



Д.В. Горячев 
И.В. Лыскова  
А.А. Черная 
Д.Д. Кушнир 

Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта

*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*

✉ **Лыскова Ирина Викторовна;** lysikova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Достижения в области молекулярной биологии и производственно-технические возможности позволяют разрабатывать радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), высокоспецифичные к целевым рецепторам, тканям или органам. Разработка новых РФЛП требует обязательного проведения клинических исследований (КИ). Тем не менее на данный момент в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) отсутствуют документы, содержащие рекомендации по формированию досье для получения разрешения на проведение КИ РФЛП. Существует потребность в создании руководства по формированию общего плана КИ и регламентирующего объем данных, представляемых в досье КИ различных типов РФЛП.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования методологических подходов зарубежных руководящих документов для разработки отечественного руководства по проведению клинических исследований РФЛП.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ нормативно-правовых актов Российской Федерации и ЕАЭС, а также Рекомендаций регуляторных органов Европы (Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), Swissmedic), США и Канады, содержащих положения, регламентирующие планирование и проведение КИ РФЛП. Выделены ключевые аспекты, от которых зависит программа клинической разработки РФЛП (степень инновационности и способ клинического применения). Описаны основные этапы КИ, определены особенности планирования КИ РФЛП в зависимости от фазы разработки (выбор популяции, конечных точек, дизайна, длительности клинических исследований, специфика проведения КИ в особых популяциях пациентов). Приведены требования к содержанию досье, подаваемого в регуляторные органы с целью получения разрешения на проведение КИ РФЛП. На основании анализа результатов экспертизы протоколов КИ РФЛП, представленных в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период 2020–2024 гг., выделены типовые несоответствия и ошибки при формировании досье.

ВЫВОДЫ. Комплексный анализ документов, регламентирующих подходы ведущих регуляторов, и критическая оценка национального опыта проведения КИ могут послужить основой для разработки программы клинического изучения как новых диагностических и терапевтических РФЛП, так и препаратов/соединений с уже изученными свойствами, и могут быть использованы в практической деятельности экспертами, оценивающими результаты КИ, и разработчиками РФЛП.

Ключевые слова: клинические исследования; протокол; радиофармацевтические лекарственные препараты; радиофармпрепараты; эффективность; безопасность; дозиметрия; терапевтические; диагностические; руководство; регистрационное досье; тераностические пары

Для цитирования: Горячев Д.В., Лысикова И.В., Черная А.А., Кушнир Д.Д. Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):105–120. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Д.В. Горячев — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dmitriy V. Goryachev 

Irina V. Lysikova  

Anastasiia A. Chernaiia 

Daria D. Kushnir 

Planning a Clinical Development Programme for Radiopharmaceuticals: An Analysis of International Guidelines and Expertise

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

✉ **Irina V. Lysikova;** lysikova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Current scientific knowledge in the field of molecular biology and the associated manufacturing and technical capabilities enable the development of radiopharmaceuticals (RPs) with high specificity to the target organs, tissues, and receptors. The development of novel RPs requires mandatory clinical trials. However, at the moment, the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU) lack documented guidance for drafting application dossiers for obtaining authorisation for clinical trials of RPs. There is a need for guidelines that will set forth recommendations for planning comprehensive clinical development programmes and regulate data submission requirements for clinical trials of various types of RPs.

AIM. This study aimed to explore whether the methodological approaches outlined in international regulatory documents can be used to inform the development of a Russian guideline for the conduct of clinical trials of RPs.

DISCUSSION. The authors conducted an extensive analysis of the Russian and EAEU laws and regulations and the guidelines by regulatory agencies in Europe (European Medicines Agency, Swissmedic), the US, and Canada that included provisions for planning and conducting clinical trials of RPs. This analysis identified the key considerations defining the clinical development programme for an RP (including its innovation level and administration route). This article describes the main phases of clinical trials and defines the phase-specific aspects of planning clinical trials of RPs. These aspects include the selection of the trial population, endpoints, design, and duration and considerations for special patient populations. The article summarises the requirements for the content of the application dossiers submitted to regulatory authorities to obtain authorisation to conduct clinical trials of RPs. The article outlines typical nonconformities and errors in application dossiers identified during the assessment of RP clinical trial protocols submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020–2024.

CONCLUSIONS. This comprehensive analysis of the documents regulating the leading regulators' approaches supplemented with the critical assessment of the Russian experience can serve as a basis for the development of clinical programmes for both novel diagnostic/therapeutic RPs and well-characterised compounds. The considerations presented in the article may be used by experts reviewing clinical trial results and by RP developers.

Keywords: clinical trials; protocol; radiopharmaceuticals; efficacy; safety; dosimetry; therapeutic radiopharmaceuticals; diagnostic radiopharmaceuticals; guidelines; registration dossier; theranostic pairs

For citation: Goryachev D.V., Lysikova I.V., Chernaya A.A., Kushnir D.D. Planning a clinical development programme for radiopharmaceuticals: An analysis of international guidelines and expertise. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):105–120. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Dmitriy V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в научно-медицинском сообществе наблюдается волна интереса к возможностям, которые открывает применение диагностических, терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), а также соответствующих тераностических пар [1]. Современный уровень научного знания в области молекулярной биологии и производственно-технические возможности позволяют разрабатывать РФЛП, являющиеся высокоспецифичными к целевым рецепторам, тканям или органам.

В нашей стране и в мире значительное число РФЛП находится на ранних этапах клинической разработки, при этом ряд препаратов уже успешно продемонстрировал эффективность и безопасность в крупномасштабных исследованиях, пройдя затем процедуру регистрации [2]. Однако на данный момент в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе отсутствуют документы, содержащие рекомендации по формированию досье для получения разрешения на проведение клинических исследований (КИ) РФЛП. Важно отметить, что по состоянию на IV квартал 2024 г. консолидированных рекомендаций для индустрии по планированию, проведению и оценке результатов КИ диагностических и терапевтических РФЛП также не было выпущено такими ведущими мировыми регуляторными организациями, как Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA).

Авторами проанализированы доступные зарубежные документы, содержащие положения, релевантные для КИ разных типов РФЛП.

