**ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**CNS-CD0080045-06**

|  |  |
| --- | --- |
| **Название исследования:** | Многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством |
| **Номер исследования:** | CNS-CD0080045-06 |
| **Фаза исследования:** | III |
| **Название препарата:** | CD-008-0045 |
| **Показание:** | Генерализованное тревожное расстройство |
| **Спонсор:** | ООО «НИИ ХимРар» |
| **Контактное лицо:** | Генеральный директор:  Тырнова И.Ю.  Россия, 143026, Москва  Территория инновационного центра Сколково  ул. Нобеля, д.7  Тел.: +7 (495) 995-49-41  Факс: +7 (495) 626-97-80 |
| **Дата протокола:** | 25 ноября 2019 г. |
|  |  |

**Заявление о Конфиденциальности**

|  |
| --- |
| Получая этот документ, Вы соглашаетесь с тем, что он является Конфиденциальной Информацией ООО «НИИ ХимРар». Вы не должны напрямую или косвенно публиковать, распространять или каким-либо другим способом раскрывать его содержание и делать доступным третьим лицам какую-либо часть данного документа. Также Вы должны использовать этот документ только с той целью, с какой он был Вам предоставлен. Вы можете раскрыть информацию только после письменного разрешения ООО «НИИ ХимРар», или представителям уполномоченных правительственных органов, или по решению судебных органов. Факт любого раскрытия информации, содержащейся в данном документе, авторизованный или нет, должен быть немедленно доведен до сведения ООО «НИИ ХимРар». |

**СТРАНИЦА ОДОБРЕНИЯ ПРОТОКОЛА**

|  |  |
| --- | --- |
| Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Тырнова И.Ю.  Генеральный директор  ООО «НИИ ХимРар» | Дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Востокова Н.В.  Исполнительный директор  ООО «ИФАРМА» | Дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
|  |  |
| Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Меркулова Е.А.  Руководитель проектов  ООО «ИФАРМА»  Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Горчаков Д.С.  Медицинский монитор  ООО «ИФАРМА» | Дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**ЗАЯВЛЕНИЕ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ф.И.О.**: | |
| Я, нижеподписавшийся(аяся), свидетельствую, что ознакомился(ась) и понял(а) данный протокол. Я даю согласие на следование протоколу CNS-CD0080045-06: «Многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством».  Обязуюсь проводить данное исследование в соответствии с нормативными требованиями и рекомендациями Руководств по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP) и Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС), принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, а также в соответствии с действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями Российской Федерации. | |
| **Дата:** | **Подпись:** |

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ**

|  |  |
| --- | --- |
| **СПОНСОР** | ООО «НИИ ХимРар»  Россия, 143026, Москва, Территория инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д.7  Тел.: +7 (495) 995-49-41  Факс: +7 (495) 626-97-80 |
| Тырнова И.Ю. | Генеральный директор  Тел.: +7 (495) 995-49-41  Эл. адрес: it@chemrar.ru |
| **КИО, МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА, ФАРМАКОНАДЗОР, ОБРАБОТКА ДАННЫХ И БИОСТАТИСТИКА** | ООО «ИФАРМА»  Россия, 143026, Москва, Территория инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д.7  Тел. +7 (495) 276-11-43  Факс +7 (495) 276-11-47 |
| Востокова Н.В. | Исполнительный директор  Тел.: +7 (495) 276-11-43  Эл. адрес: nv@ipharma.ru |
| Меркулова Е.А. | Руководитель проектов  Тел.: +7 (495) 276-11-43  Эл. адрес: [eam@ipharma.ru](mailto:eam@ipharma.ru) |
| Трахтенберг Ю.А. | Медицинский директор  Тел.: +7 (495) 276-11-43  Эл. адрес: jat@ipharma.ru |
| Горчаков Д.С. | Медицинский советник  Тел.: +7 (495) 276-11-43  Эл. адрес: dgor@ipharma.ru |
| Холькин П.В. | Директор по управлению данными  Тел. +7 (495) 276-11-43  Эл. адрес:  [khopv@ipharma.ru](mailto:%20khopv@ipharma.ru) |
| Егорова А.Н. | Биостатистик  Тел. +7 (495) 276-11-43  Эл. адрес: [ean@ipharma.ru](mailto:rzk@ipharma.ru) |
| **БИОАНАЛИТИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ** | ООО «НИИ ХимРар»  Россия, 141400, МО, Химки  ул. Рабочая, д. 2а, корп.1  Тел. +7 (495) 995-49-41  Факс +7 (495) 626-9780 |
| Корякова А.Г. | Руководитель лаборатории биоаналитики  Тел. +7 (495) 995-49-41  Эл. адрес: [agk@iihr.ru](mailto:agk@iihr.ru) |
| **ЦЕНТРАЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ** | CMD - Центр молекулярной диагностики  (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)  Россия, 111123, Москва,  ул. Новогиреевская, д. 3а; ул. Полимерная, д. 8.  Тел.: +7 (495) 788-00-01  Эл. адрес: [info@cmd-online.ru](mailto:info@cmd-online.ru) |
| Белозерова Е.А. | Менеджер по подготовке проектов клинических исследований  Тел.: +7 (495) 974-96-44 доб. 2836  Эл. адрес: belozerova@cmd.su |
| **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ** | Научно-исследовательский центр ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  Россия, 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.7, к.2  Тел. +7 (495) 945-81-39 |
| Сычев Д.А. | Заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии  Эл. адрес: dimasychev@mail.ru |
| Мирзаев К.Б. | Заведующий отделом персонализированной медицины  Эл. адрес: karin05doc@yandex.ru |
| Гришина Е.А. | Заведующая отделом молекулярной медицины  Эл. адрес: gelana2010@yandex.ru |
| **СКЛАД** | ООО «Вортэкс»  Россия, 143405, Московская обл., дер. Гольево, Центральная ул., 3  Тел. +7 (495) 785-65-78 (доб. 103) |
| **КЛИНИЧЕСКИЕ ЦЕНТРЫ** | В соответствии с одобренным списком центров |

**СИНОПСИС**

|  |
| --- |
| **Спонсор:**  ООО «НИИ ХимРар» |
| **Название исследуемого препарата:**  CD-008-0045 |
| **Действующее вещество:**  CD-008-0045 |
| **Название исследования:**  Многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством |
| **Номер исследования:**  CNS-CD0080045-06 |
| **Фаза исследования:** III |
| **Показание:** Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) |
| **Основная цель:**  Оценить эффективность препарата CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день по сравнению с Плацебо на основании изменения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на Неделе 8 относительно исходного значения. |
| **Дополнительные цели:**  Оценить следующие параметры эффективности и безопасности препарата CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день по сравнению с Плацебо и возможность снижения частоты приема исследуемого препарата до одного раза в день у пациентов с ГТР в течение 8 недель исследуемой терапии и 2 недель последующего наблюдения:   * Частота снижения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на 50% и более от исходного значения на Неделе 8; * Изменение общего балла и суммы баллов по подшкалам психической и соматической тревоги структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) относительно исходного значения; * Изменение балла по пунктам 1 (Тревожное настроение) и 2 (Напряженность) структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) относительно исходного значения; * Изменение суммы баллов по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) относительно исходного значения; * Изменение общего клинического впечатления о состоянии (CGI-S) относительно исходного значения; * Общее клиническое впечатление о динамике состояния (CGI-I); * Изменение дневной сонливости по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) относительно исходного значения; * Изменение общего балла по визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS) относительно исходного значения; * Изменение общего балла по Опроснику удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF относительно исходного значения; * Изменение общего балла по Тесту прокладывания маршрута (ТМТ) относительно исходного значения; * Оценка продолжительности эффекта по изменению показателей шкал SIGH-A, SIGH-D, CGI-I, CGI-S на Неделе 10 относительно Недели 8 и исходных значений; * Оценка симптомов отмены по Опроснику проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ) на Неделе 10; * Концентрация CD-008-0045 и его метаболита М1 через 1 час после первого приема исследуемого препарата и перед очередным приемом на визитах (Ctrough); * Влияние полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетические параметры исследуемого препарата; * Частота развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) по данным субъективных жалоб, физикального обследования, жизненных показателей, ЭКГ и лабораторных анализов. |
| **Обоснование:**  ООО «НИИ ХимРар» ведет разработку нового лекарственного препарата CD-008-0045, который обладает мультитаргетной активностью, в частности, способностью ингибировать адренергические, дофаминовые, серотониновые и гистаминовые рецепторы, что позволяет предполагать у CD-008-0045 наличие широкого терапевтического потенциала. CD-008-0045 обладает очень высоким сродством к 5НТ7 рецепторам и меньшим сродством к 5НТ6, 5-HT2A и 5HT2C рецепторам. CD-008-0045 ингибирует рецепторы гистамина Н1 и альфа-адренорецепторы (α2A, α2B и α2C). В проведенных ранее доклинических исследованиях было продемонстрировано, что препарат положительным образом влияет на когнитивные функции, а также имеет анксиолитический и антипсихотический потенциал, что дает обоснование его дальнейшему исследованию в качестве средства для нивелирования симптомов тревоги при ГТР.  Безопасность, переносимость и фармакокинетику препарата CD-008-0045 при однократном приеме в дозах 2 мг, 4 мг, 10 мг и 20 мг у здоровых добровольцев-мужчин изучали в рамках двух клинических исследований Фазы I. При однократном приеме, экспозиция CD-008-0045 линейно зависела от дозы препарата. Время достижения максимальной концентрации (Тmax) составило 1 час, период полувыведения (Т1/2) – около 8 часов.  В 2017 г. было проведено клиническое исследование Фазы I с целью оценки безопасности возрастающих доз препарата CD-008-0045 при однократном и многократном дозировании. В исследовании изучались суточные дозы препарата CD-008-0045 40 мг (20 мг два раза в день) и 60 мг (20 мг три раза в день); длительность многократного приема составила 4 дня. Была отмечена связь уровня экспозиции препарата CD-008-0045 в крови с полиморфизмом CYP2D6. В каждой дозовой когорте из 4 добровольцев, принимавших CD-008-0045, было выявлено по одному добровольцу, которого можно отнести к медленным метаболизаторам по CYP2D6, и чьи фармакокинетические (ФК) параметры значительно отличались от остальных добровольцев. Остаточная концентрация CD-008-0045 стабилизировалась через 1-2 суток после начала регулярного приема препарата. Фактор накопления (Fc) составил 2,5 в когорте 40 мг и 2,1 в когорте 60 мг. При многократном приеме, медиана Тmax CD-008-0045 составляла 0,4 часа в когорте 40 мг и 1,0 час в когорте 60 мг. Средний T1/2 составил 15,0±3,5 часов в когорте 40 мг и 9,9±3,2 часов в когорте 60 мг.  В 2018-2019 гг. было проведено клиническое исследование Фазы II с целью оценки эффективности, безопасности, фармакокинетики, фармакогенетики и подбора доз препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством в течение 8 недель терапии. В исследовании изучались суточные дозы препарата CD-008-0045 40 мг (20 мг два раза в день) и 60 мг (20 мг три раза в день). Количество пациентов, достигших 50% снижения общего балла по шкале HARS на Неделе 8, составило 20/44 (45,5%) пациентов для группы CD-008-0045 60 мг, 22 /41 (53,7%) пациента для группы CD-008-0045 40 мг и 5/43 (11,6%) пациентов для группы Плацебо, что соответствует ожидаемой доле пациентов, ответивших на терапию для исследуемого препарата, а именно ≥17/39 (43,6%).  В рамках проведенных исследований I и II фазы, препарат CD-008-0045 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость.  За время исследования Фазы II у 44/129 (34,1%) пациентов популяции безопасности из всех групп терапии было зарегистрировано 152 НЯ, при этом в группе CD-008-0045 60 мг НЯ были зарегистрированы у 20/44 (45,5%) пациентов, в группе CD-008-0045 40 мг – у 12/42 (28,6%) пациентов и в группе Плацебо – у 12/43 (27,9%) пациентов. Группа CD-008-0045 60 мг статистически значимо отличалась от группы Плацебо по числу пациентов, у которых развились НЯ (р = 0,018), при этом безопасность CD-008-0045 40 мг была сравнима с Плацебо (р >0,999).  Обе изученные дозы (CD-008-0045 40 мг и CD-008-0045 60 мг) одинаково эффективны и находятся на плато кривой зависимости доза эффект. Кроме того, Ctrough и Cmax для обоих режимов дозирования лежит в одинаковых диапазонах. Средние значения Сthrough после приема CD-008-0045 в течение 8 недель в группах 40 и 60 мг составили, соответственно, 558 и 289 пг/мл (медиана 174 и 152 пг/мл), метаболита М1 – 89.3 и 41.6 пг/мл. Средние значения Сmax после приема CD-008-0045 на Визите Неделя 8 в группах 40 и 60 мг составили, соответственно, 365 и 211 пг/мл (медиана – 117 и 91 пг/мл), метаболита М1 – 63.7 и 57.1 пг/мл. В связи с этим можно предположить, что прием CD-008-0045 20 мг один раз в день может также оказаться достаточно эффективным.  Настоящее исследование проводится с целью подтверждения эффективности и безопасности применения препарата CD-008-0045 20 мг два раза в день. Также, с учетом высокой частоты встречаемости медленных и промежуточных метаболизаторов в популяции (порядка 28%), будет оценена возможность снижения дозы CD-008-0045 до 20 мг один раз в день. |
| **Дизайн исследования:**  Данное исследование представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата CD-008-0045 у пациентов с ГТР.  Исследование будет проводиться примерно в 15 российских клинических центрах.  **Скрининг, вводный период**  На Визите 1 (Неделя -1) будут проведены процедуры скрининга для оценки критериев включения/невключения. После подписания Информационного листка пациента и формы информированного согласия будут собраны демографические данные, медицинский анамнез и информация о сопутствующей терапии, проведено физикальное обследование, оценены жизненные показатели, измерены масса тела и рост, выполнена ЭКГ в 12 отведениях. Будет проведена оценка тревоги по структурированному интервью SIGH-A, депрессии по структурированному интервью SIGH-D, общего клинического впечатления по шкале CGI-S. Будут получены образцы крови и мочи для общего и биохимического анализа крови, анализа мочи и теста на запрещенные препараты. Женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность.  Пациентам, соответствующим критериям включения/невключения (без учета результатов лабораторных исследований), будет назначено Плацебо, а также выдан дневник для регистрации жалоб и сопутствующей терапии. Вводный период продлится 1 неделю, в течение которой пациенты будут принимать Плацебо по 1 капсуле перед завтраком и ужином.  **Период исследуемой терапии**  Пациенты, вступившие во вводный период, будут приглашены на Визит 2 (Неделя 0) для оценки критериев включения/невключения, рандомизации и начала исследуемой терапии. На визите будет проведена проверка дневника пациента, учет исследуемого препарата (Плацебо) и оценена комплаентность пациента. Также будут оценены НЯ, сопутствующая терапия, жизненные показатели и проведен тест на запрещенные препараты. Будет проведена оценка тревоги по структурированному интервью SIGH-A, депрессии по структурированному интервью SIGH-D, общего клинического впечатления по шкале CGI-S, дневной сонливости по ВАШ, нетрудоспособности по шкале SDS, когнитивных функций по тесту TMT и качества жизни по опроснику Q-LES-Q-SF. Женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность.  Пациент может быть рандомизирован в исследование, если он соответствует всем критериям включения/невключения и считается комплаентным.  В исследование будет включено 200 пациентов. Пациенты будут рандомизированы с помощью системы IWRS по исследуемому препарату (CD-008-0045 20 мг или Плацебо) в соотношении 4:1 и по частоте приема (два или один раз в день) в соотношении 3:1. Таким образом, пациенты будут рандомизированы в 4 группы в соотношении 12:4:3:1:  Группа 1. CD-008-0045 20 мг два раза в день – 120 пациентов  Группа 2. CD-008-0045 20 мг один раз в день – 40 пациентов  Группа 3. Плацебо два раза в день – 30 пациентов  Группа 4. Плацебо один раз в день – 10 пациентов  Пациентам будет выдан дневник, который они продолжат вести для регистрации жалоб и сопутствующей терапии в течение всего исследования. Первая доза исследуемого препарата будет принята в исследовательском центре. Через 1 час после приема исследуемого препарата будут получены образцы крови для генотипирования по CYP2D6 и ФК.  Период исследуемой терапии продлится 8 недель. За это время будет проведено 3 плановых визита на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для оценки параметров эффективности и безопасности проводимой терапии, а также учета и выдачи препарата.  На всех визитах будет проведена проверка дневника пациента, учет исследуемого препарата и оценена комплаентность пациентов. Будут оценены НЯ, сопутствующая терапия и жизненные показатели, проведен тест на запрещенные препараты, получены образцы крови для ФК строго до приема исследуемого препарата. Женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность. Также будет проведена оценка тревоги по структурированному интервью SIGH-A, депрессии по структурированному интервью SIGH-D, общего клинического впечатления по шкалам CGI-S и CGI-I, дневной сонливости по ВАШ, нетрудоспособности по шкале SDS.  На Визите 4 (Неделя 4) и Визите 5 (Неделя 8) также будет проведено физикальное обследование, измерена масса тела, выполнена ЭКГ в 12 отведениях и получены образцы крови и мочи для общего и биохимического анализа крови и общего анализа мочи и оценка когнитивных функций по тесту ТMT и качества жизни по опроснику Q-LES-Q-SF.  **Период наблюдения**  Последующее наблюдение за пациентами, завершившими прием исследуемого препарата, продлится 2 недели. За это время будет оценено возможное развитие синдрома отмены исследуемого препарата.  На Визите 6 (Неделя 10) будет проведена проверка дневника пациента, оценены НЯ, сопутствующая терапия, жизненные показатели и проведен тест на запрещенные препараты. Будет проведена оценка тревоги по структурированному интервью SIGH-A, депрессии по структурированному интервью SIGH-D, общего клинического впечатления по шкалам CGI-S и CGI-I и нетрудоспособности по шкале SDS. Также будет проведена оценка по Опроснику проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ). Женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность.  На этом участие пациентов в исследовании будет завершено. |
| **Исследуемая популяция:**  Пациенты в возрасте от 18 лет и старше с подтвержденным клиническим диагнозом ГТР. Для включения в настоящее клиническое исследование пациенты должны удовлетворять перечисленным ниже критериям. |
| **Критерии включения:**   1. Подписанная форма информированного согласия; 2. Возраст от 18 лет и старше; 3. Диагноз генерализованное тревожное расстройство по критериям Руководства по диагностике и статистике психических заболеваний (DSM-V) и Международных критериев болезней (МКБ-10); 4. Значение показателей по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на визитах Скрининга и Рандомизации (Неделя 0):  * Общий балл ≥ 20; * Оценка по пунктам 1 (Тревожное настроение) и 2 (Напряженность) ≥ 2 баллов;  1. Состояние по шкале CGI-S ≥ 4 (умеренной и выше степени выраженности) на визитах Скрининга и Рандомизации (Неделя 0); 2. Согласие пациентов использовать адекватные методы контрацепции в течение всего исследования. К адекватным методам контрацепции относится использование:  * для мужчин презерватив со спермицидом, * для женщин (на выбор): * оральные контрацептивы * презерватив (для партнера) со спермицидом * диафрагма со спермицидом * шеечный колпачок со спермицидом * внутриматочная спираль (ВМС)  1. Возможность соблюдать все требования протокола; 2. Комплаентность во время вводного периода в пределах от 80% до 120%, оцененная на визите Рандомизации (Неделя 0). |
| **Критерии невключения:**  Пациент будет считаться неподходящим для включения в исследование при наличии у него любого из перечисленных ниже критериев:   1. Беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность во время клинического исследования; женщины, способные к деторождению (в том числе не стерилизованные хирургическим путем и в периоде постменопаузы менее 2 лет), не использующие адекватных методов контрацепции; 2. Балл по пункту 1 (Пониженное настроение) по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) ≥ 2; 3. Общий балл по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) > 13; 4. Установленный диагноз депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства, биполярного аффективного расстройства в анамнезе или на момент скрининга; 5. Установленный диагноз шизофрении в анамнезе или на момент скрининга; 6. Установленный диагноз панического расстройства в анамнезе или на момент скрининга; 7. Тревожно-фобические расстройства (агорафобия, социальная фобия, фобическое тревожное расстройство, неустановленное) в анамнезе или на момент скрининга; 8. Расстройства личности и поведения в анамнезе или на момент скрининга; 9. Посттравматическое стрессорное расстройство в течение 12 месяцев до скрининга; 10. Расстройства приема пищи в течение 12 месяцев до скрининга; 11. Соматоформные расстройства в анамнезе или на момент скрининга; 12. Обсессивно-компульсивное расстройство в анамнезе или на момент скрининга; 13. Эпилепсия, эпилептиформные припадки, травмы головы с потерей сознания, опухолевые, воспалительные и демиелинизирующие заболевания ЦНС, инсульт в анамнезе; 14. Феохромоцитома; 15. Злокачественные новообразования в течение последних 5 лет (за исключением излеченной базально-клеточной карциномы); 16. Значимые сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время или в течение 12 месяцев до скрининга, в том числе: хроническая сердечная недостаточность класса III или IV (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), тяжелая аритмия, требующая лечения антиаритмическими препаратами классов Ia, Ib, Ic или III, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, операции на сердце и коронарных сосудах, значимые заболевания клапанов сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия с систолическим артериальным давлением > 180 мм рт.ст. и диастолическим артериальным давлением > 110 мм рт.ст., легочная эмболия или тромбоз глубоких вен; 17. Нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность средней и тяжелой степени или значимые заболевания почек с уровнем креатинина > 1,5 мг/дл у мужчин и > 1,4 мг/дл у женщин или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин; 18. ВИЧ, гепатит В или С, цирроз печени в анамнезе; повышение АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы сыворотки ≥ в 2,5 раза от верхней границы нормы или повышение общего билирубина ≥ в 2 раза от верхней границы нормы на скрининге; 19. Значимые нарушения функции щитовидной железы в стадии декомпенсации; 20. Анемия (гемоглобин ≤ 105 г/л у женщин или ≤ 115 г/л у мужчин); значительные потери или забор не менее одной объемной единицы донорской крови (≥ 500 мл) или переливание крови в течение 12 недель до скрининга; 21. Любое не контролируемое сопутствующее соматическое заболевание, в том числе, посредством стабильного режима терапии; 22. Прием препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства, начиная со скрининга и на протяжении всего исследования, в том числе антидепрессантов, прегабалина, бензодиазепинов, нейролептиков; 23. Прием флуоксетина в течение 21 дня до скрининга и на протяжении всего исследования; 24. Прием Исследуемого препарата ранее и/или известная аллергия, гиперчувствительность или противопоказания к приему препарата CD-008-0045; 25. Электросудорожная терапия в течение 3 месяцев до скрининга; 26. Психотерапия в течение 3 месяцев до скрининга и/или на момент включения в исследование; 27. Прием запрещенной лекарственной терапии с момента скрининга и на протяжении всего исследования; 28. Прием любого исследуемого препарата или участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до скрининга (за исключением ситуаций, когда пациент в исследовании не принимал исследуемый препарат); 29. Зависимость от транквилизаторов или злоупотребление психоактивными веществами, включая алкоголь (эпизодическое употребление в анамнезе возможно); 30. Неспособность читать или писать; нежелание понять и следовать процедурам протокола исследования; несоблюдение режима приема препаратов или выполнения процедур, которое, по мнению Исследователя, может повлиять на результаты исследования или безопасность пациента и препятствовать дальнейшему участию пациента в исследовании; любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают пациента непригодным для участия в клиническом исследовании, ограничивают правомерность получения информированного согласия или могут повлиять на способность пациента принять участие в исследовании. |
| **Исследуемый препарат, дозы и способ введения:**  **CD-008-0045 или Плацебо**  Действующее вещество: CD-008-0045 или Плацебо  Лекарственная форма: капсулы  Дозировка: 20 мг  Способ применения: перорально по 1 капсуле один раз или два раза в день  (за 30 минут до еды)  Суточная доза: 40 мг, 20 мг или 0 мг.  Упаковка: по 30 капсул в пластиковые флаконы.  Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре не выше +25 °С  Производитель: АО «ИИХР», Россия (по заказу ООО «НИИ ХимРар», Россия) |
| **Продолжительность исследования:**  Каждый пациент будет принимать участие в исследовании приблизительно 11 недель: скрининг и вводный период – 1 неделя, период исследуемой терапии – 8 недель, период последующего наблюдения – 2 недели.  Начало набора пациентов в исследование запланировано на февраль 2020 г. Планируется, что все пациенты полностью пройдут все визиты исследования к декабрю 2022 г. |
| **Оценка эффективности:**  **Первичная конечная точка:**   * Изменение общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на Неделе 8 относительно исходного значения.   **Вторичные конечные точки:**   * Частота снижения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на 50% и более от исходного значения на Неделе 8; * Изменение общего балла и суммы баллов по подшкалам психической и соматической тревоги структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) относительно исходного значения на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8; * Изменение балла по пунктам 1 (Тревожное настроение) и 2 (Напряженность) структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) относительно исходного значения Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8; * Изменение суммы баллов по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) относительно исходного значения Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8; * Изменение общего клинического впечатления о состоянии (CGI-S) относительно исходного значения Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8; * Общее клиническое впечатление о динамике состояния (CGI-I) на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8; * Изменение дневной сонливости по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) относительно исходного значения на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8; * Изменение общего балла по визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS) относительно исходного значения на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8; * Изменение показателей выполнения ТMT-теста относительно исходного значения на Неделе 4 и Неделе 8; * Изменение общего балла по Опроснику удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF) относительно исходного значения на Неделе 4 и Неделе 8; * Изменение по шкалам SIGH-A, SIGH-D, CGI-S и SDS на Неделе 10 относительно значений на Неделе 8 и исходных значений; * Общее клиническое впечатление о динамике состояния (CGI-I) на Неделе 10; * Общий балл по Опроснику проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ) на Неделе 10; * Концентрация CD-008-0045 и его метаболита М1 через 1 час после первого приема исследуемого препарата и перед очередным приемом на визитах (Ctrough); * Влияние полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетические параметры исследуемого препарата. |
| **Оценка безопасности:**  Безопасность будет оцениваться в каждой группе лечения на основании частоты и тяжести НЯ и СНЯ, данных физикального обследования, жизненных показателей, ЭКГ и результатов лабораторных исследований. |
| **Статистические методы:**  Анализ результатов исследования будет проведен в соответствии с Планом статистического анализа, который будет разработан и утвержден до закрытия базы данных.  Популяция безопасности состоит из всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.  Полная популяция для анализа (Full Analysis Set, FAS) состоит из всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющих, по меньшей мере, одну оценку эффективности после исходной.  Популяция по протоколу (Per Protocol Set, PPS) состоит из всех пациентов полной популяции для анализа, которые завершат прием исследуемой терапии в полном объеме без значительных отклонений от протокола. |
| **Анализ первичной конечной точки эффективности:**  Следуя руководству ICH E9, полная популяция для анализа (FAS) будет основной для оценки превосходства препарата CD-008-0045 над Плацебо.  Популяция по протоколу (PPS) является дополнительной для анализа первичной конечной точки.  Будет рассчитан уровень значимости (p-value) и 95% доверительный интервал (ДИ) для разницы средних значений между группами CD-008-0045 20 мг два раза в день и Плацебо для изменения общего балла по структурированному интервью SIGH-A на Неделе 8 относительно исходного значения. Для данного исследования будет использоваться модель ковариационного анализа (ANCOVA) с исходным значением по структурированному интервью SIGH-A в качестве ковариаты и исследуемой терапией и центром в качестве фиксированных факторов.  Ожидается, что уменьшение общего балла по структурированному интервью SIGH-A будет более выражено в группе препарата CD-008-0045 20 мг два раза в день по сравнению с Плацебо. Нулевая гипотеза заключается в отсутствии различий между препаратом CD-008-0045 и Плацебо (H0: μ2 – μ1 ≥ 0). Альтернативная гипотеза заключается в превосходстве препарата CD-008-0045 над Плацебо (H1: μ2 – μ1 < 0). Нулевая гипотеза будет отклонена с заключением о превосходстве препарата CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день над Плацебо в случае, если результат двустороннего теста составит p < 0,05, что соответствует значению верхней границы 95% ДИ менее 0.  В случае подтверждения эффективности CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день для оценки возможности уменьшения частоты приема аналогичным образом будет проведено сравнение между группами CD-008-0045 20 мг один раз в день и Плацебо. |
| **Анализ вторичных конечных точек эффективности:**  Анализ вторичных конечных точек будет проводиться в популяции FAS. Вторичные конечные точки будут сравниваться между двумя группами терапии посредством ковариационного анализа (ANCOVA) с исходным значением (если доступно) в качестве ковариаты и исследуемой терапией и центром в качестве фиксированных факторов. Сравнение частотных значений будет оцениваться с помощью теста Cochran-Mantel-Haenszel. |
| **Анализ безопасности:**  Популяция безопасности будет использоваться для анализа данных по безопасности.  Переменные безопасности будут представлены описательно по группам лечения. Количественные показатели будут описаны с помощью n, среднего значения, стандартного отклонения, минимального и максимального значения. Качественные показатели будут описаны в частотных таблицах, содержащих число и процент наблюдений.  Для каждого исследуемого препарата нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE) будут сгруппированы по основному классу систем органов (SOC) и по предпочтительному термину (PT), а также по степени тяжести и связи TEAE с исследуемым препаратом.  Лабораторные и жизненные показатели, а также данные ЭКГ и их изменения по сравнению с исходными будут сведены по визитам в таблицы описательной статистики. Показатели отклонений от нормы (в соответствии с референтными границами) будут представлены в частотных таблицах (низкие, нормальные и высокие значения). |
| **Распределение пациентов, демографические характеристики и анализ исходных характеристик:**  Распределение пациентов, демографические и исходные характеристики будут представлены с использованием описательной статистики. Число и процент пациентов, принимающих сопутствующие препараты, будут представлены в частотных таблицах по терапевтическому классу и названию действующего вещества. Будет представлено число пациентов с предшествующими медицинскими состояниями. |
| **Размер выборки:**  Размер выборки был рассчитан для исследования превосходства (superiority) с непрерывными переменными в качестве исходов.  Формула для расчета выборки: **n (для группы лечения) = (Zβ + Zα/2)2 × 2 × SD2 / (μ1 − μ2)2**, где α – ошибка I рода, β – ошибка II рода, Z – стандартная нормальная величина Z, μ1 и μ2 – средние значения переменной ответа в группе Плацебо и в группе препарата CD-008-0045, соответственно, а SD – стандартное отклонение.  В клиническом исследовании CNS-CD0080045-06 фазы II в группе пациентов с ГТР, получавших препарат CD-008-0045 в суточной дозе 40 мг (20 мг два раза в день), снижение общего балла по Шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS) на Неделе 8 составило  -12,8 баллов, а в группе Плацебо -6,4 балла. При этом стандартное отклонение для данного показателя составило 6,8 баллов.  В данном исследовании будет использоваться структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A). Мы предполагаем, что разница между группой CD-008-0045 20 мг два раза в день и Плацебо составит 5,5 баллов. При стандартном отклонении SD=7 баллов, вероятности ошибки I рода α = 0,05 (двусторонняя), мощности 89,5% (1-β) и соотношении между группами 3:1, в группу CD-008-0045 20 мг два раза в день необходимо включить 102 пациента, а в группу Плацебо – 34 пациента.  Дополнительно 34 пациента, включенные в группу CD-008-0045 20 мг один раз в день, позволят оценить возможность снижения частоты приема исследуемого препарата при сравнении с Плацебо при разнице между группами 5,5 баллов, стандартном отклонении SD=7 баллов, вероятности ошибки I рода α = 0,05 (двусторонняя), мощности 89,5% (1-β) и соотношении между группами 1:1. Таким образом, суммарная мощность исследования при тестировании двух гипотез составит не менее 80%.  С учетом возможного досрочного завершения, не превышающего 15%, в исследование необходимо включить 120 пациентов в группу CD-008-0045, капсулы 20 мг два раза в день, 40 пациентов в группу CD-008-0045 один раз в день и 40 пациентов в группы Плацебо (всего 200 пациентов). Для равномерного распределения кратности приема, 30 пациентов будут получать Плацебо два раза в день, а 10 пациентов – один раз в день.  С учетом возможного 20% отсева на этапе скрининга и вводного периода, в исследование будут скринированы до 250 пациентов. |
| **Рандомизация:**  Пациенты будут рандомизированы с помощью системы IWRS по исследуемому препарату (CD-008-0045, капсулы 20 мг или Плацебо) в соотношении 4:1 и по частоте приема (два или один раз в день) в соотношении 3:1. Таким образом, пациенты будут рандомизированы в 4 группы в соотношении 12:4:3:1:  Группа 1. CD-008-0045 20 мг два раза в день – 120 пациентов  Группа 2. CD-008-0045 20 мг один раз в день – 40 пациентов  Группа 3. Плацебо два раза в день – 30 пациентов  Группа 4. Плацебо один раз в день – 10 пациентов  Стратификация выполняться не будет. |
| **Номер и дата версии протокола:** Протокол CNS-CD0080045-06 от 25 ноября 2019 г. |

