

А.А. Лабушкина, О.Е. Клементьева, Г.Е. Кодина, А.С. Самойлов

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ДОКУМЕНТОВ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Анна Антоновна Лабушкина, e-mail: Lanar19@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Формы протоколов клинических исследований РФЛП

Формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП

Формы отчетов о результатах клинических исследований для РФЛП

Заключение

Ключевые слова: клинические исследования, радиофармацевтический лекарственный препарат, правила надлежащей клинической практики, брошюра исследователя, протокол клинического исследования, нормативная документация

Для цитирования: Лабушкина А.А., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Самойлов А.С. Разработка методических документов, регламентирующих клинические исследования новых радиофармацевтических лекарственных препаратов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 71–77. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77

A.A. Labushkina, O.E. Klement'eva, G.E. Kodina, A.S. Samoilov

Development of Methodological Documents Regulating the Clinical Trials of New Radiopharmaceutical Drugs

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Anna A. Labushkina, e-mail: Lanar19@mail.ru

CONTENTS

Introduction

The forms of radiopharmaceutical drugs clinical trial protocols

The forms of the researcher's brochure for clinical studies of radiopharmaceutical drugs

The forms of reports on the results of clinical trials for radiopharmaceutical drugs

Conclusion

Keywords: clinical studies, radiopharmaceutical drug, rules of good clinical practice, researcher's brochure, protocol of clinical research, normative documentation

For citation: Labushkina AA, Klementyeva OE, Kodina GE, Samoilov AS. Development of Methodological Documents Regulating the Clinical Trials of New Radiopharmaceutical Drugs. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):71–77. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77

Введение

Основными нормативными документами, регламентирующими клинические исследования (КИ) с целью государственной регистрации лекарственных средств (ЛС) на территории Российской Федерации, являются: Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»¹ (далее № 61-ФЗ), Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика»², Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14155–2014 «Клинические исследования. Над-

лежащая клиническая практика»³. Кроме того, в РФ действует утвержденный в соответствии с международными стандартами Приказ Минздрава России № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»⁴, затрагивающий вопросы планирования и организации КИ с участием человека.

Федеральный закон № 61-ФЗ определяет проведение КИ лекарственного препарата для медицинского применения с участием человека в качестве субъекта эксперимента с целью оценки безопасности и эффективности препарата этапом для производства и обращения ЛС.

³ Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14155–2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 4 июня 2014 г. № 497-ст).

⁴ Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

¹ Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями).

² Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).

Тем самым точное, в соответствии с законодательством, проведение КИ ЛС является одной из гарантий обеспечения национальной лекарственной безопасности, как публичного интереса государства. Данные обстоятельства определяют высокую степень значимости процесса КИ, завершающего разработку нового лекарственного препарата.

При этом соблюдение при планировании и проведении КИ Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), а также того, что результаты КИ достоверны. Данный стандарт соответствует руководству ICH GCP⁵, которое, в свою очередь, разработано с учетом действующих требований надлежащей клинической практики Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения.

Необходимо отметить, что GCP является одним из разделов части, посвященной безопасности, руководств ICH. В других разделах руководств ICH также содержатся требования к проектированию и проведению КИ ЛС [1].

Нормативно-правовым документом, регулирующим биомедицинские исследования в европейских странах, являются Конвенция Совета Европы о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины⁶. Российская Федерация в настоящей Конвенции не участвует. Однако большинство норм Конвенции соответствуют нормам действующего российского законодательства.

