УДК 615.03
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-6-15

CC BY 4.0

Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID-19

Д. П. Ромодановский[1,*], А. Л. Хохлов[2], Д. В. Горячев[1]

[1] 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

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Революционная, д. 5, Ярославль, 150000, Российская Федерация

Резюме. Пандемия коронавируса (COVID-19), начавшаяся в 2020 году, затронула все сферы человеческой жизни. Не стали исключением и процессы, связанные с проведением клинических исследований лекарственных средств. Подтверждением этому являются рекомендации органов здравоохранения по всему миру, направленные на минимизацию рисков распространения вируса и соблюдение безопасности участников исследований. Одним из видов клинических исследований являются исследования биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов. Цель работы — анализ зарубежных подходов к планированию и выполнению исследований биоэквивалентности препаратов в условиях пандемии COVID-19 и разработка рекомендаций к планированию и оценке результатов исследований, проводимых в рамках Евразийского экономического союза. Рассмотрены основные положения актуальных руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) по планированию, проведению и оценке клинических исследований и, в частности, исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. Показано, что рекомендации Минздрава России, опубликованные в открытом письме всем субъектам обращения лекарственных средств и касающиеся вопросов проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса, нуждаются в дополнительной детализации. На основании проведенного анализа сформулированы рекомендации, направленные на обеспечение защиты участников клинических исследований, а также на сохранение приемлемого уровня качества и достоверности результатов исследований.
Ключевые слова: биоэквивалентность; исследования биоэквивалентности; воспроизведенные лекарственные препараты; пандемия; коронавирус; COVID-19

Для цитирования: Ромодановский ДП, Хохлов АЛ, Горячев ДВ. Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID-19. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(1):6–15. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-6-15
* **Контактное лицо:** Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Planning Bioequivalence Studies in the Context of the COVID-19 Pandemic

D. P. Romodanovsky[1,*], A. L. Khokhlov[2], D. V. Goryachev[1]

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

[2] Yaroslavl State Medical University,
5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russian Federation

Abstract. The coronavirus (COVID-19) pandemic, which began in 2020, has affected all spheres of life, including clinical trial processes. Health authorities around the world issued recommendations aimed at minimising the risks of virus spreading and ensuring the safety of study participants. One of the types of clinical trials is bioequivalence studies of generic medicines. The aim of the study was to analyse current foreign approaches to planning and conduct of bioequivalence studies of medicines in the context of the COVID-19 pandemic, and to develop recommendations for planning of studies conducted in the Eurasian Economic Union and evaluation of their results. The paper discusses the main provisions of the current guidelines of the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA) on the planning, conduct and evaluation of clinical trials and, in particular, bioequivalence studies of generic medicines. The paper substantiates the necessity of detailing the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, published in an open letter to all market stakeholders and regulating the conduct of clinical trials of medicines in the context of the coronavirus pandemic. The results of the analysis helped to develop recommendations aimed at ensuring the protection of clinical trial participants, as well as maintaining an acceptable level of quality and reliability of study results.
Key words: bioequivalence; bioequivalence studies; generic medicines; pandemic; coronavirus; COVID-19

For citation: Romodanovsky DP, Khokhlov AL, Goryachev DV. Planning bioequivalence studies in the context of the COVID-19 pandemic. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2021;11(1):6–15. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-6-15
* **Corresponding author:** Dmitry P. Romodanovsky; Romodanovsky@expmed.ru

В настоящее время наблюдается вспышка респираторного заболевания, вызванного новым коронавирусом. Вирус был назван SARS-CoV-2, а вызываемое им заболевание — COVID-19 [1–3]. По состоянию на 27 января 2021 года зарегистрировано более 100 млн случаев заражения коронавирусом по всему миру[1].

В период пандемии COVID-19 во многих странах, включая Российскую Федерацию, начали применять меры, направленные на борьбу с распространением заболевания, в том числе связанные с ограничением свободы передвижения человека. Граждан обязали не покидать своего места жительства за исключением установленных случаев, временно приостановили деятельность множества организаций и реализовали ряд иных ограничивающих мероприятий [4].

Ведущие регуляторные органы (European Medicines Agency, EMA, и Food and Drug Administration, FDA) признают, что чрезвычайная ситуация, связанная с COVID-19, может повлиять на проведение клинических исследований лекарственных препаратов. Были подготовлены соответствующие руководства и разъяснения для заявителей и исследователей о необходимости соблюдения мер безопасности для участников исследований и внесения изменений в протоколы проводимых в данное время исследований[2].

Министерством здравоохранения Российской Федерации было опубликовано открытое письмо, адресованное субъектам обращения лекарственных средств, по вопросам проведения клинических исследований в условиях пандемии коронавируса[3]. Данный документ содержит положения, аналогичные представленным в зарубежных документах, вместе с тем в письме не предлагаются конкретные решения различных вопросов планирования и проведения исследований.

Проблемы, возникающие в условиях COVID-19 и связанные с планированием и проведением клинических исследований лекарственных средств, диктуют требования к разработке более подробных рекомендаций и руководств. В том числе это касается и исследований биоэквивалентности (БЭ), направленных на сравнение воспроизведенного и референтного препаратов.

