

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО **по проведению клинических исследований** **с участием беременных и кормящих женщин**

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство содержит указания по получению надежных клинических данных, позволяющих принимать научно обоснованные решения в отношении безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов беременными и кормящими женщинами, участвующими в клинических исследованиях, а также лицами, оказывающими им медицинскую помощь.

2. Назначение клинических исследований с участием беременных или кормящих женщин следует проводить в соответствии с правилами и порядком, установленным законодательством государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) и актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

3. Значительное количество беременных и кормящих женщин имеет острые или хронические заболевания (включая физические и (или) психические расстройства, возникающие или обостряющиеся в период беременности и послеродовом периоде), требующие инициации, сохранения поддерживающего или профилактического лечения.

Физиологические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, могут оказывать влияние на фармакокинетику (ФК) и (или) фармакодинамику (ФД) лекарственного препарата, что может обосновывать необходимость коррекции режима дозирования.

4. Беременных и кормящих женщин как правило исключают из клинических исследований. Как следствие, информация о соотношении «польза – риск» применения лекарственных препаратов в период беременности и лактации в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата весьма ограничена, и решения о лечении приходится принимать на фоне недостаточности этой информации. Это приводит к следующим негативным последствиям для общественного здравоохранения:

необоснованная отмена или отказ от назначения показанной беременным и кормящим женщинам терапии, что приводит к обострению заболевания и причинению вреда здоровью пациентки, течению беременности или ребенку;

непреднамеренный выбор методов лечения, потенциально вредных для пациентки, плода или ребенка;

применению недостаточных или избыточных доз или схем лечения, что приводит к повышению риска недостижения клинического эффекта и (или) развития нежелательных реакций;

необоснованный отказ от грудного вскармливания или его преждевременное прекращение, либо отмена показанной терапии в целях сохранения лактации.

5. Планирование возможности применения лекарственного препарата в период беременности и (или) грудного вскармливания рекомендуется осуществлять на всех этапах его жизненного цикла, начиная с доклинических исследований и заканчивая

пострегистрационным применением. Обоснование невозможности получения таких данных также следует представить на ранних этапах формирования стратегии разработки. Организаторам (спонсорам) программ разработки лекарственных препаратов и клинических исследований рекомендуется:

заблаговременно и на регулярной основе в течение всего процесса разработки лекарственного препарата консультироваться с уполномоченными органами (экспертными организациями) государственных органов относительно планов и возможности включения беременных и (или) кормящих женщин в клинические исследования;

разрабатывать стратегии получения данных, позволяющие принимать обоснованные решения о безопасности, режиме дозирования и эффективности применения лекарственного препарата в указанных популяциях;

прилагать все усилия для минимизации нагрузки на участниц в ходе проведения исследования и исключать любое неправомерное влияние или принуждение при их включении в исследование.

Раннее взаимодействие с заинтересованными сторонами, включая пациентские организации, позволяет решать ключевые этические и организационные вопросы.

6. При рассмотрении вопроса о включении беременных или кормящих женщин в клинические исследования следует оценить соотношение «польза – риск» на основании всех имеющихся данных, обеспечить надлежащую минимизацию рисков и спланировать дизайн исследования, способный дать научно обоснованные результаты.

7. Сбор данных о применении исследуемого лекарственного препарата у беременных и кормящих женщин следует продолжать в пострегистрационном периоде. В целях выявления сигналов по

безопасности, в особенности редких или отсроченных нежелательных реакций, которые не могут быть в полной мере изучены в ходе предрегистрационных клинических исследований, в пострегистрационном периоде следует осуществлять продолжающийся мониторинг безопасности применения лекарственного препарата в популяциях беременных и кормящих женщин. В качестве доказательной базы для оценки профиля безопасности, эффективности и возможностей применения исследуемого лекарственного препарата в указанных группах пациенток могут быть использованы данные реальной клинической практики (РКП), используемые для получения доказательств на основе реальной клинической практики (ДРКП)

8. В качестве источников данных в пострегистрационном периоде могут использоваться данные фармаконадзора, электронные медицинские карты, базы данных медицинского страхования, реестры лекарственных средств или заболеваний, а также иные источники (включая цифровые технологии здравоохранения). Учитывая специфику сбора данных реальной клинической практики в указанных популяциях (в частности, необходимость связи данных матери и ребенка), рекомендуется заблаговременно подготовить платформы для пострегистрационного сбора данных, а также накапливать информацию о характеристиках исследуемой популяции и рисках, связанных с заболеваниями, в целях корректной интерпретации данных.

9. Ожидается, что все имеющиеся данные и результаты анализа соотношения «польза – риск» применения лекарственного препарата во время беременности и грудного вскармливания будут включены и при необходимости актуализированы в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листке-вкладыше) и в общей характеристике лекарственного препарата. Любая информация в

инструкции по медицинскому применению, касающаяся исходов беременности, должна основываться на имеющихся данных, отражать степень их достоверности и ограничения, а также учитывать фоновые показатели частоты таких исходов в соответствующей популяции, если они известны. Дополнительные положения в отношении информации о применении лекарственных препаратов в период беременности и лактации приводятся в приложении № 1.

II. Сфера применения

10. Настоящее Руководство содержит рекомендации по планированию и проведению клинических исследований с участием беременных и (или) кормящих женщин, а также к порядку сбора, анализа и представления данных о безопасности и эффективности исследуемых лекарственных препаратов в указанных популяциях.

11. Положения настоящего Руководства распространяются на предрегистрационные и пострегистрационные клинические исследования исследуемых лекарственных препаратов в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее – Правила клинической практики), как по показаниям в общей популяции, так и по показаниям, характерным только для беременных и кормящих женщин.

12. В целом, включение беременных и кормящих женщин в клинические исследования следует рассматривать для всех лекарственных препаратов, которые могут быть использованы женщинами детородного возраста. Это особенно важно для состояний, при которых существует значительная неудовлетворенная потребность в медикаментозной терапии в период беременности или грудного

вскармливания; однако область применения настоящего руководства не ограничивается только этими сценариями.

III. Этические аспекты

13. Включение беременных и кормящих женщин в клинические исследования для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов на основе доказательств является этическим и соответствует принципам Хельсинкской декларации, принятой на XVIII Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году, Правилам клинической практики и Руководству по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11). Помимо спонсора и уполномоченных органов, ответственность за оценку обоснованности рисков при проведении исследования относительно ожидаемой пользы несут Независимые этические комитеты или Экспертные советы организаций. Следует рассмотреть возможность привлечения Независимого этического комитета или Экспертного совета организации, имеющих опыт работы с беременными и кормящими женщинами. В протоколах исследования с участием беременных или кормящих женщин, ответственность этих комитетов включает ответственность за саму участницу, ее беременность, а также за плод или младенца, находящегося на грудном вскармливании. Таким образом, для обеспечения этического проведения исследования следует дополнительно рассмотреть вопрос о необходимости принятия соответствующих мер предосторожности в связи с беременностью или грудным вскармливанием (включая меры по снижению рисков, предусмотренные протоколом исследования, и критерии прекращения участия в исследовании), а также дополнительно рассмотреть вопрос об

особенностях информированного согласия (согласно подразделам 4 раздела 4 и подраздела 5 раздела 5).

IV. Беременность

1. Стратегия разработки

14. Спонсорам следует учитывать, что подход к включению беременных женщин в клинические исследования потребует тщательной оценки пользы и рисков, которые могут меняться в зависимости от множества факторов, включая стадию клинической разработки, продолжительность лечения, предполагаемое показание и достоверность имеющихся доказательств. Кроме того, подход может различаться в зависимости от предполагаемого триместра беременности участниц, которые будут включены в клиническое исследование. В настоящем разделе изложены рекомендации по включению этих сложных аспектов в стратегию изучения исследуемого лекарственного препарата.

Факторы, которые следует учитывать при планировании сбора данных о беременности

15. Включение сбора данных о беременных женщинах в стратегию разработки начинается с изучения целевого заболевания, популяции пациентов и существующих методов лечения. Кроме того, спонсорам следует учитывать, как беременность может повлиять на динамику заболевания (например, возможное ухудшение состояния при недостаточном или отсутствующем лечении), а также как заболевание пациентки (и его лечение) может повлиять на беременность и ее исходы (например, возможное увеличение риска неблагоприятных исходов беременности из-за неадекватного контроля заболевания). Эти аспекты

повлияют на сроки и характер собираемых данных (согласно подразделу 2 раздела 4).

16. Если существует вероятность, что исследуемый лекарственный препарат будет применяться женщинами детородного возраста, сбор данных о безопасности, эффективности, фармакокинетике во время беременности и прогнозируемого воздействия на плод имеет важное значение для принятия обоснованных решений. Сбор данных следует начинать как можно раньше и в подходящий момент в ходе разработки лекарственного препарата. Спонсорам рекомендуется пересматривать и обновлять стратегию разработки лекарственного препарата по мере появления новой информации или данных.