Согласно определению, данному в ОФС.1.11.0001.15⁷, радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) представляют собой лекарственные препараты, которые в готовой для использования лекарственной форме содержат один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), имеющих качественные характеристики, пригодные для диагностического и/или терапевтического применения. Основные отличия РФЛП от других лекарственных препаратов заключаются в особой природе их фармакологического действия, реализующегося за счет генерации ионизирующего излучения. РФЛП диагностического назначения содержат гамма- или позитронно-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем, излучение которого, проникающее за пределы организма, регистрируется внешними детекторами. В РФЛП терапевтического назначения радионуклид является основным лечебным началом, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей. Несмотря на малые концен-

трации фармацевтической субстанции в РФЛП, а также минимальную кратность курсового введения, при исследовании РФЛП необходимо углубленное изучение дозиметрических данных и расчёт доз излучения для обеспечения максимальной защиты пациентов и персонала от вредного воздействия радиации, в соответствии с нормами радиационной безопасности. Эти особенности не могут быть не учтены при планировании и проведении КИ РФЛП, что определяет необходимость выделения этих лекарственных препаратов (как диагностического, так и терапевтического назначения) в отдельную нормативную группу проведения КИ.

В 2008 г. Европейским обществом ядерной медицины было опубликовано Руководство по регулированию ранних фаз клинических испытаний радиофармпрепаратов в ЕС [2]. В документе указывается, что в Европе РФЛП относятся к особой группе лекарственных средств. Поэтому их разработка и использование регулируется рядом директив ЕС, постановлений и правил, принятых государствами-членами Евросоюза.

Особенности проведения клинических исследований безопасности и эффективности РФЛП затронуты в научных рекомендациях Европейского агентства по лекарственным средствам. основополагающие рекомендации представлены в Руководстве по клинической оценке диагностических средств (CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1)⁸ с приложением⁹. В частности, в документе указывается, что хотя оценка диагностических препаратов регулируется теми же нормативными правилами и принципами, что и другие лекарственные препараты, диагностические РФЛП используются для диагностики и/или мониторинга заболеваний, а не для их лечения, в связи с чем программы КИ должны быть адаптированы для этих целей.

В 2016 г. МАГАТЭ опубликовало технический документ «Надлежащая практика внедрения радиофармацевтических препаратов в клиническое использование»¹⁰. Данная публикация представляет собой обзор практического опыта разных стран в проведении КИ новых радиофармпрепаратов, качество, безопасность и эффективность которых уже установлены в других странах. Однако указания в отношении норм и правил подготовки и проведения КИ РФЛП в документе не определены.

Таким образом, в странах Европы и в США, на сегодняшний день занимающих лидирующие позиции в области разработки и проведения КИ радиофармпрепаратов, проблемы нормативного регулирования КИ РФЛП продолжают оставаться нерешенными. В обзорной публикации [3], посвященной обсуждению нового Положения о КИ радиофармпрепаратов, отмечается, что в последнее время резко возросли объемы и темпы разработки радиофармпрепаратов с высокой специфичностью и высоким терапевтическим потенциалом, что, с одной стороны, открывает новые возможности для клинических исследований, а с другой – приводит к усилению давления на проведение контролируемых КИ.

С января 2023 г. в ЕС законодательство, касающееся подготовки и проведения КИ, регулируется новым Регламентом (ЕС) № 536/2014 Европейского парламен-

⁵ ICH GCP – Руководство по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком, на основе разработанных Международной конференцией по гармонизации (International Conference on Harmonisation. (ICH) и (Международным советом по гармонизации (International Council on Harmonisation) технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения.

⁶ Конвенция о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине ETS N 164 (Принята Комитетом министров Совета Европы 19 ноября 1996 г.).

⁷ Общая фармакопейная статья ОФС.1.11.0001.15 Министерство здравоохранения Российской Федерации.

⁸ Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents // European Medicines Agency Doc. Ref. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1 London, 23 July 2009.

⁹ Приложение 1 к руководству по клинической оценке диагностических средств (CPMP / EWP/1119/98 REV. 1) о средствах визуализации (Appendix 1 to the Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents (CPMP/EWP/1119/98 REV. 1) on Imaging Agents).

¹⁰ INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use, TECDOC Series, 2015.

та и Совета о клинических испытаниях лекарственных средств для использования человеком¹¹. Однако новый регламент также не содержит в себе рекомендации особого подхода к проведению КИ РФЛП.

