



А.И. Губенко 
Г.В. Шукшина  
А.И. Муравьева 
Н.Е. Уварова 

Рекомендации по программе клинических исследований лекарственных препаратов для лечения гриппа

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

✉ Шукшина Галина Викторовна; shukshinagv@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Последствия вспышек эпидемий гриппа, связанных с высоко-контагиозным характером инфекции, а также ограничения существующих методов лечения и возникновение лекарственной резистентности обуславливают актуальность разработки новых лекарственных препаратов для лечения этого заболевания. Надлежащее планирование программы и проведение клинических исследований, гарантирующих получение корректных данных об эффективности и безопасности разрабатываемых препаратов, обеспечивается соблюдением рекомендаций регуляторных органов. На данный момент в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе отсутствуют документы, содержащие рекомендации по проведению клинических исследований противовирусных препаратов. Существует потребность в разработке отечественного руководства, отражающего порядок проведения клинических исследований, а также регламентирующего необходимый объем данных, которые должны быть представлены при регистрации новых противовирусных препаратов.

Цель. Изучение основных возможных регуляторных подходов к планированию программ клинических исследований лекарственных препаратов для лечения гриппа.

Обсуждение. Особое внимание уделено клиническим исследованиям III фазы как основным исследованиям, подтверждающим эффективность и безопасность препарата. Описана стратегия клинических исследований препарата, требования к объему и качеству данных по эффективности и безопасности. Материал подготовлен на основе действующих рекомендаций к планированию и разработке лекарственных средств в Российской Федерации, руководства по экспертизе лекарственных средств и рекомендаций Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США.

Выводы. В результате проведенного анализа показана необходимость разработки отечественных рекомендаций по проведению клинических исследований препаратов для лечения гриппа с учетом специфики юридических норм и традиций российской клинической практики. Разработка таких рекомендаций приведет к ускорению ввода в практику новых эффективных препаратов против гриппа.

Ключевые слова: инфекционные болезни; грипп; клинические исследования; исследования с намеренным заражением; препараты против гриппа; противовирусные препараты

Для цитирования: Губенко А.И., Шукшина Г.В., Муравьева А.И., Уварова Н.Е. Рекомендации по программе клинических исследований лекарственных препаратов для лечения гриппа. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(4):493–502. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-400>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

Anna I. Gubenko 
Galina V. Shukshina 
Anna I. Muravieva 
Natalia E. Uvarova 

Recommendations for the Programme of Clinical Trials of Medicinal Products for the Treatment of Influenza

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

✉ Galina V. Shukshina; shukshinagv@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. The development of new medicinal products to treat influenza is motivated by the limitations of existing treatment options, the emergence of drug resistance, and the health consequences of influenza epidemics associated with the highly contagious nature of the virus. Proper planning and implementation of clinical programmes providing reliable data on the efficacy and safety of medicinal products under development requires adherence to recommendations of the regulatory authorities. At the moment, the Russian Federation, the Eurasian Economic Union, and the European Union lack documented recommendations on conducting clinical trials of anti-influenza medicines. There is a need in national guidelines that will reflect the procedure for conducting clinical trials and establish the required amount of data to be submitted with marketing applications for new anti-influenza products.

Aim. The study was aimed to analyse possible regulatory approaches to planning clinical development programmes for anti-influenza medicinal products.

Discussion. The article pays particular attention to phase III studies, as the main studies confirming efficacy and safety. The authors described a clinical development strategy and the requirements for the volume and quality of efficacy and safety data. This article is based on the current Russian recommendations for the design and development of medicinal products and guidelines on their evaluation, as well as the recommendations by the U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Conclusions. The analysis results demonstrate the necessity for elaborating Russian recommendations for clinical studies of medicinal products for the treatment of influenza that will take into account the national legislation and clinical development practices. Such recommendations will streamline the implementation of new effective anti-influenza medicinal products.

Keywords: infectious diseases; influenza; clinical studies; challenge trials; anti-influenza medicinal products; antivirals

For citation: Gubenko A.I., Shukshina G.V., Muravieva A.I., Uvarova N.E. Recommendations for the programme of clinical trials of medicinal products for the treatment of influenza. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(4):493–502. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-400>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121021800098-4).