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

[**СТРАНИЦА ОДОБРЕНИЯ ПРОТОКОЛА** 2](#_Toc25228232)

[**ЗАЯВЛЕНИЕ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** 3](#_Toc25228233)

[**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ** 4](#_Toc25228234)

[**СИНОПСИС** 6](#_Toc25228235)

[**ОГЛАВЛЕНИЕ** 17](#_Toc25228236)

[**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** 21](#_Toc25228237)

[1. Введение 23](#_Toc25228238)

[1.1. Генерализованное тревожное расстройство 23](#_Toc25228239)

[1.2. Разработка CD-008-0045 23](#_Toc25228240)

[2. Цели клинического исследования 24](#_Toc25228241)

[2.1. Основная цель 24](#_Toc25228242)

[2.2. Дополнительные цели 24](#_Toc25228243)

[3. План исследования 26](#_Toc25228244)

[3.1. Общий дизайн и план исследования 26](#_Toc25228245)

[3.2. Дизайн исследования 26](#_Toc25228246)

[3.2.1. Скрининг и вводный период 26](#_Toc25228247)

[3.2.2. Период исследуемой терапии 26](#_Toc25228248)

[3.3. Обоснование дизайна исследования 31](#_Toc25228249)

[3.4. Продолжительность исследования и даты 33](#_Toc25228250)

[3.5. Предыдущий опыт 33](#_Toc25228251)

[3.5.1. Доклинические исследования 33](#_Toc25228252)

[3.5.2. Клинические исследования 35](#_Toc25228253)

[3.6. Соотношение риск/польза 39](#_Toc25228254)

[4. Выбор исследуемой популяции 41](#_Toc25228255)

[4.1. Исследуемая популяция 41](#_Toc25228256)

[4.2. Критерии включения 41](#_Toc25228257)

[4.3. Критерии невключения 41](#_Toc25228258)

[4.4. Повторные исследования и скрининг 43](#_Toc25228259)

[5. Исследуемый препарат 44](#_Toc25228260)

[5.1. Описание исследуемого препарата 44](#_Toc25228261)

[5.2. Прием исследуемого препарата 44](#_Toc25228262)

[5.3. Рандомизация 45](#_Toc25228263)

[5.4. Заслепление 45](#_Toc25228264)

[5.5. Расслепление 46](#_Toc25228265)

[5.6. Комплаентность проводимой терапии 46](#_Toc25228266)

[5.7. Упаковка и маркировка исследуемого препарата 46](#_Toc25228267)

[5.8. Хранение и учет исследуемого препарата 47](#_Toc25228268)

[5.9. Сопутствующая терапия 48](#_Toc25228269)

[5.10. Запрещенные препараты 48](#_Toc25228270)

[5.11. Терапия спасения 48](#_Toc25228271)

[5.12. Ограничения по питанию и активности пациента 48](#_Toc25228272)

[6. Описание процедур 50](#_Toc25228273)

[6.1. Информированное согласие 50](#_Toc25228274)

[6.2. Регистрация пациента 50](#_Toc25228275)

[6.3. Демографические данные и медицинский анамнез 50](#_Toc25228276)

[6.4. Физикальное обследование 50](#_Toc25228277)

[6.5. Жизненные показатели, масса тела и рост 50](#_Toc25228278)

[6.6. Психометрические тесты и шкалы, используемые в исследовании 51](#_Toc25228279)

[6.6.1. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) 51](#_Toc25228280)

[6.6.2. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) 52](#_Toc25228281)

[6.6.3. Шкала общего клинического впечатления (CGI-S) 52](#_Toc25228282)

[6.6.4. Шкала общего клинического впечатления о динамике состояния (CGI-I) 53](#_Toc25228283)

[6.6.5. Визуальная аналоговая шкала (VAS) 53](#_Toc25228284)

[6.6.6. Опросник удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF) 53](#_Toc25228285)

[6.6.7. Визуальная аналоговая шкала нетрудоспособности Шихана (SDS) 54](#_Toc25228286)

[6.6.8. Тест прокладывания маршрута (ТМТ) 54](#_Toc25228287)

[6.6.9. Опросник проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ-2) 55](#_Toc25228288)

[6.7. Электрокардиография 55](#_Toc25228289)

[6.8. Анализы, выполняемые в центральной лаборатории 55](#_Toc25228290)

[6.8.1. Лабораторные параметры безопасности 56](#_Toc25228291)

[6.8.2. Фармакокинетическое исследование 56](#_Toc25228292)

[6.8.3. Генотипирование по цитохрому CYP2D6 57](#_Toc25228293)

[6.8.4. Получение, подготовка, хранение и отправка биообразцов 57](#_Toc25228294)

[6.9. Оценка нежелательных явлений (НЯ) 57](#_Toc25228295)

[6.10. Досрочное завершение исследования 61](#_Toc25228296)

[7. Процедуры исследования 63](#_Toc25228297)

[7.1. Скрининг и вводный период 63](#_Toc25228298)

[7.2. Период исследуемой терапии 64](#_Toc25228299)

[7.3. Период наблюдения 66](#_Toc25228300)

[7.4. Незапланированные визиты 67](#_Toc25228301)

[7.5. Досрочное завершение 67](#_Toc25228302)

[8. Обеспечение качества 68](#_Toc25228303)

[9. Планируемые статистические методы 69](#_Toc25228304)

[9.1. Общие положения 69](#_Toc25228305)

[9.2. Определение объема выборки 69](#_Toc25228306)

[9.3. Рандомизация 69](#_Toc25228307)

[9.4. Популяции для анализа 70](#_Toc25228308)

[9.4.1. Полная популяция для анализа (FAS) 70](#_Toc25228309)

[9.4.2. Популяция по протоколу 70](#_Toc25228310)

[9.4.3. Популяция безопасности 70](#_Toc25228311)

[9.4.4. Популяция фармакокинетики 70](#_Toc25228312)

[9.5. Распределение пациентов, демографические и исходные характеристики 70](#_Toc25228313)

[9.6. Анализ эффективности 70](#_Toc25228314)

[9.7. Анализ безопасности 72](#_Toc25228315)

[9.8. Анализ фармакокинетики 72](#_Toc25228316)

[10. Административные процедуры 73](#_Toc25228317)

[10.1. Юридические аспекты 73](#_Toc25228318)

[10.2. Обязанности Исследователя 73](#_Toc25228319)

[10.3. Процедуры мониторинга 73](#_Toc25228320)

[10.4. Регистрация данных в эИРК 73](#_Toc25228321)

[10.5. Хранение документации 74](#_Toc25228322)

[10.6. Этические аспекты 74](#_Toc25228323)

[10.6.1. Независимый Этический Комитет 74](#_Toc25228324)

[10.6.2. Этичное проведение клинического исследования 74](#_Toc25228325)

[10.6.3. Информированное Согласие 75](#_Toc25228326)

[10.7. Финансирование исследования 75](#_Toc25228327)

[11. Политика публикации результатов исследования 76](#_Toc25228328)

[12. Cписок литературы 77](#_Toc25228329)

[Приложение 1.Классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации 78](#_Toc25228330)

[Приложение 2. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) 79](#_Toc25228331)

[Приложение 3. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) 85](#_Toc25228332)

[Приложение 4. Шкала общего клинического впечатления (CGI-S) и Шкала общего клинического впечатления о динамике состояния (CGI-I) 93](#_Toc25228333)

[Приложение 6. Визуальная аналоговая шкала (VAS) 94](#_Toc25228334)

[Приложение 7. Визуальная аналоговая шкала нетрудоспособности Шихана (SDS) 95](#_Toc25228335)

[Приложение 8. Опросник удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF) 96](#_Toc25228336)

[Приложение 9. Тест прокладывания маршрута (TMT) 98](#_Toc25228337)

[Приложение 20. Опросник проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ) 102](#_Toc25228338)

Список рисунков:

[Рисунок 1. Схема исследования CNS-CD0080045-06 28](#_Toc25142107)

[Рисунок 2 Проект этикетки препарата CD-008-0045 для групп 1 и 3 47](#_Toc25142108)

[Рисунок 3 Проект этикетки препарата CD-008-0045 для групп 2 и 4 47](#_Toc25142109)

Список таблиц:

[Таблица 1. График проведения процедур исследования CNS-CD0080045-06 29](#_Toc25142110)

[Таблица 2. Клинические исследования препарата CD-008-0045 36](#_Toc25142111)

[Таблица 3. Схема заслепления исследуемого препарата 45](#_Toc25142112)

[Таблица 4. Список показателей лабораторных исследований крови 56](#_Toc25142113)

[Таблица 5. Список показателей лабораторных исследований мочи 56](#_Toc25142114)

[Таблица 6 Оценка причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата 59](#_Toc25142115)

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| БАД | Биологически активная добавка |
| ВАШ | Визуально-аналоговая шкала |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ВЭЖХ-МС/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектроскопией |
| эИРК | Индивидуальная регистрационная карта |
| ЛДГ | Лактатдегидрогеназа |
| МКБ - 10 | Международная классификация болезней 10 пересмотра |
| НЭК | Независимый этический комитет |
| НЯ | Нежелательное явление |
| НР | Нежелательная реакция |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| СНР | Серьезная нежелательная реакция |
| СОП | Стандартная операционная процедура |
| ФК | Фармакокинетика |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЭДЧ | Эквивалентная доза человека |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |
| ANOVA | Analysis of variance – Дисперсионный анализ |
| AUC0-∞ | Площадь под кривой зависимости концентрации от времени в равновесном состоянии |
| BWSQ | Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (Опросник проявлений синдрома отмены) |
| CGI-S | Clinical Global Impression – Status (Шкала общего клинического впечатления о состоянии) |
| CGI-I | Clinical Global Impression – Improvement (Шкала общего клинического впечатления о динамике состояния) |
| Cmax | Максимальная концентрация в плазме |
| Ctrough | Концентрация перед очередным приемом |
| CL | Клиренс |
| DSM - V | Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders - V - [Руководство по диагностике и статистическому учёту психических заболеваний, V пересмотр](https://www.multitran.ru/c/m.exe?t=4873713_2_1&s1=DSM-IV) |
| FDA | Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов – агентство при Министерстве здравоохранения и социальных служб США. |
| HAMD | Hamilton Depression Rating Scale (Шкала депрессии Гамильтона) |
| HARS | Hamilton Anxiety Rating Scale (Шкала Гамильтона для оценки тревоги) |
| SIGH-A | Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale (Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги) |
| SIGH-D | Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale (Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии) |
| ICH GCP | Руководство по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации |
| IWRS | Interactive Web Report System – Интерактивная система с доступом через Интернет |
| NCI-CTCAE | Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, США |
| NYHA | Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация |
| PQ | Интервал PQ |
| RR | Интервал RR |
| QRS | Часть электрокардиографической кривой, отражающая деполяризацию желудочков |
| QT | Интервал от начала комплекса QRS до конца зубца Т |
| QTc(F) | Корригированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT по Фредерику |
| t1/2 | Период полувыведения |
| tmax | Время до достижения максимальной концентрации в плазме |
| SDS | Sheehan Disability Scale (Шкала нетрудоспособности Шихана) |
| TMT | Trail Making Test (Тест прокладывания маршрута) |
| Vss | Объем распределения в равновесном состоянии |

1. Введение
   1. Генерализованное тревожное расстройство

Тревожное расстройство (генерализованное тревожное расстройство, ГТР) – психическое расстройство, характеризующееся общей устойчивой тревогой, не связанной с определенными объектами или ситуациями. Часто сопровождается жалобами на постоянную нервозность, дрожь, мышечное напряжение, потливость, сердцебиение, головокружение и дискомфорт в районе солнечного сплетения. Нередко может присутствовать страх болезни или несчастного случая, распространяющийся на себя и/или на близких, а также другие разнообразные волнения и дурные предчувствия. Чаще встречается у женщин и во многих случаях связано с хроническим средовым стрессом. Имеются тенденции к волнообразности течения расстройства и хронификации. ГТР имеет тенденцию к хроническому течению и, как правило, требует длительной терапии.

Лечение ГТР представляет на сегодняшний день серьезную проблему. При краткосрочном лечении ГТР эффективность бензодиазепинов составляет 65-75% (и их терапевтическое действие проявляется уже в первую неделю лечения), при длительном лечении бензодиазепины малоэффективны. Это связано как с истощением противотревожного действия, так и с тем, что бензодиазепины не купируют депрессивную симптоматику. Бензодиазепины не следует назначать на срок более нескольких недель из-за риска развития зависимости.

Другие препараты, которые могут быть использованы для лечения тревожного расстройства, включают:

Антидепрессанты группы ингибиторов обратного захвата серотонина или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, азапироны (например, буспирон), трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноамионооксидазы, противосудорожные препараты (главным образом при наличии признаков биполярного аффективного расстройства).

Начиная с 1970-х годов, тревожные расстройства часто лечили типичными нейролептиками, но наличие серьезных экстрапирамидальных и нейроэндокринных побочных эффектов и возможность появления отдаленных нежелательных явлений привели к признанию необходимости отказаться от использования типичных (классических) нейролептиков при терапии тревожных расстройств.

* 1. Разработка CD-008-0045

ООО «НИИ ХимРар» ведет разработку нового лекарственного препарата CD-008-0045, который обладает мультитаргетной активностью, в частности, способностью ингибировать адренергические, дофаминовые, серотониновые и гистаминовые рецепторы, что позволяет предполагать у CD-008-0045 наличие широкого терапевтического потенциала. CD-008-0045 обладает очень высоким сродством к 5НТ7 рецепторам и меньшим сродством к 5НТ6, 5-HT2A и 5HT2C рецепторам. CD-008-0045 ингибирует рецепторы гистамина Н1 и альфа-адренорецепторы (α2A, α2B и α2C). В проведенных ранее доклинических исследованиях было продемонстрировано, что препарат положительным образом влияет на когнитивные функции, а также имеет анксиолитический и антипсихотический потенциал, что дает обоснование его дальнейшему исследованию в качестве средства для нивелирования симптомов тревоги при ГТР [13].

1. Цели клинического исследования
   1. Основная цель

Оценить эффективность препарата CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день по сравнению с Плацебо на основании изменения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на Неделе 8 относительно исходного значения.

* 1. Дополнительные цели

Оценить следующие параметры эффективности и безопасности препарата CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день по сравнению с Плацебо и возможность снижения частоты приема исследуемого препарата до одного раза в день у пациентов с ГТР в течение 8 недель исследуемой терапии и 2 недель последующего наблюдения:

* Частота снижения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на 50% и более от исходного значения на Неделе 8;
* Изменение общего балла и суммы баллов по подшкалам психической и соматической тревоги структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) относительно исходного значения;
* Изменение балла по пунктам 1 (Тревожное настроение) и 2 (Напряженность) структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) относительно исходного значения;
* Изменение суммы баллов по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) относительно исходного значения;
* Изменение общего клинического впечатления о состоянии (CGI-S) относительно исходного значения;
* Общее клиническое впечатление о динамике состояния (CGI-I);
* Изменение дневной сонливости по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) относительно исходного значения;
* Изменение общего балла по визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS) относительно исходного значения;
* Изменение общего балла по Опроснику удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF относительно исходного значения;
* Изменение общего балла по Тесту прокладывания маршрута (ТМТ) относительно исходного значения;
* Оценка продолжительности эффекта по изменению показателей шкал SIGH-A, SIGH-D, CGI-I, CGI-S на Неделе 10 относительно Недели 8 и исходных значений;
* Оценка симптомов отмены по Опроснику проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ) на Неделе 10;
* Концентрация CD-008-0045 и его метаболита М1 через 1 час после первого приема исследуемого препарата и перед очередным приемом на визитах (Ctrough);
* Влияние полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетические параметры исследуемого препарата;
* Частота развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) по данным субъективных жалоб, физикального обследования, жизненных показателей, ЭКГ и лабораторных анализов.

1. План исследования
   1. Общий дизайн и план исследования

Данное исследование представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством

Исследование будет проводиться примерно в 15 российских клинических центрах.

* 1. Дизайн исследования

Исследование будет состоять из периода скрининга и вводного плацебо периода, периода исследуемой терапии и периода наблюдения.

* + 1. Скрининг и вводный период

На Визите 1 (Неделя -1) будут проведены процедуры скрининга для оценки критериев включения/невключения. После подписания Информационного листка пациента и формы информированного согласия будут собраны демографические данные, медицинский анамнез и информация о сопутствующей терапии, проведено физикальное обследование, оценены жизненные показатели, измерены масса тела и рост, выполнена ЭКГ в 12 отведениях. Будет проведена оценка тревоги по структурированному интервью SIGH-A, депрессии по структурированному интервью SIGH-D, общего клинического впечатления по шкале CGI-S, дневной сонливости по ВАШ, нетрудоспособности по шкале SDS и качества жизни по опроснику Q-LES-Q-SF. Будут получены образцы крови и мочи для общего и биохимического анализа крови, анализа мочи и теста на запрещенные препараты. Женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность.

Пациентам, которые на основании процедур визита скрининга соответствуют критериям включения/невключения (без учета результатов лабораторных обследований, которые будут позднее получены из центральной лаборатории), будет назначено плацебо CD-008-0045, а также выдан дневник для регистрации жалоб и сопутствующей терапии. Вводный период продлится 1 неделю, в течение которой пациенты будут принимать плацебо CD-008-0045 по 1 капсуле за 30 минут перед завтраком и ужином.

* + 1. Период исследуемой терапии

Пациенты, вступившие во вводный период, будут приглашены на Визит 2 (Неделя 0) для оценки критериев включения/невключения, рандомизации и начала исследуемой терапии. На визите будет проведена проверка дневника пациента, учет исследуемого препарата (Плацебо) и оценена комплаентность пациента. Также будут оценены НЯ, сопутствующая терапия, жизненные показатели и проведен тест на запрещенные препараты. Будет проведена оценка тревоги по структурированному интервью SIGH-A, депрессии по структурированному интервью SIGH-D, общего клинического впечатления по шкале CGI-S, дневной сонливости по ВАШ, нетрудоспособности по шкале SDS, когнитивных функций по тесту TMT и качества жизни по опроснику Q-LES-Q-SF. Женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность.

Пациент может быть рандомизирован в исследование, если он соответствует всем критериям включения/невключения и считается комплаентным.

В исследование будет включено 200 пациентов. Пациенты будут рандомизированы с помощью системы IWRS по исследуемому препарату (CD-008-0045 20 мг или Плацебо) в соотношении 4:1 и по частоте приема (два или один раз в день) в соотношении 3:1. Таким образом, пациенты будут рандомизированы в 4 группы в соотношении 12:4:3:1:

Группа 1. CD-008-0045 20 мг два раза в день – 120 пациентов

Группа 2. CD-008-0045 20 мг один раз в день – 40 пациентов

Группа 3. Плацебо два раза в день – 30 пациентов

Группа 4. Плацебо один раз в день – 10 пациентов

Пациентам будет выдан дневник, который они продолжат вести для регистрации жалоб и сопутствующей терапии в течение всего исследования. Первая доза исследуемого препарата будет принята в исследовательском центре. Через 1 час после приема исследуемого препарата будут получены образцы крови для генотипирования по CYP2D6 и ФК.

Период исследуемой терапии продлится 8 недель. За это время будет проведено 3 плановых визита на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для оценки параметров эффективности и безопасности проводимой терапии, а также учета и выдачи препарата. На всех визитах будет проведена проверка дневника пациента, учет исследуемого препарата и оценена комплаентность пациентов. Также будут оценены нежелательные явления, сопутствующая терапия и жизненные показатели, проведен тест на запрещенные препараты по моче, оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A), депрессии по структурированному интервью SIGH-D, шкале общего клинического впечатления (CGI-S), шкале общего клинического впечатления о динамике состояния (CGI-I) и визуальной аналоговой шкале (VAS); женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность по моче.

Период исследуемой терапии продлится 8 недель. За это время будет проведено 3 плановых визита на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 для оценки параметров эффективности и безопасности проводимой терапии, а также учета и выдачи препарата.

На всех визитах будет проведена проверка дневника пациента, учет исследуемого препарата и оценена комплаентность пациентов. Будут оценены НЯ, сопутствующая терапия и жизненные показатели, проведен тест на запрещенные препараты, получены образцы крови для ФК строго до приема исследуемого препарата. Женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность. Также будет проведена оценка тревоги по структурированному интервью SIGH-A, депрессии по структурированному интервью SIGH-D, общего клинического впечатления по шкалам CGI-S и CGI-I, дневной сонливости по ВАШ, нетрудоспособности по шкале SDS.

На Визите 4 (Неделя 4) и Визите 5 (Неделя 8) также будет проведено физикальное обследование, измерена масса тела, выполнена ЭКГ в 12 отведениях и получены образцы крови и мочи для общего и биохимического анализа крови и общего анализа мочи и оценка когнитивных функций по тесту ТMT и качества жизни по опроснику Q-LES-Q-SF.

.

* + 1. **Период последующего наблюдения**

Последующее наблюдение за пациентами, завершившими прием исследуемого препарата, продлится 2 недели. За это время будет оценено возможное развитие синдрома отмены исследуемого препарата.

На Визите 6 (Неделя 10) будет проведена проверка дневника пациента, оценены НЯ, сопутствующая терапия, жизненные показатели и проведен тест на запрещенные препараты. Будет проведена оценка тревоги по структурированному интервью SIGH-A, депрессии по структурированному интервью SIGH-D, общего клинического впечатления по шкалам CGI-S и CGI-I и нетрудоспособности по шкале SDS. Также будет проведена оценка по Опроснику проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ). Женщинам, способным к деторождению, будет выполнен тест на беременность.

На этом участие пациентов в исследовании будет завершено, и они получат рекомендации по дальнейшему лечению в рамках стандартной терапии ГТР.

Данные о нежелательных явлениях будут собираться до 4 недель после приема последней дозы исследуемого препарата или проведения последней процедуры по исследованию (спонтанные сообщения от пациентов).