Так, Руководство ЕМА по клинической оценке диагностических средств¹ и Руководство FDA по разработке лекарственных средств и препаратов биологического происхождения для медицинской визуализации² детально описывают схему клинической разработки и оценки КИ препаратов, применяемых в диагностике, без указания на специфические характеристики РФЛП. Руководство по регистрации РФЛП Швейцарского агентства по лекарственным средствам (Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic)³ содержит краткую информацию по наполнению регистрационного досье в формате общего технического документа для различных групп РФЛП, информация же по представлению клинических данных ограничивается рекомендациями о предпочтительности сравнения исследуемого препарата с «золотым стандартом» для диагностических РФЛП (дРФЛП) и использования рандомизированных дизайнов КИ для терапевтических РФЛП (тРФЛП). Руководство Министерства здравоохранения Канады по требованиям к досье для РФЛП, наборов и генераторов фокусируется на специфических особенностях изучения и оценки РФЛП на всех фазах разработки⁴. К разработке РФЛП также применимы как нормы, регламентирующие проведение КИ с участием человека, такие как принципы Международной конференции по гармонизации⁵, этические принципы Хельсинкской декларации⁶, соответствующие клинические рекомендации, руководства по изучению отдельных групп препаратов или заболеваний, так и специфические требования в отношении радиационной защиты⁷.

Цель работы — оценка возможности использования методологических подходов зарубежных руководящих документов для разработки отечественного руководства по проведению

¹ CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. EMA; 2010.

² Guidance for industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. FDA; 2004.

³ ZL000_00_034 v. 2.1. Guidance document. Authorization radiopharmaceutical. Swissmedic; 2023.

⁴ Guidance document. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Health Canada; 2019.

⁵ [International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.](#)

⁶ [WMA Declaration of Helsinki — Ethical principles for medical research involving human participants.](#)

⁷ [International Commission for Radiological Protection.](#)

клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов.

В работе использован информационно-аналитический метод для оценки требований ведущих регуляторных агентств к проведению КИ различных типов радиофармацевтических лекарственных препаратов. Также выполнен ретроспективный анализ 6 досье РФЛП, поданных для получения разрешения на проведение КИ в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период 2020 – ноябрь 2024 г.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общая характеристика клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов

Подача документов на получение разрешения проведения КИ осуществляется в рамках действия Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». КИ проводятся на основании разрешения, выданного уполномоченным органом исполнительной власти, при этом заявителю требуется представить в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти соответствующий комплект документов, включая протокол КИ лекарственного препарата для медицинского применения, брошюру исследователя (БИ).

Если РФЛП подпадает под определение воспроизведенного лекарственного препарата, то проведение собственных КИ не всегда является обязательным, но при наличии дополнительных данных они могут быть проведены для подтверждения эквивалентности референтному препарату⁸, а также для подтверждения безопасности и эффективности РФЛП⁹. Если лигандом исследуемого препарата является вещество биологического происхождения, дополнительно проводится КИ по требованиям Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза¹⁰. При разработке оригинальных радиофармацевтических лекарственных препаратов требуется проведение КИ I–III фаз с соблюдением общепринятой этапности¹¹.

Программы клинической разработки РФЛП характеризуются тем, что к ним, с одной стороны,

применимы все общие требования, как и для лекарственных средств других групп, а с другой – исследования включают дополнительные элементы изучения, связанные с радиоактивностью данных соединений. Так, ключевым инструментом в оценке эффективности и безопасности РФЛП является дозиметрия.

Текущая регуляторная практика использования дозиметрии при разработке тРФЛП сильно варьирует. КИ новых препаратов не всегда включают дозиметрию и данные о поглощенной дозе для опухолевых и нормальных тканей. Универсальный подход «одна доза подходит всем» может приводить к недостаточному или избыточному воздействию, поглощенные дозы радиации при одинаковом исходном уровне активности препарата могут различаться на порядки между индивидуальными организмами [3], что приводит, с одной стороны, к неполным ремиссиям, а с другой – к развитию нежелательных реакций. Так, например, в работе [4] было отмечено, что фиксированная активность РФЛП не достигает рекомендуемой дозы 23 Гр, поглощаемой почками, и около 73% пациентов могли бы получить больше циклов терапии. Если фиксированная активность ниже предполагаемой максимальной переносимой дозы (MTD), то эффективность терапии может быть поставлена под угрозу. Дозиметрия должна быть неотъемлемой частью оценки КИ I фазы при планировании предварительной терапии для установления дозы, поглощенной органом, оценки MTD и максимально переносимой активности, а также для рекомендации дозы препарата для проведения КИ II фазы [5].

Для получения разрешения на проведение КИ необходимо подготовить БИ – сводное изложение клинических и доклинических данных, имеющих значение для изучения ЛП. Требования к оформлению и содержанию БИ устанавливаются Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС¹². Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования исходя из соотношения «польза–риск». Правила

⁸ <https://eec.eaeunion.org/comission/departament/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/recommendations.php>

⁹ Guidance document. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Health Canada; 2019.

¹⁰ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹¹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

¹² Там же.

надлежащей лабораторной практики¹³ определяют минимальный объем информации, которая должна быть включена в БИ, и дают рекомендации по структуре изложения данной информации. Структура и содержание разделов БИ, посвященных доклиническим исследованиям, регламентирована Правилами надлежащей клинической практики¹⁴. При подготовке БИ рекомендуется следовать указанным выше рекомендациям с учетом специфики РФЛП.

Принципы проведения клинических исследований диагностических радиофармацевтических препаратов

Решающее значение при оценке дРФЛП имеет выбор группы пациентов. В КИ I и II фаз могут быть включены здоровые добровольцы и пациенты с подтвержденным заболеванием. В подтверждающее исследование следует включать субъектов, репрезентативных для популяции, в которой предполагается использование конкретного диагностического препарата. В основном это пациенты с неподтвержденным диагнозом, вероятность верификации/постановки которого будет выше при использовании нового препарата.

Валидацию нового диагностического препарата следует выполнять в тех же условиях, в которых будет проводиться дальнейшее обследование пациентов. Простая визуализация анатомических структур не всегда является диагностически ценной. В подавляющем большинстве случаев клиническую пользу диагностического препарата возможно продемонстрировать путем оценки его технических и диагностических характеристик¹⁵, а также оценки его влияния на диагностический поиск¹⁶. В отдельных

ситуациях может потребоваться изучение влияния дРФЛП на ведение пациента¹⁷. Если препарат обеспечивает более эффективную диагностику, но менее безопасен в сравнении с другими диагностическими процедурами, может требоваться оценка клинического исхода¹⁸. Во всех случаях производится оценка безопасности препаратов¹⁹.

Показания к применению. Показания к применению дРФЛП могут быть объединены в следующие группы: оценка анатомических структур; функциональная, биологическая и физиологическая оценка; выявление заболевания, оценка его степени развития и/или прогноз²⁰. Для каждого показания к применению дРФЛП может быть использован отдельно или в комбинации с другими диагностическими процедурами или лекарственными препаратами, необходимыми для выполнения конкретной цели. Все особенности исследования должны быть указаны в протоколе исследования.