Цель работы — анализ зарубежных подходов к планированию и выполнению исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID-19 и разработка рекомендации к планированию и оценке результатов исследований, проводимых на территории Евразийского экономического союза.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1) провести поиск отечественных и зарубежных рекомендаций по вопросам планирования и проведения исследований БЭ в условиях пандемии COVID-19;

2) выполнить анализ отечественных рекомендаций и рекомендаций ведущих зарубежных регуляторных органов EMA и FDA;

3) на основании анализа предложить рекомендации к планированию и оценке результатов исследований БЭ в условиях пандемии COVID-19.

В работе использовали информационно-аналитический метод исследования. Материалами для исследования служили официальные документы, определяющие требования к планированию, проведению и оценке результатов клинических исследований лекарственных средств:

- Письмо Министерства здравоохранения России от 27 марта 2020 г. № 20-1/И/2-3651 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19»;
- Правила проведения исследований БЭ лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС), утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85;
- документы EMA и FDA, устанавливающие порядок планирования и проведения клинических исследований в условиях пандемии коронавируса[4].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЛАНИРОВАНИЮ И ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В 2020 г. EMA опубликовало несколько документов, регламентирующих планирование и проведение клинических исследований в условиях пандемии. Руководство по проведению клинических

[1] COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6

[2] European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. Version 3. 2020.
European Medicines Agency. Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials. EMA/158330/2020 Rev. 1.
Guidance for industry, investigators, and institutional review boards: Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. FDA-2020-D-1106-0002. 2021.

[3] Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 марта 2020 г. № 20-1/И/2-3651 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19».

[4] European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic. Version 3. 2020.
European Medicines Agency. Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials. EMA/158330/2020 Rev. 1.
Guidance for industry, investigators, and institutional review boards: Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. FDA-2020-D-1106-0002. 2021.
Guidance for industry: Protecting participants in bioequivalence studies for abbreviated new drug applications during the COVID-19 public health emergency. FDA-2020-D-1136. 2021.

испытаний во время пандемии COVID-19[5] содержит инструкции о том, как следует управлять ходом клинических исследований, набором и оценкой участников исследований во время пандемии COVID-19. Приведены конкретные примеры возможных отклонений от протокола исследований и потенциальных ситуаций, которые могут привести к необходимости изменений протокола исследования. Предложены возможные решения таких проблем, как необходимость изолирования участников исследований, необходимость ограничения доступа участников к клиническим центрам и необходимость перераспределения медицинских работников в исследовательском центре.

В документе «Вопросы, которые следует учитывать в связи с последствиями коронавирусной инфекции (COVID-19) для методологических аспектов текущих клинических испытаний»[6] перечислены действия, которые спонсоры клинических исследований должны предпринять, чтобы сохранить целостность своих исследований и возможность адекватной интерпретации их результатов, при этом обеспечивая безопасность участников исследований.

Данные руководства предполагают определенную гибкость для субъектов обращения лекарственных средств, т.е. допускают возможность отступления от утвержденных протоколов исследований для заявителей, а для регуляторных органов — при оценке результатов клинических исследований принимать во внимание влияние пандемии, ограничивающее возможности исследователей.

В США в 2020 году было выпущено руководство «Проведение клинических исследований лекарственных препаратов во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, связанной с COVID-19»[7], которое содержит общие рекомендации спонсорам и исследователям по обеспечению безопасности участников исследований, соблюдению принципов Надлежащей клинической практики (Good clinical practice, GCP) и сведению к минимуму рисков для целостности исследования на время чрезвычайной ситуации, связанной с пандемией COVID-19. Предложены конкретные рекомендации для случаев введения карантина, закрытия клинических центров, ограничения передвижений, перебоев в цепочке поставок исследуемого продукта или распространения COVID-19 среди персонала центра или участников исследования. Предложены варианты внесения определенных изменений в протоколы исследований, в том числе в отношении введения или назначения исследуемых препаратов, порядка визитов пациентов, выполнения лабораторных/диагностических исследований. В приложении к руководству даны дополнительные разъяснения и ответы на вопросы о проведении клинических исследований, которые FDA получало от спонсоров и исследователей во время пандемии COVID-19.

Общие положения по вопросам планирования и проведения клинических исследований в России, включая основанные на рекомендациях указанных руководств, нашли отражение в письме Министерства здравоохранения Российской Федерации[8]. Данные положения сводятся к следующим рекомендациям:

- рассмотреть возможность использования альтернативных методов мониторинга состояния пациентов клинического исследования (например, телефонный контакт, виртуальное посещение, выбор альтернативного места для проведения мониторинга, включая местные лаборатории или центры визуализации) при условии, что это не увеличит риски для субъектов исследования и не приведет к ущемлению их прав и законных интересов;
- расширить возможности взаимодействия с пациентами на дому (например, организовать доставку препаратов участнику исследования на дом сотрудниками медицинских центров, организовать сбор биологических образцов по месту жительства) при условии, что организатор исследования способен обеспечить должный уровень качества этого процесса (т.е. соблюдение стандартов учета препарата, обеспечение надлежащего качества образцов и т. п.);
- принять меры по минимизации воздействия на целостность клинического исследования, по предотвращению отклонений от протокола, за исключением случаев, когда они направлены на устранение непосредственной угрозы субъектам исследования или когда изменения касаются только административных и материально-технических аспектов исследования, а также уделять особое внимание документированию каждого факта и причин такого отклонения;
- принять меры, направленные на обеспечение максимально возможной защиты вовлеченного в клиническое исследование персонала.