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Грипп — острая высококонтагиозная респираторная инфекция. В связи с повышенной вирулентностью и антигенной изменчивостью вирус гриппа характеризуется высокой способностью к пандемическому распространению¹. До недавнего времени эпидемии гриппа приводили ежегодно к миллионам случаев тяжелой болезни и сотням тысяч смертей. Следует, однако,

отметить, что во время пандемии COVID-19 2020–2021 гг. в мире практически не были зарегистрированы случаи заболевания сезонным гриппом². По приводимым оценкам, заболеваемость гриппом в 2020–2021 гг. снизилась на 98% по сравнению с тем же периодом предыдущих лет³. В то же время отмечается тенденция к увеличению циркуляции вируса гриппа В и других менее характерных штаммов [1].

¹ Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2017.

² Readiness for influenza during the COVID-19 pandemic: policy brief, 6 November 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336438>

³ Has Covid killed off the flu? Experts pose the intriguing question as influenza cases nosedive by 98% across the globe. 24 October 2020. <https://www.dailymail.co.uk/health/article-8875201/Has-Covid-killed-flu.html>

Большинство вирусов гриппа чувствительны к ингибиторам нейраминидазы, однако в процессе эволюции вируса гриппа это может измениться. Так, по информации Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) в настоящий момент практически 100% вируса гриппа устойчивы к действию амантадина и ремантадина⁴. Ввиду последствий эпидемии гриппа для общественного здоровья и изменчивого характера заболевания большой интерес представляют новые подходы к разработке лекарственных средств для лечения гриппа. Разработка препаратов с различным механизмом воздействия на вирус гриппа позволит минимизировать риск возникновения резистентности.

В настоящее время в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе отсутствуют нормативные и методические документы, руководства, регламентирующие вопросы планирования и проведения клинических исследований противогриппозных препаратов. Таким образом, существует необходимость в разработке документов и руководств, отражающих порядок проведения процедур и необходимый объем данных, которые должны быть представлены при регистрации новых препаратов для лечения гриппа.

В 2017 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicine Agency, EMA) опубликовало документ, декларирующий необходимость разработки руководства по оценке эффективности новых противовирусных препаратов для лечения гриппа, в котором обозначены проблемы, с которыми приходится сталкиваться разработчикам при планировании клинических исследований⁵. Среди них общие вопросы, касающиеся исследуемой популяции пациентов, методы оценки эффективности препарата, дизайн исследования, аспекты безопасности фармакотерапии. Продолжается дискуссия о конечных точках эффективности в исследованиях лечения тяжелого гриппа. На сентябрь 2022 г. проект руководства EMA по-прежнему не представлен.

Руководство, описывающее основные принципы и ключевые моменты проведения доклинических и клинических исследований новых

препаратов против гриппа, было разработано Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA). Данное руководство содержит современные международные регуляторные требования и составлено с учетом текущих научных и клинических знаний⁶.

Цель работы — изучение основных возможных регуляторных подходов к планированию программ клинических исследований лекарственных препаратов для лечения гриппа.

Ранние клинические этапы разработки

Клинические исследования фармакокинетики.

Фармакокинетика препарата зависит от способа его введения. При пероральном и парентеральном введении концентрации действующего вещества в плазме крови коррелируют с концентрациями в месте действия, но не с клиническим эффектом. При ингаляционном и интраназальном введении локальные концентрации действующего вещества в эпителиальном слое трахеи, бронхов или легких в большей степени коррелируют с противовирусной активностью препарата. Сравнение концентраций в целевом органе со значениями противовирусной активности, полученными в тесте на культуре клеток или у животных, может помочь в выборе доз препарата для проведения следующих фаз клинических исследований⁷.

Клинические исследования фармакодинамики.

Для многих противовирусных препаратов существует несоответствие между результатами тестов на чувствительность *in vitro* и данными о концентрации действующего вещества и клиническом эффекте *in vivo*. Проблема подбора дозы еще более усложняется из-за широкого спектра штаммов вируса гриппа и изменчивости их генома. Ранее установленные зависимости «концентрация–эффект» могут изменяться в течение одного сезона гриппа [2]. Вирусологический ответ или клинические конечные точки могут использоваться в качестве показателя ответа при оценке зависимости «доза–эффект». В качестве меры вирусологического ответа может использоваться титр вируса в назальных смывах, однако снижение титра вируса не должно использоваться

⁴ Influenza antiviral medications: summary for clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm#:~:text=The%20recommended%20treatment%20course%20for,for%20treatment%20of%20influenza%20B>

⁵ Concept paper on a guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of influenza (EMA/CHMP/EWP/808940/2016). EMA; 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-influenza_en.pdf

⁶ Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. 2011. <https://www.fda.gov/media/73339/download>

⁷ Там же.

