

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

**РУКОВОДСТВО
по общим вопросам клинических исследований**

I. Общие положения

1. Целью настоящего Руководство является:

а) описание принципов и подходов к проведению отдельных клинических исследований и стратегии разработки новых лекарственных препаратов в целом;

б) содействие экспертизе и признанию результатов клинических исследований, проведенных в исследовательских центрах третьих стран, путем поддержки единого понимания общих принципов, общих подходов и определения соответствующих терминов;

в) обзор документов Евразийского экономического союза по клинической безопасности и эффективности, а также содействие доступу пользователей к рекомендациям, относящимся к клиническим исследованиям в рамках этих документов;

г) формирование объединенного перечня определений, используемых в разных документах Евразийского экономического союза по клинической безопасности и эффективности, относящихся к клиническим исследованиям.

2. В настоящем Руководстве используется понятие «препарат». Его следует рассматривать в качестве синонима понятию «лекарственный препарат», включая вакцины и прочие биологические препараты.

3. Принципы, установленные в настоящем Руководстве, также применимы к иному клиническому изучению (например, радиотерапии, психотерапии, хирургии, медицинским изделиям и альтернативным методам лечения).

II. Общие принципы

2.1. Защита субъектов клинических исследований

4. Принципы и подходы, затрагивающие безопасность субъектов клинических исследований, отражены в Правилах надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее соответственно – Правила надлежащей клинической практики, Комиссия), соответствуют этическими принципами Хельсинской декларации, принятой XVII сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1964 году и должны соблюдаться при проведении всех клинических исследований лекарственных препаратов у человека.

5. До начала проведения клинического исследования, необходимо представить результаты доклинических или ранее проведенных клинических исследований, подтверждающих безопасность планируемого клинического исследования у человека. Цель и сроки фармакологических и токсикологических исследований на животных, необходимых для начала клинического исследования заданной длительности, рассматриваются в руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемом Комиссией. Роль таких исследований в отношении биотехнологических препаратов описана в главе 5.3. Правил проведения исследований

биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 (далее – Правила проведения исследований биологических лекарственных средств).

6. В процессе разработки лекарственного препарата квалифицированные эксперты должны рассмотреть и оценить с позиций безопасности для субъектов исследований результаты вновь появляющихся токсикологических и клинических исследований. На основании полученных результатов, в целях обеспечения безопасности участников клинических исследований, необходимо своевременно и соответствующим образом изменять планируемые и, при необходимости, проводимые в настоящее время клинические исследования. Защита субъектов клинических исследований является общей обязанностью исследователя, спонсора и экспертного совета организации (независимого этического комитета).

7. Обязанности указанных сторон отражены в Правилах надлежащей клинической практики.

2.2. Научный подход к дизайну и анализу

8. Для достижения поставленных целей клинические исследования необходимо спланировать, провести и проанализировать в соответствии с научными принципами, и надлежащим образом составить отчет о них. Основой рациональной разработки лекарственных препаратов является постановка основополагающих вопросов и получение ответов на них путем проведения соответствующих исследований. Необходимо четко и однозначно указывать основную цель каждого исследования.

9. Клинические исследования классифицируют в соответствии с очередностью их проведения в течение клинической разработки или,

как указано в таблице, в соответствии с их целями (представленные примеры не являются исчерпывающими). основополагающим принципом последовательно проводимых исследований лекарственного препарата является влияние результатов предыдущих исследований на планирование последующих. Вновь возникающие данные нередко требуют изменения стратегии разработки (например, результаты подтверждающего терапевтического исследования могут потребовать проведения дополнительных исследований фармакологических свойств у человека).

10. При соблюдении требований руководства по оценке этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных, утверждаемого Комиссией и Правил надлежащей клинической практики, наличие клинических данных, полученных в исследовательских центрах третьих стран, позволяет отказаться от повторного получения таких данных в Евразийском экономическом союзе.

