



Планирование регистрационной программы исследований препаратов базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита

Д. В. Горячев, М. Ю. Тельных*

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

Резюме. Ревматоидный артрит — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Основное место в лечении ревматоидного артрита занимает медикаментозная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты, простые анальгетики, глюкокортикоиды, синтетические базисные противовоспалительные препараты и средства таргетной терапии, которые в настоящее время представлены генно-инженерными биологическими препаратами. Выбор рациональных методов лечения этого тяжелого заболевания является актуальной задачей для современной медицины. Был проведен анализ регистрационной программы исследований препаратов базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита, разработанной в соответствии с классификационными и диагностическими критериями заболевания. Отмечено, что при составлении регистрационной программы исследования определение показаний для применения препарата проводится на основании информации о его фармакологических свойствах с описанием целевой популяции пациентов. Должен быть представлен перечень клинических показателей, которые будут контролироваться в исследовании для подтверждения эффективности терапии. В зависимости от фармакологических особенностей препарата может быть выбран основной критерий эффективности. Для оценки эффективности используются интегральные показатели. Ожидаемые результаты лечения должны быть согласованы с заявленным показанием. В исследованиях, подтверждающих эффективность препарата, должен максимально полно оцениваться его терапевтический потенциал. До момента регистрации препарата должно быть получено достаточно данных по его безопасности с учетом возможной длительности его применения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; противоревматическая терапия; критерии эффективности терапии; базисные противовоспалительные препараты; регуляторные подходы

Для цитирования: Горячев ДВ, Тельных МЮ. Планирование регистрационной программы исследований препаратов базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(4):238-245. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-238-245>

***Контактное лицо:** Тельных Марина Юрьевна; Telnykh@expmed.ru

Planning of a Clinical Data Registry for Basic Anti-Inflammatory Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

D. V. Goryachev, M. Yu. Telnykh*

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

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology which manifests itself in chronic erosive arthritis (synovitis) and systemic lesions affecting internal organs. The main emphasis in the RA treatment is placed on the pharmacological therapy: non-steroidal anti-inflammatory drugs, ordinary analgesics, glucocorticoids, basic synthetic anti-inflammatory drugs, and targeted therapy drugs which are now represented by genetically engineered biologicals. The choice of rational treatment options for this severe disease is an important challenge facing modern medicine. The study reported in this paper analysed the clinical data registry for basic anti-inflammatory drugs for RA treatment, which was elaborated based on RA classification and diagnostic criteria. It was revealed that a product's indications for use are formulated in the clinical data registry based on the product's pharmacological properties and are accompanied with the description of the target population. It is necessary to provide a list of clinical parameters that will be monitored in the study to demonstrate the efficacy of treatment. The main efficacy endpoint may be chosen based on the product's pharmacological properties. The efficacy is assessed using integrated indicators. Expected endpoints should be in line with the declared indication for use. Trials that confirm efficacy of a product should assess its therapeutic potential to the fullest extent possible. Before a medicinal product is authorised, it is necessary to obtain sufficient data on its safety, taking into account potential risks of long-term use.

Key words: rheumatoid arthritis; antirheumatic treatment; criteria of treatment accuracy; basic anti-inflammatory drugs; regulatory approaches

For citation: Goryachev DV, Telnykh MYu. Planning of a clinical data registry for basic anti-inflammatory drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):238-245. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-238-245>

***Corresponding author:** Marina Yu. Telnykh; Telnykh@expmed.ru

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Заболевание характеризуется развитием деформации суставов, болевым синдромом, прогрессированием функциональной недостаточности суставов. Раннее начало адекватной терапии улучшает прогноз течения заболевания [2].

Терапия РА, согласно международным программам Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), ставит целью достижение ремиссии или низкой активности заболевания [3]. Эта цель вполне достижима на ранней стадии РА, когда еще не сформировались необратимые изменения суставов и восприимчивость больного к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) наиболее высока [4]. Лекарственная терапия ревматоидного артрита (РА) включает в себя [5]:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- ненаркотические анальгетики;
- глюкокортикостероиды;
- базисные противовоспалительные препараты (БПВП);
- генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Из них первые 3 группы относятся к препаратам симптоматической терапии РА, а непосредственное лечение данного заболевания основано на применении БПВП и ГИБП [6].