в качестве основной конечной точки. При необходимости титр вируса может изучаться с использованием других видов образцов⁸.

После первичной оценки противовирусной активности на этапе доклинических исследований, исследований фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата I фазы возможно проведение исследований II и III фаз клинических исследований.

Фаза IIA: исследования с намеренным заражением.

Изучение патогенеза гриппа и оценка эффективности лекарственных средств ограничены рядом факторов: сложности в проведении клинических исследований на достаточном количестве участников и определение конечных точек эффективности. В исследованиях с намеренным заражением лекарственный препарат вводится здоровым добровольцам после заражения известным экспериментальным штаммом вируса гриппа. В Российской Федерации на данный момент с юридической и этической точек зрения возможность проведения исследований с намеренным заражением отсутствует. В США проведение данного вида исследований законодательно регламентируется⁹ [3]. Исследования с намеренным заражением использовались, например, при клинической разработке препаратов ингибиторов нейраминидазы гриппа: осельтамивира [4] и перамивира [5].

Преимуществом данного вида исследований является возможность осуществлять строгий контроль таких критериев включения, как возраст, иммунный статус, предшествовавшая вакцинация. Заражение известным экспериментальным штаммом вируса позволяет эффективно спланировать исследования II фазы. Известный момент заражения позволяет получать данные до и после заражения в конкретные временные точки, что невозможно при инфицировании естественным путем [6]. Определенность в отношении сроков инфицирования, появления симптомов заболевания и начала терапии позволяет определять результаты различных методов терапии. В случае стационарного наблюдения за добровольцами становится возможным оценить влияние лекарственного препарата на выделение вируса, что было бы невозможно

в амбулаторных условиях. Возможность получения образцов крови, отделяемого дыхательных путей или других образцов может помочь в выявлении взаимосвязей между всасыванием, метаболизмом и выведением лекарственного препарата, а также в оценке противовирусных и клинических эффектов [7]. Полученные данные вносят определенный вклад в выбор дозы препарата для IIB и III фаз исследования, позволяют изучить влияние различных сроков начала приема лекарственного препарата на экспозицию вируса. Данный вид исследований позволяет получить информацию о безопасности, зависимости «доза–эффект», а также продемонстрировать фармакологическую противовирусную активность у человека в контролируемых условиях вне эпидемического сезона гриппа.

Выбор доз для исследований с намеренным заражением проводят на основе результатов исследований фармакокинетики и переносимости, проведенных на животных моделях и у человека; значениях противовирусной активности, полученных на культуре клеток, и другой необходимой информации. Фармакодинамические конечные точки должны включать клинические симптомы со стороны респираторного тракта, количественное определение вирусовыделения в назальных смывах¹⁰.

Поскольку штаммы вируса, используемые для экспериментального заражения, вызывают более легкое течение заболевания в сравнении с вирусами, циркулирующими в природе, данный вид исследований нельзя рассматривать как исследования эффективности с целью регистрации препарата. Данный вид исследования не позволяет спрогнозировать результаты лечения в случае появления новых циркулирующих и пандемических штаммов вируса гриппа. Требуется наличие адекватных исследований безопасности экспериментального штамма. Подобные исследования могут дать ценный и уникальный материал за короткий промежуток времени при малой численности участников, но они не могут заменить результаты оценки эффективности и безопасности исследуемой терапии в условиях эпидемического процесса и при проведении масштабных клинических исследований¹¹.

⁸ Там же.

⁹ Guidance for clinical investigators, sponsors, and IRBs. Investigational New Drug Applications (INDs) — Determining whether human research studies can be conducted without an IND. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN). 2013.

¹⁰ Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. 2011. <https://www.fda.gov/media/73339/download>

¹¹ Там же.

Как упоминалось выше, в настоящее время вопрос о возможности проведения исследований с намеренным заражением в Российской Федерации остается неурегулированным. Принципиальное значение имеет внесение поправок в нормативно-правовые акты для признания возможности проведения подобных исследований. Без широкой юридической и этической оценки проведение исследований с намеренным заражением здоровых добровольцев, имеющим клинически значимые риски для здоровья граждан, не может быть признано обоснованным.