17. Сбор указанных данных является в медицинской практике критически важным, в том числе в следующих случаях:

чрезвычайные ситуации в сфере общественного здравоохранения; заболевания, которые при отсутствии лечения с высокой вероятностью негативно скажутся на здоровье беременной, исходе беременности и (или) здоровье плода или ребенка (например, некоторые аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка (СКВ) или ВИЧ-инфекция);

заболевания, для которых доступные методы лечения имеют неудовлетворительную эффективность во время беременности и (или) которые, как известно, связаны с высокими рисками для беременной женщины и (или) плода или ребенка (например, известная или предполагаемая тератогенность или повышенный риск невынашивания беременности).

В таких случаях стратегию разработки следует направить на скорейшее получение данных от беременных женщин, если только нет оснований для отсрочки. Спонсорам следует заблаговременно

приступить к мероприятиям по сбору данных и доказательств, необходимых для последующего включения беременных в клинические исследования на более позднем этапе.

18. В зависимости от характеристик и механизма действия исследуемого лекарственного препарата и (или) заболевания (состояния), а также имеющихся сведений о других аналогичных лекарственных препаратах, может быть целесообразно разработать дизайн исследования, предусматривающий участие женщин на протяжении всего срока беременности, в любой период беременности или только в определенные триместры беременности (например, исключение воздействия нестероидных противовоспалительных препаратов в третьем триместре).

19. Положения настоящего Руководства не распространяются на клинические исследования пренатальных вмешательств, направленных на улучшение исходов для плода или новорожденного, однако принципы, изложенные в нем, допускается применять при их проведении.

Необходимые доказательства для обоснования включения беременных женщин в клинические исследования

20. В соответствии с Руководством по общим вопросам клинических исследований цель подхода к сбору данных, получаемых у беременных женщин в клинических исследованиях, обеспечить систематическое расширение доказательной базы из всех соответствующих популяций и источников. Приоритетом является безопасность участниц, которая обеспечивается за счет принятия решений на основе имеющихся фактических данных. Программы разработки следует направить на получение доклинических и клинических данных, необходимых для обеспечения возможности

включения беременных в клинические исследования на соответствующем этапе клинической разработки.

21. Данные и доказательства, необходимые для обоснования принятия решения о включении беременных женщин в клиническое исследование или о продолжении участия женщин, забеременевших в ходе исследования, зависят от совокупности доказательств и учета следующих факторов:

показания к применению и целевая популяция;

данные доклинических исследований;

предполагаемая польза;

клиническая фармакология исследуемого лекарственного препарата;

биологическая вероятность вреда, причиняемого воздействием во время беременности;

срока беременности, в который будет применяться исследуемый лекарственный препарат;

новизна исследуемого лекарственного препарата (то есть наличие данных о молекулах действующих веществ или методах лечения, аналогичных действующему веществу исследуемого лекарственного препарата).

В стратегии разработки план сбора клинических данных должен основываться на комплексной оценке этих факторов.

22. Перед началом исследований с участием беременных женщин следует оценить результаты соответствующих доклинических исследований. Эти исследования могут включать в себя:

стандартные исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности (DART) (в соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических

исследований и регистрации лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202) и приложением № 2);

стандартный набор исследований генотоксичности (если это применимо), в соответствии с руководством по исследованию генотоксичности и интерпретации полученных данных принимаемом Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия);

надлежащим образом квалифицированные (валидированные) альтернативные исследования;

любое надлежащим образом квалифицированное (валидированное) соответствующее моделирование.

23. Следует оценить доклинические исследования с точки зрения их информативности в отношении безопасности исследуемого лекарственного препарата для целевой популяции пациентов и внести необходимые корректировки в тип необходимых исследований и (или) дизайн исследования. Например, сроки и (или) необходимость проведения исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности (DART) могут зависеть от характеристик исследуемого лекарственного препарата (таких как характеристики биотехнологических лекарственных препаратов, согласно главе 5.3 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89), клинических показаний (таких как показания, описанные в руководстве по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов, принимаемом Комиссией) и (или) целевой популяции пациентов (например, воздействие в третьем или первом триместре беременности). Следует провести дополнительную оценку доклинических данных, чтобы понять

любые потенциальные риски для беременности. При выявлении рисков могут потребоваться дальнейшие исследования с применением модифицированных исследований репродуктивной токсичности для более детального описания рисков (например, исследования, изучающие риски для эмбрионального и фетального периодов, продолжительность применения).

24. Помимо сбора доклинических данных, необходимых для проведения исследований во время беременности, обычно также требуется получение клинических данных от небеременных женщин. В целом клинические данные, подтверждающие безопасность и потенциальную пользу для небеременных участниц исследования, вполне могут быть применимы и к беременным женщинам. Необходимое количество и тип данных от небеременных участниц, как правило, будут аналогичны данным, необходимым для продолжения клинических исследований изучаемого лекарственного препарата.

25. После получения необходимых доклинических и клинических данных спонсору следует провести оценку соотношения «польза – риск», включающую всю соответствующую информацию, описанную в настоящем разделе, используя подход, основанный на оценке совокупности доказательств. Целью данной оценки является определение того, являются ли риски проведения клинических исследований во время беременности обоснованными, учитывая предполагаемую пользу.

26. Если спонсор сочтет, что проведение клинических исследований во время беременности пока нецелесообразно, ему следует попытаться получить дополнительные данные, если только нет оснований для отказа от изучения исследуемого лекарственного препарата во время беременности. Если спонсор сочтет целесообразным

проведение клинических исследований во время беременности, то следует рассмотреть и (или) включить в стратегию разработки следующие подходы или действия (в произвольном порядке):

набор беременных женщин для участия в текущих и (или) последующих клинических исследованиях;

отмена обязательных требований к использованию контрацепции в текущих и (или) последующих клинических исследованиях;

продолжение участия женщин, забеременевших во время клинических исследований;

при необходимости может быть проведено исследование, специально разработанное для беременных женщин.

Отсутствие полных данных необходимых для подтверждения благоприятного соотношения «польза – риск»

27. Прежде чем наступит этап, на котором включение беременных женщин в программу клинической разработки лекарственного препарата станет целесообразным, в клинических исследованиях с использованием этого препарата, следует обеспечить обязательное использование контрацепции. Спонсорам следует учитывать и планировать возможность наступления беременности у участников исследования детородного возраста, даже если протокол исследования предусматривает строгие требования к обязательной контрацепции. Особенности дизайна и проведения исследования в случае наступления незапланированной беременности описаны в пункте 55.

28. Следует принять решение относительно возможности продолжения приема исследуемого лекарственного препарата при наступлении беременности, несмотря на обязательную контрацепцию. Продолжение приема лекарственного препарата зачастую может быть

неоправданно, но могут быть исключения. При принятии решения целесообразно учитывать следующие факторы:

информация, полученная на текущий момент, о безопасности применения исследуемого лекарственного препарата во время беременности (доклинические и клинические данные);

текущее состояние здоровья участницы, включая беременность и имеющиеся заболевания;

риски, связанные с приостановкой лечения в рамках исследования (например, возможное обострение заболевания, пригодность или тератогенность альтернативных методов лечения, или влияние заболевания на беременность);

любая потенциальная утрата возможной пользы (эффективности), которая могла бы быть получена при продолжении приеме исследуемого лекарственного препарата в рамках исследования (например, за счет улучшения состояния по основному заболеванию).

Если будет принято решение о продолжении лечения исследуемым лекарственным препаратом, то от участницы исследования следует повторно получить согласие как от беременной участницы.

Наличие данных, указывающих на потенциальную
небезопасность для беременности

29. Если доклинические и (или) клинические данные указывают на потенциальную опасность исследуемого лекарственного препарата для беременной женщины и (или) плода, спонсор может прийти к выводу, что включение беременных женщин в клинические исследования изначально нецелесообразно. Однако для некоторых исследуемых лекарственных препаратов польза от их применения во время беременности может по-прежнему превышать потенциальные риски.

Примерами могут служить ситуации, когда целевое заболевание имеет серьезные негативные последствия (например, такие заболевания, как малярия, которые, оказывают неблагоприятное воздействие как на мать, так и на плод) или, когда доступные методы лечения вызывают опасения с точки зрения безопасности во время беременности (например, метотрексат при системной красной волчанке). В таких случаях вопрос о включении беременных женщин в исследование может рассматриваться в индивидуальном порядке. При определении целесообразности такого подхода крайне важно учитывать, какие дополнительные данные необходимы для описания соотношения «польза – риск», а также следует изучить возможность снижения любых потенциальных рисков. Кроме того, следует учитывать, что клиническая необходимость и потенциальные риски, связанные с препаратом, могут различаться в зависимости от триместра беременности, в течение которого происходит воздействие.