Однако данные положения не предусматривают конкретных вариантов решения проблем, возникающих при планировании или проведении исследований. Поэтому всем заинтересованным лицам можно рекомендовать обращаться к актуальным версиям зарубежных рекомендаций, после чего

[5] European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. Version 3. 2020.
[6] European Medicines Agency. Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials. EMA/158330/2020 Rev. 1.
[7] Guidance for industry, investigators, and institutional review boards: Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. FDA-2020-D-1106-0002. 2021.
[8] Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 марта 2020 г. № 20-1/И/2-3651 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19».

согласовывать предлагаемые изменения в протоколы исследований с Министерством здравоохранения Российской Федерации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЛАНИРОВАНИЮ И ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Чтобы получить разрешение на регистрацию лекарственного препарата, заявитель, как правило, должен продемонстрировать, среди прочего, что предлагаемый им лекарственный препарат биоэквивалентен референтному лекарственному препарату [5]. Правилами регистрации лекарственных средств в ЕАЭС предусмотрено, что воспроизведенный лекарственный препарат является биоэквивалентным референтному, если скорость и степень абсорбции лекарственного средства не демонстрируют значительных отличий от скорости и степени абсорбции референтного лекарственного средства при введении в той же молярной дозе терапевтического ингредиента в аналогичных экспериментальных условиях либо в одной дозе, либо в нескольких дозах[9] [5, 6].

Для большинства препаратов основное внимание в исследованиях БЭ уделяется высвобождению лекарственного вещества из лекарственного препарата в системный кровоток. Во время таких исследований БЭ заявитель должен сравнить профиль системной экспозиции предлагаемого исследуемого лекарственного препарата с профилем референтного препарата [7].

Согласно законодательству США, заявитель должен использовать «наиболее точный, чувствительный и воспроизводимый подход, доступный среди тех, которые изложены» в 21 CFR 320.24[10] (b), чтобы продемонстрировать БЭ. Как указано в 21 CFR 320.24, для установления БЭ могут быть использованы *in vivo* и/или *in vitro* методы. Эти методы включают сравнительные фармакокинетические (ФК) тесты; сравнительные тесты *in vitro*, позволяющие прогнозировать биодоступность препарата у человека *in vivo* (корреляция *in vitro — in vivo*); фармакодинамические исследования; клинические исследования с конечными точками эффективности и безопасности [5, 8, 9].

Анализ регуляторных документов показал, что в отношении исследований БЭ специфические дополнительные требования впервые были введены в США. В январе 2021 г. FDA издало дополнительное руководство[11] для заявителей при регистрации воспроизведенных препаратов, в котором представлены рекомендации по защите участников исследований БЭ при подаче сокращенных заявок на новые лекарственные препараты во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, связанной с COVID-19.

Данное руководство предполагается к использованию только на время чрезвычайной ситуации, связанной с COVID-19. Указано, что данный документ носит рекомендательный характер и не обязывает заявителей, разработчиков лекарственных препаратов и исследователей к его соблюдению.

Общие положения. Ситуация, связанная с COVID-19, может повлиять на проведение исследований БЭ вплоть до необходимости временного прекращения исследования. Следовательно, некоторые исследования могут быть приостановлены на различных этапах — от разработки протокола до набора и скрининга добровольцев, а также во время исследования, между периодами исследования или на этапе анализа образцов крови.

Заявителям, спонсорам, исследователям и другим участникам исследований в ситуации пандемии пришлось искать краткосрочные альтернативные меры для решения возникающих проблем.

Как правило, при проведении исследований БЭ, как и прочих клинических исследований, рекомендуется применять осторожный и методичный подход для защиты здоровья и безопасности всех участников исследования. Рекомендуется учитывать потенциальное влияние участия в исследовании на здоровье добровольцев (например, диагнозы участников исследований БЭ, сопутствующие заболевания и т.д.).

Кроме того, рекомендуется обеспечить безопасность персонала исследовательских центров (клинического и аналитического) и позаботиться о том, чтобы обеспечить целостность исследования и научную достоверность данных, полученных в результате вынужденных изменений при выполнении исследований или вынужденных поправок, вносимых в протокол и дизайн исследования. Рекомендуется, чтобы исследовательские центры разрабатывали индивидуальные планы возобновления или начала исследований исходя из текущей ситуации в отношении пандемии COVID-19.