Подтверждающие исследования. В протоколе КИ III фазы должны быть описаны цели, исследуемые вещества и методы (в том числе исследуемый препарат, абсолютный или суррогатный «золотой стандарт», препарат сравнения, а также используемые клинические оценки и процедуры), порядок проведения запланированных тестов, популяция, расчет размера выборки, обоснование конечной точки, вид ослепления, рандомизация, статистические методы, формат отчетов и их периодичность, вопросы, связанные со сбором и анализом данных, безопасностью, и другие решения.

Данные о диагностической эффективности (специфичности и чувствительности) исследуемого

¹³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

¹⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

¹⁵ Технические характеристики — качество изображения и (или) преимущества/недостатки исследуемого препарата/теста. При изучении технических характеристик важна оценка точности диагностического препарата. При субъективном исходе точность оценивают по совпадению мнений наблюдателей, при объективном — по воспроизводимости теста. Диагностические характеристики — чувствительность и специфичность теста. Если результат теста основывается на пороговых значениях, компромисс между чувствительностью и специфичностью требует тщательного анализа с учетом планов по применению экспериментального теста и его влиянию на ведение пациента.

¹⁶ Влияние на диагностический поиск — влияние результата теста на вероятность постановки правильного диагноза в сравнении с вероятностью постановки диагноза до проведения теста, при этом учитывается клинический контекст (данные пациента, проведенные ранее диагностические процедуры). Все диагностические препараты должны оказывать влияние на диагностический поиск (повышение вероятности постановки правильного диагноза либо изменения диагноза); влияние на диагностический поиск следует анализировать даже в том случае, когда для данного заболевания отсутствует лечение.

¹⁷ Влияние на ведение пациентов. Оценка влияния на диагностический поиск и терапевтические решения может быть проведена с использованием опросников или путем поэтапного снятия ослепления. Для этой цели должны быть доступны данные последующего наблюдения за пациентами.

¹⁸ В случае отсутствия «золотого стандарта» для оценки влияния на клинический исход может быть использована оценка по исходу лечения пациентов при применении / не применении дРФЛП.

¹⁹ CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. EMA; 2010.

²⁰ Там же.

препарата, полученные на ранних этапах его клинической разработки (КИ II фазы), следует использовать для разработки последующих подтверждающих исследований. Особое внимание следует уделять компромиссу между чувствительностью и специфичностью, принимая во внимание предполагаемое клиническое использование и обосновывая анализ мощности и допустимые пределы чувствительности и специфичности с точки зрения клинической значимости. В ряде случаев оказывается возможным достижение либо только высокой чувствительности, либо высокой специфичности, что, в свою очередь, ведет к относительно высокой частоте получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Связанные с этим потенциальные риски следует обсудить в свете потенциальных преимуществ истинно положительного или истинно отрицательного результата теста. Таким образом, отдельные расчеты мощности необходимы для достижения успеха в отношении чувствительности и специфичности. Если рассматриваемое заболевание встречается редко, размер выборки исследования определяется чувствительностью теста.

Цели исследования. Подтверждающие исследования вновь разрабатываемого дРФЛП или новых показаний для уже одобренного препарата зачастую нацелены на определение его превосходства или не меньшей эффективности в сравнении с препаратом сравнения и/или на демонстрацию допустимых пределов меньшей эффективности в сравнении с «золотым стандартом». Принципы, используемые для определения превосходства эффективности, эквивалентности или не меньшей эффективности в сравнении с другими ЛС, должны быть определены и обоснованы в протоколе КИ.

Исследуемая популяция. Для включения в КИ ранней фазы заявитель может рассматривать широкий спектр пациентов, различающихся проявлениями исследуемого заболевания, анатомическим состоянием зоны интереса, физическими данными (возраст, пол, соотношение жировой и мышечной массы). Если препарат планируется применять у пациентов с нарушением функции органов выделения (например, различной степени повреждения функций печени, включая цирроз), то таких пациентов рекомендуется включать в исследование.

Субъекты, включенные в подтверждающие КИ, должны быть репрезентативными в отношении популяции, в которой планируется применение дРФЛП. Может быть проведено КИ с привлечением:

- бессимптомных пациентов (скрининг);
- пациентов с подозреваемым, но не подтвержденным заболеванием;
- пациентов с подтвержденным заболеванием (оценка степени (первичное стадирование), тяжести или прогноза);
- пациентов, проходящих лечение (контроль эффективности лечения);
- пациентов, ранее прошедших лечение (поиск рецидива);
- пациентов с подтвержденным рецидивом (оценка степени (повторное стадирование), тяжести или переоценки прогноза).

Следует включать в КИ достаточное количество пациентов с другими состояниями, которые могут повлиять на интерпретацию результатов исследования (например, воспалительные изменения в ткани легких у пациентов с подозрением на легочные метастазы).

В протоколе следует указывать критерии отбора для участия в КИ и клинические условия, в которых будут собраны данные²¹.

Условия визуализации и оценка изображений. Термин «изображения» может относиться к отдельному изображению или к набору изображений, полученных в разных проекциях, в разной последовательности проведения диагностической процедуры и в разное время. На ранних этапах разработки рекомендуется оценить влияние изменений условий визуализации (например, время проведения визуализации после введения препарата, проекции, настройка оборудования визуализации, способ укладки пациента) на качество и воспроизводимость изображений, включая возможные ограничения применения исследуемого препарата, вызываемые изменениями этих условий. Последующие исследования эффективности КИ III фазы должны подтвердить и (или) уточнить условия применения. Методы и критерии оценки изображений (в том числе критерии интерпретации изображений, способы выбора областей интереса на изображениях, способы фрагментирования изображения для проведения дальнейшего анализа) оцениваются также на ранних этапах разработки. Это позволит установить, на какие объективные характеристики изображения (например,

²¹ Там же.

видимость поражения, относительная плотность структур) больше всего влияет изучаемый ДРФЛП и какие из них наиболее информативны для интерпретации изображения (например, для выявления злокачественности образования)²².

В протоколе следует указать референтные значения для интерпретации результатов исследования, источником которых должны быть систематические обзоры и метаанализ соответствующей литературы²³.

Этапы оценки изображений. Оценка медицинских изображений обычно состоит из двух этапов: оценка объективных характеристик изображения и интерпретация изображений. Объективные характеристики изображения — это атрибуты изображения, которые могут быть зафиксированы либо визуально, либо инструментально. Рекомендуется в документации описать любые возможные отклонения от стандартного процесса, изменения в организме, в том числе нежелательные и непредвиденные. Например, ДРФЛП, предназначенный для визуализации сердца, может также локализоваться в печени, тем самым затрудняя визуализацию сегментов сердца. Интерпретация (описание) изображений должна быть основана на объективных количественных и (или) качественных данных, полученных из изображений²⁴. Для обеспечения объективности необходимо для интерпретации изображений привлечь «ослепленных» наблюдателей²⁵.