Стратегия при акушерской патологии

30. При разработке исследуемых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения акушерской патологии (например, преэклампсии или преждевременных родов), следует проводить клинические исследования с участием беременных женщин для оценки эффективности, безопасности и режима дозирования исследуемого лекарственного препарата. В таких случаях данные, необходимые для продолжения клинических исследований и включаемые в регистрационные досье при заявлении лекарственного препарата на регистрацию, будут специфичны для данной акушерской патологии.

2. Включение беременных женщин в клинические исследования

31. Положения настоящего раздела применяются к исследованиям, допускающим включение беременных женщин, и исследованиям, которые изначально запланированы как исследования с участием беременных женщин. Если в исследовании, проводимом с участием лиц детородного возраста, не требуется использовать средства контрацепции, такое исследование, фактически позволяет включать в него беременных женщин. Получение данных о применении лекарственных препаратов на ранних сроках беременности, вероятно, будет возможно только в тех клинических исследованиях, где не требуется применение контрацепции. Такие исследования будут важны для описания профиля безопасности лекарственного препарата во время беременности, если только не будет веских оснований для отказа от их проведения.

Дизайн и проведение исследования

32. Несмотря на то, что положения настоящего Руководства применяются к правилам включения беременных в интервенционные клинические исследования, при необходимости его положения могут быть использованы при планировании и проведении других типов исследований, если они позволяют включать в них беременных. Спонсору следует тщательно проанализировать, какой дизайн исследования будет наиболее подходящим для оценки исследуемого лекарственного препарата у беременных. Кроме того, следует учитывать влияние на безопасность при беременности всех лекарственных препаратов, используемых в исследовании (то есть исследуемого лекарственного препарата и препарата сравнения).

Квалификация участвующих в исследовании специалистов

33. Учитывая необходимость в специальных знаниях о влиянии исследуемого лекарственного препарата и заболевания на беременность, развитие эмбриона, плода и состояние новорожденного при разработке дизайна исследования и мониторинга безопасности (например проводимого, независимым комитетом по мониторингу данных или другим органом по мониторингу безопасности применения лекарственного препарата) следует провести консультации с соответствующим специалистом (например, акушером-гинекологом или специалистом в области патологии матери и плода) для помощи в интерпретации любых нежелательных явлений, зарегистрированных во время беременности.

Размер выборки

34. При разработке дизайна исследования следует учитывать количество и долю беременных женщин, которые, как ожидается, включены в исследования, принимая во внимание ожидаемую частоту выбывания из исследования в зависимости от целевой популяции и условий проведения исследования.

35. В клинических исследованиях, не связанных с акушерскими показаниями, оценка числа участвующих в них беременных, может помочь в определении конечных точек, поддающихся оценке. В большинстве случаев могут быть получены данные о фармакокинетике (ФК), необходимые для правильного определения режима дозирования во время беременности. Однако малое количество участниц может ограничить возможность сделать выводы о безопасности, особенно, в отношении редких неблагоприятных исходов, таких как определенные врожденные пороки развития.

36. Дизайн клинических исследований разрабатываемых лекарственных препаратов, используемых по акушерским показаниям, а также предназначенных исключительно для беременных женщин должен предполагать достижение количества участниц, которое необходимо для определения конечной точки эффективности.

Аспекты фармакокинетики и режима дозирования

37. В период беременности может возникнуть необходимость изменить дозу или частоту применения исследуемого лекарственного препарата.

38. Физиологические изменения, происходящие во время беременности, могут влиять на абсорбцию, распределение, метаболизм и элиминацию лекарственного препарата, что потенциально может привести к изменению профиля фармакокинетики/фармадинамики (далее – ФК/ФД) исследуемого лекарственного препарата. Кроме того, степень этих физиологических изменений может меняться в течение беременности, поэтому показатели ФК/ФД следует оценивать в разных триместрах и в послеродовом периоде. В зависимости от продолжительности лечения показатели ФК/ФД следует по возможности оценивать у одной и той же участницы. Период послеродового наблюдения должен быть достаточно продолжительным, чтобы проследить изменения ФК/ФД до возвращения к состоянию, предшествующему беременности.

39. В клинических исследованиях с участием беременных женщин крайне важно указать в протоколе, следует ли беременным женщинам назначать ту же дозу лекарственного препарата, что и небеременным, или другую дозу. Для беременных участниц может потребоваться коррекция дозы лекарственного препарата в случаях, если эффективность лечения

становится недостаточной по причине снижения системного воздействия, или в случаях узкого терапевтического интервала или узких границ безопасности. Для первоначального выбора дозы или режима дозирования для беременных участниц следует учитывать клинические данные и данные о зависимости воздействия от дозы лекарственного препарата, полученные от небеременных участниц. Моделирование с использованием таких подходов, как физиологически обоснованное фармакокинетическое (РВРК) моделирование, учитывающее изменения фармакокинетики во время беременности, может помочь оценить стратегию дозирования. Любые наблюдаемые изменения фармакокинетики у беременных участниц исследования, анализ зависимости «экспозиция – ответ» и анализ популяционной фармакокинетики предоставляют важную информацию для правильного выбора дозы для беременных участниц.

40. На этапе программы клинической разработки стратегию дозирования для беременных участниц следует основывать на всех имеющихся данных. Предложенную стратегию дозирования следует подтвердить или дополнительно пересмотреть на основе результатов клинического исследования (например, с учетом проблем безопасности, выявленных в ходе исследования, и клинических последствий превышения или недостаточности дозы).

Оценка воздействия на плод

41. Перед включением беременных женщин в исследование следует спрогнозировать степень воздействия на плод для оценки соотношения «польза – риск». При отсутствии необходимых данных для оценки рисков следует исходить из предположения о наличии определенной степени воздействия на плод. Оценить воздействие на плод с помощью

доступных методов, таких как забор пуповинной крови, сложно. Тем не менее, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование может быть полезным инструментом для оценки воздействия на плод. Несмотря на ограничения, данные о воздействии на плод могут способствовать формированию общего фармакологического профиля и профиля безопасности исследуемого лекарственного препарата для плода и младенца.

Конечные точки и исходы

42. Состояние беременных участниц следует оценивать по тем же критериям эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики, что и общую популяцию исследования, с той же частотой оценки состояния, если это возможно (информация об анализе приводится в пунктах 51 – 54). Для беременных участниц также могут потребоваться дополнительные конечные точки (например, данные ФК/ФД). Если запланированный метод измерения конечной точки может представлять риск для беременности (например, компьютерная томография), за участницей следует наблюдать на предмет безопасности или эффективности с использованием альтернативных методов, при их наличии. Рекомендации относительно типа собираемых данных одинаковы независимо от того, была ли участница включена в исследование во время беременности или беременность наступила во время участия в исследовании.

Оценка состояния и сбор данных по беременным участницам

43. В протоколе исследования следует указать обследования, связанные с беременностью, в том числе те, на результаты которых влияют заболевания.

44. К исследованиям с участием беременных женщин применимы стандартные общие рекомендации по оценке безопасности, такие как классификация, оценка и уведомление о нежелательных явлениях (согласно Правилам клинической практики и Руководству по общим вопросам клинических исследований). В дополнение к стандартным оценкам применяются рекомендации по оценке безопасности, приведенные в настоящем разделе и в приложении № 3. Кроме того, следует разработать план систематического наблюдения и сбора данных об исходах, специфичных для беременности, для оценки влияния исследуемого лекарственного препарата на здоровье матери и плода, младенца, ребенка. Оптимальный способ реализации этого подхода следует определять для каждого исследования индивидуально, с учетом ряда факторов, в том числе:

известные свойства исследуемого лекарственного препарата;

известные или потенциальные риски для безопасности других исследуемых лекарственных препаратов того же класса, включая новые данные;

время и степень воздействия во время беременности (согласно пункту 41);

наличие и целесообразность дополнительных способов (методов) оценки течения беременности и состояния здоровья плода, младенца или ребенка;

нагрузка на беременную участницу и новорожденного, младенца, ребенка при дополнительных оценках состояния здоровья.

45. По возможности следует собрать дополнительную информацию, которая поможет в интерпретации профиля безопасности. Эти данные могут обеспечить контекст в тех случаях, когда риски для беременности, связанные с основным заболеванием или другими

внутренними или внешними факторами, хорошо изучены (согласно приложению № 3). В сообщаемых исходах и параметрах данных следует указать точные определения, а также их источники.

46. В рамках оценки состояния здоровья во время исследования может проводиться плановый локальный мониторинг беременности у участниц. К нему могут относиться дородовые и послеродовые контрольные осмотры, консультации неонатолога, ультразвуковые исследования, а также анализы крови и мочи.

47. При условии технической осуществимости, клинической обоснованности и соблюдения требований законодательства государства-члена, для повышения клинической доступности для участницы исследования допускается совместить и (или) объединить визиты в рамках исследования с плановыми визитами (приемами) к врачу по поводу беременности, проводить патронаж в рамках исследования или виртуальные консультации (телемедицинские консультации).