Ниже представлена схема клинического исследования (Рисунок 1)

Рисунок 1. Схема исследования CNS-CD0080045-06



График обследований и время выполнения процедур представлены ниже (Таблица 1)

Таблица 1. График проведения процедур исследования CNS-CD0080045-06

| **Период** | **Скрининг и вводный период** | **Период исследуемой терапии** | | | | **Последующее наблюдение** | **Д/З а** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Визит** | **В1** | **В2** | **В3** | **В4** | **В5** | **В6** |  |
| **Неделя** | **Н-1** | **Н0 (Ранд.)** | **Н2** | **Н4** | **Н8 (ОТ)** | **Н10** |  |
| **Окно визита** | **День -10…-7** |  | **±2 дня** | **±2 дня** | **±2 дня** | **+7 дней** |  |
| Информированное согласие / регистрация пациента | Х |  |  |  |  |  |  |
| Демографические данные и анамнез | Х |  |  |  |  |  |  |
| Опросники и шкалы: |  |  |  |  |  |  |  |
| - Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| - Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| - Шкала общего клинического впечатления (CGI-S) | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| - Шкала общего клинического впечатления о динамике состояния (CGI-I) |  |  | Х | Х | Х | Х | Х |
| - Дневная сонливость по ВАШ |  | Х | Х | Х | Х |  | Х |
| - Визуальная аналоговая шкала нетрудоспособности Шихана (SDS) |  | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| - Опросник удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF) |  | Х |  | Х | Х |  | Х |
| - Тест прокладывания маршрута (TMT) |  | Х |  | Х | Х |  | Х |
| - Опросник проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ) |  |  |  |  |  | Х | Х |
| Жизненные показатели | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| Рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) б | Х |  |  | Х | Х |  | Х |
| Физикальное обследование | Х |  |  | Х | Х |  | Х |
| ЭКГ в 12 отведениях | Х |  |  | Х | Х |  | Х |
| Лабораторные исследования: |  |  |  |  |  |  |  |
| - Общий анализ крови | Х |  |  | Х | Х |  | Х |
| - Биохимический анализ крови | Х |  |  | Х | Х |  | Х |
| - Генотипирование по CYP2D6 |  | Х |  |  |  |  |  |
| - ФК исследование в |  | Х | Х | Х | Х |  | Х |
| - Общий анализ мочи | Х |  |  | Х | Х |  | Х |
| - Тест на беременность по моче г | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| - Тест на запрещенные препараты по моче | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| Оценка критериев включения/невключения | Х | Х |  |  |  |  |  |
| Рандомизация |  | Х |  |  |  |  |  |
| Выдача и прием исследуемого препарата в центре д | Х | Х | Х | Х |  |  |  |
| Возврат и учет исследуемого препарата |  | Х | Х | Х | Х |  | Х |
| Выдача дневника пациента | Х | Х | Х | Х | Х |  |  |
| Проверка дневника пациента |  | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| Нежелательные явления | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| Сопутствующая терапия | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |

**Сокращения**: Н – неделя, ОТ – окончание терапии, Д/З – досрочное завершение

**Сноски к графику процедур:**

а Визит досрочного завершения (Д/З) проводится пациентам в случае досрочного выведения из исследования до Визита 5 (Неделя 8).

б Рост и ИМТ оцениваются один раз за исследование – на Скрининге.

в Получение образца крови для ФК исследования на Визите 2 (Неделя 0) проводится через 1 час после приема исследуемого препарата в центре; на остальных визитах – строго до приема ИП.

г Тест на беременность по моче проводится только женщинам, способным к деторождению (в том числе не стерилизованным хирургическим путем и в периоде постменопаузы менее 2 лет).

д На Визите 1 (Неделя -1) в рамках вводного периода всем пациентам, соответствующим критериям включения/невключения (без учета результатов лабораторных исследований), будет выдано Плацебо. На Визите 2 (Неделя 0) и далее пациентам будет выдаваться исследуемый препарат в соответствии с группой рандомизации. Выдача исследуемого препарата проводится строго в соответствии с номером упаковки, назначенным IWRS.

* 1. Обоснование дизайна исследования

Данное исследование является многоцентровым двойным-слепым плацебо-контролируемым.

В качестве популяции выбраны пациенты с ГТР. Такая популяция пациентов была выбрана, исходя из механизма действия исследуемого препарата CD-008-0045, который обладает мультитаргетной активностью, в частности, способностью ингибировать адренергические, дофаминовые, серотониновые и гистаминовые рецепторы, что позволяет предполагать у CD-008-0045 наличие широкого терапевтического потенциала. CD-008-0045 обладает очень высоким сродством к 5НТ7 рецепторам и меньшим сродством к 5НТ6, 5-HT2A и 5HT2C рецепторам. CD-008-0045 ингибирует рецепторы гистамина Н1 и альфа-адренорецепторы (α2A, α2B и α2C).

В проведенных ранее доклинических исследованиях было продемонстрировано, что препарат положительным образом влияет на когнитивные функции, а также имеет анксиолитический и антипсихотический потенциал, что дает обоснование его дальнейшему исследованию в качестве средства для нивелирования симптомов тревоги при ГТР.

Дизайн с использованием контрольной группы, получающей Плацебо, был выбран для объективизации полученных данных в соответствии с рекомендациями Руководств по клиническим исследованиям медицинских препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства Европейского Агентства Лекарственных Средств [3]. Все пациенты, начиная от момента скрининга и на протяжении всего исследования, будут принимать только исследуемый препарат или Плацебо. Сопутствующая терапия для лечения ГТР в исследовании не предусмотрена, так как механизм действия исследуемого препарата является мультирецепторным и может затрагивать тот же рецепторный спектр, что и препараты сопутствующей терапии.

Назначение плацебо пациентам с ГТР на срок до 10 недель не несет значимого риска для здоровья пациентов, так как тревога у данной популяции пациентов является хронической. В исследование будут включаться пациенты, у которых в анамнезе не было указаний на острые приступы тревоги с установленным диагнозом панического расстройства. Кроме того, по результатам похожих клинических исследований плацебо обладает выраженным эффектом у пациентов с ГТР. Так в исследовании пароксетина среднее снижение общего балла по Шкале тревоги Гамильтона (HARS) составляло 9,3 балла (снижение на 38%). Специфическая терапия спасения не предусмотрена. В случае необходимости оказания экстренной помощи (например, назначения бензодиазепинов), пациент будет выведен из исследования и продолжит лечение в соответствии со стандартными рекомендациями.

Длительность исследуемой терапии составит 8 недель. Данный интервал времени выбран, как необходимый и достаточный для купирования симптомов тревоги, исходя из рекомендаций Руководства по клиническим исследованиям медицинских препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства Европейского Агентства Лекарственных Средств.

На скрининге пациенты, соответствующие критериям отбора, будут включены в простой-слепой вводный плацебо период, который будет длиться 1 неделю. В течение этого периода пациенты будут принимать Плацебо. Всем пациентам будут выданы дневники, где они должны фиксировать свое состояние и сопутствующую терапию (если применимо), также будут разъяснены правила ведения дневника. Целью вводного плацебо-периода является невключение в исследование пациентов с положительным ответом на плацебо (несоответствие критериям включения/невключения по результатам оценки симптомов ГТР на Неделе 0), а также потенциально некомплаентных пациентов.

Препарат будет назначаться в дозе 20 мг два раза в день, и 20 мг один раз в день. Исследуемые дозы были выбраны, исходя из результатов доклинических и клинических исследований фаз I и II. Заслепление доз будет осуществляться путем маскировки с помощью плацебо. Пациенты, распределенные в группу 1, будут принимать по 1 капсуле CD-008-0045 20 мг перед завтраком и перед ужином. Пациенты, распределенные в группу 2, будут принимать по 1 капсуле 20 мг CD-008-0045 перед завтраком. Пациенты, распределенные в группу 3, будут принимать по 1 капсуле Плацебо перед завтраком и ужином. Пациенты группы 4 будут принимать по 1 капсуле Плацебо перед завтраком. Назначение номеров упаковок будет проводиться с помощью IWRS. Таким образом, ни пациент, ни Исследователь не будет знать, что принимает пациент (CD-008-0045 или Пацебо).

Оценка ФК параметров предусмотрена Визите 2 через 1 час после приема ИП в центре. На Визите 3, Визите 4 и Визите 5 – строго до приема ИП. С учетом возможного влияния полиморфизма CYP2D6 на ФК параметры исследуемого препарата, будет проведено генотипирование пациентов.

Основной целью данного исследования является оценка эффективности препарата CD-008-0045 по сравнению с Плацебо на основании изменения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на Неделе 8 относительно исходного значения. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) было выбрано в качестве первичной конечной точки в соответствии с рекомендациями Руководства по клиническим исследованиям медицинских препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства Европейского Агентства Лекарственных Средств. В качестве критерия ответа на терапию выбрано снижение общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на 50% и более. Аналогичные результаты наблюдались в исследовании исследование Фазы II, где с целью оценки эффективности, безопасности, фармакокинетики, фармакогенетики и подбора доз препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством в течение 8 недель терапии. В исследовании изучались суточные дозы препарата CD-008-0045 40 мг (20 мг два раза в день) и 60 мг (20 мг три раза в день). Количество пациентов, достигших 50% снижения общего балла по шкале HARS на Неделе 8, составило 20/44 (45,5%) пациентов для группы CD-008-0045 60 мг, 22 /41 (53,7%) пациента для группы CD-008-0045 40 мг и 5/43 (11,6%) пациентов для группы Плацебо, что соответствует ожидаемой доле пациентов, ответивших на терапию для исследуемого препарата, а именно ≥17/39 (43,6%).

В данном исследовании ожидается, что по результатам 8 недель терапии в группе лечения CD-008-0045 не менее 50% пациентов достигнут снижения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на 50% и более (р1). Аналогичный показатель в группе плацебо не должен превышать 30% пациентов (р0).

В случае подтверждения эффективности CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день для оценки возможности уменьшения частоты приема аналогичным образом будет проведено сравнение между группами CD-008-0045 20 мг один раз в день и Плацебо.

Помимо этого, в исследовании будут оцениваться дополнительные параметры эффективности: клинические – по данным оценочных шкал и дневников, фармакокинетические ̶ концентрации CD-008-0045 и его метаболита М1, и фармакогенетические ̶ влияние полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетические параметры исследуемого препарата.

Также в исследовании будет оценено возможное развитие синдрома отмены. Оценка синдрома отмены для препаратов с новым механизмом действия рекомендована Руководством по клиническим исследованиям медицинских препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства Европейского Агентства Лекарственных Средств. В данном исследовании после проведения периода исследуемой терапии запланирован период наблюдения длительностью 2 недели. Пациентам на визите 6 (Неделя 10) будет проведена оценка по диагностической шкале BWSQ - опросник проявлений синдрома отмены препарата. На Визите 5 (Неделя 8) и на Визите 6 (Неделя 10) также будет проведена оценка тревоги по SIGH-A, депрессии по SIGH-D, общего клинического впечатления по шкалам CGI-S и CGI-I, дневной сонливости по ВАШ, нетрудоспособности по шкале SDS – для оценки продолжительности эффекта, динамики состояния, и симптомов отмены препарата.

На Неделе 10 будут оценены изменения по данным шкал и дневников относительно результатов, полученных на Неделе 8 и на Неделе 0.

* 1. Продолжительность исследования и даты

Каждый пациент будет принимать участие в исследовании приблизительно 10 недель: скрининг и вводный период – 1 неделя, период исследуемой терапии – 8 недель, период последующего наблюдения – 1 неделя. Начало набора пациентов в исследование запланировано на февраль 2020 г. Планируется, что все пациенты полностью пройдут все визиты исследования к декабрю 2022 г.

* 1. Предыдущий опыт
     1. Доклинические исследования

Препарат CD-008-0045 является инновационным. К настоящему моменту он прошел необходимые доклинические исследования и клинические исследования.4

Фармакологическая активность CD-008-0045 была протестирована на панели биомишеней, по результатам чего было показано ингибирующее действие CD-008-0045 в отношении адренергических, дофаминовых, серотониновых и гистаминовых рецепторов.

Анксиолитическое действие CD-008-0045 изучалось в поведенческих тестах: приподнятый крестообразный лабиринт, приподнятая платформа и открытое поле. Во всех трех тестах CD-008-0045 показывал анксиолитическую активность сравнимую или превышающую активность референсных препаратов (буспирон, лоразепам). Также анксиолитическая активность исследуемого препарата была подтверждена в конфликтном тесте Геллера-Сейфтера.

Активность CD-008-0045 была показана также в моделях когнитивного дефицита, вызванного скополамином (тест пассивного избегания, водный лабиринт Морриса и распознавание новых объектов) и MK-801-индуцированной модели амнезии.

Антипсихотическая активность CD-008-0045 изучалась в тесте препульсного ингибирования вздрагивания у мышей. Полученные результаты свидетельствуют о возможности наличия у соединения CD-008-0045 антипсихотических свойств, аналогичных таковым у галоперидола, причем СD-008-0045 в отличие от галоперидола не вызывал каталепсию.

Антидепрессивная активность CD-008-0045 выражалась в снижении времени неподвижности в тесте принудительного плавания Порсолта и в тесте подвешивания за хвост и была сравнима с действием флуоксетина и дезипрамина.

CD-008-0045 широко распределяется в различных тканях крыс с наиболее высоким уровнем накапливания в тканях головного мозга, легких и сердца.В головном мозге CD-008-0045 накапливается очень быстро и медленно выводится. Так же метаболит М1 активно распределяется в мозг. CD-008-0045 обладает одинаковой биодоступностью, равной приблизительно 23 %, при приеме перорально как в виде субстанции, так и в капсульной форме.

CD-008-0045 эффективно метаболизируется цитохромами Р450 - CYP D6, 2C19 и 3A4 и в меньшей степени CYP 1A2, а изоферменты 2C8 и 2C9 не участвуют в его метаболизме. Кроме того, CD-008-0045 неконкурентно и обратимо ингибирует цитохром 2D6, что, теоретически, может привести к межлекарственному взаимодействию.

По результатам исследования острой токсичности на мышах и крысах показано, что CD-008-0045 относится к III классу токсичности (умеренно опасные), согласно ГОСТ 12.1.007-76. При многократном введении (14-девная токсичность на мышах в дозе 5 мг/кг, 30-дневная токсичность на крысах в дозах 0.5, 5 и 25 мг/кг, 30-ти дневная токсичность на кроликах в дозе 1.57 мг/кг и 30-дневная токсичность на макаках резус в дозе 5 мг/кг) препарат не показал выраженного токсического действия на системы органов подопытных животных. Все зафиксированные изменения лежат в пределах физиологической нормы.

По результатам исследования 6-месячной хронической токсичности на собаках было получено, что в дозах 2 мг/кг и 20 мг/кг патологических изменений токсического генеза у животных не выявлено. CD-008-0045 в изученных дозах не вызывает местного раздражающего действия при хроническом 180-ти дневном введении. Доза без наблюдаемого отрицательного эффекта для CD-008-0045 20 мг/кг. Эквивалентная доза для человека составляет 800 мг/человека. На основе проведенных исследований CD-008-0045 может быть рекомендован для проведения клинических исследований [12}.

По результатам исследования 13-недельной токсичности на крысах было показано, что внутрижелудочное введение субстанции CD-008-0045 крысам в течение тринадцати недель, не приводит к значимым изменениям в клиническом состоянии животных, не влияет на скорость прироста массы животных, потребление корма и воды, не влияет на общий анализ мочи и параметры системы гемостаза и параметры костного мозга. Введение препарата не оказывает влияния на макро- и микроскопическую картину исследуемых органов животных, а также не оказывает местно-раздражающего действия. При внутрижелудочном введении субстанции CD-008-0045 в дозе, эквивалентной 5ТД при проведении общего анализа крови показано увеличения количества лейкоцитов и лимфоцитов, снижению объема эритроцитов и содержания гемоглобина в эритроците, увеличение активности гамма-глутамилтренсферазы у самок; увеличение относительной массы почек самок; снижение относительной массы придатков семенников у самцов. При внутрижелудочном введении субстанции CD-008-0045 в дозе, эквивалентной 10 терапевтических доз выявлено снижение двигательной и исследовательской активности у самцов; показано влияние на липидный обмен самцов; увеличение активности лактатдегидрогеназы и гамма-глутамилтрансферазы у самок; обнаружено влияние и на баланс микроэлементов – выявлено снижение калия у самцов и увеличение калия и фосфора у самок.

CD-008-0045 может быть рекомендован для дальнейшего клинического исследования с контролем липидного обмена, баланса электролитов, активности ЛДГ и гамма-глутамилтрансферазы в крови, показателей общего анализа крови. Были исследованы специфические типы токсичности – аллергенность, иммунотоксичность, мутагенность, кардиотоксичность, репродуктивная токсичность, местное раздражающее действие. Препарат CD-008-0045 не проявлял токсичности в данных тестах [12].

* + 1. Клинические исследования

Краткая информация о проведенных клинических исследованиях представлена ниже (Таблица 2).

Таблица 2. Клинические исследования препарата CD-008-0045

| **Номер протокола (годы)** | **Дизайн** | **Субъекты** | **Длительность лечения** | **Фаза** | **0 мг** | **2 мг** | **4 мг** | **10 мг** | **20 мг** | | | **Статус, результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 р.д. | 2 р.д. | 3 р.д. |  |
| 02/CNS/2008 (2008) | Открытое исследование ФК | Здоровые добровольцы | Однократно | I |  | 8 | 8 |  |  |  |  | Завершены  Линейная зависимость, Tmax 1 час, T1/2 8 часов |
| 02/CNS/2009 (2009) | Открытое исследование ФК | Здоровые добровольцы | Однократно | I |  |  |  | 8 | 8 |  |  |
| CNS-CD0080045-03 (2017-2018) | Двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности, переносимости и ФК возрастающих доз | Здоровые добровольцы | Однократно, многократно  (4 дня) | I | 3 |  |  |  |  | 4 | 4 | Завершено  CD-008-0045 субстрат CYP2D6 (~20% медленных метаболизеров)  Tss 1-2 дня, Fc 2,3  Тmax 30-60 мин, T1/2 10-15 ч. |
| CNS-CD0080045-04 (2018-2019) | Многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование эффективности, безопасности и подбора режима дозирования | Пациенты с ГТР | 8 недель | II | 43 |  |  |  |  | 42 | 44 | Завершено  *Ответчики (снижение HARS на 50%) на Неделе 8*:  20/44 (45,5%)\* – 20 мг 3 р.д.  22/41 (53,7%)\* – 20 мг 2 р.д.  5/43 (11,6%) – Плацебо  *Частота НЯ*:  20/44 (45,5%)\* – 20 мг 3 р.д.  12/42 (28,6%) – 20 мг 2 р.д.  12/43 (27,9%) – Плацебо  *НЯ ≥ 5%*:  - головная боль, сонливость, головокружение, слабость – 20 мг 3 р.д.  - нет – 20 мг 2 р.д.  - головная боль – Плацебо  Тяжелых и серьезных НЯ нет. |
| CNS-CD0080045-05 (2019-2020) | Многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование эффективности, безопасности | Пациенты с синдромом тревоги при деменции альцгеймеровского типа | 24 недели | II | 45 |  |  |  |  | 45 |  | Проводится (будут учтены данные безопасности и экспозиция) |
| CNS-CD0080045-06 (2020-2022) | Многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности, безопасности | Пациенты с ГТР | 8 недель | III | 40 |  |  |  | 40 | 120 |  | Запланировано (регистрационное) |
| **Всего субъектов** |  |  |  |  | **131** | **8** | **8** | **8** | **48** | **211** | **48** |  |
| **307** | | |

\*p < 0,05 (в сравнении с Плацебо)

Безопасность, переносимость и фармакокинетику препарата CD-008-0045 при однократном приеме в дозах 2 мг, 4 мг, 10 мг и 20 мг у здоровых добровольцев-мужчин изучали в рамках двух клинических исследований в 2009 и 2010 гг.

В дозах 2 мг, 4 мг и 10 мг препарат CD-008-0045 обладал хорошим профилем безопасности. Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании, наблюдались в основном со стороны центральной нервной системы, были слабой степени тяжести, непродолжительными по времени и не требовали лечения. Связь НЯ с приемом препарата установлена не была. Серьезных нежелательных явлений в исследованиях зарегистрировано не было. При однократном пероральном приеме CD-008-0045 была показана его дозозависимая линейная фармакокинетика, время достижения максимальной концентрации (Тmax) составило 1 час, период полувыведения (Т1/2) – около 8 часов.

В 2017 – 2018 гг. было проведено клиническое исследование фазы I возрастающих доз препарата CD-008-0045 при однократном и многократном дозировании в течение 4 дней. В исследовании изучались суточные дозы препарата CD-008-0045 40 мг в сутки (20 мг два раза в день) и 60 мг в сутки (20 мг три раза в день).

В популяцию безопасности были включены все 11 добровольцев: 40 мг в сутки – 4 добровольца, 60 мг в сутки – 4 добровольца, плацебо – 3 добровольца. Все добровольцы дозовых когорт CD-008-0045 прошли все периоды исследования и полностью завершили его согласно протоколу. Один доброволец из группы плацебо был досрочно выведен из исследования по причине НЯ и был заменен.

В рамках проведенного исследования препарат CD-008-0045 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость. НЯ, связанных с приемом препарата в исследовании, не было. У добровольцев, принимавших CD-008-0045, было зарегистрировано два НЯ из класса «Инфекционные и паразитарные заболевания» (Ринит), не связанные с приемом ИП, легкой степени тяжести, они развивались в период наблюдения, не потребовали лечения, досрочного выведения либо прекращения/приостановки приема исследуемого препарата и разрешились без последствий и лечения. Данные НЯ наблюдались в дозовой когорте 40 мг; в дозовой когорте 60 мг НЯ не было.

Для определения концентрации веществ СD-008-0045 и его метаболита M1 в образцах плазмы крови добровольцев были разработаны отдельные биоаналитические методы с применением ВЭЖХ-МС/МС системы. Валидированный диапазон определяемых концентраций СD-008-0045 в плазме крови составил 10,0 – 2000 пг/мл, М1 – 50,0 – 2000 нг/мл.

Было зафиксировано влияние полиморфизма CYP2D6 на ФК параметры исследуемого препарата. В каждой когорте были выявлены по одному добровольцу, которых можно отнести к медленным метаболизаторам по CYP2D6, чьи ФК параметры значительно отличались от остальных добровольцев.

Остаточная концентрация CD-008-0045 стабилизировалась через 2 суток после начала регулярного приема препарата. Фактор накопления (Fc) составил 2,5 в когорте 40 мг и 2,1 в когорте 60 мг. При многократном приеме медиана Тmax CD-008-0045 составляла 0,4 часа в когорте 40 мг и 1,0 час в когорте 60 мг. Средний T1/2 составил 15,0±3,5 часов в когорте 40 мг и 9,9±3,2 часов в когорте 60 мг. Показатели Сmaxss, Ctrough и Cavr не отличались между когортами. Для резко-выделяющихся добровольцев наблюдалось повышение Ctrough и Cavr в 1,5-2 раза.

Медиана Tmax метаболита М1 составила 1,3 часа в когорте 40 мг и 1,5 часа в когорте 60 мг. Tmax метаболита М1 наблюдался в тех же временных рамках, что и CD-008-0045, что свидетельствует о его быстром образовании из исходного вещества. Средний T1/2 метаболита в когорте 40 мг составил 4,9±5,4 часа, в когорте 60 мг – 3,6±1,8 часа. При этом для резко-выделяющихся добровольцев T1/2 в 2 раза превышает среднее значение по когорте. Без учета этих добровольцев T1/2 метаболита М1 составляет в среднем 1,8±0,9 часа и 2,7±0,5 часа.

В 2018-2019 гг. было проведено клиническое исследование Фазы II с целью оценки эффективности, безопасности, фармакокинетики, фармакогенетики и подбора доз препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством в течение 8 недель терапии. В исследовании изучались суточные дозы препарата CD-008-0045 40 мг (20 мг два раза в сутки) и 60 мг (20 мг три раза в сутки) [14].

Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, достигших на Неделе 8 снижения общего балла по шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS) на 50% и более от исходного уровня. Основной популяцией для анализа была выбрана популяция MITT (Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение). MITT популяция соответствует всем рандомизированным пациентам, которые получили, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения и у которых имеется хотя бы одна оценка эффективности после исходной. В данную популяцию были включены 128 пациентов: 60 мг в сутки – 44 пациента, 40 мг в сутки – 41 пациента, плацебо – 43 пациента. Количество пациентов, достигших 50% снижения общего балла по шкале HARS на Неделе 8, составило 20/44 (45.5%) пациентов для группы «CD-008-0045 60 мг», 22 /41 (53.7%) пациента для группы «CD-008-0045 40 мг» и 5/43 (11.6%) пациентов для группы «Плацебо», что соответствует ожидаемой доле пациентов, ответивших на терапию (для исследуемого препарата ≥17/39 (43.6%) и для группы плацебо <17/39 (43.6%)). Группы терапии статистически значимо отличались (p <0.001) по количеству пациентов, ответивших на терапию.

В популяции РР было выявлено, что у 19/35 (54.3%) пациентов в группе терапии «CD-008-0045 60 мг» достигли 50% снижения общего балла по шкале HARS за 8 недель, при этом в группе терапии «CD-008-0045 40 мг» таких пациентов было зарегистрировано 22/33 (66.7%) и в группе «Плацебо» - 5/25 (20.0%). Результат анализа первичной конечной точки для популяции PP подтверждает вывод, полученный для популяции MITT, что режимы дозирования 60 мг и 40 мг препарата CD-008-0045 обладают эффектом, отличным от плацебо [14].

Следовательно, на основе полученных данных можно сделать вывод, что режимы дозирования 60 мг (20 мг три раза в день) и 40 мг (20 мг два раза в день) препарата CD-008-0045 обладают эффектом, отличным от плацебо, то есть являются эффективными в отношении редукции тревоги у пациентов с ГТР. Причем, как видно из данных анализа обеих популяций, группа терапии CD-008-0045 40 мг (20 мг два раза в сутки) продемонстрировала большую эффективность в редукции симптомов тревоги у пациентов с ГТР.

Обе изученные дозы (CD-008-0045 40 мг и CD-008-0045 60 мг) одинаково эффективны и находятся на плато кривой зависимости доза эффект. Кроме того, Ctrough и Cmax для обоих режимов дозирования лежит в одинаковых диапазонах. Средние значения Сthrough после приема CD-008-0045 в течение 8 недель в группах 40 и 60 мг составили, соответственно, 558 и 289 пг/мл (медиана 174 и 152 пг/мл), метаболита М1 – 89.3 и 41.6 пг/мл. Средние значения Сmax после приема CD-008-0045 на Визите Неделя 8 в группах 40 и 60 мг составили, соответственно, 365 и 211 пг/мл (медиана – 117 и 91 пг/мл), метаболита М1 – 63.7 и 57.1 пг/мл [14]. В связи с этим можно предположить, что прием CD-008-0045 20 мг один раз в день может также оказаться достаточно эффективным.

Настоящее исследование проводится с целью подтверждения эффективности и безопасности применения препарата CD-008-0045 20 мг два раза в день. Также, с учетом высокой частоты встречаемости медленных и промежуточных метаболизаторов в популяции (порядка 28%), будет оценена возможность снижения дозы CD-008-0045 до 20 мг один раз в день.

* 1. Соотношение риск/польза

В группах лечения CD-008-0045 ожидается нивелирование симптомов тревоги и снижение общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A).

По результатам доклинических исследований при хроническом введении крысам в дозах, эквивалентных 282 мг для человека массой 70 кг, не было выявлено токсических эффектов.

Риск, связанный с применением CD-008-0045 у человека, считается низким. Серьезных нежелательных явлений, а также НЯ, приведших к отмене исследуемого препарата, в исследованиях CD-008-0045 зарегистрировано не было.

***Информация о безопасности в клиническом исследовании 02/CNS/2008, фаза I***

Исследуемый препарат CD-008-0045 в дозе 2 мг и 4 мг хорошо переносился здоровыми добровольцами. НЯ, связанных с приемом ИП, в исследовании зарегистрировано не было. НЯ.