Конечные точки. Для использования препарата по новым показаниям необходимо обосновать клинические переменные, указывающие на наличие или отсутствие заболевания, степень нарушения функции органа. Конечные точки могут включать диагностические показатели (чувствительность и специфичность), прогностические показатели, коэффициенты вероятности, оценку прогноза, влияние на диагностический поиск, на ведение пациентов или на клинический исход.

Для большинства ДРФЛП в качестве конечных точек наиболее критичными являются специфичность и чувствительность. Улучшение этих параметров приводит к повышению достоверности диагноза.

В отдельных случаях, когда отсутствует «золотой стандарт» (или его невозможно точно определить), критерием клинической пользы исследуемого препарата является позитивное влияние на ведение пациентов или улучшение клинического исхода. Если диагностический препарат используется в процедуре с количественными результатами, то повышение точности измерения соответствующего параметра может выступать конечной точкой в сравнительных исследованиях при условии, что другие параметры диагностической эффективности остаются неизменными.

«Золотой стандарт». Под «золотым стандартом» подразумевается метод оценки истинного состояния пациента или каких-либо его показателей, позволяющий независимо определить те же переменные, которые анализируют при использовании диагностического препарата. «Золотой стандарт» служит для демонстрации достоверности результатов, полученных при применении исследуемого ДРФЛП, и оценки эффективности диагностики. При планировании КИ с использованием «золотого стандарта» определяют гипотезу об ожидаемой диагностической эффективности исследуемого препарата относительно «золотого стандарта» в конкретной популяции и при конкретных клинических условиях.

В случае отсутствия «золотого стандарта» для получения наиболее приближенной к истинной оценки состояния пациента используют суррогатный стандарт (комбинация тестов, клинических данных, повторных диагностических обследований) и наблюдения в динамике. Выбор суррогатного стандарта должен быть тщательно описан и обоснован.

Препарат сравнения. В особых случаях может оказаться невозможным или неэтичным определение «золотого стандарта». В этом случае критерием оценки перекрестного исследования может выступать соответствие результатов, полученных с использованием хорошо известного препарата сравнения. Выбранный препарат сравнения должен быть подходящим, одобренным для заявленных показаний и применяться в современной клинической практике. Выбор препарата сравнения должен быть обоснован, а соответствующие процедуры четко описаны.

²² Guidance for industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. FDA; 2004.

²³ Guidance document. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Health Canada; 2019.

²⁴ Guidance for industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. FDA; 2004.

²⁵ Guidance document. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Health Canada; 2019.

Сравнение должно включать оценку данных эффективности и безопасности.

Использование плацебо. В случаях если дРФЛП не предназначен для визуализации, для определения его эффективности не используют дизайн с использованием плацебо, за исключением случаев, когда ответ на диагностический тест анализируют на основании субъективных критериев оценки. Тем не менее важно минимизировать степень возможной предвзятости наблюдателя в трактовке результатов, а при ее возникновении провести критическую оценку в предоставленной документации.

Дизайн исследования. Для группового сравнения используется либо внутригрупповой дизайн, либо дизайн исследования с параллельными группами. Внутригрупповой дизайн подразумевает сравнение исследований, проведенных у одного испытуемого с использованием исследуемого препарата, «золотого стандарта» и, по возможности, препарата сравнения. Преимущество данного дизайна исследований заключается в потенциальном снижении вариабельности и, следовательно, уменьшении отклонения оценок диагностической эффективности теста. В некоторых случаях может потребоваться дизайн испытания с параллельными группами вместо внутригруппового дизайна, например если количество диагностических тестов, которые могут быть выполнены с участием одного и того же субъекта, должно быть ограничено, например из-за инвазивного характера, кумулятивного облучения или эффекта переноса одного или обоих продуктов.

Рандомизация. В КИ с дРФЛП могут быть выполнены два вида рандомизации: рандомизация пациентов на две параллельные группы и рандомизация порядка использования диагностических препаратов.

Порядок использования препаратов (исследуемый препарат, препарат сравнения и другие диагностические препараты/процедуры) может быть рандомизирован, если только такая рандомизация не считается неуместной (например, когда «золотой стандарт» включает инвазивные процедуры). Специфика дизайна таких исследований заключается в том, что второй тест оценивается при отсутствии результатов первого теста.

В случае невозможности выполнения всех процедур вследствие высокой диагностической

нагрузки у одного и того же пациента необходима рандомизация в две параллельные группы. В этих ситуациях одна группа пациентов получает исследуемый препарат и «золотой стандарт», а вторая получает препарат сравнения и «золотой стандарт». Порядок введения препаратов здесь также может быть при необходимости рандомизирован.

Ослепление. В большинстве случаев диагностические препараты для визуализации оценивают при условии ослепления. Процедура ослепления также важна при оценке субъективных параметров. Виды ослепления в КИ дРФЛП: полное ослепление, ослепление до получения результатов, последовательное раскрытие рандомизационного кода и анализ без ослепления. В исследованиях эффективности рекомендуется использовать алгоритм анализа изображений с полным ослеплением или с ослеплением до получения результатов²⁶.

Исследования I фазы направлены на оценку фармакокинетических параметров и безопасности использования препарата у человека при однократном использовании и при повышении дозы диагностического препарата. Если мишенью препарата является метаболический процесс, специфические рецепторы или определенные органы или ткани с высоким сродством, следует провести фармакодинамические исследования. Рекомендуется включить в КИ задачу изучения динамики распределения препарата в органах и тканях для оптимизации алгоритмов проведения визуализации и расчета дозы излучения. При необходимости следует провести фармакокинетические и фармакодинамические оценки «холодного» компонента дРФЛП, в том числе носителя или лиганда, особенно при наличии большого количества «холодных» компонентов²⁷. КИ фазы I могут выполняться с привлечением здоровых добровольцев или пациентов, однако требуется обоснование безопасности их участия с учетом рисков экспозиции²⁸.

Исследования II фазы направлены на определение дозы (включая дозу лиганда, где применимо) или режима дозирования, которые будут использоваться в КИ III фазы, получение предварительных данных по эффективности и безопасности и оптимизацию методики и сроков оценки (к примеру, для получения образцов крови или получения изображений,

²⁶ Guidance for industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. FDA; 2004.

²⁷ Там же.

²⁸ CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. EMA; 2010.