Заявители при подаче документов должны предоставлять актуальную и адекватную информацию, касающуюся любого нарушения исследования БЭ или отклонения от протокола исследования, связанного с COVID-19, даже если такие отклонения были сделаны в связи с ранее выпущенными рекомендациями.

Начало или возобновление исследований БЭ. Исследовательские клинические и лабораторные центры должны соблюдать все ограничения,

[9] Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
[10] Code of Federal Regulations. Title 21 — Food and Drugs. § 320.24. Types of evidence to measure bioavailability or establish bioequivalence.
[11] Guidance for industry, investigators, and institutional review boards: Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. FDA-2020-D-1106-0002. 2021.

налагаемые федеральными или местными органами власти в отношении требований по контролю над распространением вируса, включая закрытие центров до получения соответствующих разрешений на возобновление деятельности и продолжения исследований.

При возобновлении или начале новых исследований БЭ исследовательские центры должны учитывать требования к безопасности участников исследований и персонала центров.

Защита участников исследований. В исследованиях БЭ, проводимых с целью регистрации воспроизведенных препаратов, как правило, участвуют здоровые добровольцы [10]. В период пандемии COVID-19 FDA предлагает дополнительные рекомендации по процедурам, направленным на обеспечение безопасности здоровых добровольцев, включенных или планируемых к включению в исследования, а также безопасности пациентов, участвующих в исследованиях препаратов, изучение БЭ которых не разрешено у здоровых добровольцев. Возобновление и начало исследований БЭ должны соответствовать применимым (национальным или региональным) руководствам и требованиям по контролю за распространением коронавируса.

Определенные группы населения могут быть более восприимчивы к неблагоприятным клиническим исходам COVID-19 из-за возраста или других сопутствующих заболеваний (например, пациенты с хроническими заболеваниями, лица старше 65 лет). Поэтому может потребоваться изменение критериев включения/невключения в исследование.

Критерии включения. Тщательный выбор популяции участников может помочь минимизировать риск передачи SARS CoV-2 среди участников. В качестве общей стратегии набора добровольцев следует учитывать местную распространенность COVID-19, а также доступность диагностического тестирования. Всем участникам исследования необходимо выполнить тест на коронавирус, что должно быть отражено в протоколе исследования.

Критерии невключения должны учитывать сопутствующие заболевания, включая наличие в анамнезе серьезных сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, а также анамнез или риск других заболеваний (например, диабет, ожирение, хроническое заболевание почек). Если исследование БЭ планируется с участием пациентов, то могут потребоваться дополнительные специфические критерии невключения или исключения субъектов исследований с учетом соблюдения безопасности конкретной популяции участников.

В отсутствие «препарат-специфических руководств» для конкретных наименований лекарственных средств, описывающих специфические проблемы, связанные с безопасностью участников, FDA рекомендует реализовывать программы, направленные на повышение безопасности для всех участников исследования, если это необходимо и если не требуются дополнительные мероприятия, направленные на устранение потенциальных уязвимостей в конкретной популяции, участвующей в исследовании БЭ. В случае необходимости рекомендуется связываться с представителями регуляторных органов, чтобы обсудить потенциальные проблемы безопасности для предполагаемых участников исследования.

Визиты в клинический центр. До начала или возобновления исследований БЭ исследовательские центры должны адаптировать процедуры скрининга, допуска участников исследований в центр и обеспечить сведение к минимуму возможного распространения коронавируса.

Скрининг. Стандартные операционные процедуры (СОП) исследовательского центра должны включать рассмотрение методов сокращения времени, затрачиваемого участником исследования на нахождение в исследовательском центре, и любых взаимодействий с другими участниками и персоналом центра. Допускается использование «электронного информированного согласия» — электронных систем и процессов, которые могут использовать несколько видов информации и электронных носителей, включая текст, графику, аудио, видео, подкасты, пассивные и интерактивные веб-сайты, устройства биологического распознавания и устройства чтения карт, чтобы передать информацию, относящуюся к исследованию, а также получить и задокументировать информированное согласие. Если получение «электронного информированного согласия» невозможно, то могут быть использованы альтернативные методы получения информированного согласия, не предусматривающие личный контакт. Важно убедиться, что эти методы позволяют обеспечить адекватный обмен информацией и документацией, а также позволяют подтвердить, что лицо, подписывающее форму согласия, является лицом, которое планирует зарегистрироваться в качестве участника исследования или является законным уполномоченным представителем участника. Крайне важны при этом аспекты соблюдения норм биомедицинской этики [11, 12].

Спонсоры должны обеспечить возможность консультации исследовательских центров, выполняющих исследования от их имени, с ведущими экспертами по инфекционным заболеваниям и организациями здравоохранения по поводу внедрения дополнительных процедур для минимизации риска передачи инфекции между участниками и персоналом. Такими процедурами могут быть скрининг симптомов перед посещением исследовательского центра и корректировка рабочего процесса с целью ограничения контактов между лицами, принимающими участие в исследованиях.

Меры по ограничению распространения COVID-19. Чтобы свести к минимуму риски воздействия на участников и персонал центров, рекомендуются два альтернативных подхода. В зависимости от ФК профиля изучаемого лекарственного средства следует рассмотреть возможность использования комбинации этих двух подходов.