К средствам базисной терапии РА относятся: метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, азатиоприн, гидроксихлорохин, хлорохин, сульфасалазин, препараты золота (в Российской Федерации не зарегистрированы), D-пеницилламин и тофацитиниб (новый класс препаратов — ингибиторы семейства янус-киназ).

Цель работы — анализ регистрационной программы Американского колледжа ревматологов и Европейской противоревматической лиги (ACR/EULAR) и рекомендации по разработке отечественной регистрационной программы исследований препаратов базисной противовоспалительной (БПВП) терапии ревматоидного артрита.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ ПО ПРЕПАРАТУ

При планировании регистрационной программы необходимо сформулировать механизм действия, определить патологию, при которой актуален данный механизм действия, и цели, которые планируется достичь в ходе изучения препарата.

Для начала планирования разработчиком регистрационной программы препарата для терапии РА должны быть представлены сведения о фармакологических свойствах препарата и показаниях к применению с описанием целевой популяции пациентов. Также должен быть представлен перечень

клинических показателей, которые будут контролироваться в исследовании для подтверждения эффективности препарата¹ [7, 8].

В формулировке показаний должно быть представлено, для какой популяции больных РА (тяжесть, активность, деструктивные изменения, предшествующая терапия) показано применение препарата с позитивной оценкой отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения [9].

При лечении РА должны преследоваться следующие цели [10]:

- уменьшение выраженности симптомов (боль);
- достижение ремиссии или низкой активности заболевания;
- уменьшение выраженности синовитов;
- улучшение функциональной активности суставов;
- предотвращение или торможение структурных изменений суставов.

При оценке вышеперечисленных показателей должны использоваться валидированные индексы или шкалы.

Профилактика развития нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного средства и/или с наличием сопутствующих (коморбидных) заболеваний, может быть дополнительной целью при проведении исследования, и это должно быть указано при определении приемлемого метода диагностики [11].

Целевое показание должно быть четко и лаконично представлено в информации по лекарственному препарату и сформулировано как лечение ревматоидного артрита при условии, что болезнью модифицирующее действие продемонстрировано и обосновано клинически [12].

Популяция, для которой продемонстрировано приемлемое отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата, должна быть распределена как по активности заболевания (например, умеренная, высокая активность ревматоидного артрита), так и по предшествующей терапии РА (например, БПВП-наивные пациенты) и, если это приемлемо, по ответу на предыдущую терапию (например, больные, не ответившие на один или более БПВП, включая метотрексат). Кроме того, необходимо отметить, должен ли препарат использоваться один или в комбинации [13].

В первую очередь в исследованиях должна быть изучена информация о влиянии препарата на симптомы заболевания и функциональную активность. В программе исследований учитывается необходимость изучения влияния препарата на предотвращение или торможение структурных изменений суставов [14].

Критерии ремиссии РА пересматривались ACR и EULAR в 2010 году [7, 15], в связи с этим в исследовании необходимо предусмотреть возможность определения ремиссии по новым требованиям. Оценка эффективности препарата в исследованиях является основным критерием при изучении клинической значимости при терапии РА.

¹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ (ПЕРВИЧНЫЕ ИЛИ ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ)

На момент начала исследования, на протяжении исследования и по завершении слепой фазы должна быть проведена оценка следующих характеристик (первичных показателей) РА [16]:

- число припухших суставов (28 суставов или более) (учитываются лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые кистей, плечевые, локтевые, коленные суставы);

- число болезненных суставов (28 суставов или более) (учитываются лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые кистей, плечевые, локтевые, коленные суставы);

- общая оценка выраженности симптоматики по 100-мм горизонтальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ): общая оценка активности заболевания врачом и общая оценка состояния здоровья больным;

- интенсивность боли (оценка больным по ВАШ, шкале Ликерта);

- функциональная активность суставов (например, по шкале опросника оценки здоровья — Health Assessment Questionnaire, HAQ);

- острофазовые лабораторные показатели, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) по методике Вестергрена и С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови, определенный количественным методом;

- рентгенографические характеристики (счет эрозий, счет сужений, например, по методу Шарпа в модификации van der Heijde (Sharp/van der Heijde) [17].