Фаза II: исследования по подбору дозы. Задача исследований по подбору дозы заключается в выборе лекарственной формы, дозы и режимов дозирования препарата. В зависимости от конечных точек исследования информация о зависимости «доза–эффект» позволяет установить взаимосвязь противовирусной активности в культуре клеток и экспозиции препарата; связать результаты, полученные в исследованиях на животных и исследованиях с участием пациентов; выработать подходы к клиническим исследованиям с рациональным диапазоном доз; оценить активность в отношении различных типов и подтипов вируса гриппа; провести анализ соотношения «польза–риск» при применении различных доз¹².

Клинические исследования по изучению зависимости «доза–эффект» должны быть строго контролируемые, с помощью которых, в случае оценки соответствующих клинических конечных точек у соответствующих групп пациентов, можно получить весомые доказательства в пользу эффективности лекарственного препарата. Дизайн исследований IIB фазы по подбору дозы зависит от популяции пациентов, в которой планируется проводить исследования III фазы, и данных о профиле безопасности исследуемого лекарственного средства, полученных в I фазе. Клинические исследования по подбору дозы проводят с достаточной статистической мощностью для выявления различий в вирусовыделении, а также различий в клинических симптомах, которые изучаются в качестве вторичных конечных точек. Полученные результаты используются при выборе доз для дальнейшего изучения в III фазе¹³.

В настоящее время нет ясности, какие фармакокинетические или фармакодинамические

параметры коррелируют с эффективностью лекарственного препарата в отношении вируса гриппа, а выбор вирусологических параметров для анализа зависимости «доза–эффект» определяется изучаемым штаммом вируса гриппа¹⁴.

Оценка эффективности и безопасности. При разработке лекарственных препаратов для лечения гриппа недопустимо использование суррогатных конечных точек, поскольку, ввиду особенностей заболевания, клинические преимущества препарата могут быть оценены только в течение короткого периода времени. Не определен суррогатный маркер, который в достаточной степени подходит для прогнозирования важных клинических исходов. Например, вместо определения вирусной нагрузки или вирусовыделения, которые, с точки зрения клинических исходов, недостаточно стандартизированы и описаны, можно использовать клиническое состояние, которое, как правило, возможно оценивать так же часто и быстро, как и вирусологический статус. У большинства пациентов элиминация вируса отмечается как на фоне терапии, так и в ее отсутствие, и связь изменения величины и длительности вирусовыделения на фоне лечения с клинически значимыми изменениями в исходах заболевания не была показана. Для оценки безопасности важно создать надежную базу данных по безопасности на основе строго контролируемых исследований у соответствующих популяций пациентов¹⁵.

Комбинированная терапия. Дополнительные преимущества совместного использования двух или более противовирусных лекарственных средств в терапии гриппа не установлены, однако комбинированная терапия потенциально может обладать синергическим или аддитивным противовирусным действием, предотвращать или отсрочивать появление резистентности. Сочетание лекарственных средств также может быть потенциально эффективно в тех случаях, когда известно, что циркулирующие в популяции вирусы гриппа различных типов или подтипов содержат мутации, обуславливающие резистентность, а доступные тесты для быстрой диагностики, позволяющие дифференцировать типы вируса или наличие мутации, отсутствуют. В этом случае целью комбинированной терапии является обеспечение стартовой терапии. Применение комбинаций и доз препаратов должно быть соответствующим образом

¹² Там же.

¹³ Там же.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

обосновано¹⁶. При выборе препаратов для потенциального применения в комбинациях необходимо учитывать пути введения, режимы дозирования, профили нежелательных явлений и возможные лекарственные взаимодействия. Дизайн исследования должен быть спланирован таким образом, чтобы продемонстрировать вклад каждого компонента комбинированной терапии. Клинических исследований, в которых изучаются вирусологические конечные точки (противовирусная активность и резистентность), может быть достаточно для выявления эффективных комбинаций и их последующего изучения в более масштабных клинических исследованиях [8].

Оценка эффективности в исследованиях III фазы

Дизайн. Данные, полученные в исследованиях без группы контроля или с историческим контролем, не являются подходящими для целей подтверждения эффективности лекарственного препарата в связи с изменчивым клиническим течением гриппа в разные эпидемические сезоны, различиями в патогенности вируса и иммунном статусе пациентов, а также появлением новых штаммов вируса гриппа¹⁷.

В исследованиях, ставящих своей целью оценку эффективности лекарственного препарата для лечения неосложненного гриппа легкой и средней степени тяжести, должен использоваться плацебо-контролируемый дизайн. Помимо плацебо-контролируемого клинического исследования можно рассматривать следующие варианты дизайнов: исследования превосходства с зарегистрированными противовирусными лекарственными препаратами и (или) симптоматической терапией в качестве активного контроля у взрослых или детей, без сопутствующих заболеваний; исследования «доза-эффект» (или «концентрация-эффект»), в которых введение высоких доз препарата сопровождается значительно большим ответом, чем введение более низких доз¹⁸.