Подход 1: участники и, возможно, персонал центра находятся в специализированных изолированных помещениях в течение всего времени исследования (с начала скрининга до завершения исследования) без амбулаторных посещений. Ожидается, что это ограничит заражение участников и персонала инфицированными лицами за пределами учреждения после того, как они будут включены в исследование и размещены в клиническом центре. На территории размещения участников исследования должны проводиться регулярные проверки температуры и скрининг симптомов COVID-19, участники и персонал должны носить средства индивидуальной защиты и применять приемлемые методы дезинфекции рук. Отбор проб крови должен проводиться по месту размещения (в палате) каждого добровольца. Однако при использовании данного подхода сохраняется возможность передачи инфекции внутри учреждения и требуется дополнительная предварительная изоляция и скрининг персонала в начале исследования и по его завершении.

Для обеспечения безопасности участников и персонала необходимо выполнять и другие рабочие процедуры, а также консультации со специалистами по инфекционному контролю.

Подход 2: участники не находятся в клиническом центре в течение всего времени исследования (проживают вне центра). В этом случае используются временные точки для отбора ФК проб, которые позволяют участнику посещать клинический центр каждый день, исключая ночные интервалы времени. Ожидается, что такой дизайн позволит свести к минимуму возможное заражение участника инфекцией от источников в пределах клинического центра, повышенные риски которого в противном случае могли бы быть обусловлены длительными периодами совместного нахождения участника в центре вместе с другими участниками исследования. Согласно такому подходу в клиническом центре должны быть предусмотрены регулярные проверки температуры и скрининг симптомов COVID-19 для каждого амбулаторного визита. Необходимо соблюдение временны́х интервалов для исключения пересечений посещений разных участников исследований. В помещении для сбора образцов крови единовременно может присутствовать только один участник исследований, после окончания посещения обязательно проведение дезинфекции помещений. Однако при данном подходе для участников сохраняется повышенный риск заражения вирусом из внешних источников.

Отбор проб крови. Один из способов снижения вероятности заражения участников/персонала вирусом — уменьшение количества посещений за счет использования альтернативных подходов к ФК моделированию для оптимизации временны́х точек отбора ФК проб. Используя доступную информацию о ФК профиле референтного препарата и методы моделирования ФК, возможно сократить количество точек отбора проб крови и таким образом минимизировать количество повторных амбулаторных посещений. Если это применимо, моделирование ФК параметров (например, таких как усеченная площадь под кривой «концентрация—время» (pAUC)) может быть использовано заявителем, а их приемлемость может быть рассмотрена регуляторным органом для установления БЭ между референтным и воспроизведенным препаратом при условии отсутствия ущерба для качества данных.

Раздельное дозирование и отбор проб. Другой метод уменьшения вероятности передачи вируса между участниками — это планирование посещений участников для приема препарата с учетом исключения пересечений участников между собой. Распределение интервалов между посещениями для первоначального приема препарата каждым участником гарантирует, что последующие посещения будут аналогичным образом разделены и смещены по времени. Посредством применения альтернативных ФК подходов можно увеличить интервалы амбулаторных посещений для отбора проб, что даст возможность более гибкого планирования и исключения пересечений. Однако это может увеличить продолжительность исследования и требует дополнительного статистического обоснования, которое должно быть четко описано в протоколе в плане статистического анализа, в том числе для учета влияния дополнительного группового эффекта и минимизации потенциальной систематической ошибки.

Отбор проб вне центра (по месту проживания). Для уменьшения контактов между участниками или между участниками и сотрудниками центра в качестве подходящего альтернативного метода можно рассмотреть проведение отборов ФК проб в домашних условиях. В этом случае необходима тщательная валидация аналитического метода оценки образцов, полученных в таких условиях, в соответствии с рекомендациями по валидации биоаналитических методов, включая подтверждение того, что данные являются точными, надежными и воспроизводимыми. Кроме того, необходимо провести корреляционное исследование, чтобы гарантировать, что результаты анализа образцов, собранных дома, аналогичны результатам, полученным при анализе цельной крови, отобранной в условиях исследовательского центра. Поскольку методики отбора проб на дому не являются стандартными, рекомендуется предварительная консультация с представителями регуляторных

органов перед использованием этих методов и составлением научного обоснования для их применения. В последнее десятилетие отбор микропроб заслужил внимание как подход, ориентированный на участников исследований [13]. Согласно предложениям FDA, имеющиеся в настоящее время наборы для отбора микропроб, первоначально разработанные для терапевтического мониторинга лекарственных средств, могут позволить отобрать образцы в домашних условиях, что значительно снижает риск заражения SARS-CoV-2. Однако есть некоторые потенциальные проблемы, связанные с этим подходом, которые следует учитывать, в том числе проверку личности участника, подтверждение времени отбора проб, а также разработку и валидацию биоаналитических методов. Также отбор проб на дому вносит дополнительные сложности как для заявителей (например, необходимость найма соответствующего квалифицированного персонала, транспортировки образцов в лабораторию и т.д.), так и для экспертов, которым придется оценивать подобные результаты (например, необходимость повышения квалификации для всесторонней оценки подобных данных), поэтому в условиях выполнения исследований в России целесообразность его применения в настоящее время сомнительна.