Оценка состояния младенцев и сбор данных

48. Продолжительность последующего наблюдения следует рассматривать отдельно в каждом конкретном случае, и она будет зависеть от периода полувыведения исследуемого лекарственного препарата, показания к применению, доклинических данных, механизма действия, времени и продолжительности воздействия, а также времени до появления интересующих исходов, принимая во внимание то, что пороки развития и нарушения функций или нервно-психического развития могут быть диагностированы только после рождения. Показатели состояния новорожденных при рождении и рассматриваемые исходы в неонатальном периоде приведены в приложении № 3. Следует признать, что последующее наблюдение может продолжаться и после

даты завершения клинического исследования. Спонсорам следует обеспечить наличие механизма для такого последующего наблюдения. В качестве вариантов следует рассмотреть последующие исследования безопасности для конкретных подгрупп, включение в существующие программы, такие как регистры беременных, или другие подходящие методы, позволяющие обеспечить долгосрочный сбор данных о состоянии младенцев.

Контроль безопасности

49. Следует тщательно отслеживать состояние участниц на предмет нежелательных явлений, связанных с беременностью, и при необходимости разработать соответствующие планы действий. Влияние исследуемого лекарственного препарата на здоровье плода и младенца может быть не в полной мере выявлено в ходе клинического исследования. В зависимости от типа исследуемого лекарственного препарата и дизайна исследования, может потребоваться дальнейшее наблюдение после его завершения. Следует предусмотреть наличие подходящих механизмов для такого наблюдения.

50. В случае появления связанных с беременностью сигналов по безопасности следует рассмотреть возможность приостановления или прекращения применения исследуемого лекарственного препарата у беременных. Источниками для обнаружения сигнала могут быть клинические исследования и последующее наблюдение, клиническое применение лекарственного препарата во время беременности или у детей, а также опубликованные научные медицинские данные, при их наличии.

Анализ и интерпретация

51. Данные об эффективности, фармакокинетике и безопасности для беременных женщин могут помочь сделать выводы о том, насколько эффективность, дозирование и безопасность исследуемого лекарственного препарата у беременных женщин сопоставимы с показателями в общей популяции. Данные клинических исследований, даже полученные на небольшой выборке, могут предоставить важную информацию для составления инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристики лекарственного препарата. Кроме того, данные фармакокинетики, полученные от небольшой группы беременных участниц, могут помочь подтвердить данные моделей, аппроксимирующих воздействие лекарственного препарата на беременных женщин в целом. Однако следует проявлять осторожность при анализе результатов клинических исследований в небольших популяциях, таких как беременные женщины, поскольку это может затруднить интерпретацию неблагоприятных исходов беременности.

52. Учитывая, что показания к применению исследуемого лекарственного препарата (то есть основное заболевание или состояние) могут быть опасны для беременности или развития плода или эмбриона, оцениваемые исходы, связанные с беременностью, следует рассматривать в контексте известного влияния заболевания на беременность и плод (например, пороки развития при диабете). Полученные данные об эффективности лекарственного препарата при лечении основного заболевания в данном случае будут дополнены информацией о том, приносит ли лечение основного заболевания с помощью исследуемого лекарственного препарата пользу для беременности и каким образом.

53. Интерпретацию причинно-следственной связи нежелательных явлений у младенцев, подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного препарата внутриутробно, следует проводить с осторожностью в случаях, когда размер выборки невелик или отсутствует группа контроля. Следует также учитывать возможные факторы, искажающие результаты. Кроме того, при оценке любых связей между воздействием и исходом следует учитывать триместр беременности, в котором происходило воздействие (например, маловероятно, что дефекты нервной трубки возникнут в результате воздействия в третьем триместре).

54. Внешние референтные показатели неблагоприятных исходов беременности в общей популяции могут быть полезны для обеспечения контекста. Однако более информативными могут оказаться специализированные реестры беременных или наблюдательные исследования, связанные с конкретным заболеванием.

Рекомендации в отношении беременности, наступившей во время клинического исследования с обязательным применением контрацепции

55. Поскольку в исследованиях с обязательным применением контрацепции, согласно пунктам 27 и 28, возможно наступление беременности спонсору рекомендуется разработать протоколы, которые:

а) в зависимости от ситуации, допускают возможность продолжения участия в исследовании с приостановкой применения исследуемого лекарственного препарата на весь период беременности или его досрочного возобновления после получения данных, подтверждающих целесообразность возобновления;

б) в отдельных случаях при наступлении беременности, допускают продолжение лечения после получения повторного информированного

согласия от данной участницы исследования (случаи в которых это может быть целесообразно рассматриваются в пунктах 27 и 28);

в) в случаях, указанных в подпунктах «а» и «б» настоящего раздела предусматривают дополнительный сбор данных (например, фармакодинамические, фармакодинамические и дополнительные данные о безопасности, согласно приложению № 3);

г) устанавливают, предусмотрено ли раскрытие слепого кода (раскрытие группы лечения) в случае беременности, и если оно предусмотрено – определяют конкретные условия или сроки для этого раскрытия. При этом сам факт наступления беременности у участницы не должен служить автоматическим основанием для раскрытия ее распределения по группам лечения.

3. Включение беременных женщин в клинических исследованиях и продолжение их участия в клинических исследованиях

56. Общие положения относительно набора участников, изложенные в Правилах клинической практики, применяются и к клиническим исследованиям с участием беременных женщин.

57. Беременность – это период, когда социальные и (или) семейные интересы выходят на первый план по сравнению со здоровьем небеременной женщины. Это может повлиять на независимость беременной женщины и либо неоправданно стимулировать, либо препятствовать ее участию в клиническом исследовании.

58. Рекомендуется повышать осведомленность о возможностях и особенностях участия в клинических исследованиях во время беременности. Предоставление подробной информации о предлагаемом исследовании и его потенциальном влиянии на будущих беременных

женщин с аналогичным заболеванием может помочь снизить опасения и улучшить набор участниц для этих исследований.

59. Взаимодействие с группами защиты прав пациентов, организациями, ведущими реестры пациентов с конкретными заболеваниями, и врачами, имеющими опыт проведения исследований с участием беременных женщин, до начала клинического исследования может помочь уменьшить трудности с набором участниц или устранить препятствия для участия в исследованиях в конкретных областях и (или) выявить возможности для снижения нагрузки на беременных участниц. Раннее взаимодействие с заинтересованными сторонами может способствовать набору участниц несколькими способами:

привлечение потенциальных участниц и других заинтересованных сторон, таких как соответствующие медицинские работники (например, специалисты в области акушерства и патологии матери и плода), на ранних этапах разработки дизайна исследования может обеспечить получение информации о результатах, ориентированных на пациента, и (или) снизить нагрузку, связанную с включением беременных женщин в клинические исследования (согласно пунктам 63 – 66);

учет культурных различий, связанных с родами, обращением с пуповинной кровью и плацентой (а также с использованием образцов плаценты), позволяющий помочь выявить важные аспекты участия женщин;

привлечение медицинских работников, знакомых с местным сообществом (например, акушеров, патронажных медсестер или специалистов по родовому уходу), позволяющее помочь в наборе участниц (например, путем предоставления информации об исследовании или запроса контактных данных для последующего наблюдения);

привлечение медицинских работников, занимающихся ведением беременности, позволяющее повысить информированность медицинских работников иных специальностей о ценности участия их пациенток в исследованиях заболеваний, которые могут повлиять на беременность и здоровье будущего ребенка, а также помочь устранить любые опасения и поощрить участие;

заблаговременное рассмотрение вопросов о том, как и когда следует взаимодействовать с потенциальными участницами, может повысить эффективность набора беременных женщин (включая женщин в определенном триместре беременности) к участию в соответствующих клинических исследованиях и позволит оптимально использовать ресурсы спонсора.

60. Дополнительное время, необходимое для наблюдения за исходами беременности и состоянием здоровья младенца, может означать, что для удержания участниц в исследовании потребуются дополнительные меры. К ним относятся регулярное обновление контактных данных, а также выявление и обсуждение потенциальных барьеров и стимулов для участия в исследовании на каждом визите (например, дефицит времени, финансовая нагрузка или доступность связи с исследовательским персоналом для получения ответов на вопросы).

Включение беременных женщин в клинические исследования

61. При наличии возможности выбор потенциальных исследовательских центров, специализирующихся на изучаемых состояниях (включая постоянное наблюдение во время беременности), следует проводить среди профильных исследовательских центров в области акушерства функционирующих в государствах-членах.

Надлежащее использование электронных медицинских карт может помочь идентифицировать пациенток, но спонсорам (исследователям) следует учитывать возможные проблемы, связанные с конфиденциальностью (согласно Правилам клинической практики) и ошибочной идентификацией (например, из-за прерывания беременности). При наборе участниц через акушерские клиники или посредством электронных медицинских карт следует соблюдать законодательство государств-членов в сфере охраны персональных данных, касающиеся раскрытия информации о беременности.