Таблица

Подходы к классификации клинических исследований по их целям

Вид исследования	Цель исследования	Примеры
Фармакологические свойства у человека	Оценка переносимости	Исследования переносимости различных доз
	Определение фармакокинетики и фармакодинамики	Исследование фармакокинетики и (или) фармакодинамики при однократном и многократном введении
Поисковые терапевтические	Изучение метаболизма лекарственного средства и лекарственных взаимодействий	Исследование лекарственных взаимодействий
	Оценка активности	Исследование лекарственных взаимодействий
	Поисковое применение по целевому показанию к применению	Самые ранние исследования относительно короткой продолжительности у четко заданной небольшой группы пациентов с
	Подбор дозы для последующих исследований	Исследования продолжительности у четко заданной небольшой группы пациентов с
	Получение исходных данных для	Исследования продолжительности у четко заданной небольшой группы пациентов с

Вид исследования	Цель исследования	Примеры
Подтверждающие терапевтические	подбора дизайна, конечных точек и методологии подтверждающих исследований	использованием суррогатных или фармакологических конечных точек либо клинических показателей Поисковые исследования «доза – эффект»
	Подтверждение (доказательство) эффективности Установление профиля безопасности Получение необходимых данных для оценки отношения польза-риск в целях обоснования регистрации Установление зависимости «доза – эффект»	Адекватные и строго контролируемые исследования в целях установления эффективности Рандомизированные параллельные исследования «доза – эффект» Исследования клинической безопасности Исследования заболеваемости (смертности) Большие «простые» исследования Сравнительные исследования
Терапевтическое применение	Получение дополнительных данных с целью уточнения соотношения польза-риск для популяции в целом, отдельных ее групп и (или) окружающей среды Выявление менее частых нежелательных реакций Оптимизация режима дозирования	Исследования сравнительной эффективности Исследования заболеваемости и смертности Исследования дополнительных конечных точек Большие «простые» исследования Фармакоэкономические исследования

III. Методология разработки

11. В настоящем разделе освещаются принципы и подходы к плану разработки и исследований отдельных его компонентов.

3.1. Вопросы планирования разработки

3.1.1. Доклинические исследования

12. При определении объема и сроков проведения доклинических исследований в целях последующего проведения клинических исследований важными аспектами являются:

а) длительность применения и планируемая курсовая доза у отдельных пациентов;

б) свойства лекарственного препарата (например, длительный период полувыведения, биотехнологические препараты);

в) заболевание или состояние, являющееся целью лечения;

г) применение лекарственного препарата у особых групп пациентов (например, женщин с детородным потенциалом);

д) путь введения.

13. Сведения о доклинических (токсикологических, фармакологических и фармакокинетических) исследованиях в целях обоснования проведения клинических исследований представлены в руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденном Комиссией и главе 5.3. Правил проведения исследований биологических лекарственных средств.

3.1.1.1. Исследования безопасности

14. Величину дозы для исследований, впервые проводимых у человека, необходимо определить путем подробного анализа предварительных доклинических фармакокинетических, фармакологических и токсикологических исследований (руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденное Комиссией). В ранних доклинических исследованиях для выбора начальной дозы у человека необходимо получить достаточный

объем данных и установить безопасную длительность ее применения, а также получить сведения о физиологических и токсикологических эффектах нового лекарственного препарата.

3.1.1.2. Фармакологические и фармакокинетические исследования

15. Отправная точка, направление разработки и клинического изучения определяются профилем доклинических фармакокинетических и фармакологических свойств, который включает в себя следующие сведения:

а) фармакологическая основа главных эффектов (механизм действия);

б) зависимость «доза – эффект» и «концентрация – эффект» и продолжительность действия;

в) изучение потенциальных клинических путей введения;

г) систематизированные данные об общей фармакологии, включая фармакологические эффекты, влияющие на основные системы органов и физиологические реакции;

д) исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения.

3.1.2. Качество исследуемых лекарственных препаратов

16. Препараты, применяемые в клинических исследованиях, требуют надлежащего установления их характеристик, включая (если применимо), сведения об их биодоступности. Состав препарата должен соответствовать этапу его клинической разработки. В идеале, количество препарата должно быть достаточным для испытания его в последовательных исследованиях, направленных на изучение диапазона доз. В процессе разработки изучению могут подвергаться различные

составы препарата.

17. Установленные в исследованиях биоэквивалентности или другими способами взаимосвязи между составами необходимы при интерпретации результатов клинических исследований, проведенных на протяжении всей программы разработки.