Последующее наблюдение. Для устранения необходимости в личном посещении центра в периоде последующего наблюдения или для сокращения количества времени, проводимого участником на территории центра, могут быть рассмотрены меры, направленные на внедрение альтернативных способов оценки состояния участников. Например, персонал центра может выполнять процедуры завершения лечения во время выписки, а последующий визит может проводиться виртуально (видео- или телефонный звонок), если у участника не возникли нежелательные явления, которые следует оценить при непосредственном медицинском осмотре.

Разработка и пересмотр стандартных операционных процедур. Перед первичным открытием, повторным открытием и/или возобновлением исследовательской деятельности все клинические центры должны разработать подробный план или процедуру (СОП) снижения рисков распространения и влияния вируса на ход и результаты исследования, а также защитить участников и исследовательский персонал при сохранении целостности исследования. Для этого могут потребоваться консультации со специалистами по инфекционному контролю в медицинских учреждениях.

Защита научной достоверности данных в исследованиях БЭ. Ниже представлены рекомендации FDA в помощь заявителям по защите прав и благополучия участников исследований, а также направленные на обеспечение качества исследования и сохранение целостности данных.

Поправки и разработка протокола исследования. Как правило, изменения в протокол исследования можно вносить только после их рассмотрения и утверждения независимым этическим комитетом и регуляторным органом. Спонсорам исследований, потенциальным заявителям и клиническим исследователям рекомендуется как можно раньше взаимодействовать с этическим комитетом и регуляторным органом в случае необходимости внесения срочных изменений в протокол исследования или в текст информированного согласия из-за пандемии COVID-19. Такие изменения протокола или дизайна исследования в период пандемии, которые необходимы для устранения непосредственных рисков участников исследования, могут быть внесены в протокол до рассмотрения и утверждения этическим комитетом и регуляторным органом. Однако обо всех изменениях в обязательном порядке необходимо уведомить этический комитет и регуляторный орган в максимально возможный короткий срок, с предоставлением всей необходимой информации и подробного обоснования всех изменений.

Протокол исследования должен предусматривать проведение различных мероприятий, направленных на ведение участника и оценку данных в случае его возможного заболевания (COVID-19 либо иное заболевание) во время проведения исследования (например, необходимо определить метод оценки недостающих данных, их исключение или их замену предыдущими значениями).

Изменения в протокол и план статистического анализа следует вносить до закрытия и разослепления данных. Например, протокол должен заранее предусматривать, как будут обрабатываться недостающие данные для статистического анализа, при этом должно быть прописано соответствующее обоснование выбранного метода. Подробная информация об отсутствующих данных (например, пропуск приема препаратов или отсутствующие значения измерений, например ФК параметров) должна собираться для каждого участника исследования. Эта информация должна полностью описывать причины и следствия отсутствия данных, в том числе и то, как это связано с COVID-19. Информация должна быть максимально полной и сопровождаться соответствующим обоснованием, что отсутствующие данные не могут привести к ошибочному заключению об эквивалентности препаратов. Необходимо предоставлять подробную информацию в отношении всех участников, которые прекратили участие в исследовании.

Отклонения от протокола клинических исследований. Пандемия COVID-19 привела к различным отклонениям и нарушениям в стандартных процедурах клинических исследований. Например, введенные государственными органами

ограничительные меры, направленные на контроль распространения вируса и поддержание безопасности и здоровья населения, могли быть реализованы до утверждения изменений протокола или наоборот, после утверждения протокола, что, соответственно, привело к неизбежным отклонениям от протокола. Соблюдение правил надлежащего документирования отклонений от протокола клинических исследований играет ключевую роль для последующей правильной и всесторонней оценки результатов исследований. Кроме того, важно поддерживать оперативную и открытую связь между спонсорами исследования, наблюдателями, исследователями и этическим комитетом.

Мониторинг исследований. Ограничения передвижений, введенные государственными органами и местными учреждениями, создают потенциальные проблемы для мониторинга центров и, соответственно, контроля обеспечения качества исследований. Дистанционный мониторинг может обеспечить бóльшую гибкость исследований БЭ, поэтому по возможности следует это предусмотреть в протоколе исследования и стандартных операционных процедурах организации, которая будет выполнять мониторинг.

Если исследования БЭ проводятся в одном исследовательском центре (в одном регионе), для контроля качества исследований могут быть использованы децентрализованные (местные) специалисты по мониторингу, что избавит от необходимости перемещения специалистов и, соответственно, необходимость поездок между регионами или странами будет сведена к минимуму.