К сожалению, несмотря на то, что нормативные документы, регламентирующие КИ и регистрацию лекарственных средств на территории Российской Федерации на сегодняшний день гармонизированы с международными стандартами и являются результатом стремления максимально стандартизировать процесс клинических исследований, в них практически отсутствуют какие-либо особые рекомендации по проведению КИ РФЛП.

С мая 2017 г. на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС) начал функционировать единый рынок ЛС. С целью урегулирования вопросов в сфере обращения ЛС в ЕАЭС Экспертный комитет по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии (ЕАЭК) опубликовал ряд документов, в том числе обеспечивающих регулирование КИ ЛС в ЕАЭС.

Принципы и подходы к проведению КИ, затрагивающих безопасность субъектов исследований, отражены в «Правилах надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», утвержденных Решением Совета ЕАЭК от 3 ноября 2016 г. № 79 [21]¹², и должны соблюдаться при проведении всех КИ.

Решение Совета ЕАЭК № 79 устанавливает Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС (GCP ЕАЭС), целью которых является установление единого порядка проведения КИ ЛС, что должно способствовать обеспечению функционирования общего рынка ЛС в рамках ЕАЭС, взаимному признанию данных КИ уполномоченными органами государств-членов ЕАЭС, а также взаимному признанию КИ, выполненных на территории ЕАЭС и за его пределами. Правила GCP ЕАЭС регламентируют клинический этап разработки ЛС и являются обязательными для всех исследований с участием человека.

В июле 2018 г. Коллегия Евразийской экономической комиссии в целях гармонизации требований, предъявляемых к проведению КИ, установленных законодательством государств-членов ЕАЭС Решением № 11 от 18.07.2018 г. опубликовала «Руководство по общим вопросам клинических исследований»¹³. Однако вопросы КИ РФЛП в документ не вошли.

С января 2021 г. регистрация лекарственных препаратов на территории ЕАЭС, осуществляется по единым правилам. Документами, регулирующими регистрацию ЛС в ЕАЭС, являются Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 78¹⁴ и Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 84¹⁵.

Резюмируя сравнительный анализ норм и правил, регламентирующих проведение КИ ЛС, действующих

на территории Российской Федерации и в рамках нормативно-правового поля ЕАЭС, следует признать, что ни в одном из них не определены нормы и правила, по которым выполняются КИ РФЛП, сохраняется неоднозначность трактовки ряда терминов, что может приводить к возникновению недопонимания экспертом некоторых понятий и данных, содержащихся в основных документах КИ, предоставляемых на экспертизу, а также нет четких рекомендаций по планированию и оформлению документации, сопровождающей проведение КИ РФЛП, отсутствуют шаблоны (формы, макеты) документов, требуемых как для получения разрешения на проведение КИ РФЛП, так и для оформления их результатов. Изложенные факты подтверждают актуальность разработки, внедрения и гармонизации в странах-членах ЕАЭС этих документов.

В целях гармонизации практики подготовки и проведения доклинических и КИ новых РФЛП с требованиями «Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный Центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» был разработан ряд форм документов, регламентирующих выполнение КИ новых РФЛП диагностического и терапевтического назначения – формы протоколов КИ РФЛП, формы брошюры исследователя для КИ РФЛП и формы отчетов о результатах КИ РФЛП. В виду объемности указанных документов в статье освещаются только ключевые моменты, отражающие особенности организации и проведения КИ РФЛП.

Формы протоколов клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Задачи и структура КИ ЛС документально отражаются в протоколе клинического исследования. Протокол КИ является ключевым документом, обеспечивающим квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на экспертизу в органы контрольно-разрешительной системы.

Подготовка и проведение КИ РФЛП являются одними из самых сложных процедур не только из-за тяжести исследуемой нозологии, но и из-за специфических свойств РФЛП, представляющих собой радиоактивные источники, вследствие чего макеты протоколов КИ РФЛП должны отражать в себе ряд особенностей проведения КИ РФЛП (табл. 1).

Как видно из табл. 1, одной из особенностей является дизайн КИ РФЛП. Клиническое исследование РФЛП является открытым, несравнительным, многоцентровым исследованием.