Представленные показатели эффективности терапии характеризуют также и тяжесть заболевания. В зависимости от фармакологических особенностей препарата из этого спектра может быть выбран основной критерий эффективности. Ожидаемые результаты должны быть согласованы с заявленным показанием. Иные критерии эффективности могут использоваться в качестве дополнительных в случае подтверждения их надежности [12].

ОЦЕНКА СИМПТОМОВ И АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

В целом для оценки эффективности используются такие интегральные критерии как: ответ по ACR, ответ по EULAR, счет активности болезни для 28 суставов (Disease Activity Score, DAS28), в модификации с применением СОЭ и СРБ, упрощенный индекс активности болезни (Simplified Disease Activity Index, SDAI), клинический индекс активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI). Эти критерии должны использоваться в сочетании с описанием изменения отдельных первичных показателей [18]. Желательно применение двух основных интегральных индексов — по ACR и по EULAR [19]. Иные сложные индексы могут применяться только после их валидации.

Выбор критериев оценки должен проводиться не только с целью демонстрации положительного клинического эффекта, но и для оценки активности

заболевания в определенный момент времени и степени ухудшения [20].

Рекомендуется приводить данные описательной статистики всех первичных критериев оценки симптомов и активности заболевания в начале, на протяжении и по завершении исследования [21].

В исследованиях, подтверждающих эффективность, должен максимально полно оцениваться терапевтический потенциал препарата. В зависимости от особенностей лекарственного средства и особенностей набираемой популяции больных РА необходимо оценить валидированные критерии ремиссии. ACR и EULAR разработано определение ремиссии РА и дополнительно определены критерии ремиссии по SDAI и CDAI. Ремиссия оценивается в период прекращения применения препарата, если это возможно. Оценка эффективности препарата проводится на основании частоты достижения низкой активности заболевания и ремиссии по интегральным индексам DAS28, SDAI и CDAI [22].

Важно, чтобы до проведения клинического исследования был обоснован выбор критериев эффективности временных периодов для оценки состояния пациента с применением этих критериев. Оценка уменьшения симптомов и снижения активности заболевания по ACR должна проводиться через 3–6 месяцев в зависимости от характеристик лекарственного средства и дизайна исследования. Для исследований с активным препаратом сравнения ACR и частота ремиссии должны оцениваться не ранее чем через 6 месяцев после начала терапии [23]. Сопутствующая симптоматическая терапия может применяться, но должна подробно описываться в протоколе, как и методы ее учета при анализе данных. Дополнительно должен проводиться тщательный учет нелекарственных методов терапии [24].

ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СУСТАВОВ

Рентгенологическая прогрессия РА и долгосрочный ответ на терапию обычно оцениваются с применением количественных индексов, описывающих сужение суставных щелей и уменьшение эрозивных изменений на рентгенограммах. Рекомендуется применять стандартный метод Шарпа в модификации van der Heijde [17]. Применение иных методов должно быть обосновано в протоколе.

Рекомендуется оценивать рентгенологический индекс до и после проведения терапии при условии полной рандомизации по заранее определенным критериям. Проведение оценки рентгенологического индекса должно быть детально описано. Отклонения от стандартных методик оценки должны быть учтены дополнительно. Рентгенография должна проводиться в жестко фиксированные и заранее определенные промежутки времени. Оценку должны проводить, как минимум, два специалиста, не имеющие отношения к распределению больных в группы, определению последовательности оценок и не имеющие информации о предыдущих оценках. Метод окончательного подсчета индекса должен быть в деталях описан. Степень разброса значений, полученных разными специалистами, должна быть

оценена с учетом выявляемой разницы между начальными и конечными значениями индекса. Вопрос об отсутствующих рентгенограммах и методе обработки отсутствующих значений должен заранее обсуждаться в протоколе. Замедление рентгенологической прогрессии само по себе не является оценкой улучшения состояния пациента и считается суррогатной оценкой эффективности терапии. Однако этот показатель очень полезен для оценки течения ревматоидного артрита при длительном наблюдении популяции [25].