Срок годности лекарственных препаратов. Как правило, при проведении исследования БЭ не рекомендуется использовать референтный или исследуемый препарат с истекающим в ближайшее время сроком годности, так как в этом случае препарат может не соответствовать спецификации. В случае если из-за пандемии необходима приостановка исследования, возможны ситуации, что серии исследуемого или референтного препарата могут быть просрочены. Заявителям рекомендовано проводить консультации с регуляторным органом для решения проблем, связанных с использованием лекарственных средств с истекшим сроком годности, посредством контролируемой переписки (например, какие альтернативы применению лекарственного препарата с истекшим сроком годности могут быть осуществимы).

Таким образом, резюмируя все вышеперечисленное, предлагаем дополнить имеющиеся в настоящее время в России рекомендации по вопросам планирования и проведения исследований биоэквивалентности следующими положениями:

1) в протоколе исследований и в соответствующих документах (СОП) исследовательских центров предусмотреть выполнение тестов на коронавирус перед началом исследований для добровольцев и персонала центра;

2) в случае исследований БЭ, выполняемых у пациентов, необходимо исключить включение в исследование пациентов из групп риска, например с хроническими сопутствующими заболеваниями, и пациентов старше 65 лет;

3) необходимо минимизировать контакты между участниками исследований и между персоналом исследовательского центра, например максимально сократить число визитов в центр, по возможности сократить длительность забора образцов крови, предусмотреть разные дни и время для посещений центра участниками исследования. Допустимо использование подходов 1 или 2, описанных выше, или их комбинации;

4) по возможности следует тщательно спланировать схему отбора проб крови, в том числе на основе описанного метода моделирования ФК данных, что может также позволить сократить время нахождения участников исследования в центре и частоту их визитов в центр для взятия образцов крови;

5) для контроля качества выполнения исследования, в случае наличия ограничений на перемещение между регионами, целесообразно рассмотреть возможность дистанционного контроля или привлечения дополнительных мониторов клинических центров из числа доступных местных организаций, осуществляющих соответствующую деятельность;

6) в протоколе исследования необходимо описать процедуры статистического анализа недостающих данных, так как имеется высокий риск потери данных из-за возможности заражения вирусом добровольцев или необходимости соблюдения ими карантина, что в итоге может привести к полному отсутствию данных на каком-либо из периодов исследований;

7) не следует использовать серии воспроизведенного и референтного препаратов с истекающим сроком годности;

8) в исследовательских центрах необходимо соблюдать все необходимые ограничения, установленные на местном или федеральном уровне, предусматривать правильное использование средств индивидуальной защиты, тщательно проводить дезинфицирующие мероприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты информационно-аналитического исследования отечественных и зарубежных рекомендаций по планированию, проведению и оценке исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID-19 свидетельствуют об отсутствии отечественных документов, содержащих конкретные

предложения для решения проблем и вопросов, возникающих при планировании и проведении клинических исследований. Министерством здравоохранения Российской Федерации предложены общие положения, которые требуют дополнительной доработки для реализации мер, направленных на ограничение распространения коронавируса и безопасность участников исследований. Зарубежные рекомендации, которые постоянно пересматриваются и дополняются, предлагают четкие решения множества вопросов и проблем, связанных с проведением исследований в условиях COVID-19. В январе 2021 г. в США вышло пока единственное в мире руководство в отношении планирования и проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в условиях пандемии.

На основании анализа зарубежного опыта EMA и FDA в отношении управления клиническими исследованиями в условиях пандемии предложены рекомендации по планированию, проведению и оценке исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов в условиях COVID-19, позволяющие повысить безопасность участников исследования и сохранить достоверность получаемых результатов. Данные рекомендации могут быть также применимы в случае возникновения новых инфекционных заболеваний, распространенность которых может достигать уровня пандемии.

Вклад авторов. ***Д. П. Ромодановский*** — идея, планирование исследования, написание всех разделов, редактирование текста, анализ и интерпретация результатов работы; ***А. Л. Хохлов*** — планирование исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи; ***Д. В. Горячев*** — идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. ***Dmitry P. Romodanovsky***—elaboration of the study idea, planning of the study, writing of all parts of the paper, editing of the text, analysis and interpretation of the study results; ***Alexander L. Khokhlov***—planning of the study, approval of the final version of the paper for publication, handling issues related to the reliability of the data and integrity of all parts of the paper; ***Dmitry V. Goryachev***—elaboration of the study idea, planning of the study, carrying responsibility for all aspects of the study, approval of the final version of the paper for publication.