оценку технических характеристик изображения). КИ II фазы важны для разработки методик и критериев, по которым будут оцениваться изображения и/или результаты испытаний. Исследования дозозависимого эффекта в КИ II фазы обычно для РФЛП не требуются. Для получения предварительных данных о безопасности требуется исследование, включающее как пациентов с известным заболеванием, так и здоровых участников. Во время КИ II фазы, насколько возможно, должен использоваться препарат с таким составом, который планируется в дальнейшем вывести на фармацевтический рынок. В случае внесения изменений в состав препарата, потребуются дополнительные исследования биоэквивалентности и (или) другие промежуточные исследования для подтверждения актуальности данных, полученных с помощью исходного состава.

В случаях визуализационных диагностических препаратов в качестве первичной конечной точки рекомендуется использовать качество полученных изображений. КИ II фазы могут быть также направлены на оценку диагностической эффективности препарата. Диагностическая эффективность может выступать вторичной конечной точкой для всех диагностических препаратов²⁹.

Исследования фазы III направлены на установление эффективности диагностического препарата у определенной группы пациентов (например, у пациентов с неподтвержденным диагнозом) на том этапе процесса диагностики и принятия решения относительно ведения пациента, который будет использоваться в дальнейшей клинической практике. В многоцентровых КИ III фазы должны оцениваться однородность, воспроизводимость и качество используемых методов и оборудования во всех центрах до начала КИ.

До начала разработки дизайна КИ следует определить цели и конечные точки. Первичная переменная эффективности должна быть клинически значимой и поддающейся оценке/измерению у всех пациентов. Использование нескольких первичных конечных точек следует избегать; превосходство или не меньшую эффективность в отношении как чувствительности, так и специфичности рассматривают как одну комбинированную первичную конечную точку.

Когда заявлены несколько показаний, КИ могут быть выполнены в разных клинических условиях, каждое из которых будет соответствовать конкретному показанию и способу применения. Дизайн КИ III фазы (например, дозировка, методы и время визуализации, популяция пациентов и конечные точки) следует разрабатывать на основании результатов КИ II фазы. В КИ желательно использовать препарат, планирующийся для производства, или (в случае изменений состава препарата или места его производства) провести связующие исследования. В случае проведения нескольких КИ эффективности исследования могут иметь различный дизайн. КИ рекомендуется проводить независимо друг от друга и привлекать к расшифровке и оценке «ослепленных» специалистов различных клинических центров и исследовательских учреждений³⁰.

Исследования не меньшей эффективности или превосходства. КИ могут быть проведены в дизайне доказательства не меньшей эффективности, превосходства, или и того, и другого. Выбор того, является ли превосходство или не меньшая эффективность приемлемой гипотезой КИ, требует тщательного обоснования на начальном этапе планирования КИ. Если в КИ не удастся подтвердить гипотезу превосходства, гипотеза может быть изменена на «не меньшая эффективность», однако предварительно следует определить и обосновать пределы показателей не меньшей эффективности. КИ не меньшей эффективности проводятся на фоне препарата сравнения, как правило, путем сравнения результатов, полученных у одного пациента. Обоснование предела не меньшей эффективности зависит не только от клинических условий, но также от ожидаемой диагностической эффективности, влияния на использование других диагностических препаратов/процедур в соответствующих клинических условиях и от их контекста (чрезвычайная ситуация, наличие альтернативных вариантов)³¹.

Статистические решения. В КИ III фазы в качестве комбинированной первичной точки рассматриваются чувствительность и специфичность РФЛП. Чувствительность и специфичность должны быть с точностью определены, чтобы в зависимости от распространенности

²⁹ Guidance for industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. FDA; 2004.

³⁰ CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. EMA; 2010.

US Food and Drug Administration. Developing medical imaging drug and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretations of clinical studies.

³¹ EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents.

заболевания можно было рассчитать положительные и отрицательные прогностические значения. Для обоснования расчета размера выборки необходимо сформулировать гипотезы, соответствующие выбранным целям. КИ III фазы должны описывать преимущества нового диагностического препарата, то есть возможность замены более инвазивного теста или процедуры или увеличение чувствительности и/или специфичности по сравнению с существующим препаратом сравнения.

Целевые значения специфичности и чувствительности должны быть сформулированы проспективно. Расчет размера выборки основывается на предполагаемых значениях чувствительности и специфичности и их доверительных интервалах или путем формулирования соответствующих односторонних гипотез. При сравнении нового и референтного препаратов, чувствительность и специфичность которых определяются по отношению к «золотому стандарту», предполагаемые значения превосходства или не меньшей эффективности в отношении чувствительности и специфичности должны быть указаны в протоколе³².

Следует предоставить подробную информацию о статистическом подходе, который будет использоваться для сравнения оценок диагностических параметров, полученных в текущем исследовании, с референтными значениями, полученными из литературы, указанной в протоколе, включая критерии успешности исследования³³.

Поправка на множественность сравнений, возникшую в результате оценки чувствительности и специфичности, обычно не требуется, поскольку необходимо отвергнуть обе первичные гипотезы, но необходимо учитывать ее влияние на общую статистическую мощность испытания³⁴.

Принципы клинической оценки терапевтических радиофармацевтических препаратов

К тРФЛП, применяемым для лечения, в том числе для контроля течения определенных заболеваний или состояний, обычно применим подход к плану клинической разработки, аналогичный таковому для терапевтических лекарственных препаратов любого происхождения. С учетом

сложности и рисков применения препаратов этой группы, связанных с присутствием в составе радиоактивных изотопов, критерии эффективности и дизайн КИ должны быть направлены на демонстрацию преимуществ перед стандартными терапевтическими подходами или оценивать эффект в популяциях, не отвечающих на стандартную терапию.

В случае использования лиганда биологического происхождения в составе тРФЛП необходимо проведение исследований «холодного» препарата³⁵.

В онкологии приемлемым показателем пользы тРФЛП для пациентов в большинстве случаев считается выживаемость без прогрессирования, однако величина эффекта лечения должна быть достаточно большой, чтобы компенсировать риски и техническую сложность применения препаратов. Как с клинической, так и с методологической точек зрения наиболее желаемый исход КИ — демонстрация положительного влияния на общую выживаемость. Этот принцип актуален также для запланированных промежуточных и перекрестных анализов, которые проводятся, если данные о выживаемости позволяют оценить соотношение «польза–риск» для исследуемого препарата. Оценка соотношения «польза–риск» должна не только включать всю значимую информацию об эффективности и безопасности ЛП, но и учитывать неточности и возможное влияние внешних факторов, имеющих отношение к изучаемому веществу и соответствующему заболеванию.

На всех этапах клинической разработки тРФЛП исследуемой популяцией являются пациенты, поскольку доза радиации и (или) токсичность при введении многократных доз исключают возможность изучения препарата у здоровых добровольцев. Большинство препаратов изначально разрабатываются для взрослых пациентов. Если тРФЛП планируется разрабатывать для применения в педиатрической практике, то следует учитывать необходимость последовательного выделения соответствующих возрастных когорт пациентов в отношении поглощенной дозы излучения и других составляющих плана разработки.