В клинических исследованиях у госпитализированных пациентов с гриппом тяжелой степени использование плацебо не поддерживается ведущими регуляторными органами EMA и FDA.

Альтернативными вариантами дизайна являются: рандомизированное слепое исследование «доза-эффект» (или «длительность-эффект»), в котором будет продемонстрирован значимый эффект лекарственного препарата; и исследование превосходства, в котором будет показано, что комбинация исследуемого лекарственного препарата с препаратом стандартной терапии превосходит терапию только препаратом стандартной терапии. Поскольку эпидемии гриппа непредсказуемы, включение в исследование пациентов с гриппом тяжелой степени или госпитализированных пациентов может оказаться проблематичным. В связи с субъективностью конечных точек, а также возможностью подмены симптомов естественного течения вирусной инфекции эффектами лекарственного препарата рекомендуется применение двойного слепого дизайна для минимизации риска возникновения необъективных выводов¹⁹.

Популяция пациентов. Чаще всего исследования III фазы нацелены на лечение неосложненного гриппа у пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний. Однако рекомендуется проводить исследования в группах повышенного риска тяжелого течения гриппа, к таким группам относятся пациенты с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой системы, пациенты со сниженным иммунитетом (например, ВИЧ-инфицированные пациенты, пациенты, перенесшие трансплантацию органов, пациенты, получающие химиотерапию), пациенты пожилого возраста. Фармакокинетические свойства, профиль эффективности и безопасности противовирусных препаратов у данных групп пациентов могут быть изменены из-за соответствующих заболеваний и физиологических изменений²⁰ [9]. Исследования в популяциях пациентов со сниженным иммунитетом к вирусу и высокой вирусной нагрузкой или длительной вирусной репликацией (например, пациенты с патологией иммунной системы и дети младшего возраста) позволяют получить информацию не только о потенциальных механизмах возникновения резистентности, но и установить взаимосвязь между терапевтической дозой или продолжительностью лечения и клиническими исходами²¹. При выборе популяции для исследования следует принимать

¹⁶ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 02.09.2019 № 25 «О руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов».

¹⁷ Guidance for industry. Influenza: Developing drugs for treatment and/or prophylaxis. 2011. <https://www.fda.gov/media/73339/download>

¹⁸ Там же.

¹⁹ Там же.

²⁰ Там же.

²¹ Там же.

во внимание наличие недавней вакцинации против гриппа, так как это может повлиять на результаты оценки эффективности. Вероятность выявления положительного эффекта терапии у вакцинированных пациентов может быть ниже в связи с тем, что клинические проявления и тяжесть заболевания у таких пациентов могут быть менее выражены. Данный факт должен учитываться в критериях отбора или при стратификации. Лица, недавно привитые живой вирусной вакциной против гриппа, как правило, должны исключаться из исследования в связи с вероятностью отрицательного воздействия противовирусных лекарственных препаратов на формирование иммунного ответа. Информация о статусе вакцинации и проведение соответствующих статистических анализов являются важными составляющими дизайна исследования, его проведения и интерпретации результатов²².

Исследования у детей. При переносе показаний к применению на детскую популяцию необходимо проведение соответствующих строго контролируемых клинических исследований с клиническими конечными точками эффективности и оценкой безопасности в полном объеме. Одних только исследований фармакокинетики и безопасности будет недостаточно для того, чтобы перенести показания на детскую популяцию, особенно на детей младше 12 лет. Данные по противовирусной эффективности лекарственного препарата, полученные в ходе исследований у взрослых, не могут быть экстраполированы на детскую популяцию ввиду того, что: предшествующее воздействие и иммунный ответ могут влиять на течение заболевания и ответ на лечение у взрослых иначе, чем у детей; вирусывыделение у взрослых и детей может различаться.

Критерии включения. На момент старта терапии лабораторное подтверждение диагноза обычно еще недоступно, поэтому критерии включения в исследования III фазы должны предусматривать сбор информации и документальное подтверждение наличия гриппа в популяции, а также данные о клинических симптомах, характерных для заболевания. Использование экспресс-тестов для быстрой диагностики гриппа в рамках отбора пациентов для клинических исследований может с большей надежностью гарантировать получение информации, необходимой для анализа популяции пациентов, однако следует учитывать ограниченность доступных в настоящее время экспресс-тестов.