3.1.3. Фазы клинической разработки

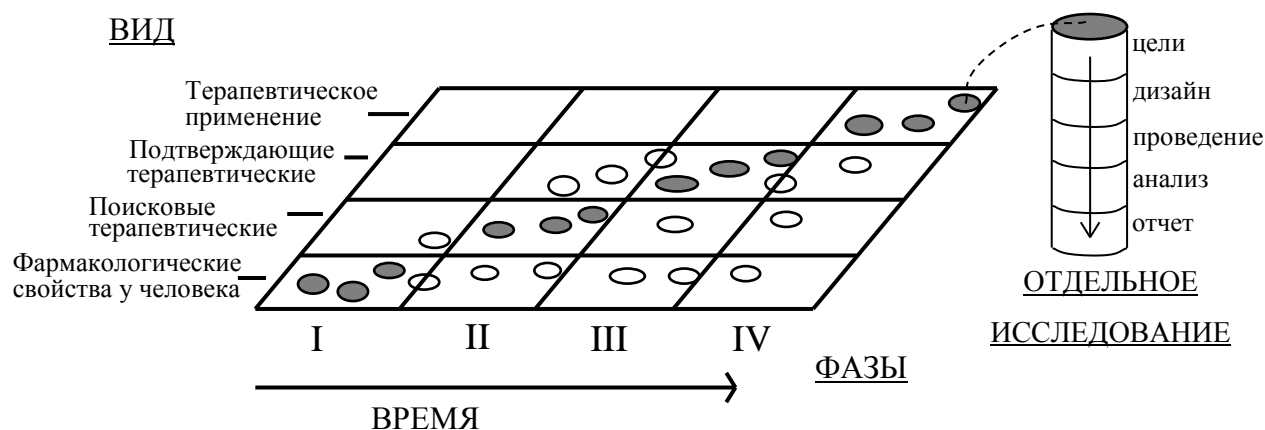
18. Клиническую разработку лекарственного препарата часто описывают как процесс, состоящий из четырех фаз (I – IV фазы). Фаза разработки не всегда является достаточным основанием для классификации клинических исследований, поскольку тот или иной вид исследования может проводиться в рамках нескольких фаз (рисунок). В связи с этим рекомендуется использовать описанную в разделе 2.2. настоящего Руководства классификацию, основанную на целях исследования. Понятие «фаза» следует понимать как характеристику процесса разработки, а не свод требований к ней. Кроме того, фазы не подразумевают строгую последовательность исследований, поскольку для некоторых лекарственных препаратов такой план разработки не подходит или является необязательным. Например, исследования фармакологических свойств лекарственного препарата у человека обычно проводятся во время I фазы, многие из них также осуществляются в рамках остальных трех фаз, и при этом могут обозначаться исследователем как исследования I фазы. Данная тесная взаимосвязь между классификациями процесса изучения лекарственного препарата по целям и по фазам представлена на рисунке.

19. Разработка лекарственного препарата должна быть логическим, поэтапным процессом, в котором результаты ранее проведенных

небольших исследований используются для обоснования и планирования более крупных, хорошо продуманных исследований. В целях эффективной разработки нового лекарственного препарата необходимо на ранних этапах установить его характеристики и, основываясь на установленном профиле, составить дальнейший план изучения.

Рисунок

Корреляция между фазами разработки и видами исследований



На матричном графе представлена взаимосвязь между фазами разработки и видами исследований по их цели, которые могут проводиться в рамках клинической разработки нового лекарственного препарата. Закрашенными кружками обозначены виды исследований, наиболее часто проводимые в определенную фазу разработки, не закрашенными кружками обозначены виды исследований, которые реже проводятся в указанную фазу разработки. Каждый кружок представляет собой отдельное исследование. Чтобы показать структуру отдельного исследования от одного из кружков отходит пунктирная линия, соединяющаяся со столбиком, отражающим последовательность этапов отдельного исследования. Распределение точек на графе свидетельствует о том, что вид исследования не полностью соответствует фазе разработки.