При разработке тРФЛП следует учитывать такие специфические факторы, как:

³² EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents.

³³ Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Health Canada; 2019.

³⁴ EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents.

³⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

- использование дизайнов исследований превосходства. Выбор дизайна не меньшей эффективности может быть сделан только в случае высокой степени обоснованности существования преимуществ, так как риски применения тРФПЛ обычно существенны;
- изучение того, как лечение исследуемым препаратом согласуется с существующими терапевтическими схемами, в том числе:
 - 1) влияние исследуемого тРФПЛ на последующую альтернативную терапию, в том числе фармакотерапию, повторные курсы терапии при прогрессировании или рецидиве и т.д.;
 - 2) наличие данных, демонстрирующих, что клиническая эффективная доза — это наименьшая допустимая поглощенная доза излучения, обеспечивающая желаемый терапевтический эффект (принцип ALARA (as low as reasonably achievable, «настолько мало, насколько возможно» / «разумно достижимый минимум»))³⁶;
 - 3) изучение долгосрочной безопасности, когда препарат планируется использовать для лечения с целью продления жизни, а не для симптоматического применения, например при паллиативном лечении боли, при терминальной стадии заболевания.

Спонсор должен указать в протоколе цели исследования, исследуемые популяции и конечные точки исследования (первичные и вторичные), а также план статистического анализа. Необходимо обосновать критерии для начала лечения тРФПЛ, предполагаемой линии фармакотерапии, включения пациентов в исследование, оценки ответа и выбора терапии сравнения, базирующиеся на научных данных и (или) общепризнанных и актуальных принципах лечения в отношении целевого заболевания.

При описании включенных в КИ пациентов следует указать параметры опухоли (стадия, степень распространенности, экспрессия определенных мишеней), другие биомаркеры, важные для прогноза, чувствительность опухоли к предшествующей терапии (наличие ответа / резистентность / рефрактерность, другие характеристики, важные для описания состояния и назначения терапии), общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний, степень органофункциональной дисфункции и т.д.

Следует рассмотреть стратификацию, основанную на хорошо обоснованных прогностических факторах. В случае проведения скорректированного анализа ковариат, отличных от используемых для стратификации, они должны быть предварительно определены в протоколе или плане статистического анализа.

В случае редких и орфанных заболеваний спонсор может определить целевую популяцию, используя альтернативные критерии включения. Например, в КИ, изучающие активность лекарственного средства, нацеленного на конкретную молекулярную мишень, которая считается ключевой для патогенеза, могут быть включены пациенты с формально различным гистологическим диагнозом. В этом случае необходимо продемонстрировать ключевую роль мишени при различных гистологических диагнозах. Следует, однако, отметить, что проверка такой гипотезы не всегда может быть проведена с достаточной статистической мощностью.

Рандомизация и стратификация должны соответствовать общим принципам, изложенным в документах Международного совета по гармонизации³⁷, а также рекомендациям, представленным в Руководствах ЕАЭС³⁸. Во многих случаях есть существенные ограничения применения двойного слепого дизайна из-за очевидных различий в токсичности при различных режимах исследования или из-за проблем безопасности. Если КИ планируется открытым, то должны быть приняты меры для ограничения риска системных ошибок, связанных с открытым характером исследования, в том числе корректный выбор конечных точек исследования, независимая оценка результатов, анализ чувствительности метода.

При планировании важно оценить возможность получения достаточной информации о безопасности при выбранном дизайне КИ.

Если запланированные графики лечения в клинике различаются между рандомизированными группами, дизайн КИ должен быть направлен на минимизацию различий, например путем планирования визитов в форме аудио- или видеосвязи (телефонных звонков).

Следует по возможности запланировать проведение сравнительных исследований в двух

³⁶ [International Commission for Radiological Protection](#).

³⁷ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice of control group and related issues in clinical trials E10.

³⁸ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов».

группах с целью оценки безопасности препарата. В дальнейшем необходимо проспективное получение данных по безопасности после регистрации препарата, особенно если запрашивается и обосновывается возможность условной регистрации.

Исследования I фазы — оценка фармакокинетических параметров и первичной безопасности исследуемого тРФЛП с учетом дозы по массе препарата и биораспределения, возможных вторичных фармакодинамических эффектов; а также оценка фармакодинамики в тех случаях, когда тРФЛП предназначен для воздействия на рецепторы, метаболические процессы или органы с высоким сродством к изучаемой молекуле. В КИ I фазы включают только пациентов.

Исследования II фазы — определение режима дозирования с целью уточнения клинически значимого и эффективного диапазона массовых доз и радиационной активности, которые будут изучаться в последующих КИ III фазы. В КИ II фазы подтверждаются фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, а также оптимизируются методики и сроки фракционированной терапии. Производится сбор предварительных данных о безопасности и эффективности у пациентов.

Исследования III фазы — как правило, крупномасштабные КИ, направленные на установление эффективности и детальное охарактеризование профиля безопасности исследуемого тРФЛП в целевой популяции пациентов в предполагаемых условиях и по показаниям, соответствующим реальному клиническому применению. При разработке дизайна КИ III фазы учитываются данные, полученные в КИ II фазы. В данной фазе используют тРФЛП того же состава и лекарственной формы, которые предназначены для полномасштабного производства. В случае внесения изменений в состав, лекарственную форму исследуемого ЛП необходимо проведение дополнительных исследований.

Статистические решения. В целом следует руководствоваться принципами, изложенными в Руководстве ЕАЭС³⁹ и Руководствах Международного совета по гармонизации

(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)⁴⁰ (далее — ICH E9 и ICH E10).

В протоколе КИ должны быть описаны:

- дизайн, проведение и статистический анализ исследования;
- первичная конечная точка или точки; вторичные конечные точки с конкретизацией роли последних в общей интерпретации результатов исследования;
- меры по минимизации предвзятости, особенно в открытых КИ с субъективными конечными точками;
- обоснование того, что протокол в предложенном виде обеспечит получение достаточного количества данных высокого качества, позволяющих провести надежную оценку эффективности и безопасности исследуемого тРФЛП;
- основания для внесения в будущем возможных поправок;
- информация о том, предназначено ли КИ для демонстрации превосходства над выбранным препаратом сравнения или для демонстрации не меньшей эффективности или эквивалентности, в соответствии с принципами ICH E10.

План статистического анализа должен соответствовать принципам ICH E9 и финализирован (включая все поправки) до снятия ослепления с данных исследования.

В плане КИ должны быть детально описаны статистическая методика, которая будет применяться в КИ, обработка отсутствующих данных и раннего выхода из КИ, а также контроль частоты ошибок первого рода, обусловленных множественным тестированием.