Значимых изменений в показателях крови и мочи на протяжении исследования по сравнению с показателями, полученными до приема препарата, не обнаруживалось.

***Информация о безопасности в клиническом исследовании 02/CNS/2009, фаза I***

Исследуемый препарат CD-008-0045 в дозе 10 мг и 20 мг хорошо переносился здоровыми добровольцами. НЯ, связанных с приемом ИП, в исследовании зарегистрировано не было. НЯ.

Значимых изменений в показателях крови и мочи на протяжении исследования по сравнению с показателями, полученными до приема препарата, не обнаруживалось.

***Информация о безопасности в клиническом исследовании CNS-CD0080045-03, фаза I***

В рамках проведенного исследования, препарат CD-008-0045 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость. НЯ, связанных с приемом препарата в исследовании, а также СНЯ в исследовании зарегистрировано не было. В группе добровольцев, принимавших CD-008-0045, было зарегистрировано два НЯ легкой степени тяжести, из класса «Инфекционные и паразитарные заболевания» (Ринит), которые не были связанны с приемом ИП; они развивались в период наблюдения, не потребовали лечения, досрочного выведения либо прекращения/приостановки приема исследуемого препарата и разрешились без последствий и лечения. Данные НЯ наблюдались в дозовой когорте 40 мг. В дозовой когорте 60 мг, в группе добровольцев, принимавших CD-008-0045, НЯ зарегистрировано не было [12]

***Информация о безопасности в клиническом исследовании CNS-CD0080045-04, фаза II***

За время исследования у 44/129 (34.1%) пациентов популяции безопасности из всех групп терапии было зарегистрировано 152 нежелательных явления, при этом в группе терапии «CD-008-0045 60 мг НЯ были зарегистрированы у 20/44 (45.5%) пациентов, в группе терапии «CD-008-0045 40 мг» - у 12/42 (28.6%) пациентов и в группе терапии «Плацебо» у 12/43 (27.9%) пациентов. Группа терапии «CD-008-0045 60 мг» статистически значимо отличалась от группы терапии «Плацебо» по числу пациентов, у которых развились НЯ (р = 0.018), при этом группа терапии «CD-008-0045 40 мг» статистически значимо не отличалась от группы терапии «Плацебо» (р >0.999).

Проведенные клинические исследования показали, что CD-008-0045 обладает хорошей переносимостью в диапазоне доз от 2 мг до 60 мг в сутки.

Таким образом, данные по безопасности также подтверждают обоснованность выбора дозировки CD-008-0045 40 мг (20 мг два раза в сутки) для данного клинического исследования III фазы.

Согласно рекомендациям Руководства по клиническим исследованиям медицинских препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства Европейского Агентства Лекарственных Средств [3] для препаратов с новым механизмом действия необходимо изучить развитие синдрома отмены. В данном исследовании после проведения периода исследуемой терапии пациентам пациенты будут проходить период наблюдения продолжительностью 2 недели. В этот период на Визите 6 (Неделя 10) будет проведена оценка по диагностической шкале BWSQ - опросник проявлений синдрома отмены препарата. На Визите 5 (Неделя 8) и на Визите 6 (Неделя 10) также будет проведена оценка тревоги по SIGH-A, депрессии по SIGH-D, общего клинического впечатления по шкалам CGI-S и CGI-I, дневной сонливости по ВАШ, нетрудоспособности по шкале SDS – для оценки продолжительности эффекта, динамики состояния, и симптомов отмены препарата.

1. Выбор исследуемой популяции
   1. Исследуемая популяция

В исследование будет включено 200 пациентов с ГТР в возрасте от 18 лет и старше.

* 1. Критерии включения

Пациент должен удовлетворять всем критериям включения:

1. Подписанная форма информированного согласия;
2. Возраст от 18 лет и старше;
3. Диагноз генерализованное тревожное расстройство по критериям Руководства по диагностике и статистике психических заболеваний (DSM-V) и Международных критериев болезней (МКБ-10);
4. Значение показателей по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на визите Скрининга и визите Рандомизации (Неделя 0):

* Общий балл ≥ 20;
* Оценка по пунктам 1 (Тревожное настроение) и 2 (Напряженность) ≥ 2 баллов;

1. Состояние по шкале CGI-S ≥ 4 (умеренной и выше степени выраженности) на визите Скрининга и Рандомизации (Неделя 0);
2. Согласие пациентов использовать адекватные методы контрацепции в течение всего исследования. К адекватным методам контрацепции относится использование:

* для мужчин презерватив со спермицидом,
* для женщин (на выбор):
* оральные контрацептивы
* презерватив (для партнера) со спермицидом
* диафрагма со спермицидом
* шеечный колпачок со спермицидом
* внутриматочная спираль (ВМС)

1. Возможность соблюдать все требования протокола.
   1. Критерии невключения

Пациент будет считаться неподходящим для включения в исследование при наличии у него любого из перечисленных ниже критериев:

1. Беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность во время клинического исследования; женщины, способные к деторождению (в том числе не стерилизованные хирургическим путем и в периоде постменопаузы менее 2 лет), не использующие адекватных методов контрацепции;
2. Балл по пункту 1 (Пониженное настроение) по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) ≥ 2;
3. Общий балл по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) > 13;
4. Установленный диагноз депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства, биполярного аффективного расстройства в анамнезе или на момент скрининга;
5. Установленный диагноз шизофрении в анамнезе или на момент скрининга;
6. Установленный диагноз панического расстройства в анамнезе или на момент скрининга;
7. Тревожно-фобические расстройства (агорафобия, социальная фобия, фобическое тревожное расстройство, неустановленное) в анамнезе или на момент скрининга;
8. Расстройства личности и поведения в анамнезе или на момент скрининга;
9. Посттравматическое стрессорное расстройство в течение 12 месяцев до скрининга;
10. Расстройства приема пищи в течение 12 месяцев до скрининга;
11. Соматоформные расстройства в анамнезе или на момент скрининга;
12. Обсессивно-компульсивное расстройство в анамнезе или на момент скрининга;
13. Эпилепсия, эпилептиформные припадки, травмы головы с потерей сознания, опухолевые, воспалительные и демиелинизирующие заболевания ЦНС, инсульт в анамнезе;
14. Феохромоцитома;
15. Злокачественные новообразования в течение последних 5 лет (за исключением излеченной базально-клеточной карциномы);
16. Значимые сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время или в течение 12 месяцев до скрининга, в том числе: хроническая сердечная недостаточность класса III или IV (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), тяжелая аритмия, требующая лечения антиаритмическими препаратами классов Ia, Ib, Ic или III, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, операции на сердце и коронарных сосудах, значимые заболевания клапанов сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия с систолическим артериальным давлением > 180 мм рт.ст. и диастолическим артериальным давлением > 110 мм рт.ст., легочная эмболия или тромбоз глубоких вен;
17. Нефротический синдром, Нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность средней и тяжелой степени или значимые заболевания почек с уровнем креатинина > 1,5 мг/дл у мужчин и > 1,4 мг/дл у женщин или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин;
18. ВИЧ, гепатит В или С, цирроз печени в анамнезе; повышение АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы сыворотки ≥ в 2,5 раза от верхней границы нормы; повышение уровня общего билирубина ≥ в 2 раза от верхней границы нормы на скрининге;
19. Значимые нарушения функции щитовидной железы в стадии декомпенсации;
20. Анемия (гемоглобин ≤ 105 г/л у женщин или ≤ 115 г/л у мужчин); значительные потери или забор не менее одной объемной единицы донорской крови (≥ 500 мл) или переливание крови в течение 12 недель до скрининга;
21. Любое не контролируемое сопутствующее соматическое заболевание, в том числе, посредством стабильного режима терапии;
22. Прием препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства, начиная со скрининга и на протяжении всего исследования, в том числе антидепрессантов, прегабалина, бензодиазепинов, нейролептиков;
23. Прием флуоксетина в течение 21 дня до скрининга и на протяжении всего исследования;
24. Прием Исследуемого препарата ранее и/или известная аллергия, гиперчувствительность или противопоказания к приему препарата CD-008-0045;CD-008-0045
25. Электросудорожная терапия в течение 3 месяцев до скрининга;
26. Психотерапия в течение 3 месяцев до скрининга и/ или на момент включения в исследование;
27. Прием запрещенной лекарственной терапии с момента скрининга и на протяжении всего исследования;
28. Прием любого исследуемого препарата или участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до скрининга (за исключением ситуаций, когда пациент в исследовании не принимал исследуемый препарат);
29. Зависимость от транквилизаторов или злоупотребление психоактивными веществами, включая алкоголь (эпизодическое употребление в анамнезе возможно);
30. Неспособность читать или писать; нежелание понять и следовать процедурам протокола исследования; несоблюдение режима приема препаратов или выполнения процедур, которое, по мнению Исследователя, может повлиять на результаты исследования или безопасность пациента и препятствовать дальнейшему участию пациента в исследовании; любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают пациента непригодным для участия в клиническом исследовании, ограничивают правомерность получения информированного согласия или могут повлиять на способность пациента принять участие в исследовании.
    1. Повторные исследования и скрининг

В случае получения неоднозначных или сомнительных результатов лабораторных исследований на скрининге, повторное исследование (ре-тест) может быть проведено один раз по согласованию со Спонсором или его представителем.

Пациенты, которые не отвечают критериям включения/невключения в связи с состояниями, поддающимися коррекции, могут один раз пройти повторный скрининг по согласованию со Спонсором или его представителем (ре-скрининг). В таком случае все процедуры скрининга будут проведены заново, в том числе процедура получения информированного согласия и присвоение нового идентификационного номера. Ре-скрининг может быть проведен только тем пациентам, которые не вступили во вводный период.

1. Исследуемый препарат
   1. Описание исследуемого препарата

|  |  |
| --- | --- |
| **Исследуемый препарат:** | CD-008-0045 или плацебо |
| **Действующее вещество:** | CD-008-0045 |
| **Состав:** | *Действующее вещество*: CD-008-0045 - 20 мг или плацебо  *Вспомогательные вещества:* лактоза безводная, крахмал картофельный 6%, гидрогенизированное касторовое масло |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы |
| **Описание упаковки:** | 30 капсул в полимерный флакон. |
| **Производитель:** | АО «ИИХР», (по заказу ООО «НИИ ХимРар», Россия), Россия, 141400, МО, г. Химки, ул. Рабочая, д.2а, стр.1Б. |
| **Режим дозирования:** | Перорально по 1 капсуле 2 раза в день (за 30 минут до еды) или перорально по 1 капсуле 1 раз в день (за 30 минут до еды) |
| **Условия хранения:** | В защищенном от света месте при температуре не выше +25 °С |

* 1. Прием исследуемого препарата

Исследование предполагает прием исследуемого препарата с Недели -1 по Неделю 8:

Неделя -1 – Неделя 0 (вводный период) – прием Плацебо (все пациенты)

Неделя 0 – Неделя 8 (исследуемая терапия) –

* Группа 1: CD-008-0045 20 мг два раза в день;
* Группа 2: CD-008-0045 20 мг один раз в день;
* Группа 3 Плацебо по 1 капсуле два раза в день;
* Группа 4 Плацебо 1 капсула один раз в день.

Заслепление доз будет осуществляться путем маскировки с помощью Плацебо (см. раздел Заслепление):

* Пациенты, распределенные в группу 1, будут принимать по 1 капсуле CD-008-0045 20 мг перед завтраком и перед ужином.
* Пациенты, распределенные в группу 2, будут принимать по 1 капсуле CD-008-0045 20 мг перед завтраком.
* Пациенты, распределенные в группу 3, будут принимать по 1 капсуле Плацебо перед завтраком и перед ужином.
* Пациенты, распределенные в группу 4, будут принимать по 1 капсуле Плацебо перед завтраком.

Назначение номеров флаконов будет проводиться с помощью IWRS. Таким образом, на этапе исследуемой терапии ни пациент, ни Исследователь не будет знать, в какую группу распределен пациент.

На этапе вводного периода будет проводиться простое заслепление

Пациенты будут принимать исследуемый препарат перорально по 1 капсуле 2 раза в день (за 30 минут до еды), или перорально по 1 капсуле 1 раз в день (за 30 минут до еды), запивая его необходимым количеством питьевой воды комнатной температуры (200-250 мл).

Титрование (увеличение или уменьшение) доз CD-008-0045 не предусмотрено.

* 1. Рандомизация

Пациенты будут рандомизированы с помощью системы IWRS по исследуемому препарату (CD-008-0045 20 мг или Плацебо) в соотношении 4:1 и по частоте приема (два или один раз в день) в соотношении 3:1. Таким образом, пациенты будут рандомизированы в 4 группы в соотношении 12:4:3:1:

Группа 1. CD-008-0045 20 мг два раза в день – 120 пациентов

Группа 2. CD-008-0045 20 мг один раз в день – 40 пациентов

Группа 3. Плацебо два раза в день – 30 пациентов

Группа 4. Плацебо один раз в день – 10 пациентов

Стратификация выполняться не будет.

Рандомизация, а также назначение флаконов препарата будет проводиться с помощью интерактивной системы веб ответа (IWRS):

На каждом визите IWRS назначит пациенту номера флаконов исследуемого препарата на период до следующего визита, соответствующих группе пациента. Номера флаконов, выданных пациенту, должны быть тщательно задокументированы в первичной документации пациента и соответствующих формах учета.

* 1. Заслепление

Данное исследование является двойным-слепым. На этапе исследуемой терапии ни пациенты, ни Исследователи не будут знать, какая терапия и в каких дозах назначена каждому конкретному пациенту. Заслепление будет обеспечиваться маскировкой Плацебо (Таблица 3) и назначением флаконов с помощью IWRS.

Таблица 3. Схема заслепления исследуемого препарата

| **Суточная доза** | **Флаконы** | | | **Итого** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Утро** |  | **Вечер** |
| 40 мг | CD-008-0045 20 мг |  | CD-008-0045 20 мг | 2 капсулы |
| 20 мг | CD-008-0045 20 мг |  |  | 1 капсула |
| 0 мг | Плацебо |  | Плацебо | 2 капсулы |
| 0 мг | Плацебо |  |  | 1 капсула |

Во вводном периоде исследования будет проводиться простое заслепление. Все пациенты будут получать Плацебо в течение 1 недели, однако данный факт должен быть скрыт от пациентов. Номера упаковок будут также назначаться IWRS.

Номера флаконов будут также назначаться IWRS. В информационном листке пациента не будет информации о том, что во вводном все пациенты будут получать плацебо.

* 1. Расслепление

Код для конкретного пациента может быть вскрыт только при неотложном состоянии в случае, если знание конкретной терапии пациента может повлиять на его лечение. Для вскрытия кода будет предусмотрена специальная процедура запроса кода через IWRS. Причина вскрытия кода должна быть подробно описана в первичной документации пациента. Необходимость расслепления терапии конкретного пациента необходимо, по возможности, предварительно обсудить с Медицинским Монитором или сообщить ему не позднее 24 часов после вскрытия кода.

* 1. Комплаентность проводимой терапии

Прием исследуемого препарата в рамках процедур визитов должен проходить под контролем Исследователя. Соблюдение рекомендаций по самостоятельному приему исследуемых препаратов будет проверяться Исследователем на визитах по результатам учета возращенного исследуемого препарата. Важно четко отслеживать, что пациент принимает 2 капсулы в день – по одной капсуле утром и вечером, либо (в зависимости от группы) – по одной капсуле утром.

Расчет комплаентности будет проводиться отдельно для каждого типа флакона по формуле:

Комплаентность = (N выдан. – N возвр.) / N расч. х 100%

где N выдан. = число выданных капсул, N возвр. = число возвращенных капсул, N расч. = расчетное число капсул, которое должен был принять пациент с момента предыдущего визита (согласно назначенным дозировкам).

Комплаентность пациента по каждому виду капсул должна быть одинаковой и укладываться в интервал от 80% до 120%. В случае необходимости с пациентом должна быть проведена дополнительная беседа о правильном приеме препарата.

* 1. Упаковка и маркировка исследуемого препарата

Исследуемый препарат будет предоставлен Спонсором. Исследуемый препарат будет упакован и маркирован согласно действующему законодательству и применимым нормативным требованиям, в частности Федеральному Закону РФ от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в актуальной редакции.

Маркировка исследуемого препарата представлена на Рисунке 2.

**Первичная упаковка**

Первичная упаковка представлена флаконами, содержащими непосредственный продукт, то есть капсулы с лекарственным препаратом или плацебо.

Рисунок 2 Проект этикетки препарата CD-008-0045 для групп 1 и 3

|  |  |
| --- | --- |
| Для клинических исследований  Клиническое исследование: **CNS-CD0080045-05**  **CD-008-0045 капсулы 20 мг или Плацебо**  **№ Пациента \_\_ \_\_ - \_\_ \_\_**  1 флакон содержит 30 капсул для приема внутрь  Перорально по 1 капсуле два раза в день (утром и вечером), за 30 минут до еды.  Условия хранения: В защищенном от света месте при в сухом месте при температуре не выше +25 °ССпонсор: ООО «НИИ ХимРар» Россия, 143026, Москва, Территория инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д.7, Тел.: +7 (495) 995-49-41  Производитель: АО «ИИХР» Россия, 141400, МО, г. Химки, ул. Рабочая, д.2а, корп.1  Адрес производства: 141400, МО, г. Химки, ул. Рабочая, д.2а, стр. 1Б.  Организатор исследования: ООО «ИФАРМА», Россия, 143026, Москва, Территория инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д.7, тел. + 7 (495) 276-11-43  Серия: ХХХХХ Срок годности: ХХ.ХХХХ | **№ ХХХ** |

Рисунок 3 Проект этикетки препарата CD-008-0045 для групп 2 и 4

|  |  |
| --- | --- |
| Для клинических исследований  Клиническое исследование: **CNS-CD0080045-05**  **CD-008-0045 капсулы 20 мг или Плацебо**  **№ Пациента \_\_ \_\_ - \_\_ \_\_**  1 флакон содержит 30 капсул для приема внутрь  Перорально по 1 капсуле один раз день (за 30 минут до еды).  Условия хранения: В защищенном от света месте при в сухом месте при температуре не выше +25 °С Спонсор: ООО «НИИ ХимРар» Россия, 143026, Москва, Территория инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д.7, Тел.: +7 (495) 995-49-41  Производитель: АО «ИИХР» Россия, 141400, МО, г. Химки, ул. Рабочая, д.2а, корп.1  Адрес производства: 141400, МО, г. Химки, ул. Рабочая, д.2а, стр. 1Б.  Организатор исследования: ООО «ИФАРМА», Россия, 143026, Москва, Территория инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д.7, тел. + 7 (495) 276-11-43  Серия: ХХХХХ Срок годности: ХХ.ХХХХ | **№ ХХХ** |

**Вторичная упаковка**

Вторичная упаковка служит для размещения либо единичной первичной упаковки, либо несколько первичных упаковок. В данном клиническом исследовании вторичная упаковка не предусмотрена.

* 1. Хранение и учет исследуемого препарата

Исследователь будет нести ответственность за обеспечение надлежащего получения, хранения, распределения и возврата исследуемого препарата, а также за ведение записей по его учету и регистрации в IWRS.

Должны быть обеспечены условия ограниченного доступа и соответствующий температурный режим. Температурный контроль должен осуществляться с использованием термометров, регистрирующих минимальную и максимальную температуру за отчетный период. Данные температурного контроля должны регулярно вноситься в журнал учета температуры. Исследуемый препарат должен храниться отдельно от других лекарственных и исследуемых препаратов, при этом использованный и неиспользованный препарат должны быть отделены друг от друга.

Пациенты будут проинструктированы возвращать все использованные и неиспользованные флаконы исследуемого препарата на каждом визите в исследовательский центр. Возвращенные материалы будут подсчитаны, на основании чего будет оценена комплаентность пациента. В случае утери исследуемого препарата пациентом соответствующая запись должна быть сделана в первичной документации и в журнале учета исследуемого препарата. По окончании исследования после проведения окончательного подсчета исследуемые препараты должны быть возвращены Спонсору или его представителю.

* 1. Сопутствующая терапия

Все сопутствующие препараты, в том числе биологически активные добавки (БАД), должны быть зарегистрированы в первичной документации и в Индивидуальной Регистрационной Карте (эИРК). Сюда относятся все лекарственные препараты и БАД, не являющиеся исследуемой терапией, принимаемые пациентами за три месяца до скрининга и в любое время в ходе клинического исследования. Наименование (предпочтительно наименование действующего вещества), дозировка, частота приема, путь введения, показание к применению (в том числе, основное заболевание, сопутствующее состояние, нежелательное явление или профилактика), даты начала и окончания приема сопутствующего препарата должны быть зарегистрированы в первичной документации и в эИРК. Если на момент завершения исследования прием сопутствующей терапии продолжается, соответствующая отметка должна быть сделана в эИРК.

* 1. Запрещенные препараты

Следующие препараты и методы лечения запрещены в исследовании:

1. Противоэпилептические препараты: барбитураты и их производные, производные гидантоина, производные оксазолидина, производные сукцинимида, производные бензодиазепина, производные карбоксамида, производные жирных кислот, прочие противоэпилептические препараты.
2. Противопаркинсонические препараты: центральные холиноблокаторы, эфиры, химически близкие к антигистаминным препаратам, тропиновые эфиры и производные тропина, допа и допа-производные, производные адамантана, стимуляторы допаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминооксидазы типа В, прочие допаминергические препараты.
3. Психолептики: антипсихотические препараты, анксиолитики, снотворные и седативные средства.
4. Психоаналептики: антидепрессанты.
5. Парасимпатомиметики, препараты, применяемые при психологической или физиологической зависимости от различных веществ, препараты для устранения головокружения, другие препараты для лечения заболеваний нервной системы.
6. Другие исследуемые препараты.
   1. Терапия спасения

Специфическая терапия спасения в исследовании не предусмотрена. В случае необходимости оказания экстренной помощи (например, назначения бензодиазепинов), пациент будет выведен из исследования и продолжит лечение в соответствии со стандартными рекомендациями.

* 1. Ограничения по питанию и активности пациента

Пациенты должны поддерживать предшествовавший исследованию режим питания и физических нагрузок, а также не злоупотреблять алкоголем.

Исследуемый препарат необходимо принимать за 30 минут до еды, запивая его необходимым количеством питьевой воды комнатной температуры (200-250 мл).

На протяжении всего исследования, пациенты должны использовать адекватные методы контрацепции.

К адекватным методам контрацепции относится использование:

* для мужчин презерватив со спермицидом,
* для женщин (на выбор):
* оральные контрацептивы
* презерватив (для партнера) со спермицидом
* диафрагма со спермицидом
* шеечный колпачок со спермицидом
* внутриматочная спираль (ВМС)

1. Описание процедур

Все процедуры исследования будут проводиться в соответствии с нормативными требованиями и рекомендациями Руководств по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP) и Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС), принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, а также в соответствии с действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями Российской Федерации. Исследователь должен быть согласен на проведение мониторинга, аудитов и инспекций в исследовательском центре и предоставлять прямой доступ к материалам исследования Спонсору и его представителям, Независимому Этическому Комитету и уполномоченным органам.

* 1. Информированное согласие

Информированное согласие будет получено на скрининге до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

* 1. Регистрация пациента

На скрининге каждому пациенту, подписавшему Информационный листок пациента и форму информированного согласия, будет присвоен индивидуальный регистрационный скрининговый номер, состоящий из четырех цифр: первые две цифры соответствуют номеру центра, вторые две цифры – порядковому номеру пациента в данном центре (01, 02, 03 и т.д.).

Инструкции по регистрации пациентов в IWRS, встроенную в эИРК, будут предоставлены Исследователю до начала исследования.

* 1. Демографические данные и медицинский анамнез

Для оценки соответствия пациентов критериям включения/невключения на скрининге следует собрать демографические данные пациента (пол, дата рождения/возраст, раса) и полный медицинский анамнез, включая значимые острые и хронические заболевания и состояния, хирургические вмешательства и аллергические реакции. Необходимо собрать данные по предшествующей терапии заболевания. Также необходимо расспросить пациента о запланированных на период исследования госпитализациях и/или хирургических вмешательствах (если применимо). Все новые диагнозы и состояния, выявленные на скрининге (в том числе по результатам лабораторных и инструментальных исследований), должны быть отнесены к медицинскому анамнезу пациента.

* 1. Физикальное обследование

Физикальное обследование включает оценку общего внешнего вида, состояния кожи и слизистых, шеи (включая щитовидную железу), глаз, ушей, носоглотки, легких, сердца, живота, лимфатических узлов, опорно-двигательного аппарата и неврологического статуса.

Изменения относительно данных первичного осмотра, расцененные как НЯ, следует регистрировать соответствующим образом в первичной документации и в эИРК.

* 1. Жизненные показатели, масса тела и рост

Это обследование включает измерение температуры тела в подмышечной впадине, а также артериального давления (АД), пульса и частоты дыхания в положении сидя после 10 минут отдыха.

Масса тела и рост должны измеряться без обуви. Рост будет измерен только один раз за исследование на Скрининге. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляется на скрининге по формуле: ИМТ= масса тела/ рост2(кг/м2).

Изменения относительно данных первичного осмотра, расцененные как НЯ, следует регистрировать соответствующим образом в первичной документации и в эИРК.

* 1. Психометрические тесты и шкалы, используемые в исследовании

Во время исследования будут использованы следующие психометрические тесты и шкалы:

* Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A);
* Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D);
* Шкала общего клинического впечатления (CGI-S);
* Шкала общего клинического впечатления о динамике состояния (CGI-I);
* Визуальная Аналоговая Шкала (ВАШ) для оценки дневной сонливости;
* Визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS);
* Опроснику удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF);
* Тест прокладывания маршрута (ТМТ);
* Опросник проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ)

Проведение опроса пациентов, выполнение тестов и заполнение шкал должно проводиться в соответствии с принятой клинической практикой квалифицированным членом исследовательской команды центра.

Образцы шкал представлены в приложениях к протоколу (№ 2 - № 10). Валидированные русско-язычные переводы шкал будут предоставлены Исследователю отдельно до начала проведения клинического исследования.

* + 1. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A)

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS) предназначена для оценки состояния пациентов с уже установленным диагнозом тревожного расстройства и для оценки тревоги у пациентов, страдающих другими расстройствами. Шкала во многом основана на субъективной оценке пациента, которая является важным критерием оценки заболевания до начала терапии и улучшения состояния после лечения. Проведение же опроса с использованием структурированного интервью служит для более объективной оценки по данной шкале. Структурированное интервью SIGH-A [4] предложено Shear в 2001 году для стандартизированного и детализированного применения шкалы оценки тревоги Гамильтона. Основной внимание в интервью уделяется определению тяжести тревожного состояния в трех аспектах:

· длительность и частота симптома;

· субъективная выраженность симптома;

· влияние симптома на ежедневное функционирование.

Интервью состоит из 13 групп диагностических вопросов, соответствующих 13 первым симптомам шкалы Гамильтона. 14 пункт относится к оценке поведения во время прохождения интервью. Ответы испытуемого оцениваются от 0 до 4 баллов, как и в оригинальной шкале Гамильтона.

Затраты времени – от 20 до 30 минут. Время оценки определяется как «сейчас» или «в течение последней недели». Значение баллов по всем 14 пунктам ранжируется от 0 до 4. Суммарный балл принимает значения в интервале от 0 до 56. Выделяются три области значений суммарного балла по шкале Гамильтона:

0 – 7 – отсутствие тревожного состояния,

8 – 19 – симптомы тревоги,

20 и более – тревожное состояние

Исследователь должен оценить состояние пациента в первичной документации и перенести результат в эИРК.