62. Включение в исследование участниц на ранних сроках беременности может потребовать иных подходов, поскольку беременность в первом триместре может быть трудно выявить посредством электронных медицинских карт или через акушерские (перинатальные) отделения. Распространение среди врачей-специалистов обучающих и информационных материалов о потенциальном клиническом исследовании в данной целевой популяции может способствовать набору участниц на ранних сроках беременности. Исследования на ранних сроках беременности могут включать лиц, которые подвергались воздействию исследуемого лекарственного препарата в рамках рутинной клинической практики или тех, у которых наступила беременность в ходе исследования (согласно пунктам 27 и 28).

Снижение нагрузки и вреда для беременных женщин в клинических исследованиях

63. Следует приложить все усилия для оценки потенциального влияния процедур исследования, чтобы снизить нагрузку на беременных участниц, что способствует сохранению их участия в клиническом исследовании и может свести к минимуму количество отсутствующих

данных. Влияние процедур исследования на план родов и сами роды следует свести к минимуму.

64. Раннее определение процедур исследования, которые неприменимы или могут представлять неприемлемые риски во время беременности, может позволить использовать альтернативные методы мониторинга и (или) обеспечить гибкость протокола исследования. Например, протокол может предусматривать возможность для беременных женщин сократить или приостановить проведение ненужных обследований (например, тестов на беременность) или обследований, связанных с дополнительными рисками для плода (например, рентгенография, применение тератогенных препаратов неотложной терапии в рамках протокола или корректировка медикаментозного лечения), до разрешения беременности.

65. Определенная гибкость в выборе времени проведения процедур может помочь учесть дополнительные факторы, связанные с беременностью (например, тошнота и рвота на ранних сроках беременности, дополнительные требования к мониторингу при беременности высокого риска), а также улучшить соблюдение протоколов.

66. Участнице следует объяснить необходимость дополнительных визитов в рамках исследования, а также то, как исследователь и другие специалисты, оказывающие медицинскую помощь, будут работать вместе, чтобы реализовать план лечения участницы.

4. Информированное согласие на участие в исследованиях с участием беременных женщин

67. Получение информированного согласия от всех участниц следует осуществлять в соответствии со стандартной процедурой

(согласно Правилам клинической практики), с соответствующей адаптацией для беременных участниц. В основном согласии на участие в клинических исследованиях следует четко указать, будет ли разрешено дальнейшее участие во время беременности. Если дальнейшее участие разрешено, в протоколе исследования следует указать конкретные условия, при которых оно будет подтверждено.

68. В зависимости от дизайна исследования, информированное согласие может включать в себя вопросы, касающиеся беременности, в форме дополнительного информированного согласия для участниц, которые:

уже беременны;

могут забеременеть во время клинических исследований, в которых использование контрацепции не является обязательным;

у которых беременность не наступила во время участия в клиническом исследовании, требующем обязательного использования контрацепции, и следует получить повторное согласие на предоставление информации, касающейся беременности, если пациентка желает продолжить участие в исследовании и получать лечение во время беременности.

69. В форме информированного согласия следует отразить потенциальную пользу и риски исследуемого лекарственного препарата в предполагаемом триместре (триместрах) беременности, в течение которых предусматривается его применение. Это может быть особенно актуально, если в план исследования входит набор участниц на разных сроках беременности.

70. Участницам исследования следует предоставлять информацию о потенциальной пользе и рисках для самой участницы, а также для плода, младенца или ребенка в связи с приемом или отказом от приема

исследуемого лекарственного препарата, а также о результатах обследований, проводимых в ходе исследования.

71. Следует соблюдать законодательство государства-члена в отношении любых дополнительных условий получения информированного согласия, а также специфические требования к получению согласия от несовершеннолетних беременных.

72. Независимый этический комитет и Экспертный совет организации, имеющие опыт работы с данной популяцией пациентов, следует привлекать для получения рекомендации относительно целесообразности любой предлагаемой компенсации участницам исследования.

73. В процессе получения информированного согласия следует запросить согласие на дальнейшее наблюдение за беременностью, младенцем, ребенком. Это может включать информацию о планируемой продолжительности последующего наблюдения и любых дополнительных источниках данных, которые могут быть использованы. Предоставляемая пациентке и медицинским работникам информация должна четко разъяснять, как будут проводиться процедуры исследования в случае неосложненных и осложненных родов, и что клиническая помощь имеет приоритет над протоколом исследования. Информированное согласие также включает в себя предполагаемый перечень медицинской документации для получения соответствующей информации о течении заболевания, беременности, акушерском анамнезе и последующем наблюдении за ребенком. В нем также следует разъяснить конфиденциальность данных исследования и возможные последствия участия в нем (например, выявление скрытых генетических заболеваний, которые в противном случае не были бы обнаружены, или

последующее наблюдение за ребенком, подвергшимся воздействию, может выявить скрытые заболевания матери).

74. Участницам, у которых подтверждена беременность во время участия в клиническом исследовании, предоставляется следующая информация, позволяющая им принять обоснованное решение относительно вариантов, предусмотренных протоколом:

продолжение приема исследуемого лекарственного препарата, приостановление приема исследуемого лекарственного препарата до более позднего срока беременности или после разрешения беременности,

прекращение приема исследуемого лекарственного препарата и переход к наблюдению за беременностью либо выход из исследования.

75. В предоставляемой участницам информации следует четко разъяснять любые изменения в протоколе исследования, необходимые для того, чтобы для них можно было сократить или приостановить определенные исследования, необходимые для оценки состояния в рамках исследования, до разрешения беременности. Участницы, выбывшие из исследования, должны понимать важность последующего наблюдения за исходом своей беременности и дать согласие на сбор этих данных.

76. К дополнительным обстоятельствам, связанным с клиническими исследованиями во время беременности, при которых следует получить повторное согласие участниц, относятся:

ситуации, когда обязательные требования к использованию контрацепции в рамках исследования отменяются на время его проведения согласно пункту 55);

ситуации, когда новая информация меняет оценку соотношения «польза – риск» для беременной участницы исследования или ее плода.

V. Грудное вскармливание

1. Стратегия разработки лекарственного препарата

77. При оценке соотношения «польза – риск» применения лекарственных препаратов во время грудного вскармливания учитываются многочисленные факторы, такие как количество исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке, степень его абсорбции ребенком, потенциальная польза и риски приема лекарственного препарата для пациентки и ребенка, находящегося на грудном вскармливании, доступные альтернативные методы лечения, преимущества грудного вскармливания и доступные альтернативы грудному вскармливанию.

78. В подразделах 2 и 3 раздела 5 настоящего Руководства рассматриваются следующие вопросы:

получение информации о проникновении исследуемого лекарственного препарата в грудное молоко (как без воздействия исследуемого лекарственного препарата на младенца, так и при его воздействии);

последующее включение кормящих женщин в клинические исследования в общей популяции после определения характеристик исследуемого лекарственного препарата, связанных с грудным вскармливанием).

79. Стратегию клинической разработки исследуемого лекарственного препарата для применения в период грудного вскармливания следует адаптировать к этапу разработки и имеющимся знаниям об исследуемом лекарственном препарате. Поскольку воздействия исследуемого лекарственного препарата на младенца можно избежать, заменив грудное молоко на молочную смесь или другие

дополнительные питательные вещества, следует на этапе разработки лекарственного препарата тщательно проанализировать возможность исключения такого воздействия. В если такое исключение допустимо следует указать на какой срок оно допустимо.

80. Спонсорам следует заранее определить, можно ли инициировать клинические исследования с участием кормящих женщин и когда именно это можно сделать, а также спланировать проведение исследований для сбора информации о степени воздействия и последствиях для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, если это потребуются, как можно раньше на этапе разработки. Заблаговременное планирование сроков и способов получения необходимых данных может позволить оптимизировать стратегию клинической разработки исследуемого лекарственного препарата. Следует отметить, что даже если лекарственный препарат не планируется применять во время беременности, может возникнуть необходимость понять, как он может повлиять на лактацию или на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

81. При сборе данных, касающихся грудного вскармливания, следует учитывать уровень доступной информации об исследуемом лекарственном препарате (например, физико-химические характеристики, механизм проникновения в грудное молоко, данные доклинических исследований, таких как исследования пренатального и постнатального развития и токсичности у неполовозрелых животных, а также факторы, связанные с младенцем, например, различия, обусловленные особенностями метаболизма у младенцев). Кроме того, следует учитывать и другие источники данных, такие как применение исследуемого лекарственного препарата у педиатрических пациентов. Для обеспечения безопасного и эффективного применения

лекарственных препаратов у кормящих матерей следует заблаговременно определять имеющиеся данные и выявлять пробелы в знаниях.