Следует учитывать особенности оцениваемых конечных точек, например:

- при проведении КИ с событийными критериями с использованием «онкологических» конечных точек, таких как «выживаемость без прогрессирования», особое внимание следует уделить сбору, отчетности и анализу таких конечных точек⁴¹. В случае КИ тРФЛП, предназначенных для паллиативного лечения боли с использованием субъективных

³⁹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов».

⁴⁰ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice of control group and related issues in clinical trials E10.

⁴¹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов».

самоотчетов, спонсор должен предоставить доказательства того, что конкретный опросник, выбранный для оценки боли, был валидирован в популяции, аналогичной той, которая оценивается в данном исследовании. Спонсор также должен представить доказательства того, что в начале исследования были приняты меры по минимизации предвзятости в субъективной отчетности о боли. Спонсор должен дополнительно:

- 1) представить обсуждение клинической пользы конкретной конечной точки, выбранной для демонстрации влияния тРФЛП на боль;
- 2) представить инструкции по использованию сопутствующих анальгетиков, разрешенных протоколом;
- 3) обеспечить сбор, регистрацию и надлежащий анализ подробной информации об использовании любых дополнительных обезболивающих ЛП, представить результаты оценки влияния дополнительных обезболивающих ЛП на первичные и вторичные показатели эффективности⁴².

Типичные ошибки при составлении протоколов клинических исследований РФЛП: анализ регистрационной практики

В соответствии с положениями нормативных правовых актов⁴³, регламентирующих требования к комплектации досье, включая протокол КИ, подача документов с целью получения разрешения проведения исследования возможна только при наличии доказательства безопасности РФЛП и характеристики ряда фармакокинетических параметров, полученных на доклиническом этапе изучения ЛП. В некоторых ситуациях возможно воспользоваться результатами исследований, полученными из открытых источников литературы. В любом случае на этапе планирования первого исследования препарата программа клинической разработки должна быть обоснована и представлена в составе досье препарата, так как адекватный выбор необходимых исследований позволит рационально использовать имеющиеся у разработчика ресурсы и свести к минимуму вероятность неудач.

Нами был выполнен ретроспективный анализ 6 протоколов КИ РФЛП. Во всех проанализированных досье отсутствовала информация о программе клинической разработки ЛП,

что послужило причиной запроса этих данных, включая одновременные рекомендации относительно возможных вариантов дальнейших исследований разрабатываемого продукта. При этом принималось во внимание наличие доступной информации, касающейся аналогичных ЛП, в открытых источниках.

В протоколах, поданных на экспертизу, не всегда была обоснована очередность включения в КИ когорт пациентов, которым планировалось введение препарата в следующем дозовом режиме, и не всегда была четко указана дозолимитирующая токсичность. Совокупность таких ошибок может увеличить риск развития серьезных нежелательных реакций, особенно отсроченных во времени, у последующих когорт пациентов.

В 5 протоколах из 6 было выявлено несоблюдение этапности, что стало причиной замечаний экспертов, включая, в том числе, рекомендацию о создании независимого комитета по мониторингу данных, в обязанности которого входят мониторинг безопасности, оценка возможности продолжения исследования⁴⁴. Заявителям следует учитывать возможность оформления промежуточного отчета для подачи в регуляторный орган в случае предполагаемого КИ с обоснованным объединением нескольких ранних фаз, при этом промежуточный анализ (промежуточные анализы) необходимо заранее тщательно спланировать и описать в протоколе исследования. Особенно это критично, когда речь идет о первом применении ЛП у пациентов/добровольцев.

Учитывая особенности изучаемых ЛП, следует уделять повышенное внимание проблеме радиационной безопасности как для пациента/добровольца, так и для медицинского персонала. Частой ошибкой являлось отсутствие сведений о необходимости проведения дозиметрии у пациентов для определения остаточной активности и возможности выписки из стационара пациентов, не представляющих опасности для окружающих. При этом в большей части протоколов были указаны необходимые конкретные сведения по особенностям обращения с ЛП на этапе его перемещения, приготовления и последующего введения.

Еще одной причиной замечаний, связанных с оценкой безопасности, является отсутствие

⁴² Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Health Canada; 2019.

⁴³ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»; от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

⁴⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов».

данных о периоде последующего наблюдения, длительность которого обоснована с точки зрения физических и фармакокинетических характеристик изучаемого РФЛП, либо его недостаточная продолжительность.

При выборе популяции для включения в КИ большинство несоответствий выявлено в разделе «Критерии включения». Обращает на себя внимание желание разработчика включить в КИ пациентов с максимально возможным числом нозологий при отсутствии подробного и обоснованного доказательства целесообразности сделанного выбора. Несмотря на имеющийся высокий терапевтический потенциал РФЛП, рекомендуется включать в КИ (особенно при первом применении нового препарата) пациентов с исчерпанными доступными ресурсами разрешенных способов лечения, а также тех, для которых ожидается наибольший эффект от данной терапии.

Частой ошибкой, допускаемой при оформлении раздела «Критерии не включения», являлось отсутствие информации о необходимости соблюдения мер контрацепции как во время КИ, так и в течение обоснованного по длительности периода после последнего введения РФЛП. В тех протоколах, где предполагалось включение женщин с сохраненным детородным потенциалом, не было указано ограничений, связанных с беременностью и периодом грудного вскармливания.

По большей части в протоколах имелись указания на ограничения включения в исследование особых популяций пациентов (пациенты с нарушениями функции почек или печени, пациенты детского возраста и др.), однако в некоторых случаях были сделаны замечания относительно некорректного включения в КИ пациентов с определенными биохимическими и гематологическими показателями.

Одним из сложных и критичных моментов разработки протоколов КИ является выбор конечных точек исследования. И если в случае протоколов КИ I фазы этот вопрос в целом считается решенным, то в случае последующих фаз — это достаточно сложная задача, требующая тщательной проработки, поскольку получение данных, подтверждающих возможность достижения конкретного результата, включая доказательства эффективности при допустимом уровне

безопасности, напрямую зависит от выбора конечных точек. Однако недостаточно только обосновать выбор первичных и вторичных конечных точек, следует аргументированно доказать приемлемость указанных в протоколе временных сроков для оценки выбранных параметров. И здесь еще раз необходимо подчеркнуть важность требования к изучению долгосрочной безопасности РФЛП, особенно предлагаемого для использования в терапевтических целях.