Прогрессирование рентгенографических изменений сильно варьирует в популяции больных РА, при этом отмечается зависимость от начальных изменений и активности заболевания. Минимальное клинически значимое прогрессирование должно быть последовательно определено. Некоторые выпадающие из общих закономерностей значения и изменения должны быть заранее оговорены в протоколе и соотнесены с вариантами начальных характеристик РА. Применение стандартной оценки рентгенологической прогрессии, т.е. оценки данных через 1 год, обычно достаточно для демонстрации предотвращения или торможения структурных изменений суставов. В особых случаях возможна демонстрация эффекта и при 6-месячном наблюдении, однако это должно быть обосновано как степенью наблюдаемых изменений, так и надежностью применяемой методики, что должно быть представлено в протоколе. Вместе с тем с клинической точки зрения важно продемонстрировать длительно сохраняющийся эффект на протяжении не менее 12 месяцев.

Включение дополнительных методов исследования: компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования суставов позволяет увеличить чувствительность определения деструктивных изменений. В то же время, в связи с отсутствием стандартных методик и надежности измерений, эти методы могут быть лишь дополнительными [26].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ

Дополнительные данные могут включать следующие показатели, если они не были использованы в качестве основных критериев эффективности:

- улучшение по ACR на 50 % — к 12 неделе;
- DAS28 — к 12 неделе;
- ремиссия на 12 и/или 24 неделе;
- индексы оценки качества жизни: улучшение функциональной активности по шкале HAQ, снижение утомляемости по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости (Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-Fatigue), показатели физического и психического здоровья по неспецифическому опроснику для оценки качества жизни пациента SF-36.

Внесуставные проявления РА (например: узелки, васкулит) важно оценивать при системном варианте РА. Иные методы, такие как артроскопия, скинтиграфия, ультразвуковое исследование или биохимические анализы (например, крови, мочи,

синовиальной жидкости) могут оказаться полезными для подтверждения эффективности терапии, но только в том случае, если определены и описаны их надежность и значимость. Биомаркеры не являются обязательными, но могут оказаться полезными при подтверждении механизмов реализации клинического эффекта в особых популяциях больных [11].

Базисные препараты для терапии РА изучаются в клинических исследованиях с различным дизайном.

СТРАТЕГИЯ И ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фармакокинетика. Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов должны изучаться на основе существующих рекомендаций для соответствующей области исследований [27].

Исследования эффективной дозы. Исследования эффективной дозы должны проводиться в соответствии с действующими рекомендациями. В отношении II фазы исследований препаратов у больных РА следует отметить отсутствие данных об эффективности для длительных сроков применения препарата. Для этого этапа исследований подходит критерий ACR20, определяющийся по уменьшению выраженности объективных и субъективных признаков заболевания на 20 %. В некоторых случаях ACR20 может оказаться недостаточным для поиска различий в эффективности между дозами препарата, особенно при раннем РА и при оценке синтетических БПВП. Более подходящей альтернативой в этих условиях может быть число припухших суставов (ЧПС).

В целом продолжительность исследования зависит от механизма действия препарата. Для поиска эффективных доз обычно достаточно трехмесячной продолжительности терапии [28].

Взаимодействия. Исследования взаимодействий должны проводиться в соответствии с действующими рекомендациями. Должны быть оценены эффективность и безопасность препаратов, для которых велика вероятность совместного применения с изучаемым лекарственным средством в клинической практике. В связи с высокой частотой применения пациентами БПВП, отличающимися от изучаемого лекарственного средства, или иной терапии, используемой по причине наличия сопутствующих заболеваний, необходимо предусмотреть проведение исследований лекарственного взаимодействия. Выбор лекарственных веществ для подобных исследований должен быть обоснован их известными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Рекомендации по проведению подобных исследований должны быть учтены.

Если необходимо прекращение предшествующей терапии БПВП/ГИБП, то период между отменой терапии и началом лечения изучаемым препаратом должен быть достаточным, чтобы избежать возможных фармакологических взаимодействий [29].

