YuA. Bronchial asthma and smoking. *MEDLINE.RU = MEDLINE.RU*. 2011;12:261–89 (In Russ.)]
13. Авдеев СН. Опросник ACQ — новый инструмент контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2011;(2):93–9. [Avdeev SN. ACQ questionnaire as a new tool for assessing control of asthma. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2011;(2):93–9 (In Russ.)]
14. Огородова ЛМ, Кобыкова ОС. «АСТ» — новый инструмент для оценки контроля над бронхиальной астмой. *Аллергология*. 2005;(2):50–3. [Ogorodova LM, Kobyakova OS. «АСТ» — a new questionnaire for asthma control assessment. *Allergologiya = Allergology*. 2005;(2):50–3 (In Russ.)]

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Петрова Елена Сергеевна**, канд. мед. наук. *Elena S. Petrova, Cand. Sci. (Med.)*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9981-7306>  
**Горячев Дмитрий Владимирович**, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.)*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>  
**Кузнецова Анна Дмитриевна**. *Anna D. Kuznetsova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7989-4876>

Статья поступила 13.08.2020  
После доработки 21.01.2021  
Принята к печати 20.02.2021

Article was received 13 August 2020  
Revised 21 January 2021  
Accepted for publication 20 February 2021