Чувствительность экспресс-тестов может варьировать в зависимости от популяции, а прогностическая ценность во время сезонной эпидемии может быть не выше, чем отбор на основе клинических критериев [10], поэтому рекомендуется включение пациентов на основании клинически установленного диагноза с дальнейшим подтверждением диагноза с помощью полимеразной цепной реакции, культуральных методов или серологических тестов. Для лабораторного подтверждения инфекции вируса гриппа, проводимого с целью определения популяции пациентов, рекомендуется использовать анализ, характеризующийся достаточной чувствительностью и специфичностью [11]. У пациентов со сниженным иммунитетом, несмотря на возможность продолжительной репликации вируса и повышенные риски осложнений и смертности, начальные симптомы могут быть менее выраженными. Так, в исследовании с участием пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, было показано, что у большинства пациентов отмечался насморк (около 70%), у некоторых — лихорадка (около 30%) или кашель (около 40%), и ни у одного пациента не отмечалась миалгия [12].

Выбор дозы и пути введения. В случае некоторых лекарственных средств есть возможность рассмотреть более одного пути введения. Лекарственные формы для перорального применения предпочтительны для лечения неосложненного гриппа, тогда как лекарственные формы для внутривенного введения — для тяжелых пациентов, которые могут быть не в состоянии принимать пероральные препараты.

Возможны сложности при выборе на основе неклинических данных подходящей дозы для клинических исследований лекарственного препарата с ингаляционным путем введения. Ингаляционный путь введения может быть недостаточным для обеспечения противовирусного действия в случае, если репликация нового штамма вируса будет происходить в иных органах, помимо дыхательных путей и легких. Оценку безопасности лекарственного препарата с ингаляционным путем введения у пациентов с заболеваниями легких в анамнезе необходимо проводить, соблюдая соответствующие меры предосторожности, и тщательно контролировать, поскольку такие пациенты могут быть подвержены более высокому риску осложнений заболевания и развития нежелательных реакций.

²² Там же.

Конечные точки эффективности могут включать совокупность результатов объективного обследования, оценки со стороны медицинских работников и оценки симптомов, о которых сообщают пациенты. Конечные точки эффективности не были окончательно стандартизированы для исследований противогриппозных препаратов, в исследованиях неосложненного гриппа в качестве конечных точек эффективности использовалась продолжительность определенных симптомов. Были достигнуты определенные успехи в применении конечных точек с использованием оценки исходов пациентами²³.

Первичной конечной точкой в исследованиях по лечению неосложненного гриппа у взрослых должно быть время до заранее определенного уровня выраженности симптомов гриппа. Составляющие первичной конечной точки должны включать лихорадку с совокупностью симптомов (кашель, насморк, головная боль, миалгия, боль в горле). Эта клиническая конечная точка не будет считаться суррогатной, так как измеряет клинически значимые симптомы, связанные с заболеванием, вызванным вирусом гриппа. Демонстрация снижения частоты возникновения вторичных осложнений или смертности у пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний, не является необходимой для определения эффективности противовирусного лекарственного препарата. В исследованиях с участием тяжелобольных пациентов, нуждающихся в госпитализации, первичная конечная точка должна включать клинические признаки и симптомы, продолжительность госпитализации, время до нормализации жизненно важных функций и показателей, насыщение крови кислородом, потребность в дополнительной оксигенации или искусственной вентиляции легких и смертность [13]. Для таких пациентов одна единственная конечная точка не определена, поэтому необходимо обосновать выбор первичной конечной точки в конкретном исследовании. В этом числе рекомендуется дать обоснование того, что с помощью выбранной конечной точки можно оценить значимые исходы или параметры (такие как самочувствие и повседневная активность или смертность), представив имеющиеся данные литературы и соответствующую документацию клинических исследований. Выбор первичной конечной точки в этом случае направлен на демонстрацию того, приводит ли применение

изучаемого лекарственного препарата к более быстрому и (или) более полному улучшению состояния пациента по сравнению с контролем²⁴ [14].

Вследствие высокой степени изменчивости генома вируса гриппа в большинстве клинических исследований изучают вторичные конечные точки, чтобы продемонстрировать их соответствие эффекту первичной конечной точки. Важной вторичной конечной точкой является вирусологическая оценка, которая может использоваться в качестве составляющей критериев включения или в оценке терапии [15]. В качестве вторичных конечных точек могут выбираться время до возвращения к нормальной активности, время до разрешения лихорадки или других отдельных симптомов, оцениваемых, в том числе, и как первичная конечная точка [16].