Исследования, подтверждающие эффект. Наблюдаемый эффект лечения зависит от использованных диагностических критериев при оценке пациента при включении в исследование и характеристик заболевания, таких как стадия, продолжительность или активность РА, которые должны

быть соответствующим образом обозначены в критериях отбора пациентов. С учетом общепринятых предикторов прогрессии заболевания информация о больных должна быть тщательно документирована, механизм действия и прогнозируемые показания также должны быть учтены. Таким образом, при наборе больных должны быть учтены симптомы и признаки активности РА, наличие внесуставных проявлений и сопутствующих заболеваний. Степень активности заболевания и выраженности симптомов в начале исследования должна быть достаточная для того, чтобы определить значимые изменения [30].

Доза и продолжительность предшествующей и настоящей терапии БПВП и ГИБП должны быть надлежащим способом документированы. Иные разновидности терапии, которые могут повлиять на развитие эффекта в данном случае, крайне важны. Тщательное документирование сопутствующей терапии должно проводиться вне зависимости от фармакотерапевтической группы лекарственных средств. Популяция набранных больных должна быть тщательно охарактеризована в связи с тем, что особенности больных могут существенно влиять как на эффективность, так и на безопасность терапии (например, общепризнаны особенности эффекта при раннем РА, при неэффективности предшествующей терапии БПВП, ГИБП, неэффективности комбинированной терапии, наличии сопутствующих заболеваний). Причины прекращения предшествующей терапии БПВП/ГИБП или причины признания ее неэффективной должны быть представлены. Целевая популяция должна соответствовать разрабатываемым показаниям для применения препарата, включая демографические особенности (возраст, пол).

Особенности набранной популяции могут быть охарактеризованы после завершения исследования с применением биомаркеров, генетических маркеров, которые могут существенно влиять на исходы заболевания, агрессивность течения РА и ассоциироваться с различной эффективностью терапии [31]. Эти маркеры могут быть важны для выделения ответчиков и индивидуального подбора терапии.

Дизайн исследования. Дизайн, оценка исходов и продолжительность исследования должны быть соответствующим образом оценены с учетом механизма действия лекарственного препарата, величиной и временем развития ожидаемого эффекта [32]. Клинические исследования эффективности и безопасности при РА должны быть рандомизированными, слепыми, предпочтение должно отдаваться дизайну в параллельных группах. Возможны варианты дизайна в параллельных группах или с расширенным дизайном. Каждый из этих дизайнов позволяет продолжать рандомизированно начатую терапию достаточный период времени для установления влияния на конечные точки. Для любого варианта должно учитываться, что применение терапии на ранних стадиях является предпочтительным. Кроме того, должна быть проведена оценка времени начала ответа на терапию по избранным критериям (ответ на

терапию или достижение низкой активности). Если исследования (например, с расширенным дизайном) требуют участия больных с неизменной тяжестью РА при приеме определенных БПВП (например, метотрексата), этот препарат должен применяться как минимум период времени, достаточный для развития полного клинического эффекта (для метотрексата это 6 месяцев). При этом стабильная доза должна использоваться от 6 недель до 3 месяцев до начала терапии изучаемым лекарственным средством.

Анализ подгрупп, в случае его проведения, должен быть заранее запланирован и оговорены условия его проведения (например, анализ зависимости эффекта от длительности применения препарата, степени деструктивных изменений суставов, сопутствующей терапии, устойчивости к предыдущей терапии).

Терапия пациентов, резистентных к метотрексату или с непереносимостью метотрексата. В этом отношении под резистентностью подразумевается неадекватный клинический ответ на предшествующую терапию метотрексатом. Резистентным к метотрексату считается пациент с сохраняющейся активностью РА несмотря на применение стабильной дозы не менее 15 мг в неделю (и более 25 мг в неделю) на протяжении как минимум 4 недель до скрининга, с 4 и более припухшими и 4 и более болезненными суставами и концентрацией С-реактивного белка более 1,5 мг/л. В клинических исследованиях у метотрексат-резистентных больных рекомендуется исключить больных с непереносимостью метотрексата. Аналогичного подхода следует придерживаться при изучении иных БПВП. В случае проведения подтверждающих² клинических исследований необходимо предусмотреть рандомизацию больных в три группы: изучаемый препарат, препарат сравнения, плацебо. В случае комбинации с метотрексатом он должен быть введен в схему терапии для каждой из трех групп. Основной целью изучения должно быть подтверждение не меньшей эффективности (non-inferiority) препарата по отношению к активному контролю с оценкой преимуществ по сравнению со стандартным лечением. В случае, если есть дополнительные данные из других исследований, подтверждающие большую безопасность препарата по сравнению с метотрексатом, это также следует оценивать в поддержку обоснованности использования принципа поиска не меньшей эффективности препарата (non-inferiority). Низкая активность РА может быть рекомендована в качестве основной конечной точки [33].