20. По результатам начальных исследований получают первые сведения о краткосрочной безопасности и переносимости, а также фармакодинамических и фармакокинетических свойствах, необходимых для подбора оптимального диапазона доз и режима дозирования в рамках поисковых терапевтических исследований. Затем проводятся

более крупные и длительные подтверждающие исследования в более разнообразной популяции пациентов. На всех этапах разработки, начиная с ранних исследований переносимости и краткосрочных фармакодинамических эффектов и заканчивая крупными исследованиями эффективности, необходимо исследовать зависимость «доза – эффект». Новые данные, полученные в ходе разработки, могут потребовать проведения дополнительных исследований, которые как правило являются частью более ранних фаз. Например, сведения о концентрации в крови, полученные по результатам поздних исследований, могут потребовать проведения исследования лекарственных взаимодействий, а нежелательные явления – проведения исследования подбора доз и (или) дополнительных доклинических исследований. Кроме того, в целях обоснования новых показаний к применению необходимо провести фармакокинетические или поисковые терапевтические исследования, которые рассматриваются в качестве исследований I – II фаз разработки.

3.1.3.1. I фаза (наиболее типичный вид исследования – фармакологические свойства у человека)

21. I фаза начинается с первого введения нового исследуемого препарата человеку.

22. Несмотря на то, что исследования фармакологических свойств у человека, как правило, являются исследованиями I фазы, их проведение может потребоваться на более поздних этапах разработки. Исследования данной фазы обычно преследуют не терапевтические цели, они могут проводиться у здоровых добровольцев или определенных групп пациентов, например, пациентов с легкой артериальной гипертензией. Потенциально высокотоксичные

лекарственные препараты, например, цитотоксичные, обычно исследуют только у пациентов. На этой фазе исследования могут быть открытыми, контролируруемыми по исходным параметрам или, для повышения надежности результатов, рандомизированными и проводимыми слепым методом.

23. Исследования I фазы обычно решают одну или несколько, из описанных ниже задач:

а) оценка первичной безопасности и переносимости. Целью первого и последующих введений нового исследуемого лекарственного препарата человеку, как правило, является определение переносимости определенного диапазона доз, предназначенного для дальнейших клинических исследований, а также определение характера ожидаемых нежелательных реакций. Эти исследования, как правило, предусматривают как однократное, так и многократное введение.

б) фармакокинетика. Изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения препарата продолжается на протяжении всего процесса разработки. Однако предварительное установление их характеристик является важной целью I фазы. Фармакокинетику оценивают в самостоятельных исследованиях или в рамках исследований эффективности, безопасности и переносимости. Фармакокинетические исследования имеют особое значение при изучении клиренса препарата, оценки возможной кумуляции исходного соединения или его метаболитов, а также возможных лекарственных взаимодействий. В целях получения определенных данных некоторые фармакокинетические исследования обычно проводят на более поздних фазах. Для многих препаратов для приема внутрь, особенно с модифицированным высвобождением, необходимо изучать влияние приема пищи на биодоступность. Необходимо предусмотреть

исследование фармакокинетических свойств у особых групп пациентов, например, пациентов с нарушением выведения (почечной или печеночной недостаточностью), пожилых лиц, детей, женщин и этнических подгрупп. В отношении большинства препаратов необходимы исследования лекарственных взаимодействий; такие исследования, как правило, проводят на более поздних фазах, однако результаты исследований метаболизма и возможных взаимодействиях на животных и *in vitro* могут способствовать проведению таких исследований раньше.

в) оценка фармакодинамики. В зависимости от препарата и исследуемых конечных точек фармакодинамические исследования и исследования зависимости между концентрацией препарата в крови и его эффектами (фармакокинетические исследования, фармакодинамические исследования) могут проводиться у здоровых добровольцев или пациентов с исследуемым заболеванием. При наличии соответствующих критериев данные фармакодинамических исследований, полученные у пациентов, могут являться ранней оценкой активности и потенциальной эффективности и способствовать подбору дозы и режима дозирования в более поздних исследованиях.

г) раннее определение активности препарата. Предварительное изучение активности и потенциальной терапевтической пользы в рамках I фазы может являться вторичной целью. Такие исследования, как правило, проводятся на более поздних фазах, но они могут быть уместны, если активность препарата при коротком его применении у пациентов с легкостью поддается измерению.

3.1.3.2. II фаза (наиболее типичный вид исследования – поисковое терапевтическое)

24. Инициация проведения исследований, основной целью

которых является выявление терапевтической эффективности у пациентов, как правило, считается началом II фазы.

25. Дизайн начальных поисковых терапевтических исследований может быть различным, включая параллельный контроль и сравнение с исходными значениями. В дальнейшем, в целях оценки эффективности лекарственного препарата и его безопасности при определенном терапевтическом показании проводят рандомизированные параллельные контролируемые исследования. Исследования II фазы обычно проводят у пациентов, набранных по жестким критериям, способствующим формированию относительно однородной популяции, подлежащей тщательному наблюдению.