* + 1. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D)

Шкала депрессии Гамильтона (HAMD) используется для количественной оценки тяжести симптомов депрессии и является одним из наиболее широко используемых и принятых инструментов оценки депрессии. НАМD не содержит конкретных диагностических вопросов, привязанных к пунктам шкалы. Клиницисту самому предлагается формулировать вопросы, руководствуясь содержанием пунктов и собственным клиническим опытом. Естественно, это вносит существенный элемент субъективизма в диагностическое исследование, снижает валидность и надежность данных. С целью устранения указанного недостатка в 1988 г. Ж. Вильямс (Нью-Йоркский институт психиатрии) разработала «Структурированное интервью для шкалы депрессии Гамильтона» (SIGH-D) [5, 15]. Интервью состоит из 16 основных диагностических вопросов, соответствующих пунктам шкалы Гамильтона. 17-й пункт идентичен оригинальной HAMD. К каждому основному вопросу прилагаются дополнительные с целью уточнения депрессивного симптома. Критерии оценки интервью соответствуют критериям оценки шкалы Гамильтона. Методика официально переведена на ряд европейских языков, в том числе и на русский. Обработка протокола исследования и оценка полученных данных соответствуют таковым в оригинальной шкале оценки депрессии Гамильтона [12].

Шкала содержит 17 пунктов, каждый пункт оценивается от 0 до 2 или от 0 до 4. Пункт 17 шкалы подразумевает критику к основному заболеванию. Сумма всех набранных баллов составляет общий балл, по которому и производится количественная оценка степени тяжести депрессии.

Суммарный балл классифицируются следующим образом:

0 – 7 Нормальное состояние

8 – 13 Легкое депрессивное расстройство

14 – 18 Депрессивное расстройство средней степени тяжести

19 – 22 Депрессивное расстройство тяжелой степени

>23 Депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести

Исследователь должен оценить состояние пациента в первичной документации и перенести результат в эИРК.

* + 1. Шкала общего клинического впечатления (CGI-S)

Шкала CGI-S (Guy 1976; NIMH 1985) – это инструмент для измерения тяжести психического заболевания в момент оценки. Баллы по шкале находятся в пределах от 1 (норма, не болен) до 7 (относится к наиболее тяжелым больным).

1 - Психически здоров

2 - На грани психического заболевания

3 - Болен в легкой степени

4 - Болен в умеренной степени

5 - Болен в значительной степени

6 - Болен в тяжелой степени

7 - Относится к группе наиболее тяжело больных пациентов

Исследователь должен оценить состояние пациента в первичной документации и перенести результат в эИРК.

* + 1. Шкала общего клинического впечатления о динамике состояния (CGI-I)

Шкала CGI-I (Guy 1976; NIMH 1985) предполагает оценку врачом по 7-балльной шкале степени изменения выраженности объективных симптомов заболевания.

По сравнению с исходным состоянием общее состояние пациента оценивается как:

1 - Сильно улучшилось

2 - Существенно улучшилось

3 - Незначительно улучшилось

4 - Не изменилось

5 - Незначительно ухудшилось

6 - Существенно ухудшилось

7 - Сильно ухудшилось

Исследователь должен оценить состояние пациента в первичной документации и перенести результат в эИРК.

Для периода исследуемой терапии – относительно Визита 2 (Неделя 0), для периода наблюдения – относительно Визита 5 (Неделя 8).

* + 1. Визуальная аналоговая шкала (VAS)

Визуально-аналоговая шкала (VAS) для оценки выраженности дневной сонливости.

Исследователь должен замерить с помощью миллиметровой измерительной линейки расстояние от начала шкалы до отметки, поставленной пациентом, и зафиксировать в первичной документации и в эИРК.

Этот метод субъективной оценки заключается в том, что пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности дневной сонливости за период времени. Левая граница линии соответствует определению «нет дневной сонливости», правая – «нестерпимая дневная сонливость» [2].

* + 1. Опросник удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF)

Шкала является упрощенным вариантом опросника "Качество жизни" (QOL). Методика позволяет оценить то, насколько человек испытывает удовольствие от разных сфер собственной жизни. Под "качеством жизни" в медицине понимают влияние основного заболевания от которого страдает человек, на его благополучие в различных сферах жизни (физической, эмоциональной, интеллектуальной и т.д.) Качество жизни снижается не только при телесных заболеваниях. При различных психологических трудностях симптомы могут быть не столь явными (например, при невыраженной тревоге), однако человек чувствует себя несчастным, недовольным собой, окружающей жизнью. Шкала Q-LES-Q-SF, представляет собой опросник по оценке удовлетворения различными сферами жизнедеятельности и функционирования в следующем диапазоне: 1 балл – очень не удовлетворен; 2 балла – не удовлетворен; 3 балла – ни удовлетворен, ни не удовлетворен; 4 – удовлетворен; 5 – очень удовлетворен. Увеличение суммарного балла по шкале Q-LES-Q-SF свидетельствует об эффективности терапевтических интервенций [88]. Опросник заполняется пациентом самостоятельно.

Исследователь должен перенести данные из первичной документации в эИРК.

* + 1. Визуальная аналоговая шкала нетрудоспособности Шихана (SDS)

Шкала нетрудоспособности Шихана (SDS) служат для оценки влияния аффективных симптомов на социальное функционирование пациентов. Опросник заполняется пациентом самостоятельно. Опросник состоит из пяти вопросов, затрагивающих различные аспекты социальной жизни (работа, домашние дела, социальная активность, отдых) и влияние на них симптомов тревоги [7]. Время заполнения – 3-5 минут. Исследователь должен перенести данные из первичной документации в эИРК.

* + 1. Тест прокладывания маршрута (ТМТ)

Методика была предложена Reitan в 1956 году и предназначена для оценки концентрации и переключаемости внимания, а также темпа сенсомоторных реакций.

Тест представляет собой модифицированный вариант классических «Таблиц Шульте» и состоит из двух отдельных субтестов (А и В).

Субтест А включает бланк, на котором в случайном порядке расположены числа от 1 до 25. Испытуемый должен как можно быстрее отыскивать числа по порядку и соединять их линиями.

На бланке субтеста В, в случайном порядке расположены числа от 1 до 13 и буквы от А до М. Задача испытуемого состоит в отыскивании и попеременном соединении цифр и букв в определенном порядке (вначале - буква, затем – цифра, затем – следующая буква, и так далее).

Главным исследуемым параметром является время, затраченное испытуемым на выполнение теста. Учитывается также количество ошибок.

Полученные результаты переводятся в стандартизованные бальные оценки, которые варьируют в зависимости от возраста. Бальные оценки соответствуют определенным уровням выраженности изучаемого параметра когнитивного функционирования [1].

-2 – 1 Грубое снижение параметра

2 – 3 Пограничный уровень

4 – 6 Средний уровень

7 – 11 Высокий уровень выраженности параметра [9].

Исследователь должен провести оценку и перенести данные из первичной документации в эИРК.

* + 1. Опросник проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ-2)

Опросник используется для оценки синдрома отмены бензодиазепинов, но также может быть использован для оценки синдрома отмены анксиолитических препаратов других групп. Пациент самостоятельно заполняет опросник. Оцениваются возможные признаки синдрома отмены за прошедшие 2 недели. Опросник состоит из 20 основных вопросов, а также дополнительных пунктов для симптомов, которые возникли у пациента, но не указаны в основных 20 вопросах [11]. Исследователь должен провести оценку и перенести данные из первичной документации в эИРК.

* 1. Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях выполняется пациенту в положении лежа на спине после 10 минут отдыха. Электроды следует располагать на одни и те же точки на протяжении всего исследования.

Будут анализироваться следующие параметры: ЧСС, PQ, QT, QRS, QTc(F).

Параметр QTc(F) будет высчитываться автоматически в эИРК по формуле:

Параметр RR для расчета QTc(F) будет также высчитываться автоматически в эИРК по формуле:

.

Исследователь должен просмотреть запись ЭКГ, в случае отклонений оценить их клиническую значимость, подписать и датировать заключение.

Изменения относительно данных первичного осмотра, расцененные как НЯ, следует регистрировать соответствующим образом в первичной документации и в эИРК.

* 1. Анализы, выполняемые в центральной лаборатории

Все предусмотренные протоколом лабораторные исследования будут выполняться в центральной лаборатории.

Центральная лаборатория подготовит лабораторное руководство по клиническому исследованию со специальными указаниями по получению, подготовке проб, хранению и отправке биообразцов, которое будет предоставлено в исследовательские центры.

До начала исследования центральная лаборатория предоставит требуемые сертификаты и лабораторные нормы. Центральная лаборатория несет ответственность за отправку лабораторных отчетов в исследовательские центры, Спонсору и/или его представителю.

Исследователь должен просмотреть лабораторный отчет, в случае отклонений показателей от нормальных значений, оценить их клиническую значимость, подписать и датировать отчет. Изменения лабораторных показателей по сравнению с исходными значениями, расцененные как НЯ, следует регистрировать соответствующим образом в первичной документации и в эИРК.

* + 1. Лабораторные параметры безопасности

Исследователь будет производить забор образцов крови у пациентов. Подготовка проб должна проводиться в соответствии с лабораторным руководством. Подготовленные образцы цельной крови, плазмы, а также мочи будут отправлены в центральную лабораторию для проведения анализа. Необходимые лабораторные исследования будут проводиться на определенных визитах в соответствии с Графиком обследований. Ниже (Таблица 4) представлены показатели лабораторных исследований крови, которые будут оцениваться в рамках данного клинического исследования.

Таблица 4. Список показателей лабораторных исследований крови

| **Общий анализ крови** | **Биохимический анализ крови** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Общие, ферменты** | **Электролиты** | **Печеночный статус** | **Почечный статус** |
| Гемоглобин  Гематокрит  Эритроциты  Лейкоциты  Нейтрофилы  Лимфоциты  Моноциты  Эозинофилы  Базофилы  Тромбоциты | Общий белок  Альбумин  Глюкоза  Триглицериды  Холестерин  Мочевая кислота  ЛДГ  КФК  ЩФ | Натрий  Калий  Хлор | Общий билирубин  АЛТ  АСТ  ГГТ | Мочевина  Креатинин сыворотки  СКФ (по формуле Кокрофта-Голта) |

Сокращения: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, ЩФ – щелочная фосфатаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – Аспартатаминотрансфераза, ГГТ – γ-глутамилтрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Ниже (**Таблица 5**) представлены показатели лабораторных исследований мочи, которые будут оцениваться в рамках данного клинического исследования.

Таблица 5. Список показателей лабораторных исследований мочи

| **Общий анализ мочи** | **Специальные обследования** |
| --- | --- |
| Общие свойства: цвет, прозрачность, удельный вес, рН, белок, глюкоза, билирубин, уробилиноген, кетоновые тела, нитриты, гемоглобин | Тест на беременность (в центре при помощи тест-полоски)  Тест проводится только женщинам, способным к деторождению (в том числе не стерилизованным хирургическим путем и в периоде постменопаузы менее 2 лет)  Тест на запрещенные препараты (в центре при помощи тест-полоски):  Амфетамины  Бензодиазепины  Каннабиноиды  Метаболиты кокаина  Опиаты |

* + 1. Фармакокинетическое исследование

На визите 2 (Неделя 0) будет оценена концентрация через 1 час после приема препарата (Смах). На визитах Неделя 2, Неделя 4, Неделя 8 будет оценена концентрация CD-008-0045 и его метаболита М1 перед очередным приемом (Ctrough).

Получение образца крови для ФК исследования на Визите 2 (Неделя 0) проводится через 1 час после приема исследуемого препарата в центре; на остальных визитах – строго до приема исследуемого препарата.

Для оценки фармакокинетических показателей (определения концентрации препарата CD-008-0045 в образцах крови) будет использован валидированный метод ВЭЖХ-МС/МС. Валидированный метод будет включать следующие параметры: чувствительность, точность и воспроизводимость.

* + 1. Генотипирование по цитохрому CYP2D6

На визите 2 (Неделя 0) у пациентов будут собраны образцы крови для проведения генотипирования по цитохрому CYP2D6. Анализ будет проводиться в конце исследования после расслепления данных тем пациентам, которые получали CD-008-0045.

Валидированный метод будет включать следующие параметры: чувствительность, точность и воспроизводимость.

* + 1. Получение, подготовка, хранение и отправка биообразцов

Получение, подготовка, хранение и отправка биообразцов будет проводиться в соответствии с нормативными требованиями и лабораторным руководством. Общий объем крови, полученной у каждого пациента в ходе исследования, составит примерно 50 мл.

* 1. Оценка нежелательных явлений (НЯ)
     1. **Определения НЯ**

**Нежелательное явление (НЯ)** – Любое выявленное у субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. НЯ может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание. В данном исследовании регистрация НЯ будет проводиться с момента подписания пациентом формы информированного согласия (до приема первой дозы исследуемого препарата) и до 30 дней после последнего визита пациента в исследовательский центр или проведения последней процедуры, предусмотренной протоколом.

**Нежелательная реакция (HP)** – все негативные реакции, связанные с применением любой дозы исследуемого препарата. Другими словами, если существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между исследуемым препаратом и НЯ, т.е. взаимосвязь не исключена.

**Серьезное нежелательное явление (СНЯ) и/или Серьезная Нежелательная Реакция (СНР)** – Любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы исследуемого препарата:

- привело к смерти;

- представляет собой угрозу для жизни;

- требует госпитализации или ее продления;

- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности или

- представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения

К СНЯ/СНР можно отнести также значимые медицинские события, которые не несут непосредственной угрозы для жизни, не приводят к летальному исходу или госпитализации, но подвергают пациента риску или требуют проведения вмешательств, направленных на предотвращение перечисленных выше исходов. Примерами таких явлений могут быть бронхоспазм аллергического генеза, судороги, злокачественные новообразования.

ПРИМЕЧАНИЕ: Госпитализация для проведения исследуемой терапии и/или процедур исследования, госпитализация по социальным показаниям, посещение дневного стационара, а также госпитализация или операция, запланированные перед включением пациента в исследование для лечения предшествующего состояния, не считаются СНЯ.

**Непредвиденная** **НР** – НР, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией о продукте (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого препарата или с листком-вкладышем в случае зарегистрированного лекарственного препарата). К этой группе также относятся НР, которые упомянуты в брошюре исследователя, как характерные для данного класса препаратов, или ожидаемые в связи с фармакологическими свойствами исследуемого препарата, но ранее не наблюдавшиеся.

* + 1. **Беременность**

Беременность не является НЯ, однако относится к событиям, требующим срочного сообщения Спонсору. В случае беременности пациентки в ходе исследования, прием исследуемого препарата будет немедленно прекращен, и пациентка будет досрочно выведена из исследования. Наблюдение за состоянием пациенток должно продолжаться на протяжении всего срока беременности и до 30 дней после ее разрешения. Любой ребенок, который был зачат во время исследования, будет также наблюдаться до 30 дней после рождения (в том числе в случае беременности партнерши субъекта исследования). Соответствующая информация будет зарегистрирована в первичной документации, в эИРК, а также в форме для регистрации беременности. Сообщение о беременности должно быть отправлено Спонсору в те же сроки, что и сообщение о СНЯ.

* + 1. **Отчетность о НЯ**

Все НЯ будут зарегистрированы и классифицированы в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений Национального института рака, США (NCI-CTCAE версии 5.0).

Во время каждого визита и телефонного контакта, пациенты должны сообщать о любых НЯ в ответ на открытые, не наводящие вопросы (например, «Как Вы себя чувствовали с момента последнего визита?»). Для каждого НЯ Исследователь должен собрать и зарегистрировать в первичной документации и в эИРК всю необходимую информацию, включая диагноз или симптомы, дату начала и дату окончания, исход, степень тяжести, наличие критериев серьезности, обстоятельства, которые могут указывать на возможную связь с исследуемым препаратом или сопутствующей терапией, основными заболеваниями или сопутствующими состояниями, процедурами исследования или другими причинами, действия в отношении исследуемого препарата, лекарственную терапию, медицинские вмешательства, результаты лабораторных и инструментальных исследований, проведенных по поводу НЯ, а также прочие обстоятельства, которые помогут максимально полно описать данное событие.

Повышение степени тяжести продолжающегося НЯ должно быть расценено, как новое НЯ. Дата изменения степени тяжести будет считаться датой начала нового НЯ, а предшествующий день – датой окончания первоначального НЯ. Датой начала СНЯ считается день возникновения критерия серьезности. Предшествующее состояние, если применимо, должно быть зарегистрировано, как несерьезное НЯ.

Если НЯ является серьезным, Исследователь должен также заполнить форму сообщения о СНЯ и своевременно отправить ее Спонсору. Новая информация о СНЯ, которая становится известна позднее, должна быть зарегистрирована и сообщена Спонсору таким же образом и в те же сроки. Также Спонсору должны быть предоставлены заверенные копии первичных документов по данному СНЯ (выписной эпикриз, данные аутопсии, свидетельство о смерти и т.п.).

НЯ должны наблюдаться и регистрироваться с момента подписания пациентом информированного согласия до последнего визита или процедуры, относящейся к исследованию. Любые НЯ или СНЯ, которые будут сообщены пациентом спонтанно в течение 30 дней после последнего визита пациента по исследованию, будут зарегистрированы и оценены таким же образом, как и НЯ, возникшие во время исследования. НЯ должны отслеживаться до момента разрешения или стабилизации состояния пациента. Монитор отвечает за проверку соответствия данных эИРК и форм сообщения о СНЯ данным первичной документации.

* + 1. **Оценка степени тяжести**

Степень тяжести НЯ будет присвоена в соответствии с рекомендациями NCI-CTCAE версии 5.0. Каждому НЯ будет присвоена степень тяжести от 1 до 5, согласно которой:

Степень I – НЯ легкой степени тяжести

Степень II – НЯ умеренной степени тяжести

Степень III – НЯ тяжелой степени тяжести

Степень IV – Жизнеугрожающее или инвалидизирующее НЯ

Степень V – Смерть, связанная с НЯ

* + 1. **Связь НЯ с исследуемым препаратом**

Для каждого НЯ Исследователь должен оценить его возможную связь с исследуемым препаратом в соответствии с категориями ВОЗ-E2B, представленными в Таблице 6.

Таблица 6 Оценка причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата

| **Категория НЯ** | **Определение** |
| --- | --- |
| 1. Связано | * возникает в определенный значимый интервал времени после применения исследуемого препарата; * сопровождает известную реакцию на применение исследуемого препарата; * разрешается после прекращения применения препарата и * повторно возникает после возобновления применения исследуемого препарата (в зависимости от характера НЯ повторное применение может оказаться невозможным) |
| 2. Возможно связано | * возникает в определенный значимый интервал времени после применения исследуемого препарата * сопровождает известную реакцию на применение исследуемого препарата или препаратов той же фармакологической группы * могло бы также быть связано с заболеванием или состоянием пациента, сопутствующей терапией или процедурой |
| 3. Маловероятно связано | * имеется достаточно информации, указывающей на отсутствие причинно-следственной связи с исследуемым препаратом * возможна другая причина возникновения |
| 4. Не связано | * отсутствие временной связи с исследуемым препаратом (например, НЯ, возникшее у пациента, не получавшего исследуемый препарат) * известна другая причина возникновения |

* + 1. **Предоставление сообщений о СНЯ/беременности**

Все СНЯ, независимо от степени тяжести и связи с исследуемым препаратом, должны быть сообщены Спонсору или его представителю в течение 24 часов с момента получения Исследователем информации об их возникновении. Данные о СНЯ должны быть внесены в эИРК в раздел формы сообщения о СНЯ. Данные о беременности должны быть также внесены в эИРК в раздел формы сообщения о беременности. В случае необходимости Исследователь может связаться с Медицинским Монитором исследования для получения консультации или разъяснений.

Предоставление сообщений о СНЯ/беременности

Компания: ООО «ИФАРМА»

Медицинский Монитор: Горчаков Д.С.

Телефон: Тел. +7 (903) 565-85-90

Факс +7 (495) 276-1147

Электронный адрес: [SAE@ipharma.ru](mailto:SAE@ipharma.ru)

Исследователь должен проинструктировать каждого пациента незамедлительно сообщить о возникновении СНЯ или беременности во время исследования и в течение 30 дней после последнего визита в исследовательский центр или последней процедуры исследования. Исследователь будет регистрировать в форме сообщения о СНЯ/беременности всю имеющуюся информацию о развившемся явлении. В каждой форме сообщения о СНЯ должны быть указаны, как минимум, следующие данные: информация о пациенте, название явления, критерий серьезности, связь с исследуемым препаратом и исход на момент сообщения.

Для первичного сообщения исследователь делает соответствующую пометку в форме сообщения о СНЯ – «Первичное сообщение». При появлении дополнительной информация о СНЯ (например, новой информации о состоянии пациента или результатах лабораторных исследований) Исследователь должен заполнить новую форму сообщения о СНЯ с пометкой «Последующее сообщение». Оригинал формы сообщения о СНЯ должен храниться в Файле Исследователя.

Спонсор или его представитель отвечает за срочные сообщения о непредвиденных СНР и предоставление периодических отчетов о безопасности в исследовательские центры, НЭК и в уполномоченные органы в соответствии с нормативными требованиями.

* + 1. **Процедуры действий в неотложных ситуациях**

Исследователь несет ответственность за получение информации обо всех неотложных медицинских состояниях пациентов в ходе исследования и оказание необходимой медицинской помощи. В тексте Информационного листка пациента и формы информированного согласия указана контактная информация Исследователя. Пациентам будет рекомендовано связываться с Исследователем в случае возникновения любых неотложных состояний во время исследования.

* + 1. **Сроки регистрации НЯ**

В данном исследовании регистрация НЯ будет проводиться с момента подписания пациентом формы информированного согласия и до 30 дней после последнего визита пациента в исследовательский центр или проведения последней процедуры, предусмотренной протоколом.

* + 1. **Ожидаемость**

Информация о безопасности применения исследуемого препарата, имеющаяся на настоящий момент, представлена (смотри Раздел 3.6 «Соотношение риск/польза», а также в Брошюре исследователя).

Оценку ожидаемости НР проводит Спонсор исследования. Информация о подозреваемых непредвиденных серьезных НР, возникших в ходе данного исследования, будет предоставлена Исследователю, в НЭК и в регуляторные органы в соответствии с локальными требованиями.

* + 1. **Отклонения лабораторных показателей**

При оценке результатов лабораторных показателей, Исследователь может не относить к отклонениям единичные нарушения референсных границ лабораторных показателей в случае, если они не сопровождаются какими-либо клиническими проявлениями, не требуют дополнительного обследования или лечения и не подтверждаются значениями взаимосвязанных лабораторных показателей.

Любые клинически значимые отклонения лабораторных показателей, отмечавшиеся на скрининге, должны быть отнесены к медицинскому анамнезу пациента. После скрининга, новые или ухудшившиеся клинически значимые отклонения лабораторных показателей должны быть зарегистрированы, как НЯ в первичной документации и в эИРК.

* 1. Досрочное завершение исследования
     1. **Досрочное завершение исследования пациентом**

Пациент имеет право отказаться от участия в исследовании на любом этапе и без объяснения причин.

Пациент должен быть исключен из клинического исследования если:

* Исследователь считает это необходимым с медицинской точки зрения;
* Пациент отзывает свое согласие;
* Пациент не соблюдает прием предписанных дозировок исследуемого препарата или процедур, связанных с исследованием;
* Возникло НЯ или СНЯ, которое может отрицательно повлиять на безопасность и благополучие пациента;
* Пациенту необходимо назначение терапии спасения/запрещенной терапии;
* Пациент включен в исследование с нарушением критериев включения/невключения.

Следующие причины требуют незамедлительного прекращения участия пациента в исследовании:

* Пациент начал прием другого исследуемого препарата;
* Наступление беременности у пациентки;
* Значительные нарушения протокола, которые могут повлиять на безопасность пациента и целостность данных исследования;
* Пациент начал прием запрещенных препаратов.

По возможности, Исследователь должен предварительно обсудить исключение пациента с Медицинским Монитором. В противном случае исследователь должен обсудить исключение пациента с Медицинским Монитором в течение 24 часов после его выведения. Причина исключения пациента должна быть указана в первичной документации и в эИРК. Если пациент прекращает участие в исследовании по более чем одной причине, должна быть указана только основная причина. В качестве причины при отзыве пациентом согласия по причине НЯ или СНЯ должно быть указано возникновение НЯ или СНЯ.

Визит Досрочного завершения (Раздел 7.5) должен быть по возможности проведен в полном объеме для всех пациентов, досрочно выведенных из исследования после введения хотя бы одной дозы исследуемого препарата. Исследователь должен приложить все усилия для того, чтобы отслеживать все продолжающиеся на момент выведения пациента из исследования НЯ, СНЯ и случаи беременности до их разрешения. Дополнительное наблюдение за выбывшими пациентами не предусмотрено.

* + 1. **Досрочное завершение исследования по другим причинам**

Спонсор имеет право прекратить проведение исследования в любое время. Исследователь имеет право прекратить проведение исследования в любое время по медицинским или регуляторным причинам. Завершение исследования должно происходить только после взаимных консультаций между Исследователем и Спонсором.

Если исследование прекращается досрочно, все пациенты должны пройти процедуры визита Досрочного завершения, и все материалы исследования должны быть возвращены Спонсору или его представителю. Последующее наблюдение за НЯ и СНЯ, продолжающимися на момент прекращения исследования, должны осуществляться согласно Протоколу, если иной порядок последующего наблюдения за безопасностью не установлен по взаимному согласию между Исследователем и Спонсором.

Если исследование временно приостановлено или досрочно прекращено, Исследователь обязан своевременно информировать Независимый Этический Комитет. Спонсор должен своевременно информировать регуляторные инстанции о приостановлении или досрочном прекращении исследования.

* + 1. **Правомерность измерений**

Оценки эффективности и безопасности терапии генерализованного тревожного расстройства являются стандартными и хорошо изученными. Двойной-слепой плацебо-контроль позволит максимально объективизировать полученные данные и оценить эффективность препарата.

1. Процедуры исследования
   1. Скрининг и вводный период

**Визит 1 - Неделя -1**

**(Окно визита День -10…-7)**

* Процедура получения информированного согласия
* Регистрация пациента
* Сбор демографических данных, медицинского анамнеза
* Сбор данных по предшествующей терапии заболевания и приему сопутствующей терапии
* Оценка жизненных показателей, измерение массы тела и роста, расчет ИМТ
* Физикальное обследование
* Получение образцов крови и мочи для лабораторных исследований: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи
* Тест на запрещенные препараты по моче
* Тест на беременность по моче
* ЭКГ в 12 отведениях
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A)
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D)
* Оценка по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)
* Оценка критериев включения/невключения
* Выдача исследуемого препарата (Плацебо) и прием первой дозы в центре
* Выдача дневника пациента
* Оценка НЯ

Проведение опроса пациентов, выполнение тестов и заполнение шкал должно проводиться в соответствии с принятой клинической практикой квалифицированным обученным членом исследовательской команды центра до приема исследуемого препарата.

В случае получения неоднозначных или сомнительных результатов лабораторных исследований, повторное исследование (ре-тест) может быть проведено один раз по согласованию со Спонсором или его представителем.

Пациенты, которые не отвечают всем критериям включения/невключения, не будут включены в исследование. Пациенты, не включенные в исследование в связи с состояниями, поддающимися коррекции, могут один раз пройти повторный скрининг (ре-скрининг) по согласованию со Спонсором или его представителем.