82. Женщины, участвующие в клинических исследованиях эффективности исследуемого лекарственного препарата во время беременности, могут быть готовы принять участие в исследованиях, проводимых у кормящих женщин. Данные, полученные от таких участниц, могут предоставить важную информацию для грудного вскармливания в непосредственный послеродовой период. Участницы, не планирующие кормить грудью, могут участвовать в исследованиях в период лактации без запланированного контакта с младенцем.

Планирование сбора доказательств, связанных с применением исследуемого лекарственного препарата и грудным вскармливанием

83. Разработка стратегии сбора данных, касающихся грудного вскармливания, может быть в целом разделена на следующие этапы:

определение концентрации исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке (относительно терапевтического уровня лекарственного препарата в крови матери);

использование данных о концентрации в грудном молоке для оценки суточной дозы для младенца и относительной дозы для младенца;

сбор данных о воздействии на младенца, безопасности и пользе лекарственного препарата, если это применимо.

В совокупности эта информация важна для определения соответствующих рекомендаций по грудному вскармливанию и (или) лечению.

84. Исследования в период лактации (в соответствии с подразделом 2 раздела 5), в которых оценивают уровни концентрации исследуемого

лекарственного препарата в грудном молоке, могут способствовать пониманию любых потенциальных последствий для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, и могут быть проведены как клинико-фармакологические исследования. Исследования, допускающие воздействие исследуемого лекарственного препарата на ребенка через грудное молоко, позволяют оценить, оказывает ли присутствие исследуемого лекарственного препарата в молоке какое-либо влияние на младенца, находящегося на грудном вскармливании.

85. Состав и количество молока могут меняться в период лактации в зависимости от режима грудного вскармливания и возраста ребенка, что может повлиять на количество исследуемого лекарственного препарата, воздействию которого подвергается младенец. Поэтому рекомендуется привлекать к участию лиц, находящихся на разных этапах грудного вскармливания. Кроме того, молозиво, молоко, выделяемое в начале и конце акта кормления, различаются по составу, что следует учитывать при планировании фармакокинетического анализа грудного молока.

Доклинические аспекты

86. Доклинические исследования можно использовать для получения данных о воздействии исследуемого лекарственного препарата на организм кормящих матерей. Стандартное исследование пренатального и постнатального развития (ППНР) (в соответствии с руководством по исследованию генотоксичности и интерпретации полученных данных принимаемом Комиссией) предполагает воздействие на потомство как во время беременности, так и во время лактации. Такое исследование предоставляет информацию о воздействии исследуемого лекарственного препарата как на потомство (например,

неблагоприятные последствия для потомства), так и на лактацию (например, качество и количество молока), что позволяет охарактеризовать потенциальные риски для новорожденного. Сложностью в таком исследовании является необходимость понять, связаны ли наблюдаемые у новорожденного эффекты воздействия с воздействием в период беременности или кормления грудью. Для различения этих факторов можно использовать исследование токсичности у неполовозрелых животных с прямым введением лекарственного препарата для более подробного описания потенциальных рисков (в соответствии с руководством по доклиническим исследованиям безопасности при разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике, принимаемом Комиссией).

87. Для получения данных о воздействии на лактацию также можно использовать квалифицированные (валидированные) альтернативные методы анализа (в соответствии с руководством по исследованию генотоксичности и интерпретации полученных данных принимаемом Комиссией). Кроме того, надлежащее использование методов моделирования, как, например РВРК-моделирование, может дать представление об ожидаемых концентрациях исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке, а также о величине последующего воздействия на младенца, абсорбции и метаболизме (в соответствии с руководством по общим принципам применения данных на основе моделирования для разработки лекарственных препаратов, принимаемом Комиссией).

2. Исследования в период лактации

Исследования в период лактации для оценки уровней концентрации исследуемого лекарственного препарата в материнском молоке

88. В настоящем разделе рассматриваются исследования в период лактации для оценки концентрации исследуемого лекарственного препарата в материнском молоке без воздействия на младенца (то есть исследования только с участием матери). Эти исследования обычно проводятся у кормящих пациенток, но при необходимости они могут быть проведены и у здоровых кормящих женщин. В обоих случаях участница должна сцеживать и удалять грудное молоко. Данные, собранные в ходе таких исследований, считаются основой для планирования исследований, описанных в подразделе 3 раздела 5.

89. К участию в исследовании можно допускать женщин, решивших прекратить грудное вскармливание или готовых прервать грудное вскармливание на время исследования или до момента полного выведения исследуемого лекарственного препарата из грудного молока и крови матери.

90. Исследования в период лактации для оценки концентрации исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке предоставляют подробную информацию о количестве или концентрации и продолжительности присутствия исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке. Эти данные также можно использовать для моделирования вероятной степени воздействия на младенца (например, количество исследуемого лекарственного препарата в молоке и прогнозируемая абсорбция у младенца). Поскольку эти исследования обычно непродолжительны, их можно проводить как независимые исследования или как начальное субисследование в рамках более

масштабного исследования, в котором в дальнейшем планируется включить в выборку участниц, кормящих грудью.

91. Исследования в период лактации для оценки концентрации лекарственного препарата только в материнском молоке, также могут проводиться у кормящих женщин, принимающих лекарственный препарат в рамках клинического лечения.

Исследования в период лактации для оценки воздействия препарата на младенцев, находящихся на грудном вскармливании

92. В настоящем разделе рассматриваются исследования в период лактации, в которых оценивают концентрации исследуемого лекарственного препарата в материнском молоке, а также в организме младенца, подвергшегося воздействию через грудное молоко. В таких исследованиях в качестве исследуемой популяции участвуют как мать, так и младенец (то есть исследования у пар мать – младенец). Этот сценарий включает в себя оппортунистические исследования, в которых участвуют пациенты, уже принимающие лекарственный препарат, выпущенный на рынок, исходя из клинической необходимости и решившие продолжить лечение во время грудного вскармливания, отдельные исследования в период лактации, а также исследования в период лактации, проводимые в рамках клинических испытаний, в которых кормящие женщины участвуют наряду с общей популяцией.

93. Для исследований в период лактации, в которых младенец подвергается воздействию исследуемого лекарственного препарата и которые не носят оппортунистический характер, необходимы данные, подтверждающие благоприятное соотношение «польза – риск» для младенца. Такие данные могут включать доклинические данные, данные о количестве исследуемого лекарственного препарата в молоке в период

лактации, а также моделирование для прогнозирования абсорбции у младенца. Следует оценить степень проникновения исследуемого лекарственного препарата в организм младенца, используя парный метод отбора проб у матерей и их детей, находящихся на грудном вскармливании. В ходе исследования следует оценить, может ли поступившее в организм количество действующего вещества лекарственного препарата иметь краткосрочные и (или) долгосрочные последствия для младенца, в зависимости от ситуации.

3. Включение кормящих женщин в клинические исследования

94. Включение кормящих женщин в клинические исследования по показаниям, применяемым в общей популяции, допускается при наличии соответствующих данных и с учетом соотношения «польза – риск» как для матери, так и для ребенка. Исследования в период лактации могут подтвердить соотношение «польза – риск» грудного вскармливания для младенца во время участия в исследовании, если они демонстрируют отсутствие клинически значимого проникновения исследуемого лекарственного препарата в грудное молоко или отсутствие клинически значимой абсорбции у младенца. Включение кормящих женщин в клинические исследования также может быть допустимо, если потенциальная польза от воздействия исследуемого лекарственного препарата для младенца перевешивает потенциальные риски.

95. В зависимости от количества участников, включение кормящих женщин в клинические исследования может позволить оценить, насколько дозировка, эффективность и безопасность препарата аналогичны показателям у популяции не кормящих женщин. Кроме того, можно оценить, влияет ли исследуемый лекарственный препарат на грудное вскармливание.

Дизайн исследования

96. В клинических исследованиях с участием кормящих женщин следует минимизировать потенциальные риски для младенца, находящегося на грудном вскармливании, и оценить безопасность для младенцев, подвергшихся воздействию. При наличии обоснованных научных предположений о том, что исследуемый лекарственный препарат не всасывается в значительной степени из грудного молока, или если потенциальная польза для матери и ребенка перевешивает любой потенциальный риск для ребенка, протокол может предусматривать возможность продолжения участницами исследования грудного вскармливания. Сбор данных следует планировать таким образом, чтобы нагрузка, связанная с участием в исследовании, оставалась приемлемой для участниц (согласно пунктам 114 и 115).

97. Учитывая необходимость специальных знаний о влиянии исследуемого лекарственного препарата и заболеваний на грудное вскармливание, послеродовую физиологию и здоровье ребенка, при разработке дизайна исследования и контроле безопасности (например, независимый комитет по мониторингу данных или иным органом по мониторингу безопасности лекарственного препарата) следует проводить консультации с соответствующими специалистами (например, специалистами по грудному вскармливанию и поддержке грудного вскармливания) в ходе планирования дизайна исследования, а также для интерпретации любых нежелательных явлений, зарегистрированных в его ходе.