В исследованиях по лечению неосложненного гриппа одновременное использование лекарственных препаратов для симптоматической терапии снижает вероятность обнаружения различий по первичной конечной точке. Системные ошибки, вызванные применением сопутствующей терапии, можно уменьшить, если в протоколе клинического исследования данная терапия будет стандартизована²⁵.

Оценка резистентности. Оценка лекарственной резистентности является важной конечной точкой во всех клинических исследованиях по изучению эффективности препаратов для лечения гриппа. Мониторинг резистентности вируса по отношению к лекарственному препарату, основанный на количестве пациентов, у которых обнаружены устойчивые штаммы вируса в результате противовирусного лечения, должен проводиться в течение всего процесса клинических исследований [17].

Процедуры и сроки их проведения. Поскольку грипп является саморазрешающимся заболеванием, оценка клинической картины заболевания важна в течение короткого периода после начала лечения, а выявление эффектов проводимой терапии в поздние сроки затруднено. Однако исследования должны включать достаточно длительный период наблюдения для выявления рецидивов симптомов после временного улучшения, отсроченных нежелательных реакций или возникновения резистентности. С этой целью необходимо запланировать наряду

²³ Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. FDA; 2009. <https://www.fda.gov/media/77832/download>

²⁴ Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. 2011. <https://www.fda.gov/media/73339/download>

²⁵ Там же.

с исследовательскими оценками частую самооценку состояния пациентом до разрешения всех клинических признаков и симптомов.

В случае исследований с участием госпитализированных пациентов для анализа (особенно во время начального периода заболевания) могут использоваться результаты некоторых рутинных процедур, которые регулярно регистрируются в историях болезни. Самостоятельное сообщение о симптомах может быть наиболее важным в случаях пациентов, состояние которых улучшается, но симптомы еще сохраняются.

В исследованиях по оценке эффективности препаратов для лечения гриппа взятие материала на наличие вируса должно проводиться до первого применения препарата и через соответствующие промежутки времени во время и после лечения. Определение антител к вирусу гриппа следует проводить по стандартизированной методике в начале исследования и во время периода наблюдения, предпочтительно через 4 недели после постановки диагноза. Критерием подтвержденного диагноза гриппа считается увеличение титра антител в 4 или более раз. Важно оценить, влияет ли исследуемый препарат на образование антител после подтверждения инфицирования²⁶.

Статистические рекомендации. Первичная оценка эффективности препарата должна проводиться на популяции пациентов с лабораторно подтвержденной вирусной природой заболевания. Анализ безопасности должен проводиться на популяции всех рандомизирован-

ных пациентов, так как решение о назначении лечения в клинической практике будет принято еще до подтверждения диагноза. Единицей рандомизации и анализа в таких исследованиях должен являться отдельный субъект исследования. Рекомендуется проведение стратификации по времени с момента появления симптомов заболевания. Также возможно проведение стратификации по штамму вируса, статусу курения, месту нахождения, использованию лекарственного препарата для симптоматической терапии или других сопутствующих методов лечения, которые могут повлиять на естественное течение болезни или величину терапевтического эффекта. Должен быть разработан четкий и адекватный план решения проблем, связанных с отсутствующими данными²⁷.