26. Важной целью II фазы является определение дозы и режима дозирования для исследований III фазы. В целях ранней оценки данных о зависимости «доза – эффект» в начальных исследованиях этой фазы часто используются дизайны, предусматривающие эскалацию дозы; в последующих исследованиях, используя параллельный дизайн «доза – эффект», подтверждают зависимость «доза – эффект» по изучаемому показанию к применению (такие исследования допускается отложить до III фазы). Подтверждающие исследования «доза – эффект» можно проводить как в рамках II фазы, так и отложить их до III фазы. Дозы, используемые во II фазе, как правило, ниже высших доз, изученных в рамках I фазы.

27. Дополнительной целью клинических исследований II фазы может служить определение потенциальных конечных точек, терапевтического режима (включая сопутствующие лекарственные препараты) и целевой популяции (например, легкое или тяжелое течение заболевания) для последующих исследований II – III фаз. Ее можно достичь с помощью поискового анализа, исследования

подмножества данных и включения множества конечных точек в исследования.

3.1.3.3. III фаза (наиболее типичный вид исследования – подтверждающее терапевтическое)

28. Инициация проведения исследований, основной целью которых является подтверждение терапевтической пользы, как правило, знаменует начало III фазы.

29. Дизайн исследований III фазы направлен на подтверждение предварительных данных, полученных в рамках II фазы, свидетельствующих о том, что лекарственный препарат эффективен и безопасен для применения у целевой популяции по исследуемому показанию. Целью этих исследований является получение достаточных данных для регистрации. В исследованиях III фазы дополнительно исследуют зависимость «доза – эффект», возможность применения лекарственного препарата у различных групп пациентов, на различных стадиях заболевания или в комбинации с другими лекарственными препаратами.

30. Лекарственные препараты, предназначенные для длительного применения, изучают в рамках долгосрочных исследований, которые, как правило, являются исследованиями III фазы, однако такие исследования допускается начинать во II фазе. В приложении к настоящему Руководству и в руководстве по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые пациенты), утверждаемому Комиссией, представлены общие требования к клинической безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для длительного применения и пожилым лицам. Исследования III фазы завершают собой сбор сведений, необходимых для составления надлежащих рекомендаций по применению лекарственного препарата

(официальной информации о препарате).

3.1.3.4. IV фаза (различные исследования – терапевтическое применение)

31. После регистрации лекарственного препарата начинается IV фаза разработки. Она не преследует вышеназванных целей: подтверждения эффективности и безопасности, а также подбора доз.

32. Исследованиями IV фазы являются любые исследования (помимо стандартного мониторинга), проводимые после регистрации и затрагивающие одобренные показания к применению. Эти исследования не являются необходимыми для регистрации, но требуются в целях оптимизации применения. Вид исследований может быть любым, но исследования должны иметь обоснованные научные цели. Обычно такие исследования предусматривают изучение дополнительных лекарственных взаимодействий, исследования зависимости «доза – эффект» и исследования безопасности, направленные на подтверждение применения по одобренному показанию, например, исследования по изучению заболеваемости и смертности, эпидемиологические исследования.

3.1.3.5. Разработка в рамках досье, не связанного с первичным одобренным применением

33. После первоначальной регистрации лекарственного препарата допускается продолжить разработку лекарственного препарата путем проведения исследований новых или модифицированных показаний к применению, новых режимов дозирования, новых путей введения или у новых групп пациентов. При изучении новых доз, лекарственных форм или комбинаций действующих веществ могут потребоваться дополнительные исследования фармакологических свойств

лекарственного препарата у человека, требующие составления нового плана разработки.

34. При наличии данных из первоначального плана разработки или результатов терапевтического применения необходимость в проведении некоторых исследований может отсутствовать.

3.1.4. Особые указания

35. Ряд особых обстоятельств и групп пациентов требуют отдельного внимания, если они являются частью плана разработки.

3.1.4.1. Исследования метаболитов препарата

36. Необходимо выявить основные активные метаболиты и провести их подробное фармакокинетическое изучение. Сроки проведения исследований метаболитов в рамках плана разработки зависят от характеристик отдельного препарата.