* 1. Период исследуемой терапии

**Рандомизация**

**Визит 2 - Неделя 0**

* Оценка НЯ и приема сопутствующей терапии, проверка записей дневника пациента
* Возврат и учет ИП, оценка комплаентности
* Оценка жизненных показателей
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A)
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D)
* Оценка общего клинического впечатления по шкале CGI-S
* Оценка дневной сонливости по Визуальной аналоговой шкале (VAS)
* Оценка по Визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS)
* Оценка по Опроснику удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF)
* Оценка по Тесту прокладывания маршрута (ТМТ)
* Тест на запрещенные препараты по моче
* Тест на беременность по моче
* Оценка критериев включения/невключения
* Рандомизация
* Выдача и прием ИП в центре
* Получение образцов для ФК через 1 час **ПОСЛЕ** приема исследуемого препарата в центре
* Получение образцов для Генотипирования по CYP2D6
* Выдача дневника пациента

**Визит 3 - Неделя 2**

**(Окно визита ±2 дня)**

* Оценка НЯ и приема сопутствующей терапии, проверка записей дневника пациента
* Возврат и учет ИП, оценка комплаентности
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A)
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D)
* Оценка общего клинического впечатления по шкале CGI-S
* Оценка общего клинического впечатления о динамике состояния по шкале CGI-I
* Оценка дневной сонливости по Визуальной аналоговой шкале (VAS)
* Оценка по Визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS)
* Оценка жизненных показателей
* Тест на запрещенные препараты по моче
* Тест на беременность по моче
* Получение образцов для ФК строго **ДО** приема ИП в центре
* Выдача и прием исследуемого препарата в центре
* Выдача дневника пациента

**Визит 4 - Неделя 4**

**(Окно визита ±2 дня)**

* Оценка НЯ и приема сопутствующей терапии, проверка записей дневника пациента
* Возврат и учет ИП, оценка комплаентности
* Оценка жизненных показателей, измерение массы тела
* Физикальное обследование
* Получение образцов крови и мочи для лабораторных исследований: клинический и биохимический анализы крови
* Получение образцов для ФК строго **ДО** приема ИП в центре
* Тест на запрещенные препараты по моче
* Тест на беременность по моче
* ЭКГ в 12 отведениях
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A)
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D)
* Оценка общего клинического впечатления по шкале CGI-S
* Оценка общего клинического впечатления о динамике состояния по шкале CGI-I
* Оценка дневной сонливости по Визуальной аналоговой шкале (VAS)
* Оценка по Визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS)
* Оценка по Опроснику удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF)
* Оценка по Тесту прокладывания маршрута (ТМТ)
* Выдача и прием ИП в центре
* Выдача дневника пациента

**Окончание терапии**

**Визит 5 - Неделя 8**

**(Окно визита ±2 дня)**

* Оценка НЯ и приема сопутствующей терапии, проверка записей дневника пациента
* Возврат и учет ИП, оценка комплаентности
* Оценка жизненных показателей, измерение массы тела
* Физикальное обследование
* Получение образцов крови и мочи для лабораторных исследований: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи
* Получение образцов для ФК
* Тест на запрещенные препараты по моче
* Тест на беременность по моче
* ЭКГ в 12 отведениях
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A)
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D)
* Оценка общего клинического впечатления по шкале CGI-S
* Оценка общего клинического впечатления о динамике состояния по шкале CGI-I
* Оценка дневной сонливости по Визуальной аналоговой шкале (VAS)
* Оценка по Визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS)
* Оценка по Опроснику удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF)
* Оценка по Тесту прокладывания маршрута (ТМТ)
* Выдача дневника пациента
  1. Период наблюдения

**Визит 6 - Неделя 10**

**(Окно визита +7 дней)**

* Оценка НЯ и приема сопутствующей терапии, проверка записей дневника пациента
* Оценка жизненных показателей
* Тест на запрещенные препараты по моче
* Тест на беременность по моче
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A)
* Оценка по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D)
* Оценка общего клинического впечатления по шкале CGI-S
* Оценка общего клинического впечатления о динамике состояния по шкале CGI-I
* Оценка по Визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS)
* Оценка по Опроснику проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ)
  1. Незапланированные визиты

По усмотрению Исследователя, пациенты могут быть приглашены на незапланированный визит в любое время в ходе клинического исследования по соображениям безопасности, в случае необходимости повторного проведения обследования или процедуры. Во время незапланированных визитов Исследователь может провести необходимые процедуры, в том числе лабораторные и инструментальные исследования. Незапланированные визиты должны быть зарегистрированы в первичной документации и в эИРК. Проведение незапланированных визитов не должно влиять на график плановых визитов, предусмотренных протоколом данного клинического исследования.

* 1. Досрочное завершение

При досрочном прекращении участия в исследовании после Визита 2 Неделя 0 (Рандомизации) пациент должен быть приглашен в исследовательский центр для прохождения Визита досрочного завершения (Д/З). Исследователь должен предпринять все усилия для проведения Визита Д/З в полном объеме. Визит Досрочного Завершения должен быть проведен не позднее месяца с момента приема последней дозы исследуемого препарата.

Визит Д/З должен включать все процедуры Визита 5 - Неделя 8 (Окончание терапии).

Если Визит Д/З не может быть проведен в полном объеме, Исследователь должен согласовать свои действия с Медицинским Монитором.

На Визите Д/З пациент должен вернуть все использованные и неиспользованные упаковки исследуемого препарата. Пациенту будут даны рекомендации по дальнейшему лечению в рамках стандартной терапии генерализованного тревожного расстройства.

**По возможности, Исследователь должен заранее обсудить с Медицинским Монитором досрочное выведение пациента из исследования. В противном случае, Исследователь должен связаться с Медицинским Монитором в течение 24 часов после досрочного выведения пациента.**

1. Обеспечение качества

Данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии со Стандартными Операционными Процедурами (СОП) Спонсора и/или его представителя, нормативными требованиями и рекомендациями Руководств по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP) и Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС), принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, а также в соответствии с действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями Российской Федерации. Соблюдение требований будет обеспечено путем проведения аудитов исследовательских центров и данных, полученных в исследовании.

Исследователь будет вносить данные, необходимые в соответствии с протоколом, в эИРК, предоставленную Спонсором или его представителем. Мониторы должны посещать каждый исследовательский центр с частотой, описанной в мониторинговом плане, для проверки эИРК на полноту и точность заполнения. В отношении любых расхождений между первичной документацией и заполненной эИРК должны быть заданы уточняющие вопросы, а Исследователь должен ответить и/или устранить эти несоответствия. После внесения в эИРК всей необходимой информации и разрешения всех уточняющих вопросов Исследователь должен подписать и датировать эИРК каждого пациента. Заполненные страницы эИРК будут проверены во время мониторинга и переданы в базу данных клинического исследования. По окончании исследования данные по пациентам эИРК будут храниться в архиве Спонсора, и в исследовательских центрах.

1. Планируемые статистические методы
   1. Общие положения

Данное исследование представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности, безопасности и подбора режима дозирования препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством.

Статистический анализ будет выполняться в соответствии с Планом статистического анализа, который будет создан и финализирован до закрытия базы данных. План статистического анализа будет включен в отчет о клиническом исследовании для настоящего протокола.

* 1. Определение объема выборки

Размер выборки был рассчитан для исследования превосходства (superiority) с непрерывными переменными в качестве исходов.

Формула для расчета выборки: **n (для группы лечения) = (Zβ + Zα/2)2 × 2 × SD2 / (μ1 − μ2)2**, где α – ошибка I рода, β – ошибка II рода, Z – стандартная нормальная величина Z, μ1 и μ2 – средние значения переменной ответа в группе Плацебо и в группе препарата CD-008-0045, соответственно, а SD – стандартное отклонение.

В клиническом исследовании CNS-CD0080045-06 фазы II в группе пациентов с ГТР, получавших препарат CD-008-0045 в суточной дозе 40 мг (20 мг два раза в день), снижение общего балла по Шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS) на Неделе 8 составило-12,8 баллов, а в группе Плацебо -6,4 балла. При этом стандартное отклонение для данного показателя составило 6,8 баллов.

В данном исследовании будет использоваться структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A). Мы предполагаем, что разница между группой CD-008-0045 20 мг два раза в день и Плацебо составит 5,5 баллов. При стандартном отклонении SD=7 баллов, вероятности ошибки I рода α = 0,05 (двусторонняя), мощности 89,5% (1-β) и соотношении между группами 3:1, в группу CD-008-0045 20 мг два раза в день необходимо включить 102 пациента, а в группу Плацебо – 34 пациента.

Дополнительно 34 пациента, включенные в группу CD-008-0045 20 мг один раз в день, позволят оценить возможность снижения частоты приема исследуемого препарата при сравнении с Плацебо при разнице между группами 5,5 баллов, стандартном отклонении SD=7 баллов, вероятности ошибки I рода α = 0,05 (двусторонняя), мощности 89,5% (1-β) и соотношении между группами 1:1. Таким образом, суммарная мощность исследования при тестировании двух гипотез составит не менее 80%.

С учетом возможного досрочного завершения, не превышающего 15%, в исследование необходимо включить 120 пациентов в группу CD-008-0045 20 мг два раза в день, 40 пациентов в группу CD-008-0045 один раз в день и 40 пациентов в группы Плацебо. Для равномерного распределения кратности приема, 30 пациентов будут получать Плацебо два раза в день, а 10 пациентов – один раз в день.

С учетом возможного 20% отсева на этапе скрининга и вводного периода, в исследование будут скринированы до 250 пациентов.

* 1. Рандомизация

Пациенты будут рандомизированы с помощью системы IWRS по исследуемому препарату (CD-008-0045 20 мг или Плацебо) в соотношении 4:1 и по частоте приема (два или один раз в день) в соотношении 3:1. Таким образом, пациенты будут рандомизированы в 4 группы в соотношении 12:4:3:1:

Группа 1. CD-008-0045 20 мг два раза в день – 120 пациентов

Группа 2. CD-008-0045 20 мг один раз в день – 40 пациентов

Группа 3. Плацебо два раза в день – 30 пациентов

Группа 4. Плацебо один раз в день – 10 пациентов

Стратификация выполняться не будет.

* 1. Популяции для анализа
     1. Полная популяция для анализа (FAS)

Полная популяция для анализа (Full Analysis Set, FAS) состоит из всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющих, по меньшей мере, одну оценку эффективности после исходной. Следуя руководству ICH E9, полная популяция для анализа (FAS) будет основной для оценки превосходства препарата CD-008-0045 над Плацебо.

* + 1. Популяция по протоколу

Популяция по протоколу (Per Protocol Set, PPS) состоит из всех пациентов полной популяции для анализа, которые завершат прием исследуемой терапии в полном объеме без значительных отклонений от протокола. Популяция по протоколу (PPS) является дополнительной для анализа первичной конечной точки.

* + 1. Популяция безопасности

Популяция безопасности состоит из всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

* + 1. Популяция фармакокинетики

В популяцию для анализа фармакокинетики войдут все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата и для которых получен объем данных о концентрации исследуемых аналитов достаточный для оценки фармакокинетических параметров.

* 1. Распределение пациентов, демографические и исходные характеристики

Распределение пациентов, демографические и исходные характеристики будут представлены с использованием описательной статистики. Число и процент пациентов, принимающих сопутствующие препараты, будут представлены в частотных таблицах по терапевтическому классу и названию действующего вещества. Будет представлено число пациентов с предшествующими медицинскими состояниями. Информация о дозировании, включая ежедневные дозы, время воздействия и общую дозу, будет представлена описательно для каждой группы.

* 1. Анализ эффективности

Первичной конечной точкой в исследовании является изменение общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на Неделе 8 относительно исходного значения [6]. Будет рассчитан уровень значимости (p-value) и 95% доверительный интервал (ДИ) для разницы средних значений между группами CD-008-0045 20 мг два раза в день и Плацебо для изменения общего балла по структурированному интервью SIGH-A на Неделе 8 относительно исходного значения. Для данного исследования будет использоваться модель ковариационного анализа (ANCOVA) с исходным значением по структурированному интервью SIGH-A в качестве ковариаты и исследуемой терапией и центром в качестве фиксированных факторов.

Ожидается, что уменьшение общего балла по структурированному интервью SIGH-A будет более выражено в группе препарата CD-008-0045 20 мг два раза в день по сравнению с Плацебо. Нулевая гипотеза заключается в отсутствии различий между препаратом CD-008-0045 и Плацебо (H0: μ2 – μ1 ≥ 0). Альтернативная гипотеза заключается в превосходстве препарата CD-008-0045 над Плацебо (H1: μ2 – μ1 < 0). Нулевая гипотеза будет отклонена с заключением о превосходстве препарата CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день над Плацебо в случае, если результат двустороннего теста составит p < 0,05, что соответствует значению верхней границы 95% ДИ менее 0.

В случае подтверждения эффективности CD-008-0045 в дозе 20 мг два раза в день для оценки возможности уменьшения частоты приема аналогичным образом будет проведено сравнение между группами CD-008-0045 20 мг один раз в день и Плацебо.

К вторичным конечным точкам эффективности относятся:

* Частота снижения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) на 50% и более от исходного значения на Неделе 8;
* Изменение общего балла и суммы баллов по подшкалам психической и соматической тревоги структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) относительно исходного значения на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8;
* Изменение балла по пунктам 1 (Тревожное настроение) и 2 (Напряженность) структурированного интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) относительно исходного значения Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8;
* Изменение суммы баллов по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D) относительно исходного значения Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8;
* Изменение общего клинического впечатления о состоянии (CGI-S) относительно исходного значения Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8;
* Общее клиническое впечатление о динамике состояния (CGI-I) на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8;
* Изменение дневной сонливости по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) относительно исходного значения на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8;
* Изменение общего балла по визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (SDS) относительно исходного значения на Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8;
* Изменение показателей выполнения ТMT-теста относительно исходного значения на Неделе 4 и Неделе 8;
* Изменение общего балла по Опроснику удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF) относительно исходного значения на Неделе 4 и Неделе 8;
* Изменение по шкалам SIGH-A, SIGH-D, CGI-S и SDS на Неделе 10 относительно значений на Неделе 8 и исходных значений;
* Общее клиническое впечатление о динамике состояния (CGI-I) на Неделе 10;
* Общий балл по Опроснику проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ) на Неделе 10;
* Концентрация CD-008-0045 и его метаболита М1 через 1 час после первого приема исследуемого препарата и перед очередным приемом на визитах (Ctrough);
* Влияние полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетические параметры исследуемого препарата.

Анализ вторичных конечных точек будет проводиться в популяции FAS. Вторичные конечные точки будут сравниваться между двумя группами терапии посредством ковариационного анализа (ANCOVA) с исходным значением (если доступно) в качестве ковариаты и исследуемой терапией и центром в качестве фиксированных факторов. Сравнение частотных значений будет оцениваться с помощью теста Cochran-Mantel-Haenszel.

* 1. Анализ безопасности

Популяция безопасности будет использоваться для анализа данных по безопасности.

Переменные безопасности будут представлены описательно по группам лечения. Количественные показатели будут описаны с помощью n, среднего значения, стандартного отклонения, минимального и максимального значения. Качественные показатели будут описаны в частотных таблицах, содержащих число и процент наблюдений.

Для каждого исследуемого препарата нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE) будут сгруппированы по основному классу систем органов (SOC) и по предпочтительному термину (PT), а также по степени тяжести и связи TEAE с исследуемым препаратом.

Лабораторные и жизненные показатели, а также данные ЭКГ и их изменения по сравнению с исходными будут сведены по визитам в таблицы описательной статистики. Показатели отклонений от нормы (в соответствии с референтными границами) будут представлены в частотных таблицах (низкие, нормальные и высокие значения).

* 1. Анализ фармакокинетики

На Неделе 2, Неделе 4 и Неделе 8 будет оценена концентрация CD-008-0045 и его метаболита М1 перед очередным приемом (Ctrough). На Неделе 0 будет оценена концентрация через 1 час после приема препарата (Смах). Анализ будет проведен с учетом данных генотипирования. На Неделе 0 будет оценено влияние полиморфизма CYP2D6 на ФК параметры исследуемого препарата.

1. Административные процедуры
   1. Юридические аспекты

Имена всех пациентов должны храниться в строгой тайне. Идентификация пациентов осуществляется по присвоенному номеру, инициалам и дате рождения. Пациентов следует проинформировать о том, что любая информация, находящаяся в исследовательском центре, у Спонсора или его представителей, будет храниться в соответствии со строгим соблюдением принципа конфиденциальности согласно нормативным требованиям.

* 1. Обязанности Исследователя

Исследователь обязан проводить клиническое исследование в соответствии с требованиями данного протокола, Руководств по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP) и Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС), принципами, заложенными в Хельсинкской декларации, а также в соответствии с действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями.

Исследователь обязан дать согласие на проведение мониторинга, аудитов и инспекций в исследовательском центре и в любое время по требованию предоставлять прямой доступ к материалам исследования Спонсору и его представителям, Независимому Этическому Комитету и уполномоченным органам.

Исследователь обязан хранить оригиналы всех подписанных в рамках исследования форм информированного согласия, а также полный список субъектов исследования с указанием полного имени, присвоенного номера, инициалов, даты рождения, адреса и номера телефона, чтобы в последующем можно было, при необходимости, их идентифицировать. Эти документы не должны копироваться для передачи Спонсору или его представителям. Исследователь обязан обеспечить сохранность материалов исследования, включая первичную документацию, копии эИРК и Файл Исследователя, в течение как минимум 25 лет после завершения исследования или до момента, указанного Спонсором.

* 1. Процедуры мониторинга

Исследователь должен предоставить прямой доступ ко всей первичной документации, эИРК и Файлу Исследователя Спонсору и его представителям, НЭК и уполномоченным органам. К первичной документации относятся исходные документы, данные и записи, в том числе, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, заметки, дневники пациентов, журналы выдачи препаратов, записи автоматических устройств, верифицированные и заверенные копии или выписки, фотонегативы, микропленки или магнитные носители, рентгеновские снимки, любые записи, относящиеся к пациенту, в том числе хранящиеся в аптеке, лабораториях и отделениях инструментальной диагностики, используемых в клиническом исследовании. Мониторинг будет проводиться Спонсором или его представителем в соответствии с СОП и Мониторинговым планом, разработанным для данного исследования.

* 1. Регистрация данных в эИРК

Исследователь должен переносить данные, полученные в ходе клинического исследования, из первичной документации в эИРК в требуемом объеме. Правила заполнения эИРК будут изучены Исследователем во время встречи исследователей и/или во время инициирующего визита. Если Исследователь передает полномочия по заполнению эИРК другим сотрудникам исследовательского центра, их имена, должности, подписи и инициалы должны быть внесены в лист распределения обязанностей сотрудников исследовательского центра и предоставлены Спонсору или его представителю.

При внесении исправлений в эИРК должен оставаться документальный след, т.е. должны быть видны данные до и после изменения, причина (если применимо), дата и инициалы вносившего изменения. Заполненные эИРК должны быть подписаны Исследователем. В ходе исследования никакие данные не будут вноситься непосредственно в эИРК.

* 1. Хранение документации

Первичная документация, копии эИРК и Файл Исследователя должны храниться в исследовательском центре или в специально предназначенном архиве с ограниченным доступом в течение как минимум 25 лет после завершения исследования или до момента, указанного Спонсором. Спонсор должен быть проинформирован в случае передачи документации другим лицам или в другое учреждение. Материалы, относящиеся к клиническому исследованию, будут храниться Спонсором и его представителями в соответствии с нормативными требованиями.

* 1. Этические аспекты
     1. Независимый Этический Комитет

До начала клинического исследования для всех исследовательских центров будут получены письменные одобрения Независимых Этических Комитетов (НЭК) в соответствии с нормативными требованиями и рекомендациями Руководств по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP) и Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС), действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями. На рассмотрение в НЭК должны быть предоставлены следующие документы: протокол исследования и поправки к нему, информационный листок пациента и форма информированного согласия, письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам исследования, брошюра исследователя, информация о безопасности применения исследуемого препарата, информация о выплатах и компенсациях субъектам исследования, научная биография исследователя и другие документы по требованию.

Список членов НЭК и заявление о соответствии его организации и работы принципам надлежащей клинической практики и нормативным требованиям должен быть предоставлен Спонсору.

* + 1. Этичное проведение клинического исследования

Процедуры, описанные в протоколе клинического исследования, относящиеся к его проведению, оценке и документированию результатов, разработаны для гарантии того, что Спонсор и Исследователь следуют нормативным требованиям и рекомендациям Руководств по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP) и Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС). Данное клиническое исследование будет также проводиться в соответствии с действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями. Это включает возможность проведения аудитов и инспекций представителями Спонсора и/или уполномоченных органов. Исследователь обязан дать согласие на проведение мониторинга, аудитов и инспекций в исследовательском центре и в любое время по требованию предоставлять прямой доступ к материалам исследования Спонсору и его представителям, Независимому Этическому Комитету и уполномоченным органам.

* + 1. Информированное Согласие

До начала клинического исследования Исследователь должен получить письменное одобрение НЭК Информационного листка пациента и формы информированного согласия, а также любой другой письменной информации, которая будет предоставляться пациентам. Письменное одобрение НЭК и одобренные документы должны находиться в Файле Исследования.

Процесс получения информированного согласия должен проходить в соответствии с Руководствами по надлежащей клинической практике Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP) и Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС), принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, а также в соответствии с действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями. Форма информированного согласия должна быть собственноручно подписана и датирована пациентом до начала проведения любых процедур исследования. Процесс получения информированного согласия должен быть подробно описан в первичной документации, включая факт согласия пациента на участие в данном клиническом исследовании и дату подписания информированного согласия.

* 1. Финансирование исследования

Исследование проводится и финансируется компанией ООО «НИИ ХимРар» (Россия). Все расходы, связанные с проведением исследования, включая оплату госпошлин, страховые взносы, выплаты исследовательским центрам, Исследователям и третьим сторонам, привлеченным к выполнению исследования, а также предоставление исследуемого препарата и других материалов исследования, покрывает ООО «НИИ ХимРар».

Участие в исследовании не требует денежных затрат со стороны пациентов. Все процедуры исследования, включая посещение центра, лабораторные и инструментальные исследования, будут выполняться бесплатно. Участие в данном исследовании не предполагает выплату денежного вознаграждения пациентам.

Жизнь и здоровье пациентов, участвующих в клиническом исследовании, будут застрахованы в соответствии с законодательством Российской Федерации (ст. 44 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г., Постановление Правительства № 714 от 13 сентября 2010 г. с учетом актуальных изменений).

1. Политика публикации результатов исследования

Все данные, полученные в ходе этого исследования, являются конфиденциальной информацией, принадлежащей Спонсору. Спонсор исследования публично раскроет результаты исследования согласно законодательным и регуляторным требованиям. Политика публикации данных Исследователями и исследовательскими центрами будет оговорена в договоре на проведение клинического исследования.

1. Cписок литературы
2. Corrigan JD, Hinkeldey MS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. J Clin Psychol. 1987;43(4):402–409.
3. Dinah Gould, Daniel Kelly, Len Goldstone, John Gammon. Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data INFORMATION POINT: Visual Analogue Scale. Journal of Clinical Nursing, Volume 10, Issue 5 , Pages 697 – 706.
4. Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder London, 20 January 2005 CPMP/EWP/4284/02.
5. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959; 32: 50-55.
6. Hamilton, M: [A rating scale for depression](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC495331/), Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 23:56-62, 1960)
7. Karl Rickels, M.D., Rocco Zaninelli, M.D., James McCafferty, B.S., Kevin Bellew, M.S. Malini Iyengar, Ph.D., David Sheehan, M.D., M.B.A. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study. Am J Psychiatry 2003; 160:749–756
8. Leon A.C., Shear M.K., Portera L. et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: the Sheehan Disability Scale // Soc Psychiatry.—1992.—№ 27.—P. 78-82.
9. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure / J. Endicott, J. Nee, W. Harrison, R. Blumenthal // Psychopharmacology Bulletin. – 1993. – Vol. 29. – P. 321-326.
10. Trаil mаking test -ТМТ, части А и Б, Trаil mаking test, Reitаn R.M., Wоlfsоn D., 1993; Мосолов С.Н., 2001.
11. Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. J Affect Disord. 1990 May;19(1):53-61.
12. Ассанович М.А. Клиническая психодиагностика. Специализированные методики и опросники: учебное пособие. - Гродно: ГрГМУ, 2013. - 520 с.
13. Брошюра исследователя, Исследуемый препарат СD-008-0045, Издание 7.0. Дата издания 25 ноября 2019 г.
14. Руководство к структурированному интервью для шкалы депрессии Гамильтона (SIGH-D)\* и перечню депрессивной симптоматики (IDS-C) (SIGHD-IDS) Комбинированный документ, разработанный Kenneth A. Kobak, Janet B.W. Williams и A. John Rush.
15. Отчет о клиническом исследовании II фазы «Многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование эффективности, безопасности и подбора режима дозирования препарата CD-008-0045 у пациентов с генерализованным тревожным расстройством». Дата отчета 01 ноября 2019 г.

Приложение 1.Классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

Класс I Пациенты без ограничения физической активности. Обычная физическая нагрузка не вызывает характерных симптомов.

Класс II Пациенты с легким ограничением физической активности. В покое и при незначительной нагрузке какой-либо дискомфорт отсутствует.

Класс III Пациенты c явным ограничением физической активности. Дискомфорт отсутствует только в покое.

Класс IV Пациенты, которые должны быть в полном покое, постоянно находиться в постели или в кресле. Любая физическая активность вызывает дискомфорт, и симптомы возникают в покое

Приложение 2. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A)

STRUCTURED INTERVIEW GUIDE FOR THE HAMILTON ANXIETY SCALE (SIGH-A)

Janet B.W. Williams, D.S.W.

INTERVIEWER: The questions for each item that appear in bold type should be asked exactly as written. Follow-up questions are provided for further exploration of symptoms. For each symptom endorsed, use the additional probes at the top of each page to determine the frequency and severity of the symptom, including how bad it’s been, how much distress it has caused, and if the symptom has caused any impairment. These questions should be asked until you have enough information to rate the item confidently. You may also have to add your own follow-up questions to obtain necessary information. For some of the HAM-A items, you may find you have already asked about some of the symptoms (for a previous item). You do not need to repeat questions about these symptoms unless you need additional information to rate their severity.

All of the items have the same anchor points. The following may be useful as a guide to rating item severity:

|  |  |
| --- | --- |
| ABSENT | Score 0 if symptoms are absent, insignificant, or clearly due to causes other than anxiety |
| MILD | Score 1 if symptom is infrequent, with no impairment and no more than mild distress |
| MODERATE | Score 2 if symptom is more frequent, with moderate distress or limited interference with usual activities |
| SEVERE | Score 3 if symptom is severe and persistent or results in severe distress or marked impairment in functioning |
| VERY SEVERE | Score 4 if symptom is incapacitating |

For each symptom, ask:

* Tell me what that was like. Can you give me some examples?
* How bad has this been over the past week?
* How much has it bothered you? Has it caused you any problems?
* How much of the time or how often have you had this over the past week?

NOTES:

Time period. The ratings should be based on the patient's condition during the past week. Unlike the HAMD, change from usual self is not required for most items to be rated positively on the HAMA. However, symptoms should not be rated positively if they are clearly due to a cause unrelated to anxiety, e.g., respiratory symptoms due to pneumonia.

Panic attacks. If the patient has panic attacks, this could affect the ratings of many of the symptoms. It is recommended that you consider the total amount of time during the past week that the panic attack symptoms occurred, as well as their severity. For example, a patient who has a few severe but short-lived panic attacks during the week, but who otherwise does not have many anxiety symptoms, would probably not have a very high total HAM-A score.