Заключение

В результате проведенного анализа информации о подходах к планированию программ разработки препаратов для лечения гриппа, отраженной в доступной литературе и международных руководствах, показана необходимость разработки отечественных рекомендаций по проведению клинических исследований препаратов для лечения гриппа, с учетом специфики юридических норм и традиций российской клинической практики. Разработка таких рекомендаций позволит обеспечить получение более достоверных данных об эффективности и безопасности разрабатываемых препаратов и приведет к ускорению ввода в практику новых эффективных препаратов против гриппа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснова ЕИ, Карпович ГС, Проворова ВВ, Шестаков АЕ, Казаков ЮВ. Грипп в период пандемии COVID-19, эпидемиологическая характеристика, подходы к вакцинации. *Лечащий врач*. 2021;(4):50–6. [Krasnova EI, Karpovich GS, Provorova VV, Shestakov AE, Kazakov YuV. Influenza in COVID-19 pandemic, epidemiological characteristics, approaches to vaccination. *Lechashchy Vrach*. 2021;(4):50–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.51793/QS.2021.98.48.009>
2. Acosta EP, Kimberlin DW. Determination of appropriate dosing of influenza drugs in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(5):704–7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.173>
3. Darton TC, Blohmke CJ, Moorthy VS, Altmann DM, Hayden FG, Clutterbuck EA, et al. Design, recruitment, and microbiological considerations in human challenge studies. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):840–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00068-7)
4. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA*. 1999;282(13):1240–6. <https://doi.org/10.1001/jama.282.13.1240>
5. Barroso L, Treanor J, Gubareva L, Hayden FG. Efficacy and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor peramivir in experimental human influenza: randomized, controlled trials for prophylaxis and treatment. *Antivir Ther*. 2005;10(8):901–10. <https://doi.org/10.1177/135965350501000805>
6. Memoli MJ, Czajkowski L, Reed S, Athota R, Bristol T, Proudfoot K, et al. Validation of the wild-type influenza a human challenge model H1N1pdMIST: an A(H1N1)pdm09 dose-finding investigational new drug study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):693–702. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu924>

²⁶ Там же.

²⁷ Там же.

7. Treanor J. Influenza challenge and the challenge of drug development. *J Infect Dis.* 2019;219(2):171–2. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy413>
8. Dunning J, Baillie JK, Cao B, Hayden FG. Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(12):1259–70. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70821-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70821-7)
9. Chairat K, Tarning J, White NJ, Lindegardh N. Pharmacokinetic properties of anti-influenza neuraminidase inhibitors. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(2):119–39. <https://doi.org/10.1177/0091270012440280>
10. Green DA, StGeorge K. Rapid antigen tests for influenza: rationale and significance of the FDA reclassification. *J Clin Microbiol.* 2018;56(10):e00711–18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00711-18>
11. Kim DK, Poudel B. Tools to detect influenza virus. *Yonsei Med J.* 2013;54(3):560–6. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.3.560>
12. Peck AJ, Englund JA, Kuypers J, Guthrie KA, Corey L, Morrow R, et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood.* 2007;110(5):1681–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-060343>
13. King JC, Beigel JH, Ison MG, Rothman RE, Uyeki TM, Walker RE, et al. Clinical development of therapeutic agents for hospitalized patients with influenza: challenges and innovations. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):ofz137. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz137>
14. Ison MG, de Jong MD, Gilligan KJ, Higgs ES, Pavia AT, Pierson J, Hayden FG. End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and life-threatening disease. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1654–62. <https://doi.org/10.1086/652498>
15. Iijima H, Kamei M. Trends in study design assessment for anti-influenza agents. *Jpn J Pharm Health Care Sci.* 2019;45(8):451–9. <https://doi.org/10.5649/jjphcs.45.451>
16. Rath B, Conrad T, Myles P, Alchikh M, Ma X, Hoppe C, et al. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(6):545–68. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1295847>
17. Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, Clinch B, Oxford JS, Piedra PA. Understanding the impact of resistance to influenza antivirals. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00224–20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00224-20>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.И. Губенко — идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Г.В. Шукшина — сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, редактирование и переработка рукописи; А.И. Муравьева — сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, редактирование и переработка рукописи; Н.Е. Уварова — оформление, редактирование и переработка рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna I. Gubenko elaborated the study idea, collected and collated data, analysed and summarised literature data, approved the final version of the manuscript for publication. Galina V. Shukshina collected and collated data, analysed and summarised literature data, revised and edited the manuscript. Anna I. Muravieva collected and collated data, analysed and summarised literature data, revised and edited the manuscript. Natalia E. Uvarova formatted, revised, and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Губенко Анна Игоревна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5596-0848>
Gubenko@expmed.ru

Шукшина Галина Викторовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3553-8340>
Shukshinagv@expmed.ru

Муравьева Анна Ивановна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-9403>
Muravievaai@expmed.ru

Уварова Наталия Евгеньевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>
Uvarova@expmed.ru

Поступила 27.10.2021

После доработки 08.08.2022

Принята к публикации 31.08.2022

Online first 18.11.2022

Anna I. Gubenko, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5596-0848>
Gubenko@expmed.ru

Galina V. Shukshina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3553-8340>
Shukshinagv@expmed.ru

Anna I. Muravieva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-9403>
Muravievaai@expmed.ru

Natalia E. Uvarova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>
Uvarova@expmed.ru

Received 27 October 2021

Revised 8 August 2022

Accepted 31 August 2022

Online first 18 November 2022