Важным моментом организации КИ является определение популяции субъектов исследования. Выбор контингента испытуемых обусловлен требованиями Федерального закона № 61-ФЗ и ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». В связи с высокой потенциальной токсичностью РФЛП КИ I фазы проводятся не с участием здоровых добровольцев, а с участием пациентов, страдающих соответствующим заболеванием. Учитывая это, а также специфику РФЛП, процедуры рандомизации и маскировки при проведении КИ РФЛП не могут быть применимы, так как использование плацебо является неэтичным по отношению к пациентам.

Особого внимания требуют также оценка и пересмотр количественных критериев популяции субъектов КИ РФЛП. Учитывая особенности области применения многих РФЛП, невозможность участия в КИ здоровых

¹¹ Регламент (ЕС) № 536/2014 Европейского парламента и Совета от 16 апреля 2014 года о клинических испытаниях лекарственных средств для использования человеком, отменяет Директиву 2001/20/ЕС

¹² Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

¹³ Решение Коллегии ЕАЭК № 11 от 18.07.2018 г. «Руководство по общим вопросам клинических исследований».

¹⁴ Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁵ Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 84 «О порядках формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и информационных баз данных в сфере обращения лекарственных средств».

Таблица 1

Оценка особенностей КИ РФЛП в сравнении с другими ЛС

Evaluation of the features of Clinical studies of Radiopharmaceutical drugs in comparison with other drugs

		Фазы клинических исследований лекарственных средств		
		Фаза I	Фаза II	Фаза III
Цели	ЛС	Определение метаболического и фармакологического действия, максимально переносимой дозы	Оценка эффективности, кратковременные ПЭ, оценка общего риска для определенной популяции и определенного заболевания	Получение дополнительной информации по клинической эффективности, оценка общего соотношения польза/риск
	РФЛП	Оценка безопасности и переносимости, предварительная оценка эффективности	Оценка эффективности, оценка безопасности (фаза IIб)	Оценка эффективности, оценка безопасности, оценка общего соотношения польза/риск
Задачи	ЛС	Биоэквивалентность, биодоступность, переносимые дозы, метаболизм, фармакокинетика, фармакодинамика	Взаимодействие ЛС – болезнь, лекарственное взаимодействие, эффективность различных режимов дозирования, фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность	Взаимодействие ЛС – болезнь, ЛС – взаимодействие, дозовый интервал, риск/польза, эффективность и безопасность
	РФЛП	Метаболизм, фармакокинетика, фармакодинамика, дозиметрия, безопасность, лекарственное взаимодействие, предварительная эффективность	Эффективность, эффективность различных режимов дозирования в особых группах, безопасность	
Изучаемые параметры	ЛС	Показатели жизнедеятельности, уровень концентрации, побочные эффекты	Режим дозирования и переносимость, побочные эффекты	Лабораторные данные, побочные эффекты, эффективность
	РФЛП	Показатели жизнедеятельности, дозовые нагрузки, побочные эффекты, эффективность	Показатели диагностической/терапевтической эффективности, побочные эффекты, доп. режим дозирования, показатели жизнедеятельности	
Характеристика дизайна	ЛС	Неослепленное неконтролируемое	Сравнительное плацебоконтролируемое, узкие критерии включения	Рандомизированное, контролируемое, 2–3 цели, более широкие критерии включения
	РФЛП	Открытое, несравнительное, многоцентровое		
Продолжительность	ЛС	До 1 года	Несколько месяцев	Несколько лет
	РФЛП	Минимально возможная для проведения исследования всего количества субъектов КИ (см. строку Количество пациентов)		
Изучаемая популяция	ЛС	Здоровые добровольцы или пациенты с определенным заболеванием (рак, ВИЧ)	Пациенты с определенным заболеванием	Пациенты с определенным заболеванием
	РФЛП	Пациенты с определенным заболеванием		
Количество пациентов	ЛС	20–80	200–300	Сотни – тысячи
	РФЛП	Минимально возможное статистически достоверное количество пациентов, соответствующее критериям включения и невключения		