3.1.4.2. Лекарственные взаимодействия

37. Если на основании профиля метаболитов, результатов доклинических исследований или сведений о схожих препаратах предполагается наличие лекарственных взаимодействий, в рамках клинической разработки настоятельно рекомендуется провести исследования лекарственных взаимодействий.

38. Исследования лекарственных взаимодействий лекарственных препаратов, часто назначаемых совместно, необходимо провести в рамках доклинического и, при необходимости, клинического этапов. Это имеет особое значение в отношении лекарственных препаратов, влияющих на абсорбцию и метаболизм других препаратов (руководство по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые

пациенты), утверждаемое Комиссией), а также препаратов, на метаболизм и экскрецию которых влияют другие препараты.

3.1.4.3. Особые популяции

39. В силу особых обстоятельств, требующих учета в ходе разработки препарата, или вследствие ожидаемой необходимости модификации дозы или режима дозирования по сравнению с общей популяцией, при определении отношения пользы к риску у некоторых групп пациентов может понадобиться проведение дополнительных исследований. Фармакокинетические исследования у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью являются важным этапом в оценке влияния нарушенного метаболизма или экскреции препарата. В других документах Евразийского экономического союза рассматриваются вопросы проведения клинических исследований у пожилых (руководство по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые пациенты), утверждаемое Комиссией) и пациентов различных этнических групп (руководство по оценке этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных, утверждаемое Комиссией).

40. Необходимость проведения доклинических исследований безопасности, в целях обоснования проведения клинических исследований у особых групп пациентов, описана в руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемом Комиссией.

41. Необходимо уделить особое внимание этическим аспектам, затрагивающим информированное согласие со стороны уязвимых групп пациентов, и процедурам, их обеспечивающим (в соответствии с

Правилами надлежащей клинической практики):

а) исследования у беременных. Если препарат не предназначен для применения во время беременности, беременных из клинических исследований необходимо исключить. Если в течение периода применения препарата наступает беременность, лечение необходимо отменить (при безопасности такой отмены). Необходимо установить последующее наблюдение за течением беременности, плодом и ребенком. Если препарат предназначен для применения во время беременности, необходимость наблюдения за течением беременности, плодом и ребенком сохраняется;

б) исследования у кормящих грудью. По возможности, необходимо изучить проникновение препарата или его метаболитов в грудное молоко. Если кормящие грудью участвуют в клинических исследованиях, необходимо установить наблюдение за детьми на предмет влияния препарата на них;

в) исследования у детей. Объем необходимых исследований зависит от текущих знаний о препарате и возможности экстраполяции данных, полученных от взрослых и детей других возрастных групп. Некоторые препараты допустимо изучать у детей, начиная с ранних стадий разработки (руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемое Комиссией).

42. Если препарат планируется применять у детей, необходимо провести его оценку в соответствующих возрастных группах. Если в клинической разработке предусмотрены исследования у детей, то его изучение, как правило, целесообразно начать у детей старшего возраста, распространив его далее на младшие возрастные группы, включая младенцев.

3.2. Принципы проведения клинического исследования

43. При планировании целей, дизайна, проведения, анализа клинического отчета и при подготовке отчета о нем необходимо руководствоваться принципами, описанными ниже. До начала клинического исследования каждую его часть необходимо описать в протоколе, как это указано в Правилах надлежащей клинической практики.

3.2.1. Цели

44. Необходимо четко описать цель исследования; к целям исследования могут относиться поисковое или подтверждающее установление характеристик безопасности и (или) эффективности и (или) оценка фармакокинетических параметров и фармакологических, физиологических или биохимических свойств.

3.2.2. Дизайн

45. В целях получения требуемых сведений необходимо выбрать соответствующий дизайн исследования, например, параллельный, перекрестный, факторный, эскалации дозы или зависимости «доза – эффект» (руководство по подбору дозы лекарственных препаратов, руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, руководство по принципам выбора контрольной группы в клинических исследованиях, утверждаемые Комиссией и Правила надлежащей клинической практики).

46. Для достижения поставленной цели необходимо использовать соответствующие методы сравнения и включить в исследование достаточное число субъектов. Необходимо ясно изложить первичные и вторичные конечные точки, а также план их анализа (руководство по

принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, утверждаемое Комиссией). Необходимо описать методы наблюдения за нежелательными явлениями, основанные на изменении клинической симптоматики и лабораторных данных (приложение № 1 к Правилам надлежащей клинической практики). В протоколе необходимо описать процедуры последующего наблюдения за пациентами, досрочно прекратившими лечение.