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

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

Конфликт интересов. Д. В. Горячев является членом редакционной коллегии журнала «Ведомости НЦЭСМП», А. Л. Хохлов является членом редакционного совета журнала «Ведомости НЦЭСМП», Д. П. Ромодановский заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry V. Goryachev is a member of the Editorial Board of "The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products", Alexander L. Khokhlov is a member of the Editorial Council of "The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products", Dmitry P. Romodanovsky declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горенков ДВ, Хантимирова ЛМ, Шевцов ВА, Рукавишников АВ, Меркулов ВА, Олефир ЮВ. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(1):6–20. [Gorenkov DV, Khantimirova LM, Shevtsov VA, Rukavishnikov AV, Merkulov VA, Olefir YuV. An outbreak of a new infectious disease COVID-19: β-coronaviruses as a threat to global healthcare. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020;20(1):6–20 (In Russ.)]. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–44. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z
3. Ayittey FK, Ayittey MK, Chiwero NB, Kamasah JS, Dzuvor C. Economic impacts of Wuhan 2019-nCoV on China and the world. *J Med Virol*. 2020;92(5):473–5. https://doi.org/10.1002/jmv.25706
4. Плотников СИ. Ограничение прав и свобод граждан в период распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19): проблемы теории и практики. *Скиф. Вопросы студенческой науки.* 2020;(6):265–70. [Plotnikov SI. Restriction of the rights and freedoms of citizens during the spread of the new coronavirus infection (COVID-19): problems of theory and practice. *Skif. Voprosy studencheskoy nauki = Skiff. Issues of Student Science.* 2020;(6):265–70 (In Russ.)]
5. Драницына МА, Захарова ТВ, Ниязов РР. Свойства процедуры двух односторонних тестов для признания биоэквивалентности лекарственных препаратов. *Ремедиум.* 2019;(3):40–7. [Dranitsyna MA, Zakharova TV, Niyazov RR. Properties of the two one-sided tests procedure for the bioequivalence assessment of medicinal products. *Remedium = Remedium.* 2019;(3):40–7 (In Russ.)]. https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-3-40-47
6. Гильдеева ГН. Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа. *Качественная клиническая практика.* 2017;(1):56–60. [Gildeeva GN. Polymorphism: the influence on the quality of drugs and actual methods of analysis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2017;(1):56–60 (In Russ.)]
7. Ниязов РР, Рождественский ДА, Васильев АН, Гавришина ЕВ, Драницына МА, Куличев ДА. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе. *Ремедиум.* 2018;(7–8):6–19. [Niyazov RR, Rozhdestvensky DA, Vasiliev AN, Gavrishina EV, Dranitsyna MA, Kulichev DA. Regulatory aspects of marketing authorization of generic and hybrid medicinal products in the Eurasian Economic Union. *Remedium = Remedium.* 2018;(7–8):6–19 (In Russ.)]. http://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19
8. Васильев АН, Кукес ВГ, Меркулов ВА, Бунятян НД, Прокофьев АБ, Романов БК и др. Мировой опыт в оценке взаимозаменяемости препаратов для медицинского применения. *Врач.* 2015;(8):81–5. [Vasiliev AN, Kukes VG, Merkulov VA, Bunyatyan ND, Prokofiev AB, Romanov BK, et al. World experience in assessment of the interchangeability of products for medical use. *Vrach = Doctor*. 2015;(8):81–5 (In Russ.)]

9. Васильев АН, Бунятян НД, Гавришина ЕВ, Ниязов РР, Ромодановский ДП, Горячев ДВ и др. Терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015;78(9):32–8. [Vasiliev AN, Bunyatyan ND, Gavrishina EV, Niyazov RR, Romodanovsky DP, Goryachev DV, et al. Therapeutic equivalence and interchangeability of medicinal products. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015;78(9):32–8 (In Russ.)]. https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-9-32-38
10. Лилеева ЕГ, Мирошников АЕ. Исследования биоэквивалентности: психологический портрет добровольца. *Universum: медицина и фармакология.* 2016;(1–2). [Lileeva EG, Miroshnikov AE. Research of bioequivalent: a psychological portrait of the volunteer. *Universum: meditsina i farmakologiya = Universum: Medicine and Pharmacology.* 2016;(1–2) (In Russ.)]
11. Чучалин АГ, Гребенщикова ЕГ, Хохлов АЛ. Пандемия коронавируса: вызовы и уроки для медицинской этики. *Медицинская этика*. 2020;(2):3–7. [Chuchalin AG, Grebenshchikova EG, Khokhlov AL. Coronavirus pandemic: Challenges and lessons for medical ethics. *Meditsinskaya etika = Medical Ethics.* 2020;(2):3–7 (In Russ.)]
12. Тищенко ПД. Биоэтические вызовы пандемии COVID-19. *Медицинская этика.* 2020;(2):13–8. [Tishchenko PD. Bioethical challenges of the COVID-19 pandemic. *Meditsinskaya etika = Medical Ethics.* 2020;(2):13–8 (In Russ.)]
13. Spooner N, Anderson KD, Siple J, Wickremsinhe ER, Xu Y, Lee M. Microsampling: considerations for its use in pharmaceutical drug discovery and development. *Bioanalysis*. 2019;11(10):1015–38. https://doi.org/10.4155/bio-2019-0041

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ромодановский Дмитрий Павлович, канд. мед. наук. *Dmitry P. Romodanovsky*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-2980-4518
Хохлов Александр Леонидович, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН. *Alexander L. Khokhlov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-0032-0341
Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-8583-2372

Статья поступила 29.01.2021
После доработки 11.02.2021
Принята к печати 20.02.2021

Article was received 29 January 2021
Revised 11 February 2021
Accepted for publication 20 February 2021