98. Поскольку в таких ситуациях крайне важна оценка благополучия и правильного развития ребенка, следует также включать в исследовательскую группу неонатологов или педиатров.

Аспекты фармакокинетики и режима дозирования

99. Поскольку в послеродовом периоде происходят физиологические изменения (например, уменьшение объема плазмы во время лактации), хоть и в меньшей степени, чем во время беременности, и которые постепенно нормализуются со временем, сбор фармакокинетических данных у кормящей женщины на различных этапах грудного вскармливания следует рассматривать по крайней мере до возвращения к состоянию до беременности.

100. В целом, изменения в режиме дозирования во время грудного вскармливания, как правило, не требуются. Однако, если доза была скорректирована в связи с наступлением беременности, следует учитывать время для возвращения к дозе, вводимой до беременности. Кроме того, при необходимости следует рассмотреть возможность проведения исследований для оценки изменений в стратегии грудного вскармливания (например, времени кормления ребенка грудью) в зависимости от режима дозирования.

Общие исходы, связанные с грудным вскармливанием

101. При включении в клинические исследования наряду с общей популяцией, состояние кормящих участниц следует по возможности оценивать по тем же показателям эффективности, что и участниц общей популяции, с использованием тех же конечных точек и частотой оценки.

102. Если запланированное обследование может подвергнуть ребенка, находящегося на грудном вскармливании, определенному риску (например, воздействию рентгеноконтрастного вещества на молоко), следует рассмотреть альтернативные методы обследования или конечные точки, либо временно отказаться от грудного вскармливания

на необходимое время, чтобы не подвергать ребенка определенному риску.

103. Выбор интересующих исходов, связанных с грудным вскармливанием, должен осуществляться с учетом требований к формированию инструкции по применению исследуемого лекарственного препарата и исходов для здоровья матери и ребенка. Следует оценить влияние на сам процесс лактации (например, влияние на выработку грудного молока). Следует фиксировать данные об этапе лактации или режиме грудного вскармливания, возрасте ребенка, других заболеваниях матери или младенца, а также о сопутствующей терапии, которая может повлиять на грудное вскармливание или на состояние младенца.

104. Методы выборочного забора образцов для анализа фармакокинетики могут быть полезны для дополнения подробных фармакокинетических данных с целью расширения исследуемой популяции пациентов. Даже если имеются некоторые данные клинических исследований о влиянии исследуемого лекарственного препарата на выработку грудного молока, его концентрации в грудном молоке и его абсорбции у ребенка, находящегося на грудном вскармливании (при необходимости), может быть полезно собрать данные от других участниц исследования в период лактации, чтобы расширить когорту.

Контроль безопасности, связанный с грудным вскармливанием

105. Стандартные общие рекомендации по оценке безопасности, такие как классификация, оценка и уведомление о нежелательных явлениях (согласно Правилам клинической практики, Руководству по общим вопросам клинических исследований), применимы к

исследованиям с участием кормящих женщин. Кроме того, применяются рекомендации по оценке безопасности, изложенные в настоящем разделе. Если и мать, и младенец подвергаются воздействию исследуемого лекарственного препарата, необходимо понимать (или оценивать, при необходимости), каково усвоение препарата младенцем в соответствующих временных точках. При наличии данных в исследовании следует оценить, может ли поступившее в организм ребенка количество лекарственного препарата иметь краткосрочные и (или) долгосрочные последствия для ребенка, находящегося на грудном вскармливании (например, степень тяжести или частота нежелательных явлений или влияние на рост и (или) развитие, в зависимости от ситуации). В зависимости от конкретных последствий, следует разработать план последующего наблюдения за безопасностью.

106. При плановых последующих оценках следует учитывать общее состояние здоровья ребенка, а также любые прогнозируемые результаты, основанные на фармакологическом воздействии и профиле безопасности исследуемого лекарственного препарата. Информация об исследуемых лекарственных препаратах того же класса или об опыте применения исследуемого лекарственного препарата в педиатрической популяции может быть использована при составлении плана последующего наблюдения за безопасностью. Следует рассмотреть вопрос о необходимости контроля влияния на лактацию и состояние ребенка после завершения исследования.

107. Интерпретацию причинно-следственной связи нежелательных явлений у младенца, подвергшегося воздействию исследуемого лекарственного препарата во время грудного вскармливания, следует проводить с осторожностью и с учетом любых клинических состояний младенца и других сопутствующих факторов (например, диета матери,

сопутствующие лекарственные препараты или необходимость дополнительного питания с помощью смесей или других добавок), а также любого предшествующего внутриутробного воздействия.

Прекращение и приостановка лечения

108. В протоколе должны быть указаны критерии прекращения грудного вскармливания в случае возникновения проблем со здоровьем у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Кроме того, следует рассмотреть вопрос о том, могут ли корректировки стратегии грудного вскармливания (например, время кормления или сцеживание и удаление молока) служить эффективной мерой для обеспечения безопасности младенца, позволяющими матери продолжать участие в исследовании.

109. В исследованиях с участием кормящих женщин, помимо стандартных источников информации, следует учитывать любые новые сигналы по безопасности, возникающие в результате воздействия на детей (например, другие или текущие клинические исследования исследуемого лекарственного препарата, поскольку они могут предоставить информацию, значимую для ребенка, подвергнувшегося воздействию).

4. Набор и удержание участниц исследования

Набор участниц исследования

110. Стратегии набора участниц, кормящих грудью, могут различаться в зависимости от того, проводится ли набор для исследований в период лактации или для клинических исследований. Заблаговременное рассмотрение способов и сроков взаимодействия с потенциальными участницами может повысить эффективность набора

участниц для соответствующих исследований с целью своевременного получения клинически значимой информации об исследуемых лекарственных препаратах.

111. Следует также учитывать следующие моменты:

привлечение пациенток и заинтересованных сторон до включения в исследование с целью предоставления точной и актуальной информации о конкретном исследовании может уменьшить опасения потенциальных участниц и их близких родственников и (или) членов социальной группы, если таковые имеются, по поводу участия в научном протоколе;

привлечение пациенток и других заинтересованных сторон, таких как соответствующие медицинские работники, на ранних этапах разработки дизайна исследования может дать представление о том, как лучше отслеживать и собирать своевременную информацию, что позволит снизить риски во время исследования и поддержать набор и удержание участниц.

проведение разъяснительной работы среди медицинских работников по вопросам участия их пациенток в исследовании и ответы на любые возникающие вопросы с целью поощрения участия;

культурные различия в отношении грудного вскармливания.

112. Если исследуемый лекарственный препарат планируется применять с самого раннего послеродового периода, предпочтительнее начинать процедуры отбора пациенток во время беременности, чтобы быть готовыми к возможному включению пациентки в исследование сразу после родов. Если скрининг начинается во время беременности, некоторые процедуры скрининга, возможно, потребуются повторить для подтверждения соответствия критериям перед включением в исследование.

113. В клинических исследованиях, в которых младенцы подвергаются воздействию исследуемого лекарственного препарата через грудное молоко, усилия по привлечению участниц должны включать содействие пониманию пользы и рисков посредством обучающих материалов для матерей и их семей, когда это уместно, а также возможное влияние участия в исследовании на намерения относительно грудного вскармливания. Цель и виды исследовательских процедур должны быть четко разъяснены участницам.

Снижение нагрузки на участниц

114. Для снижения нагрузки на участниц в исследование можно включить гибкость по нескольким аспектам.

115. Раннее прекращение участия в исследовании, которого можно было бы избежать, можно уменьшить вниманием к проблемам, свойственным этому периоду, и оказанием поддержки. Для уменьшения нагрузки на участниц исследования, необходимые по протоколу обследования можно объединить с информацией, содержащейся в записях стандартных педиатрических осмотров, где это возможно и целесообразно. К дополнительным мерам по снижению нагрузки на участниц исследования относятся:

- сведение к минимуму количества грудного молока, необходимого для анализа образца;

- в соответствующих случаях сведение к минимуму вмешательств, связанных с взятием образцов крови у младенцев;

- возможность предоставления молокоотсосов для эффективного сцеживания молока или использования альтернативных методов отбора проб;

- обеспечение ухода или присмотра за ребенком;

по возможности и без ущерба для целостности исследования, участницам исследований в период лактации для оценки концентрации исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке следует предоставлять результаты в режиме реального времени, чтобы обеспечить возможность возобновления грудного вскармливания (при необходимости);

участницам рекомендуется собирать и хранить образцы или при необходимости пользоваться услугами медицинских сестер на дому;

рекомендуется, чтобы участницы сцеживали и хранили грудное молоко до начала приема лекарственного препарата, чтобы младенца можно было кормить в течение нескольких часов, суток или более молоком, использованным до начала исследования;

для оказания помощи участницам в поддержании достаточного количества сцеживаемого молока во время клинического исследования могут быть привлечены консультанты по грудному вскармливанию (или аналогичные специалисты).