добровольцев, а также жесткие критерии невключения субъектов в КИ, действующие требования могут быть выполнены в весьма ограниченных случаях, а предписанная численность субъектов в поздних фазах КИ для исследований РФЛП практически недостижима. Таким образом, целесообразен пересмотр количественного критерия популяции всех фаз КИ РФЛП до минимально возможного количества пациентов, соответствующих критериям включения и невключения, но обеспечивающего возможность получения статистически достоверных результатов. Соответственным образом продолжительность КИ РФЛП должна быть минимально возможной для проведения исследования всего количества субъектов КИ.

Необходимым также является корректировка целей и задач КИ различных фаз, а следовательно, и перечня изучаемых параметров РФЛП в КИ. Прогностические уровни безопасных диагностических/терапевтических доз, а также предварительные схемы дозирования и введения исследуемого препарата во время проведения I фазы КИ, учитывая специфику РФЛП, устанавливаются не экспериментальным путем, а на основании результатов доклинических исследований РФЛП. Таким образом, определение максимально переносимой дозы препарата и исследования многократных возрастающих доз не применимы. При этом, поскольку основное практическое подтверждение и установление уровней безопасных и эффективных диагностических/терапевтических доз и схемы дозирования исследуе-

мого РФЛП на основании результатов доклинических исследований происходит во время проведения I фазы клинического исследования, то проведение пробных клинических исследований (pilot trials) фазы IIa не представляется обязательным, целесообразно проведение базовых клинических исследований (pivotal trials) фазы IIб. В перечень изучаемых параметров ЛС КИ фазы I включены только показатели жизнедеятельности, уровень концентрации и побочные эффекты. Однако, с этической точки зрения, введение радиоактивного вещества пациенту, а не здоровому добровольцу, только с целью получения информации по этим параметрам неоправданно, так как в случае применения диагностических РФЛП полученная информация несоизмерима с целесообразностью облучения пациента, а в случае применения терапевтического РФЛП привносит риск вреда здоровью пациенту в силу упущенного для лечения заболевания времени.

Особого внимания заслуживает необходимость корректировки методов оценки безопасности РФЛП при проведении КИ. В отличие от других лекарственных препаратов, исследование безопасности РФЛП включает в себя радиометрические исследования, представляющие собой оценку поглощенных доз в органах и всем теле пациента и определение критических органов и эффективной дозы облучения, что являются обязательными во время проведения КИ РФЛП I фазы. При этом дополнительное изучение диагностической/терапевти-

ческой безопасности уровней доз препарата в рамках, установленных во время КИ I фазы, возможно во время проведения всех КИ последующих фаз. Соответствующим образом, статистический анализ КИ РФЛП включает в себя методы оценки радиометрических исследований – оценку поглощенных доз в органах и всем теле пациента, определение критических органов и эффективной дозы облучения.

В предлагаемых формах протоколов КИ РФЛП учтены все особенности планирования и проведения КИ РФЛП каждой фазы.

Формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Брошюра исследователя представляет собой сводное изложение результатов проведенных доклинических и клинических исследований, соответствующих текущей стадии клинической разработки исследуемого препарата. Однако в имеющихся рекомендациях по разработке брошюры исследователя для проведения КИ приведены только общие сведения о содержании данного документа. Исходя из этого, разработка формы брошюры исследователя для проведения КИ РФЛП с акцентированием внимания главного исследователя, а также всей рабочей группы исследовательского центра, на ключевых моментах особенностей радиофармпрепаратов, является особенно важной и актуальной задачей.

В табл. 2 представлены значимые для КИ РФЛП дополнения к содержанию ключевых разделов брошюры исследователя.

Предлагаемые формы брошюры исследователя КИ РФЛП разработаны с учетом особенностей и дополнений, представленных в табл. 2.