С целью учета особенностей хронического характера заболевания необходимо определять эффективность лечения с применением лекарственного средства и эффективность после его отмены. Особенно это актуально для изучения терапии при короткой продолжительности РА (до 6 месяцев) [34].

Препараты сравнения, сопутствующая терапия. Наиболее предпочтительным является сравнение с активным препаратом, учитывающее количество зарегистрированных для лечения РА лекарственных

² Подтверждающие исследования (Confirmatory Trials) представляют собой рандомизированные контролируемые исследования, в которых делается попытка доказать наличие у препарата обнаруженных в ранее проведенных исследованиях терапевтических эффектов.

средств. Выбор наиболее оптимального препарата сравнения зависит от предполагаемых свойств изучаемого препарата и от целевой популяции больных РА [35]. Поскольку существует несколько различных классов новых агентов с различными механизмами действия, выбор препарата сравнения должен быть обоснован. Демонстрация превосходства препарата над соответствующим препаратом сравнения по крайней мере в одном исследовании является более убедительной, чем демонстрация эквивалентности или не меньшей эффективности. Комбинированная терапия широко применяется у пациентов, не ответивших на монотерапию, при этом должно быть представлено обоснование применения комбинации и доз препаратов. Ожидания дополнительной или синергической активности комбинации должны быть подкреплены конкретными данными по изучению механизмов действия препаратов. Применение плацебо на непродолжительном сроке повышает надежность исследования. Однако использование плацебо должно быть ограничено только теми случаями, когда это сравнение является строго необходимым для значимого результата. В группе плацебо должна быть предусмотрена возможность перехода на активный препарат у неответчиков (терапия спасения). У больных, отвечающих на терапию, терапия плацебо может продолжаться.

Терапия спасения должна быть стандартизована, четко мониторироваться и фиксироваться у каждого пациента. Сроки оценки эффективности должны быть взаимосвязаны с возможностью применения терапии спасения для исключения возможности учета эффекта этой терапии [36].

Продолжительность клинических исследований. Требуемая длительность клинических исследований во многом зависит от выбранной цели, чувствительности применяемых методов оценки, фармакологических характеристик веществ и ожидаемой эффективности, а также от характеристик планируемой популяции больных РА. В целом выбор зависит от механизма действия препарата и должен быть обоснован. Должно быть достаточно времени, чтобы провести сопоставление эффекта и констатации исходов [37].

КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Специфические нежелательные явления, нуждающиеся в мониторинге. До момента регистрации препарата должно быть получено достаточно данных по его безопасности. Достаточная надежность и широкий охват данных по безопасности особенно важен для случаев ранней стадии РА. Анализ данных о безопасности необходимо, в частности, сосредоточить на конкретных нежелательных явлениях (НЯ), связанных с механизмом действия или рисках, известных для конкретных классов лекарственных средств. Некоторые из специфических нежелательных явлений могут возникнуть уже после прекращения применения препарата, и они должны быть оценены и задокументированы в течение соответствующего периода после исследования. Наиболее часто наблюдаемыми НЯ у пациентов с РА являются

заболевания сердечно-сосудистой системы, и они должны мониторироваться надлежащим образом.