This instrument provides an interview guide for the Hamilton Anxiety Scale (Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. Brit J Med Psychol 32:50-55, 1959; Hamilton M: The diagnosis and rating of anxiety, In Studies of Anxiety, MH Lader, Ed., Headley Bros., Kent, 1969). The anchor point descriptions for the scale have been taken from the ECDEU Assessment Manual (Guy, William, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised 1976, DHEW Publication No. (ADM) 76-338), except that "sighing" and "dyspnea," which appear twice in that version, have been taken out of the item "cardiovascular symptoms," and left under "respiratory symptoms." It has been demonstrated that an interview guide strengthens the reliability of individual scale items of the Ham-D (Williams JBW: A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry 45:742-747, 1988). This work was supported in part by Biomedical Research Support Grant #903-E759S and NIMH Grant #1 P50 MH 43520. Kenneth A. Kobak, PhD and Joshua D. Lipsitz, PhD contributed to revisions of this interview guide.

For further information, contact Mapi Research Trust (Internet: https://eprovide.mapi-trust.org).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PT’S INITIALS:                  PT’S ID:                  INTERVIEWER:** | | | **TIME BEGAN SIGH-A:                          AM / PM ET / CT / PT DATE:           /           /** | | | | |  |
| **OVERVIEW**: I’d like to ask you some questions about the past week. How have you been feeling since last (DAY OF WEEK)? IF OUTPATIENT: Have you been working? IF NOT: Why not? | | | | | | | | |
| Suggested follow-up questions: · Tell me what that was like. Can you give me some **examples?** · How **bad** has this been over the past week? · How much has it **bothered** you? Has it caused you any **problems?** · How much of the **time** or how **often** have you had this the past week? |  | **ABSENT** | | | | Score 0 if symptoms are absent, insignificant, or clearly due to causes other than anxiety |  |  |
| **MILD** | | | | Symptom is infrequent, with no impairment and no more than mild distress |  |  |
| **MODERATE** | | | | Symptom is more frequent, with moderate distress or limited interference with usual activities |  |  |
| **SEVERE** | | | | Score 3 if symptom is severe and persistent or results in severe distress or marked impairment in functioning |  |  |
| **VERY SEVERE** | | | | Symptom is incapacitating |  |  |
| **In the last week, how much have you been worrying? (What have you been worried about? How hard has it been to stop worrying?) (IF UNKNOWN): How much have you been afraid that the worst is going to happen? Have you been feeling nervous or anxious this past week? Have you been feeling irritable this past week?** | | | |  | **1. ANXIOUS MOOD** (worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | | |  |
|  | | | | | | | |  |
| **IF SCORED 1-4 ABOVE, FOR CONTEXT, ASK: How long have you been feeling this way?** | | | | | | | |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **In the past week, how much have you felt tense, keyed up, or on edge? Have you gotten tired easily? How much have you been bothered by any of these things:** · **being startled easily?** · **crying easily?** · **trembling?** · **feeling restless?** · **not being able to relax?** |  | **2. TENSION** (feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feelings of restlessness, inability to relax): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe |
|  | | |
| **This past week, have you been afraid of . . .** · **the dark?** · **of strangers?** · **of being left alone?** · **of animals?** · **of traffic?** · **of crowds?** Have you had any other specific fears this past week? **NOTE: INCLUDE ANY IRRATIONAL ANXIETY ABOUT OBJECTS OR SITUATIONS.** |  | **3. FEARS** (of dark, of strangers, of being left alone, of animals, of traffic, of crowds): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe |

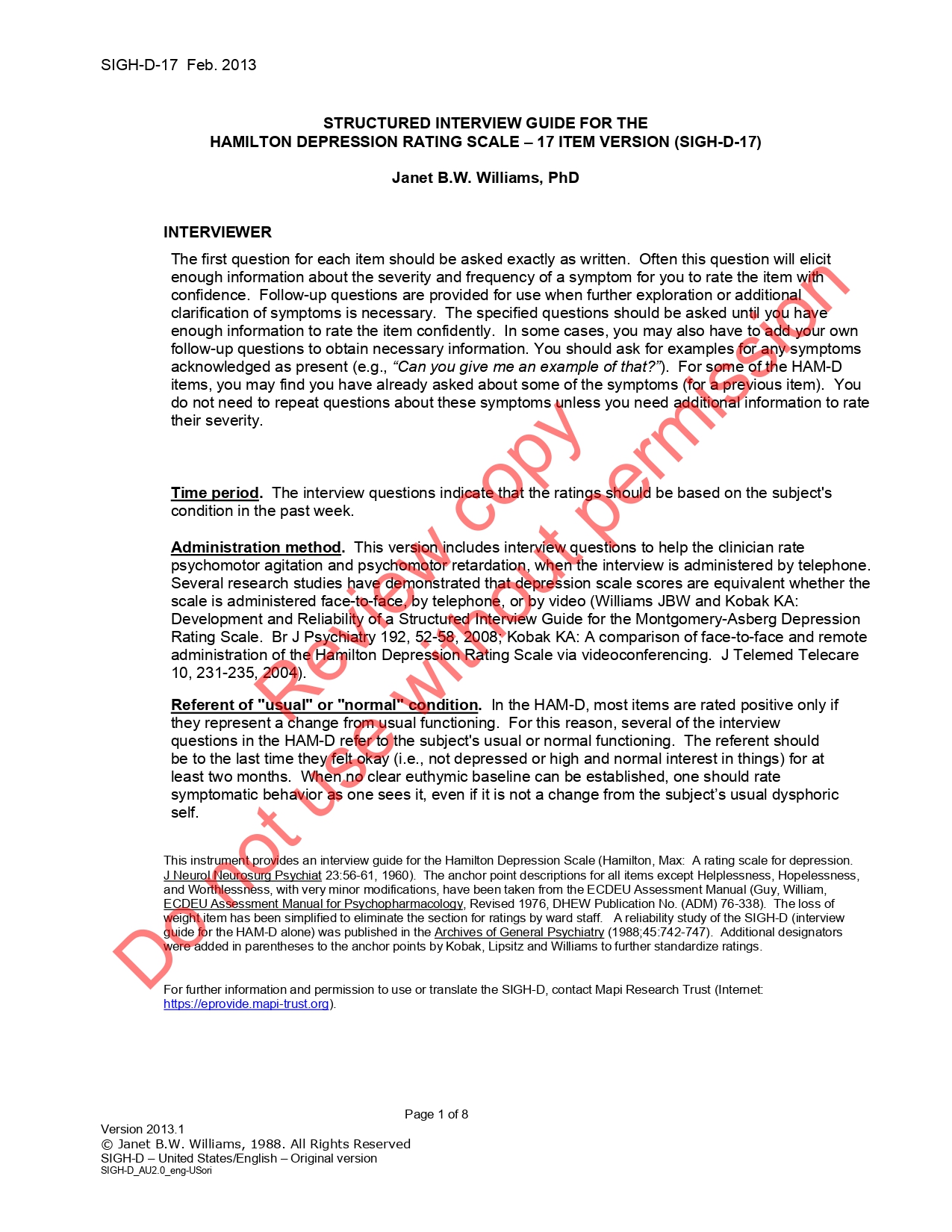
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Now let’s talk about your sleep.** | | |
| **In the last week, have you had trouble falling asleep? How long has it been taking you to fall asleep? IF MORE THAN 30 MINUTES**: How many nights this past week did this happen? **In the past week have you been waking up in the middle of the night? IF YES:** How long are you awake? How many nights this past week did this happen? **IF UNKNOWN:** In the past week, has your sleep been restless or disturbed? **IF YES:** How many nights this past week? **Have you felt tired when you woke up because you felt you didn’t get a good night’s sleep? IF YES:** How many times? **How about having bad dreams or nightmares?** |  | **4. INSOMNIA** (difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe |

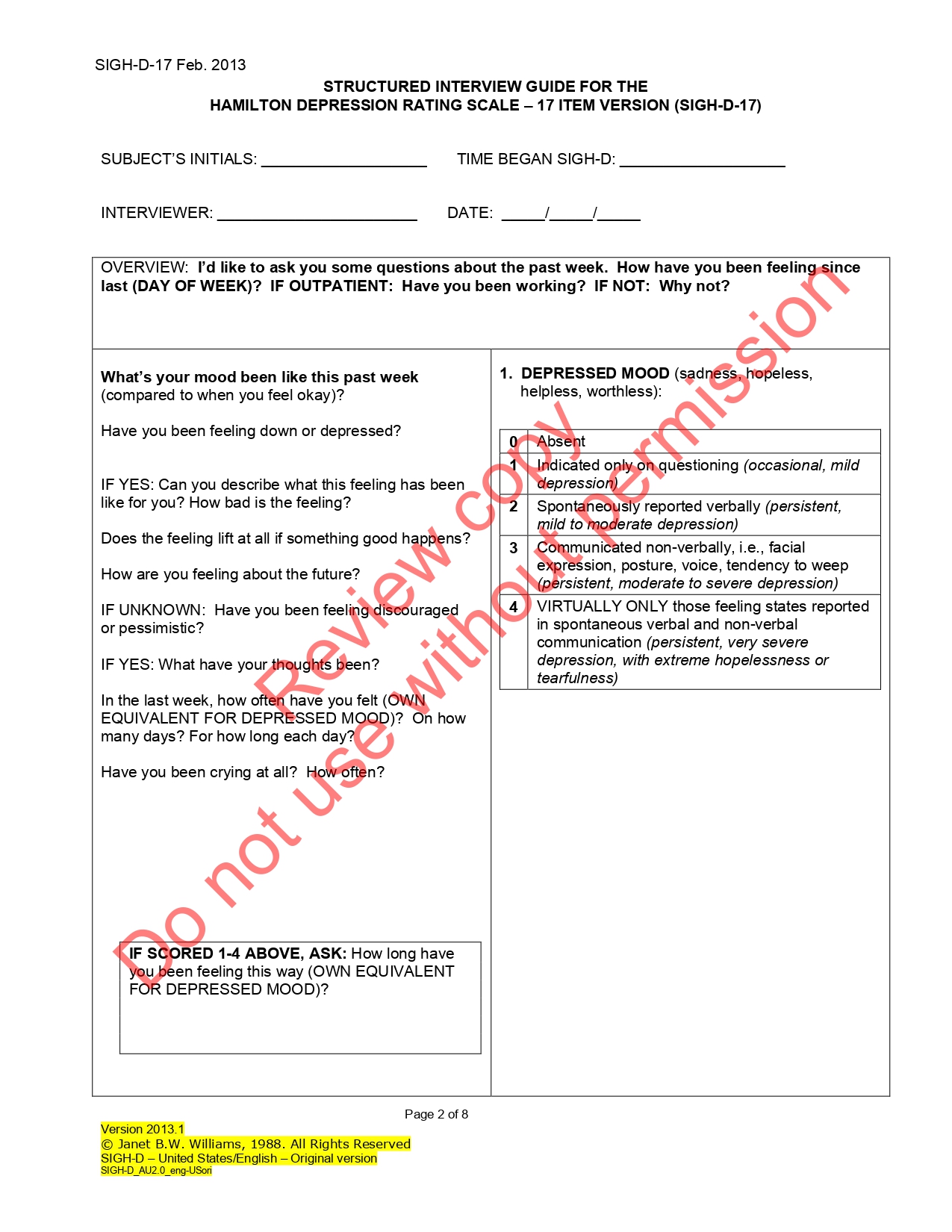
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **In the last week, have you had trouble concentrating? IF YES**: Can you give me some examples? How about trouble reading – like a book or a newspaper? Do you need to read things over and over again? **Have you had any trouble following a conversation? Have you had trouble remembering things this past week**? **IF UNKNOWN**: What about remembering appointments or errands you have to do? |  | **5. INTELLECTUAL** (difficulty in concentrating, poor memory): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe |

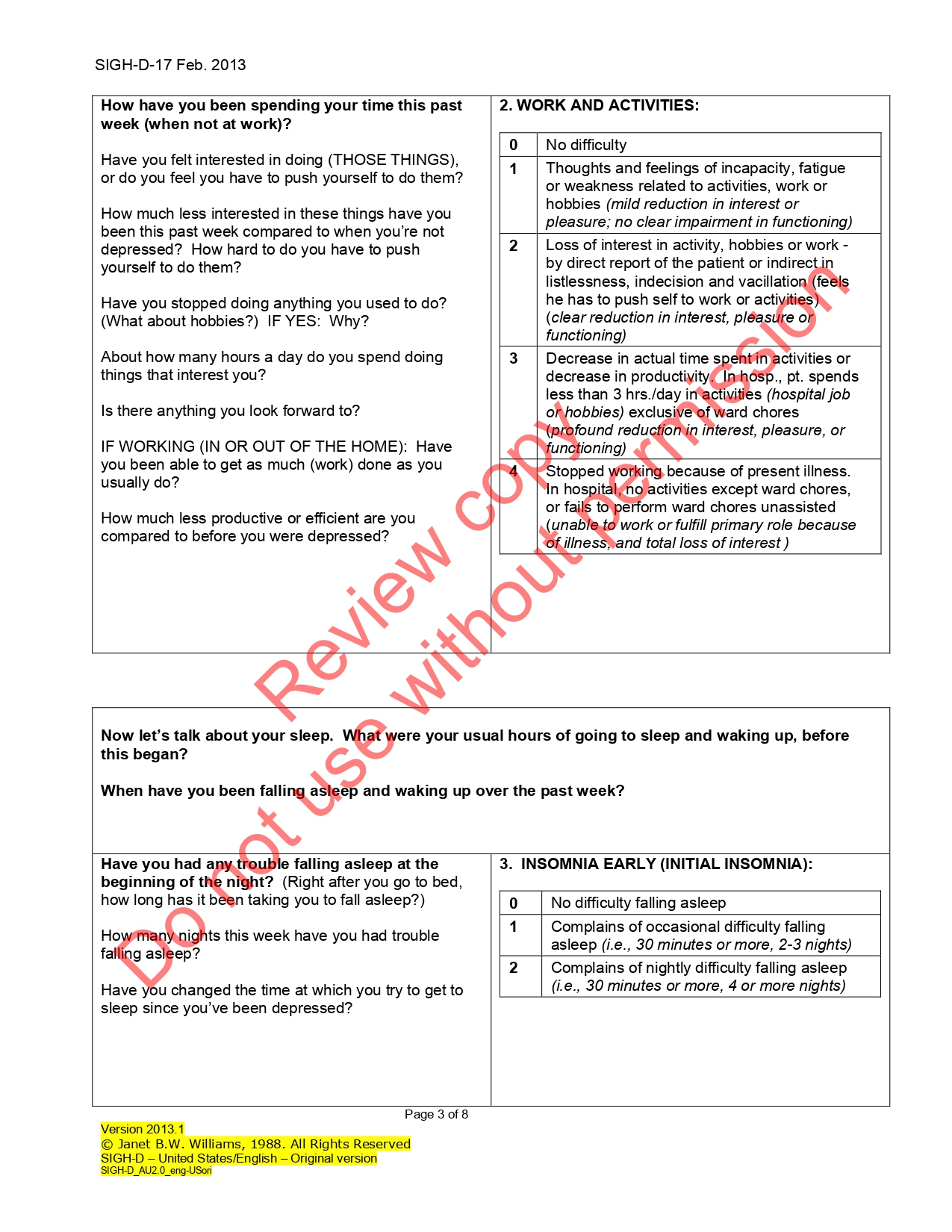
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **In the past week, have you felt sad, depressed, or down? Can you describe the feeling? How bad has it been? IF YES: Does the feeling lift if something good happens? How have you been feeling about the future?** Have you been feeling discouraged or pessimistic? . What have your thoughts been? **Have you been crying this past week? Have you been less interested in things, or not enjoying things you usually enjoy doing? Have there been times this past week when you have awakened earlier than usual?** (Is that with an alarm clock, or did you just wake up yourself?) **IF EARLY WAKING: How many times? This past week, have you been feeling better or worse at any particular time of day - morning or evening?** IF VARIATION: How much worse? How many days has this been the pattern? |  | **6. DEPRESSED MOOD** (loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe |

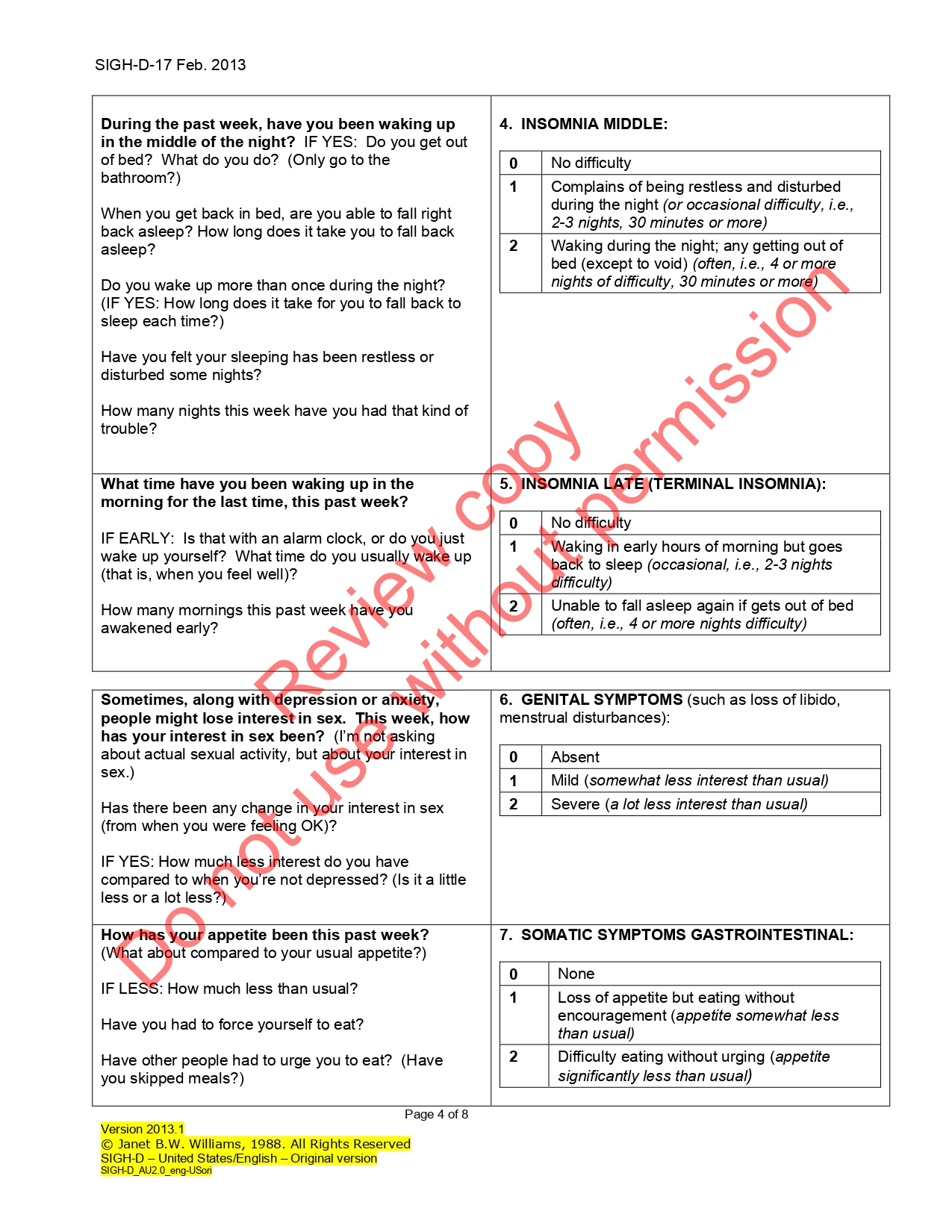
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **In the last week, have you had any . . .** · **muscle aches or pains?** · **muscle twitching?** · **tight or stiff muscles?** · **sudden muscle jerks?** · **grinding of your teeth?** · **Having an unsteady voice?** |  | | **7. SOMATIC (MUSCULAR)** (pains and aches, twitching, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | |
| **In the past week, have you had . . .** · **ringing in your ears?** · **blurred vision?** · **hot or cold flashes?** · **feelings of physical weakness (not just feeling tired)?** · **How about pricking sensations?** |  | | **8. SOMATIC (SENSORY)** (tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feelings of weakness, pricking sensation): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | |
| **In the past week, has . . .**  **your heart raced, skipped or pounded?**  **Have you had pain in your chest?**  **Had any throbbing blood vessels?**  **Any fainting feelings?** |  | | **9. CARDIOVASCULAR SYMPTOMS** (tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing vessels, fainting feelings): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | |
| **In the last week, have you had . . .**  **pressure or tightness in your chest?**  **choking feelings?**  **What about sighing?**  **Have you had shortness of breath?** |  | | **10. RESPIRATORY SYMPTOMS** (pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | |
| **In the last week, have you had …**  **trouble swallowing?**  **stomach pain or fullness?**  **gas?**  **nausea?**  **vomiting?**  **burning or rumbling in your stomach?**  **loose bowels?**  **constipation?**  **Have you lost weight in the past week? IF YES:** How much? (Have you been trying to lose weight?) DO NOT RATE LOSS OF WEIGHT DUE TO DIETING. |  | | **11. GASTROINTESTINAL SYMPTOMS** (difficulty in swallowing, wind, abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | |
| **In the past week, have you had to urinate frequently? IF NO: Have you had the urge to? How has your interest in sex been this past week?** I’m not asking about performance, but about your interest in sex. **Is this a change for you? IF YES: How much of a change? FOR WOMEN: When some women feel nervous or anxious, they have trouble having an orgasm, although they have had them in the past. Have you had difficulty with orgasm in the past week?** IF YES: How much trouble have you had? **Have you had your period in the last month or so**? IF YES: Has it been especially heavy? IF NOT: Do you know why not? **FOR MEN: Sometimes when men feel nervous or anxious, they have trouble with premature ejaculation, or they have trouble keeping an erection. Has that happened to you in the past week?** IF YES: How much trouble have you had? |  | | **12. GENITOURINARY SYMPTOMS** (frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | |
| **In the past week, has your mouth been dry? Have you had any flushing in your face? Have you been pale? Have you felt lightheaded? Have you had headaches? How about feeling the hair rise on your arms, the back of your neck, or your head? Have you tended to sweat a lot in the past week?** |  | | **13. AUTONOMIC SYMPTOMS** (dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | |
| **RATING BASED ON OBSERVATION DURING INTERVIEW (CIRCLE SYMPTOMS PRESENT): FOR TELEPHONE ASSESSMENT: During this interview, have you been fidgeting at all, or having trouble sitting still? Have you been doing anything like playing with your hands or hair, or tapping your foot? IF YES: How bad has that been? Have your hands been shaky? What about swallowing or feeling the need to swallow? If you looked in a mirror right now, would your face look relaxed? IF NO: Would it look strained or tight? Do you think you look pale?** |  | **14. BEHAVIOR AT INTERVIEW** (fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, belching, brisk tendon jerks, dilated pupils, exophthalmos, etc.): 0 - not present 1 - mild 2 - moderate 3 - severe 4 - very severe | |
| **TIME ENDED SIGH-A:** |
| **TOTAL HAMILTON ANXIETY SCORE:** |

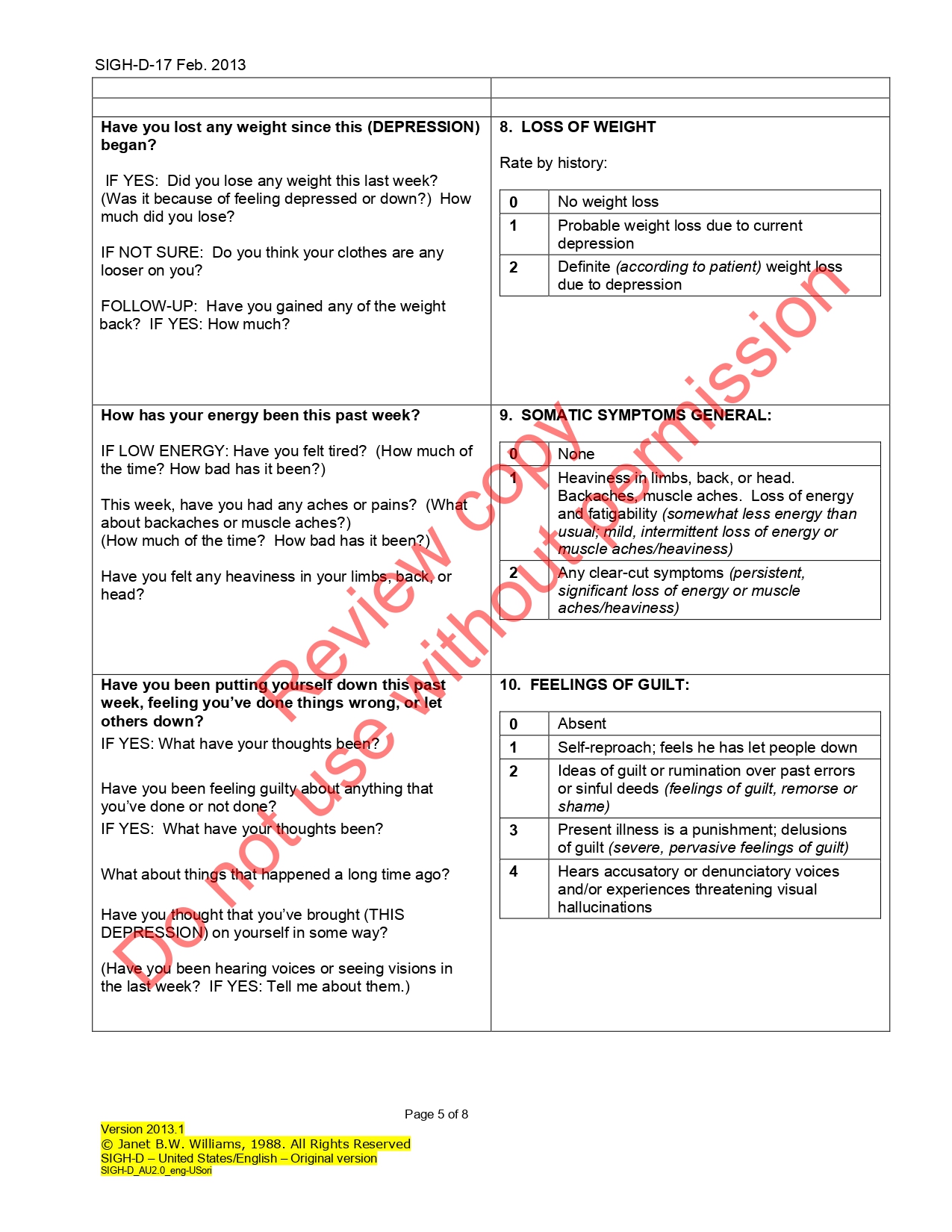
Приложение 3. Структурированное интервью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (SIGH-D)