Формы отчетов о результатах клинических исследований для РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения предоставляется в регулирующие органы в формате Общего технического документа (ОТД), одним из пяти обязательных модулей которого являются отчеты о клинических исследованиях регистрируемого препарата, представляющие собой важнейший информационный материал для утверждения со стороны регулирующих органов и отвечающие стандартам, соответствующим текущим регуляторным требованиям. По мнению многих экспертов в области клинических исследований, необходима разработка типового отчета, форма и содержание которого удовлетворяли бы регулирующие органы, что в значительной степени облегчило бы и ускорило процедуру регистрации новых лекарственных препаратов. В этой связи разработка форм отчетов о результатах КИ для особой группы РФЛП является крайне важной задачей.

Формы отчетов о результатах клинических исследований РФЛП разработаны в соответствии с требова-

Таблица 2

Дополнения к содержанию ключевых разделов Брошюры исследователя, значимые для КИ РФЛП
Additions to the content of the main sections of the Investigator's Brochure that are significant for clinical trials of Radiopharmaceutical drugs

Раздел	Фазы клинических исследований лекарственных средств		
	Фаза I	Фаза II	Фаза III
Краткий обзор	Краткое резюме дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП, основанных на результатах доклинических исследований	Краткое резюме дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП, основанных на результатах клинических исследований I фазы исследуемого РФЛП, а также доклинических исследований (если необходимо)	
Физические, химические, фармакологические свойства и лекарственная форма	Физико-химические свойства: необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада		
	Условия хранения: следует указать, что препарат хранят в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010)		
Доклинические исследования	Дозиметрия: табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза; следует также указать на основании каких данных произведен расчет и указать метод расчета	Дозиметрия: следует в краткой форме представить результаты дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП по результатам доклинических исследований	
Опыт применения у человека	Неприменимо для клинического исследования I фазы	Безопасность и эффективность: информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике (для терапевтических РФЛП), дозиметрическим характеристикам исследуемого РФЛП, эффективности и дозозависимости эффектов, полученная в ходе проведенных клинических исследований I фазы; Обзор других клинических исследований, опыта применения оригинального (в случае КИ воспроизведенного или аналогичного РФЛП)	Безопасность и эффективность: информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике (для терапевтических РФЛП), дозиметрическим характеристикам исследуемого РФЛП, эффективности и дозозависимости эффектов, полученная в ходе проведенных клинических исследований I и II фаз; Обзор других клинических исследований, опыта применения оригинального (в случае КИ воспроизведенного или аналогичного РФЛП)

Обсуждение данных и инструкции для исследователя (ОХЛП)	Физико-химические свойства: физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада	
	Беременность: не применимо для данного исследования	
	Грудное вскармливание: не применимо для данного исследования	
	Дозиметрия: табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза	Дозиметрия: табличные данные, иллюстрирующие поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным результатов клинического исследования I фазы, а также рассчитанная эффективная доза
	Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним: необходимо указать, что работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требований к радиационной защите	
	Приготовление препарата: подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления; следует указать, что процесс приготовления препарата проводят в асептических условиях с соблюдением требований радиационной безопасности	
Обсуждение данных и инструкции для исследователя (ОХЛП)	Рекомендуемые дозы: указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата	
	Методика проведения лечения/диагностического исследования: подробное описание процедур проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; прогностические значения поглощенных доз облучения органов пациента и эффективной дозы при введении исследуемого РФЛП, основанные на данных доклинических исследований препарата	Методика проведения лечения/диагностического исследования: подробное описание процедур проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; значения поглощенных доз облучения органов пациента и эффективной дозы при введении исследуемого РФЛП, по данным результатов клинического исследования I фазы
	Передозировка: следует указать, что передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений	
	Особые указания и меры предосторожности: работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требований к радиационной защите (ОСПОРБ-99/2010, НРБ-99/2010, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях)	
	Условия хранения: следует указать, что препарат хранят в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей и для посторонних месте	
	Условия отпуска: следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения; реализации через аптечную сеть не подлежат	
Обсуждение данных и инструкции для исследователя (ОХЛП)	Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов: неиспользованный готовый РФЛП (указать наименование) относится к радиоактивным отходам и уничтожается согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового РФЛП (указать наименование) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного препарата	

ниями нормативных документов, действующих в РФ и ЕАЭС, и учитывая особенности протоколов КИ РФЛП I, II и III фаз, и содержат рекомендации по составлению и оформлению отчетов о результатах клинических исследований РФЛП с описанием методов и результатов статистического анализа данных с табличными и графическими примерами и комментариями.