Эти положения подтверждаются проведенным анализом протоколов. Замечаний по выбору конечных точек в протоколах с первым применением нового РФЛП не было. В то же время более чем в 50% проанализированных протоколов была выявлена необходимость корректировки разделов, связанных с определением конечных точек. По факту получения замечаний разработчиками были внесены обоснованные изменения в протоколы КИ. Однако следует помнить, что изменение первичной конечной точки приводит к внесению изменений в большинство значимых разделов протокола исследования, таких как дизайн КИ, расчет размера выборки, способы оценки параметров эффективности, описание визитов [6].

Еще одной ошибкой, встречающейся при составлении протокола КИ, является необоснованность расчета размера выборки [6]. Количество включенных субъектов КИ зависит от исследуемого заболевания, цели исследования и его конечных точек. Согласно требованиям⁴⁵ количество субъектов должно быть достаточно большим для получения надежного ответа. При расчете необходимо учитывать тестируемую гипотезу, вариабельность данных, использовать заранее оговоренную статистическую значимость, а также учитывать наличие/отсутствие требуемой информации, необходимость группового анализа, множественности сравнения, оценки вторичных конечных точек и др.

Если для КИ I фазы допустимо отсутствие обоснования объема выборки с точки зрения целей и задач этого этапа разработки ЛП, когда, как правило, используется дизайн «3+3» (определение максимальной переносимой дозы путем оценки пошагового увеличения доз у небольшого числа пациентов на каждом уровне дозы в течение коротких периодов времени до заранее определенного уровня тяжелой или опасной для жизни

⁴⁵ Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований»; от 03.11.2020 № 19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов».

⁴⁶ Guidance for industry. Optimizing the dosage of human prescription drugs and biological products for the treatment of oncologic diseases. FDA; 2024.

токсичности, ограничивающей дозу (дозолимитирующей токсичности))⁴⁶, то для последующих фаз, особенно КИ III фазы, наличие статистического плана является обязательным условием. Однако из 6 проанализированных протоколов КИ РФЛП только в 1 (16,7%) планировалось проведение КИ III фазы. При этом в нем были допущены ошибки, касающиеся статистического плана, включая обоснованность объема выборки. Эти недоработки заявителя привели к многостороннему замечанию, включающему рекомендации по выбору подходящей гипотезы, расчету допустимой границы не меньшей эффективности и, следовательно, объему выборки пациентов.

Необходимо помнить, что результаты КИ II фазы в некоторых случаях⁴⁷ могут быть достаточными для регистрации препарата. Если заявитель планирует, имея для этого аргументированное основание, формировать регистрационное досье препарата, располагая результатами только КИ II фазы, необходимо предусмотреть изучение преимуществ предлагаемого ЛП на обоснованном количестве пациентов с возможностью использования результатов внешнего контроля и применение процедуры условной регистрации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К программе КИ РФЛП применимы как общие требования к проведению КИ других групп лекарственных средств, так и дополнительные

элементы изучения, связанные с особыми свойствами данных препаратов – их радиоактивностью. Методологические подходы руководств ведущих регуляторных агентств могут быть использованы при подготовке отечественного руководства (рекомендаций) по планированию, проведению и оценке результатов КИ РФЛП. При планировании программы КИ конкретного препарата разработчикам РФЛП также необходимо учитывать все особенности и характеристики, присущие данному препарату, в том числе степень инновационности, показания к применению, тип связанного с радионуклидом лиганда, уровень радиационной активности.

По результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что существует потребность в разработке рекомендаций по клиническому изучению отдельно для диагностических и терапевтических РФЛП, несмотря на то что разработаны и действуют нормативные правовые акты ЕАЭС, подробно описывающие как общие алгоритмы разработки программ изучения ЛП и составления протоколов КИ ЛП, так и детализирующие проведение КИ в зависимости от типа ЛП и изучаемой нозологии.

Наиболее многочисленные и критичные замечания к проанализированным протоколам РФЛП касались программы клинической разработки, выбора популяции КИ и ее размера, выбора конечных точек КИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sgouros G, Bodei L, McDevitt, MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: Clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discovery*. 2020;19(9):589–608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>
2. Косенко ВВ, Трапкова АА, Калмыков СН. Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):379–88. Kosenko VV, Trapkova AA, Kalmykov SN. Regulation of radiopharmaceutical products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):379–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388>
3. Eberlein U, Cremonesi M, Lassmann M. Individualized dosimetry for theranostics: Necessary, nice to have, or counterproductive? *J Nucl Med*. 2017;58(Suppl 2):97S–103S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186841>
4. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, Tennvall J. Individualised ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1480–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>
5. Степченкова ЕД, Тищенко ВК, Власова ОП, Петриев ВМ, Легкодимова НС, Крылов ВВ и др. Распределение активности в крови и моче пациентов, получающих системную терапию радиофармпрепаратом с ¹⁷⁷Lu и локальную (внутрисуставную) терапию радиофармпрепаратом с ¹⁸⁸Re. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):404–14. Stepchenkova ED, Tishchenko VK, Vlasova OP, Petriev VM, Legkodimova NS, Krylov VV, et al. Radioactivity distribution in the blood and urine of patients receiving systemic therapy with a ¹⁷⁷Lu radiopharmaceutical and local (intra-articular) therapy with a ¹⁸⁸Re radiopharmaceutical. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):404–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-404-414>
6. Горячев ДВ, Иванова ОЮ, Лыскова ИВ. Типичные ошибки при выборе критичных характеристик протоколов клинических исследований эффективности лекарственных средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(3):38–42. Goryachev DV, Ivanova OYu, Lysikova IV. Typical errors in selecting critical characteristics of the clinical trial protocol for assessing the drug efficacy. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2024;87(3):38–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-3-38-42>

⁴⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.В. Лыскова, А.А. Черная, Д.Д. Кушнир — планирование и разработка дизайна исследования, сбор и систематизация данных литературы и руководящих документов, протоколов клинических исследований, проведение сравнительного анализа, обобщение результатов исследования, формулировка выводов; Д.В. Горячев, И.В. Лыскова — идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Irina V. Lysikova, Anastasiia A. Chernaia, and Daria D. Kushnir* planned and designed the study, collected and collated data from the literature, regulations, and clinical trial protocols, conducted the comparative analysis, summarised the results of this study, and formulated the conclusions. *Dmitriy V. Goryachev and Irina V. Lysikova* conceived the study idea, planned the study, agreed to be accountable for all aspects of the work, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук / **Dmitriy V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Лыскова Ирина Викторовна, канд. мед. наук / **Irina V. Lysikova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7032-5957>

Черная Анастасия Андреевна / **Anastasiia A. Chernaia**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5074-9445>

Кушнир Дарья Дмитриевна / **Daria D. Kushnir**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4433-2870>

Поступила 28.11.2024

После доработки 16.01.2025

Принята к публикации 11.02.2025

Received 28 November 2024

Revised 16 January 2025

Accepted 11 February 2025