5. Информированное согласие на участие в исследованиях с участием кормящих женщин

116. Для получения информированного согласия применяются требования Правил клинической практики. Дополнительные рекомендации в отношении грудного вскармливания и лактации изложены ниже.

117. В зависимости от дизайна исследования, при получении информированного согласия может потребоваться учитывать потенциальную пользу и риски для матери и ребенка, а также риски, связанные с процедурами исследования для матери и ребенка (например, забор грудного молока или крови). Порядок получения

информированного согласия родителей должен соответствовать требованиям законодательства государств-членов. В информированное согласие также следует включить информацию о том, как процессы и процедуры клинического исследования могут повлиять на грудное вскармливание, а также о приоритете безопасности участниц и младенцев.

118. Участниц, согласившихся на участие в исследовании в период лактации, следует проинформировать о том, что основная цель исследования — изучение концентрации исследуемого лекарственного препарата в крови (то есть в крови матери и, возможно, младенца) и грудном молоке, а также установление корреляции между ними. В исследовании в период лактации, когда младенец не подвергается воздействию исследуемого лекарственного препарата, участницу следует проинформировать о продолжительности присутствия исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке, чтобы избежать непреднамеренного воздействия исследуемого лекарственного препарата на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Важно также учитывать следующие факторы, которые могут повлиять на решение о приоритетном выборе кормления ребенка грудным молоком по сравнению с участием женщины в исследованиях:

- время отбора проб и проведения анализов;
- продолжительность перерыва в грудном вскармливании;
- наличие альтернативных источников вскармливания помимо материнского молока;
- состояние здоровья младенца (например, недоношенность).

119. Кроме того, в зависимости от дизайна исследования, для исследований, допускающих грудное вскармливание во время воздействия исследуемого лекарственного препарата дополнительно

следует принять во внимание следующий фактор: наличие актуальной информации об исследуемом лекарственном препарате (особенно в отношении проникновения исследуемого лекарственного препарата через грудное молоко), а также об этапах его клинической и доклинической разработки, доступной для принятия решения о грудном вскармливании.

120. В случае, если младенец может подвергнуться воздействию исследуемого лекарственного препарата через грудное молоко, следует получить информированное согласие родителей в соответствии с законодательством государств-членов.

121. В информированное согласие следует включить планы последующего наблюдения за младенцем, в том числе частоту и тип проводимой оценки безопасности, и доступ к медицинской карте младенца (при необходимости).

122. В информированное согласие может быть целесообразно включить разрешение на предоставление информации из медицинской карты матери для получения соответствующих сведений о течении заболевания и беременности.

123. В некоторых случаях может потребоваться повторное получение информированного согласия участниц (например, при появлении новой информации, изменяющей оценку пользы и (или) рисков исследуемого лекарственного препарата для кормящей женщины или ребенка, находящегося на грудном вскармливании).

124. Независимый этический комитет и Экспертный совет организации имеющие опыт работы с данной популяцией пациентов, также могут давать рекомендации относительно целесообразности любой предлагаемой компенсации участницам исследования.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по проведению
клинических исследований с
участием беременных
и кормящих женщин

УКАЗАНИЯ

**по включению информации по применению лекарственного
препарата в период беременности при составлении инструкции по
медицинскому применению лекарственного препарата и общей
характеристики лекарственного препарата**

Источниками информации для ее включения в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) и общую характеристику лекарственного препарата являются доклинические и клинические данные, такие как показатели фармакокинетики, фармакодинамики, данные о дозе, полученные в ходе соответствующих исследований и (или) моделирования и имитаций, клинических исследований эффективности и безопасности, эпидемиологических исследований, регистров беременных и фармаконадзора в отношении беременных и кормящих женщин.

При наличии возможности следует указать следующую информацию:

рекомендуемая доза во время беременности и любые корректировки дозы во время беременности, грудного вскармливания и (или) послеродового периода;

влияние лекарственного препарата на беременность (например, угроза прерывания или риск осложнений беременности);

риски прогрессирования заболевания во время беременности (например, потенциальное ухудшение состояния при недостаточном или отсутствующем лечении);

способность лекарственного препарата проникать через плаценту;

влияние на плод (например, риск пороков развития, влияние на рост плода и возможность долгосрочных последствий для младенца и ребенка);

степень присутствия лекарственного препарата в грудном молоке и степень воздействия на младенца, находящегося на грудном вскармливании;

влияние лекарственного препарата на лактацию и на ребенка, находящегося на грудном вскармливании;

любые нежелательные реакции на лекарственный препарат или симптомы отмены у новорожденного;

любые рекомендуемые меры по сведению к минимуму риска, связанного с применением лекарственного препарата, для беременных и кормящих женщин, а также для плода или младенца;

рекомендации по контролю состояния беременных и кормящих женщин, а также плода или младенца;

любые выявленные различия по вышеуказанным пунктам в зависимости от демографических характеристик, состояния здоровья или в других субпопуляциях.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Руководству по проведению
клинических исследований с
участием беременных
и кормящих женщин

УКАЗАНИЯ
по выбору дополнительных клинических точек (исходов),
которые следует учитывать в клинических исследованиях
с участием беременных женщин

В дополнение к требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79, при планировании и проведении клинических исследований с участием беременных и кормящих женщин следует предусматривать сбор данных по следующим параметрам исходов с учетом заболевания или состояния, для лечения которого назначается исследуемый лекарственный препарат, фармакологических свойств исследуемого лекарственного препарата, продолжительности применения и терапевтического контекста.

Дополнительные клинические точки (исходы),
характеризующие состояние матери и плода

К стандартным исходам, характеризующим состояние матери и плода относятся следующие показатели:

исход беременности, включая сроки и обстоятельства прерывания беременности (особенно если это связано с пороками развития);

характеристики и гестационный возраст при рождении (например, кесарево сечение или преждевременные роды), а также показатели новорожденного при рождении (например, масса тела).

В дополнение к этим стандартным исходам при необходимости следует учитывать следующие показатели:

выявление пороков развития внутриутробно (например, с помощью ультразвукового исследования сердца плода);

обследования в период беременности и перед родами, включая осложнения беременности (например, хориоамнионит или внутриутробная задержка развития плода);

заболевания матери, влияющие на здоровье плода (например, гестационный диабет, обострения заболеваний или оппортунистические инфекции);

акушерский анамнез (например, выкидыши в сочетании с наличием в анамнезе преэклампсии или эклампсии, послеродового кровотечения, кесарева сечения или аллергии на определенные лекарственные препараты);

характеристика родов, включая осложнения родовой деятельности (например, преждевременное излитие околоплодных вод, способ родоразрешения, мертворождение или асфиксия);

патология плаценты или существенные аномалии плаценты;

критерии оценки, специфичные для многоплодной беременности, включая хорионичность, зиготность, потерю одного или нескольких плодов при многоплодной беременности более высокого порядка, а также такие состояния, как синдром фето-фетальной трансфузии;

другие важные факторы, например, использование фолиевой кислоты, факторы, связанные со здоровьем отца, доступность и качество

дородового ухода, а также использование вспомогательных репродуктивных технологий (включая донорские гаметы или эмбрионы).

Дополнительные клинические точки (исходы),
характеризующие состояние здоровья новорожденных

К показателям состояния здоровья новорожденного относятся следующие показатели:

пол новорожденного;

гестационный возраст при рождении;

масса тела новорожденного при рождении (например, малая масса тела для гестационного возраста);

пороки развития или другие функциональные или морфологические аномалии, проявляющиеся при рождении или сразу после него.

К дополнительным послеродовым исходам, характеризующим состояние здоровья новорожденных, которые следует учитывать при необходимости, относятся:

обследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем, включая проведение необходимой дополнительной оксигенотерапии или реанимационных мероприятий;

оценка развития и функционального состояния (например, по шкале Апгар или неврологическая оценка (мышечный тонус, спонтанная активность)).

Дополнительные клинические точки (исходы),
характеризующие состояние здоровья новорожденных
и при последующее состояние здоровья младенцев

К важным неонатальным исходам, которые следует учитывать в течение первых 28 дней после рождения, относятся:

оценка темпов набора массы тела и роста;

оценка развития (включая неврологические аспекты);

показатели кормления, включая грудное вскармливание и (или) использование молочной смеси, возникновение трудностей при кормлении и желудочно-кишечную непереносимость;

пороки развития, диагностированные в неонатальном периоде;

состояние основных систем органов (например, функция почек или печени);

послеродовые инфекции или другие проблемы со здоровьем, возникающие в неонатальном периоде, включая госпитализацию.

Показатели последующего наблюдения за младенцем будут различаться в зависимости от заболевания матери, типа исследуемого лекарственного препарата и степени его воздействия во время беременности. Следует учитывать, что некоторые задержки или нарушения неврологического и физического развития могут проявиться лишь в более позднем возрасте.