Также в клинических исследованиях необходимо продемонстрировать отсутствие у препарата свойств, способствующих усилению деструктивных изменений в суставах. Эти важные аспекты должны быть учтены в исследованиях, так как РА характеризуется длительным сохранением активности и требует пожизненного лечения, что делает раннее выявление НЯ очень важным. Раннее выявление побочного действия лекарственных средств, заметно влияющих на важные физиологические функции органов, является серьезной проблемой для любого вновь появившегося препарата нового класса и требует решения в рамках клинических исследований. Поэтому необходимо предусмотреть общие принципы эффективного решения этой проблемы в клинической программе разработки препарата для лечения РА [38].

Кроме того, клинические исследования должны оценить влияние препарата на иммунную систему, например, уровень сывороточных иммуноглобулинов и число лимфоцитов, чтобы лучше охарактеризовать его безопасность в долгосрочной перспективе. Для оценки клинической безопасности и определения характерных НЯ требуется период не менее 12 месяцев. Учитывая хроническое течение болезни и необходимость длительного лечения, желательна оценка безопасности препарата на протяжении и более длительных периодов. В случае изучения генно-инженерного биологического препарата принципиальным становится оценка его иммуногенности при длительных сроках применения [39].

Объем данных, необходимый для изучения безопасности препарата. База данных по безопасности препарата, которая будет представлена для оценки нового продукта, должна быть достаточно большой, учитывая механизм действия препарата, особенности контроля безопасности и наличие сопутствующих заболеваний [40].

Если РА является дополнительным показанием для уже зарегистрированного продукта, данные по безопасности, полученные для других групп пациентов, могут быть достаточными при условии, что режим дозирования и способ применения препарата являются такими же. С учетом особенностей больных РА должны быть представлены достаточные данные, связанные с оценкой безопасности у пожилых пациентов в возрастных группах 65–74 года, 75–84 года, 85 лет и старше. Для лекарственных средств, имеющих существенные риски развития серьезных нежелательных явлений, должны быть получены данные для длительных сроков применения. Для дальнейшего изучения незарегистрированных НЯ, связанных с измененными условиями применения препарата, акцент должен быть сделан на постмаркетинговое наблюдение [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ регистрационной программы исследования препаратов базисной противовоспалительной (БПВП) терапии ревматоидного артрита включает

в себя изучение фармакологических свойств препарата, показаний к применению и описание целевой популяции пациентов. При определении показаний для применения препарата необходимо, чтобы была предоставлена информация по препарату с описанием его влияния на симптомы РА и функциональную активность пациента, и это должно быть подтверждено результатами клинических исследований. В информации о фармакологических свойствах препарата должен быть представлен перечень клинических показателей, которые будут контролироваться в исследовании для подтверждения эффективности терапии. В зависимости от фармакологических особенностей препарата может быть выбран основной критерий эффективности с использованием интегральных показателей. Ожидаемые результаты терапии должны быть согласованы с заявленным показанием. В исследованиях, подтверждающих эффективность препарата, должен максимально полно оцениваться его терапевтический потенциал. До момента регистрации препарата должно быть получено достаточно данных по его безопасности при применении у пациентов. Так как РА является хроническим заболеванием, то большинство препаратов применяется для длительной терапии или повторного применения, и это необходимо учитывать. Планируемая регистрационная программа должна содержать результаты клинических исследований с оценкой эффективности и безопасности, а также соответствовать жестким требованиям надлежущей клинической практики (ГСП) для обеспечения безопасности при долгосрочной терапии. Подробная информация о продукте должна быть составлена с учетом возможных рисков и соотношением их с длительностью и режимами применения препарата.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, ред. *Ревматология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA. *Rheumatology. National guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)]
2. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34–45. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.044354>
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>
4. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2072–81. <https://doi.org/10.1002/art.20351>
5. Насонов ЕЛ, ред. *Ревматология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Nasonov EL, ed. *Rheumatology. Clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Russ.)]
6. Горячев ДВ, Тельных МЮ, Бунятян НД. Регуляторные подходы к оценке биоаналогов для лечения ревматических заболеваний. *Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(3):155–63. [Goryachev DV, Telykh MYu, Bunyatyan ND. Regulatory approaches to evaluation of biosimilars for treatment of rheumatic diseases. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(3):155–63 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2017-7-3-155-163>
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
8. van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes RE, van der Heijde D, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2262–71. <https://doi.org/10.1002/art.24661>
9. Aletaha D, Funovits J, Ward MM, Smolen JS, Kvien TK. Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):313–20. <https://doi.org/10.1002/art.24282>
10. de Wit MP, Smolen JS, Gossec L, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:891–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.146662>
11. Boers M. International consensus on which measures to use in rheumatoid arthritis clinical trials. *Neth J Med* 1993;43(1–2):55–8. PMID: 7694164
12. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol*. 1999;26(3):705–11. PMID: 10090187
13. Fautrel B, Guillemin F, Meyer O, de Bandt M, Berthelot JM, Flipo RM, et al. Choice of second-line disease-modifying antirheumatic drugs after failure of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a decision tree for clinical practice based on rheumatologists' preferences. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):425–34. <https://doi.org/10.1002/art.24588>
14. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Martin Mola E, Pedersen R, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1113–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094375>
15. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1360–4. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.091454>
16. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(Suppl. 3):iii56–iii60. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.078360>
17. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der

- Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):913–20. PMID: 11953967
18. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5 Suppl. 39):S100–8. PMID: 16273793
19. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573–86. <https://doi.org/10.1002/art.30129>
20. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2625–36. <https://doi.org/10.1002/art.21235>
21. Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, Aletaha D, Smolen JS, Hagen KB. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):967–71. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077503>
22. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244–57. PMID: 12595618
23. Smolen JS, Aletaha D. Activity assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):306–13. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282fbd382>
24. Soubrier M, Dougados M. Selecting criteria for monitoring patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2005;72(2):129–34. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.05.007>
25. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2784–92. <https://doi.org/10.1002/art.22052>
26. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Lassere E, Boonen A, Edmonds J, et al. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage over 1 year in rheumatoid arthritis: preliminary results of a validation study with clinical experts. *J Rheumatol.* 2001;28(4):904–10. PMID: 11327274
27. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):342–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel237>
28. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester GR, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2241–7. <https://doi.org/10.1002/art.23681>
29. Gulfe A, Aletaha D, Saxne T, Geborek P. Disease activity level, remission and response in established rheumatoid arthritis: performance of various criteria sets in an observational cohort, treated with anti-TNF agents. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:41. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-41>
30. Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, Stamm TA, Sharp JT. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1058–64. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114652>
31. Schoels M, Kapral T, Stamm T, Smolen JS, Aletaha D. Step-up combination versus switching of non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a retrospective observational study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1059–65. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.061820>
32. Boers M. Combination treatment in autoimmune diseases. Methodology of combination trials. *Springer Semin Immunopathol.* 2001;23(1–2):27–33. PMID: 11455857
33. Kapral T, Demoschnig F, Machold KP, Stamm T, Schoels M, Smolen JS, et al. Remission by composite scores in rheumatoid arthritis: are ankles and feet important? *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):R72. <https://doi.org/10.1186/ar2270>
34. Boers M, Anderson JJ, Felson DT. Deriving an operational definition of low disease activity state in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(5):1112–4. PMID: 12734919
35. Suresh E, Lambert CM. Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1252–6. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.032219>
36. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyi J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762–84. <https://doi.org/10.1002/art.23721>
37. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P, Favret G, Damato R, Di Poi E. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(8):892–8. PMID: 12154206
38. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
39. Garnero P, Landewe R, Boers M, Verhoeven A, van der Linden S, Christgau S, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2847–56. <https://doi.org/10.1002/art.10616>
40. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):36–41. <https://doi.org/10.1002/art.20716>
41. Wolfe F, Rasker JJ, Boers M, Wells GA, Michaud K. Minimal disease activity, remission, and the long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):935–42. <https://doi.org/10.1002/art.22895>

ОБ АВТОРАХ

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Тельных Марина Юрьевна, канд. мед. наук, эксперт 1-й категории управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9879-4723>

Статья поступила 14.06.2018
После доработки 03.10.2018
Принята к печати 19.11.2018

AUTHORS

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Marina Yu. Telnikh, Cand. Sci. (Med.), 1st Professional Category Expert of Division No. 2 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9879-4723>

Article was received 14 June 2018
Revised 3 October 2018
Accepted for publication 19 November 2018