Авторы надеются, что составление отчета о результатах КИ с использованием предложенных форм отчетов о результатах КИ РФЛП позволит избежать ошибок, вызывающих нарекания со стороны экспертов, что приведет к ускорению процедуры принятия решений по регистрации новых РФЛП.

Заключение

Впервые разработаны макеты документов, необходимых для проведения клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов:

1. Разработаны формы протоколов клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения.

2. Разработаны формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения.

3. Разработаны формы отчетов о результатах клинических исследований для РФЛП диагностического и терапевтического назначения.

Разработка и принятие единообразных форм документов, необходимых для получения разрешения и проведения КИ РФЛП, позволит гармонизировать КИ, выполняемые на территории РФ и ЕАЭС.

Проведение КИ новых РФЛП в соответствии с разработанными формами документов позволит облегчить процедуру получения разрешения на проведение КИ, а также упростить и ускорить процессы регистрации и осуществления ввода в гражданский оборот новых РФЛП для радионуклидной диагностики и терапии ряда социально-значимых заболеваний в медицинских учреждениях Российской Федерации.

Разработанные формы документов КИ могут быть предоставлены заинтересованным исследовательским центрам, организующим КИ РФЛП.

Разработка документов проведена в рамках научно-исследовательской работы «Научно методическое сопровождение доклинических и клинических исследований радиофармацевтических препаратов в рамках

нормативно правового поля ЕАЭС» (шифр темы «Надлежащая практика РФП 2»), номер государственной регистрации ЕГИСУ НИОКР – 122031700395-3, Контракт № 10.007.21.800 от 30.12.2020 с ФМБА России.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кобыкова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Дмитриев А.А., Табакаев Н.А., Пименов И.Д., Тюфилин Д.С. Анализ международных требований к комплексному проектированию клинических исследований лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 2. С. 172-178.
2. Verbruggen A., Coenen H.H., Deverre J.R., Guilloteau D., Langstrom B., Salvadori P.A., Halldin C. Guideline to Regulations for Radiopharmaceuticals in Early

Phase Clinical Trials in the EU // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008. V.35, No. 11. P. 2144-2151. doi: 10.1007/s00259-008-0853-7.

3. Peñuelas I., Vugts D.J., Decristoforo C., et al. The New Regulation on Clinical Trials in Relation to Radiopharmaceuticals: When and How Will It Be Implemented? // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2019. V.4, No. 2. P. 2. doi: 10.1186/s41181-019-0055-6.

REFERENCES

1. Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Dmitriev A.A., Tabakaev N.A., Pimenov I.D., Tyufilin D.S. Analysis of International Requirements for Designing of Clinical Trials. *Razrabotka i Registratsiya Lekarsvennykh Sredstv* = Drug Development & Registration. 2016;2:172-178 (In Russ.).
2. Verbruggen A., Coenen H.H., Deverre J.R., Guilloteau D., Langstrom B., Salvadori P.A., Halldin C. Guideline to Regulations for Radiopharmaceuticals

in Early Phase Clinical Trials in the EU. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008;35;11:2144-2151. doi: 10.1007/s00259-008-0853-7.

3. Peñuelas I., Vugts D.J., Decristoforo C., et al. The New Regulation on Clinical Trials in Relation to Radiopharmaceuticals: When and How Will It Be Implemented? EJNMMI Radiopharm. Chem. 2019;4;2:2. doi: 10.1186/s41181-019-0055-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.01.2022. **Принята к публикации:** 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2022. **Accepted for publication:** 25.02.2023.