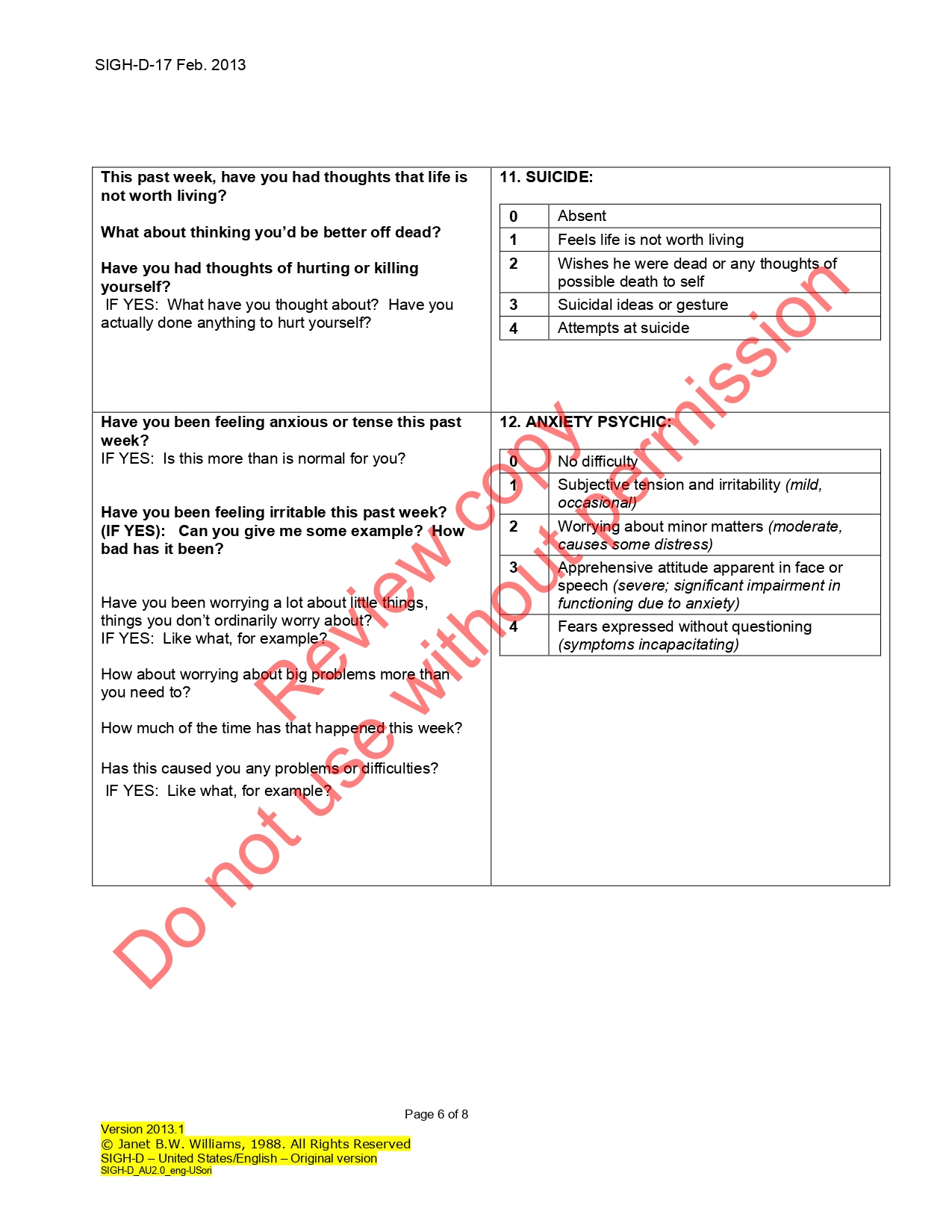


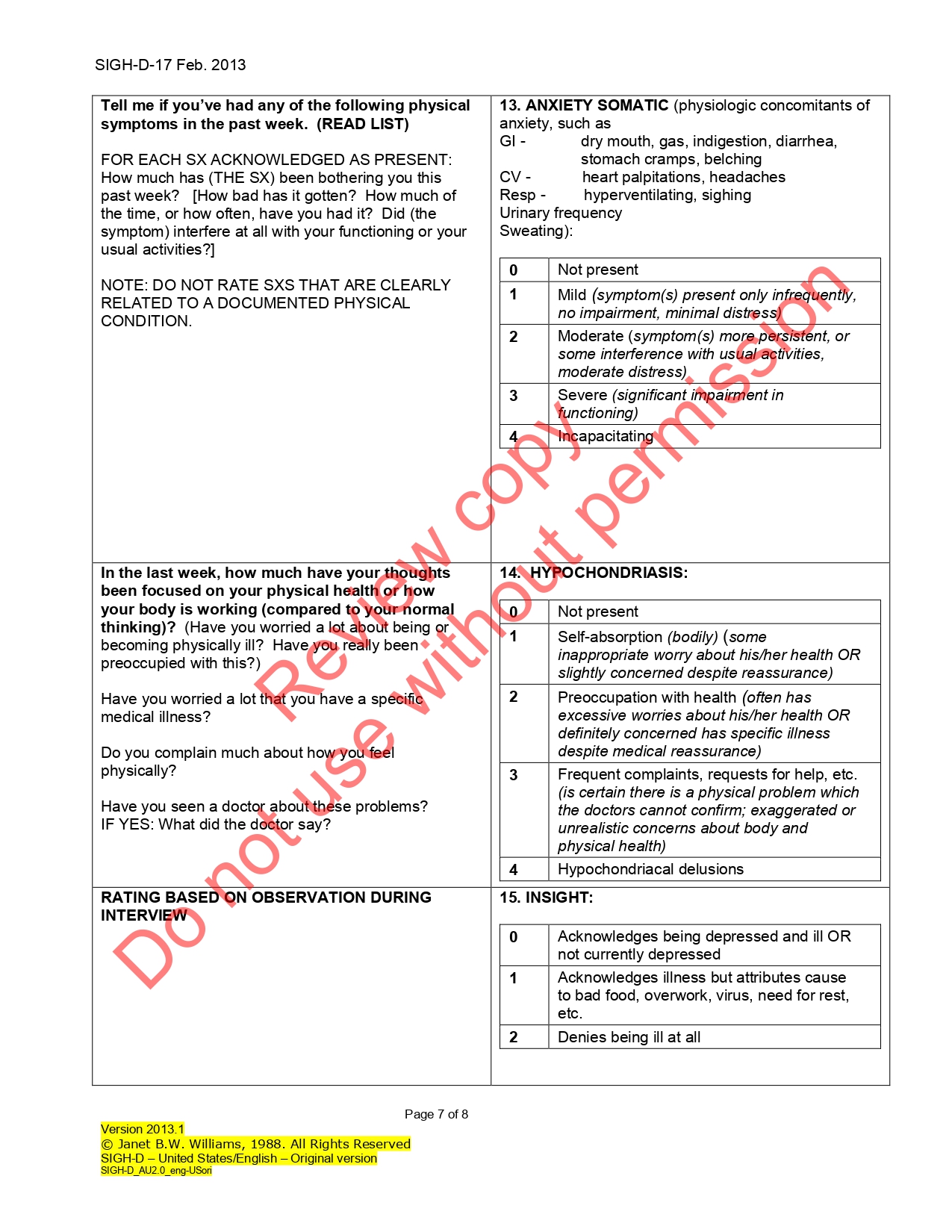


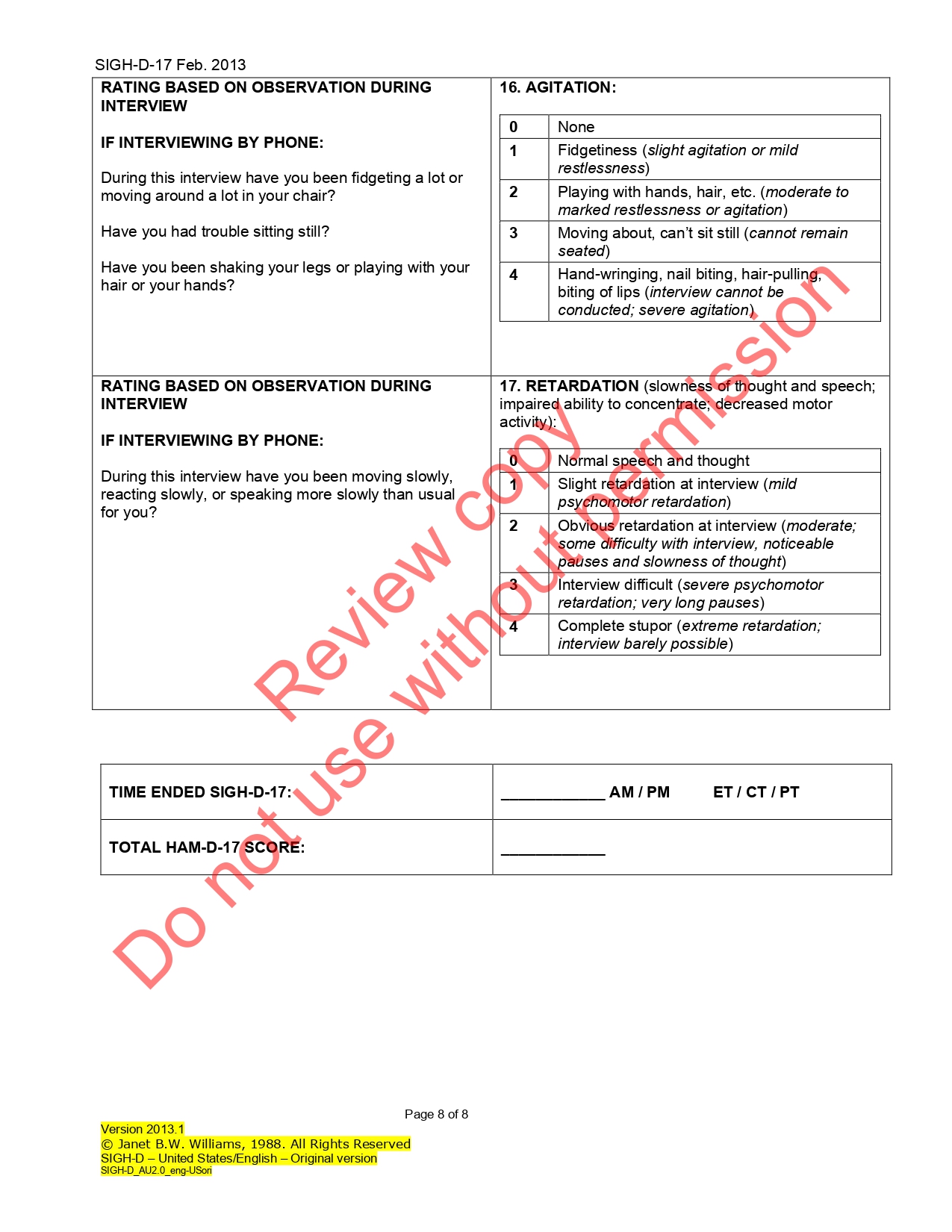












Приложение 4. Шкала общего клинического впечатления (CGI-S) и Шкала общего клинического впечатления о динамике состояния (CGI-I)

**ОБЩЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ВПЕЧАТЛЕНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| **ВЫРАЖЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ (CGI-S)**  Учитывая Ваш общий клинический опыт с такой категорией пациентов, оцените, насколько сильно выражено психическое заболевание у пациента в данный момент. | |
| [1] 🞎 Психически здоров  [2] 🞎 На грани психического заболевания  [3] 🞎 Болен в легкой степени  [4] 🞎 Болен в умеренной степени | [5] 🞎 Болен в значительной степени  [6] 🞎 Болен в тяжелой степени  [7] 🞎 Относится к группе наиболее тяжело больных пациентов |
| **ОБЩЕЕ УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ (CGI-I)**  Оцените общее улучшение состояния пациента, независимо от того, вызвано ли улучшение, по Вашему мнению, исключительно медикаментозным лечением, или нет.  Насколько изменилось состояние пациента по сравнению с его состоянием на тот момент, когда он был допущен к участию в исследовании? | |
| [1] 🞎 Сильно улучшилось  [2] 🞎 Существенно улучшилось  [3] 🞎 Незначительно улучшилось  [4] 🞎 Не изменилось | [5] 🞎 Незначительно ухудшилось  [6] 🞎 Существенно ухудшилось  [7] 🞎 Сильно ухудшилось |

|  |
| --- |
| **Оценку провел (ФИО) Подпись: Дата:** |

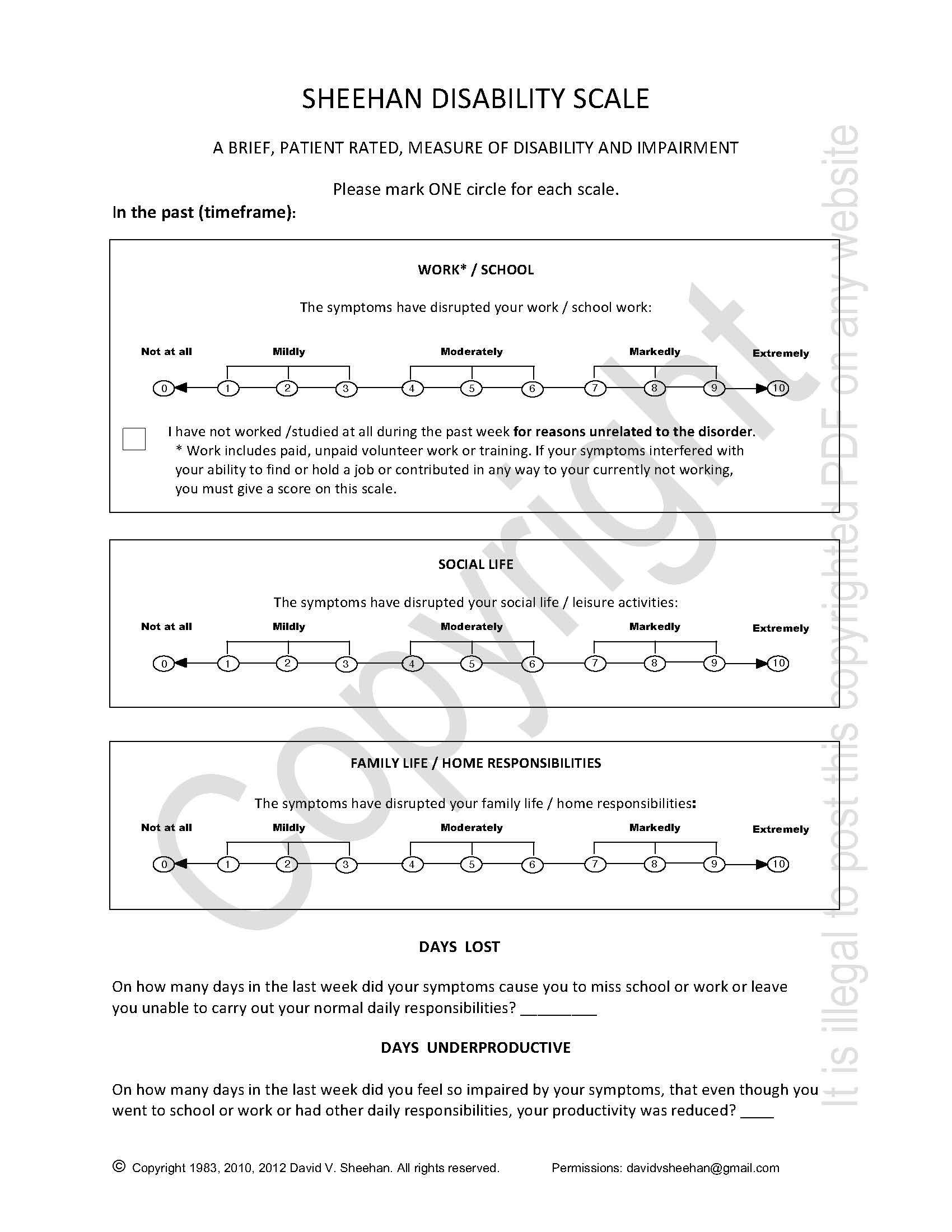
Приложение 6. Визуальная аналоговая шкала (VAS)

*Пожалуйста, поставьте отметку на приведенной ниже шкале в зависимости от интенсивности симптомов дневной сонливости.*

*На визите Скрининга интенсивность симптомов дневной сонливости оценивается за последние 4 недели до момента скрининга, на всех остальных визитах интенсивность симптомов дневной сонливости оценивается с момента прошлого визита.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Интенсивность дневной сонливости** | | |
|  | |
|  | | |
| **Нет**  **дневной  сонливости** | **Нестерпимая дневная сонливость** | |

Приложение 7. Визуальная аналоговая шкала нетрудоспособности Шихана (SDS)



Приложение 8. Опросник удовлетворенности качеством жизни (Q-LES-Q-SF)

Name: Date:

Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form (Q-LES-Q-SF)

Taking everything into consideration, during the past week how satisfied have you been with your………

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Very Poor | Poor | Fair | Good | Very Good |
| physical health? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| mood? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| work? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| household activities? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| social relationships? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| family relationships? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| leisure time activities? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ability to function in daily life? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| sexual drive, interest and/or performance?\* | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| economic status? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| living/housing situation?\* | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ability to get around physically without feeling dizzy or unsteady or falling?\* | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| your vision in terms of ability to do work or hobbies?\* | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| overall sense of well being? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| medication? (If not taking any, check here and leave item blank.) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| How would you rate your overall life satisfaction and contentment during the past week? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

\*If satisfaction is very poor, poor or fair on these items, please UNDERLINE the factor(s) associated with a lack of satisfaction.

Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form (Q-LES-Q-SF)

The scoring of the Q-LES-Q-SF involves summing only the first 14 items to yield a raw total score. The last two items are not included in the total score but are stand- alone items. The raw total score ranges from 14 to 70. The raw total score is transformed into a percentage maximum possible score using the following formula:

(raw total score minimum score) (maximum possible raw score minimum score)

The minimum raw score on the Q-LES-Q-SF is 14, and the maximum score is 70. Thus the formula for % maximum can also be written as (raw score 14)/56. The table below converts total raw scores into % maximum scores.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Raw Score | %  Maximum | Raw  Score | %  Maximum | Raw  Score | %  Maximum | Raw  Score | %  Maximum |
| 14 | 0 | 28 | 25 | 42 | 50 | 56 | 75 |
| 15 | 2 | 29 | 27 | 43 | 52 | 57 | 77 |
| 16 | 4 | 30 | 29 | 44 | 54 | 58 | 79 |
| 17 | 5 | 31 | 30 | 45 | 55 | 59 | 80 |
| 18 | 7 | 32 | 32 | 46 | 57 | 60 | 82 |
| 19 | 9 | 33 | 34 | 47 | 59 | 61 | 84 |
| 20 | 11 | 34 | 36 | 48 | 61 | 62 | 86 |
| 21 | 13 | 35 | 38 | 49 | 63 | 63 | 88 |
| 22 | 14 | 36 | 39 | 50 | 64 | 64 | 89 |
| 23 | 16 | 37 | 41 | 51 | 66 | 65 | 91 |
| 24 | 18 | 38 | 43 | 52 | 68 | 66 | 93 |
| 25 | 20 | 39 | 45 | 53 | 70 | 67 | 95 |
| 26 | 21 | 40 | 46 | 54 | 71 | 68 | 96 |
| 27 | 23 | 41 | 48 | 55 | 73 | 69 | 98 |
|  |  |  |  |  |  | 70 | 100 |

Copyright notice: The Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form (Q-LES-Q-SF) is copyrighted by Jean Endicott, Ph.D. Permission has been granted to reproduce the scale on this website for clinicians to use in their practice and for researchers to use in non-industry studies. For other uses of the scale, the owner of the copyright should be contacted.

Citation: Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure. Psychopharmacology Bulletin 1993;29:321-326.

Приложение 9. Тест прокладывания маршрута (TMT)

**Тест последовательных соединений (TMT)**

Нейропсихологическая методика, основной задачей которой является исследование зрительного вида внимания и умения человека переключаться между несколькими задачами. Тест помогает определить:

* Скорость визуального поиска.
* Развитость избирательного внимания к определенным стимулам.
* Скорость распознания информации.
* Способ и темп обработки поступившей информации.
* Уровень программирования деятельности.
* Способность делать выбор.
* Умение переключать внимание.
* Темп сенсомоторных реакций.
* Возможность планирования действий в соответствии с поставленной целью.
* Вероятность возникновения когнитивных нарушений (например, развитие болезни Альцгеймера).
* Наличие лобной дисфункции.

Проведение и интерпретация

Суть ТМТ: последовательное соединение 25 целей на бумаге.

Задача ТМТ: испытуемый должен закончить соединять указанные точки как можно скорее – именно время является основным показателем производительности.

Структура ТМТ: два субтеста – А и В. Субтест А выявляет скорость когнитивной переработки информации испытуемым, субтест В исследует познавательные процессы (гибкость мышления, рабочая память, контроль внимания и торможения).

Особенности субтеста А:

На бланке расположены числа от 1 до 25 в хаотичном порядке.

Пациент соединяет линиями числа в прямой последовательности.

Правильное выполнение подразумевает отсутствие пересечений линий.

Превышение нормативного времени говорит о замедлении темпа психического развития, значительных затруднениях концентрации.

Множественные ошибки и исправления контролера указывают на расстройство избирательного внимания. Непонимание задания свидетельствует о дефиците гибкости мышления.

Особенности субтеста В:

На бланке хаотично расположены числа от 1 до 13 и буквы от А до М.

Испытуемый по порядку соединяет линиями цифры с буквами (в начале цифру 1 с буквой А, затем 2 с Б и т.д.).

Превышение временных нормативов указывает на сложность переключения активного внимания. Временные нормативы указаны ниже. Ошибка, состоящая в последовательном соединении отдельно цифр и отдельно букв, свидетельствует о пассивности когнитивных процессов. Результаты исследования формируются с учетом возраста объекта испытания. Для максимально объективного диагностирования ТМТ применяется в сочетании с другими нейропсихологическими методиками.

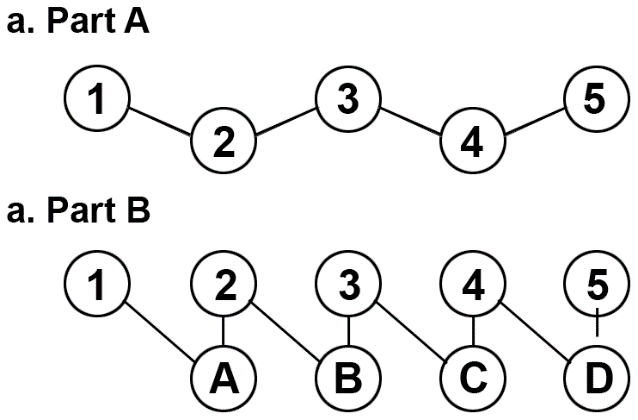
**Инструкция.**

Нейропсихологическая методика, направленная на изучения зрительного внимания. При помощи данной методики можно получить информацию об особенностях таких психических процессов, как скорость визуального поиска, пластичность мышления, когнитивный контроль. Методика использовалась для изучения психомоторного темпа, концентрации и переключаемости активного внимания, характеризующего функциональное состояние познавательной деятельности в целом. Широко используется в клинико-психологических исследованиях и даёт возможность не только качественной, но и количественной оценки полученных результатов. Методика состоит из двух отдельных субтестов (А и В).

Главным исследуемым параметром является затраченное испытуемым время. Обращается внимание также на количество ошибок. Полученные результаты переводятся в стандартизованные бальные оценки, которые варьируются в зависимости от возраста. Бальные оценки соответствуют определенным уровням выраженности изучаемого параметра когнитивного функционирования.

(-1, 1балл) – грубое снижение параметра, (2, 3) – пограничный уровень, (4-6) – средний уровень, (7-11) – высокий уровень выраженности параметра [39].

**Пример правильного заполнения бланка:**

****

**Таблицы норм для ТМТ-теста.**

**ТМТ-тест. Форма А. ТМТ-тест. Форма В.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Время (с)** | **Возраст (лет)** | | | |  |  |  | **Время (с)** | **Возраст (лет)** | | | |  |  |
| **20-29** | **30-39** | **40-49** | **50-60** | **60-81\*** | **>81\*\*** | **20-29** | **30-39** | **40-49** | **50-60** | **60-81\*** | **>81\*\*** |
| **До 50** | **11** |  |  |  |  |  | **До 70** | **11** | **11** |  |  |  |  |
| **51-55** | **10** | **11** | **11** |  |  |  | **71-75** | **10** | **10** |  |  |  |  |
| **56-60** | **9** | **10** | **10** | **11** | **11** | **11** | **76-80** | **9** | **10** | **11** | **11** | **11** | **11** |
| **61-65** | **8** | **9** | **9** | **10** | **10** | **10** | **81-85** | **9** | **9** | **10** | **10** | **10** | **10** |
| **66-70** | **7** | **8** | **8** | **9** | **9** | **9** | **86-90** | **8** | **9** | **9** | **10** | **10** | **10** |
| **71-75** | **6** | **7** | **7** | **8** | **8** | **8** | **91-95** | **7** | **8** | **8** | **9** | **9** | **9** |
| **76-80** | **6** | **6** | **7** | **7** | **7** | **7** | **96-100** | **7** | **7** | **8** | **9** | **9** | **9** |
| **81-85** | **5** | **6** | **6** | **7** | **7** | **7** | **101-105** | **7** | **7** | **7** | **8** | **8** | **8** |
| **86-90** | **5** | **5** | **6** | **6** | **6** | **6** | **106-110** | **7** | **7** | **7** | **8** | **8** | **8** |
| **91-95** | **4** | **5** | **5** | **6** | **6** | **6** | **111-115** | **6** | **6** | **7** | **7** | **7** | **7** |
| **96-100** | **4** | **4** | **5** | **5** | **5** | **5** | **116-120** | **6** | **6** | **6** | **7** | **7** | **7** |
| **101-105** | **3** | **4** | **4** | **5** | **5** | **5** | **121-125** | **5** | **6** | **6** | **6** | **6** | **6** |
| **106-110** | **3** | **3** | **4** | **4** | **4** | **4** | **126-130** | **5** | **5** | **6** | **6** | **6** | **6** |
| **111-115** | **2** | **3** | **3** | **4** | **4** | **4** | **131-135** | **4** | **5** | **5** | **6** | **6** | **6** |
| **116-120** | **2** | **2** | **3** | **3** | **3** | **3** | **136-140** | **4** | **4** | **5** | **5** | **5** | **5** |
| **121-125** | **1** | **2** | **2** | **3** | **3** | **3** | **141-145** | **3** | **4** | **4** | **5** | **5** | **5** |
| **126-130** | **1** | **2** | **2** | **2** | **2** | **2** | **146-150** | **3** | **3** | **4** | **4** | **4** | **4** |
| **131-135** | **1** | **2** | **2** | **2** | **2** | **2** | **151-155** | **2** | **3** | **3** | **4** | **4** | **4** |
| **136-140** | **1** | **1** | **2** | **2** | **2** | **2** | **156-160** | **2** | **3** | **3** | **4** | **4** | **4** |
| **141-145** | **0** | **1** | **2** | **2** | **2** | **2** | **161-165** | **2** | **3** | **3** | **3** | **3** | **3** |
| **146-150** | **0** | **1** | **1** | **1** | **1** | **1** | **166-170** | **2** | **2** | **2** | **3** | **3** | **3** |
| **151-155** | **0** | **0** | **1** | **1** | **1** | **1** | **171-175** | **1** | **2** | **2** | **2** | **2** | **2** |
| **156-160** | **-1** | **0** | **1** | **1** | **1** | **1** | **176-180** | **1** | **2** | **2** | **2** | **2** | **2** |
| **161-165** | **-1** | **0** | **1** | **1** | **1** | **1** | **181-185** | **1** | **2** | **2** | **2** | **2** | **2** |
| **166-170** | **-2** | **-1** | **0** | **0** | **0** | **0** | **186-190** | **1** | **1** | **1** | **2** | **2** | **2** |
| **171-175** |  | **-2** | **-1** | **0** | **0** | **0** | **191-195** | **0** | **1** | **1** | **2** | **2** | **2** |
| **176 и более** |  |  | **-2** | **-1** | **-1** | **-1** | **196-200** | **0** | **1** | **1** | **1** | **1** | **1** |
|  |  |  |  |  |  |  | **201-205** | **0** | **0** | **0** | **1** | **1** | **1** |
|  |  |  |  |  |  |  | **206-210** | **-1** | **-1** | **-1** | **0** | **0** | **0** |
|  |  |  |  |  |  |  | **211 и более** | **-2** | **-2** | **-1** | **0** | **0** | **0** |

\* Обращается внимание также на количество ошибок. Для пациентов от 60 до 80 лет включительно, при наличии 2 и более ошибок в тесте ставится оценка в баллах -1, вне зависимости от потраченного пациентом времени, при наличии одной ошибки ставится 2 балла.

\*\* Для пациента старше 81 лет при наличии 3 и более ошибок ставится -1 балл, при наличии 1-2 ошибок ставится 2 балла.

Приложение 10. Опросник проявлений синдрома отмены бензодиазепинов (BWSQ)