3.2.2.1. Выбор субъектов исследования

47. При выборе исследуемой популяции (например, здоровых добровольцев, пациентов со злокачественными новообразованиями и прочих особых групп для ранней фазы разработки) необходимо учитывать этап разработки и исследуемое показание к применению, а также результаты доклинических и ранее проведенных клинических исследований. В целях снижения гетерогенности групп пациентов или здоровых добровольцев в ранних исследованиях допускается установление строгих критериев отбора, однако по мере продолжения разработки в целях надлежащего отражения целевой популяции необходимо расширить исследуемую популяцию.

48. В зависимости от этапа разработки и степени опасений относительно безопасности может возникнуть необходимость в проведении исследования в условиях тщательного наблюдения за субъектами, т. е. в стационаре.

49. Недопустимость участия субъектов более чем в одном клиническом исследовании одновременно является общим принципом, но могут быть обоснованные исключения. Повторное включение субъектов в клинические исследования без перерыва в лечении, достаточного для обеспечения надлежащей безопасности и исключения

эффектов переноса, недопустимо.

50. Для участия в клинических исследованиях, женщинам с детородным потенциалом, как правило, необходимо использовать высоконадежные методы концентрации (руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемое Комиссией).

51. В отношении субъектов мужского пола, участвующих в исследовании, необходимо рассмотреть потенциальную угрозу экспозиции препарата их сексуальным партнерам и будущему потомству. При наличии показаний (например, исследования препаратов, потенциально мутагенных или токсичных для репродуктивной системы) необходимо предусмотреть использование методов надежной контрацепции.

3.2.2.2. Выбор контрольной группы

52. В исследования необходимо включать надлежащие контрольные группы. Сравнения осуществляют: с плацебо, отсутствием лечения, активным контролем или другими дозами исследуемого препарата. Выбор метода сравнения также зависит от цели исследования (руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, руководство по принципам выбора контрольной группы в клинических исследованиях, утверждаемые Комиссией). В некоторых случаях исторический (внешний) контроль может быть обоснован, однако во избежание ложных выводов следует соблюдать особую осторожность при его использовании.

3.2.2.3. Число субъектов

53. Размер исследования зависит от исследуемого заболевания, цели исследования и его конечных точек. Статистическая оценка размера выборки должна определяться ожидаемой величиной терапевтического эффекта, вариабельностью данных, оговоренной (малой) вероятностью ошибки (руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, утверждаемое Комиссией), а также требуемой информацией или подгруппами пациентов, или вторичными конечными точками.

54. При некоторых обстоятельствах для оценки безопасности лекарственного препарата может потребоваться больший объем данных. В приложении к настоящему Руководству и руководстве по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые пациенты), утверждаемом Комиссией, предлагаются минимальные требования, предъявляемые к оценке безопасности для получения регистрационных данных по новому показанию к применению. Эти цифры не следует рассматривать как абсолютные, в некоторых случаях данных может быть недостаточно (например, если ожидается длительное применение у здоровых лиц).

3.2.2.4. Переменные ответа

55. Необходимо заранее обозначить переменные ответа, указав методы наблюдения за ними и их обсчета. Если применимо, необходимо использовать объективные методы наблюдения (руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, утверждаемое Комиссией).

56. Конечные точки исследования – есть переменные ответа, выбранные для оценки влияния препарата, характеризующие его фармакокинетические параметры, фармакодинамические свойства,

эффективность и безопасность. Первичная конечная точка отражает клинически значимые эффекты, ее обычно выбирают, руководствуясь основной целью исследования. Вторичные конечные точки измеряют другие эффекты препарата, которые могут не иметь отношения к первичной конечной точке. Конечные точки и план их анализа необходимо описать в протоколе клинического исследования.

57. Суррогатная конечная точка – это конечная точка, которая ассоциирована с клинически значимым исходом, но сама по себе не является мерой клинической пользы. При достаточном обосновании суррогатные конечные точки допускается использовать в качестве первичных конечных точек (если высоко вероятно или хорошо известно, что такая конечная точка является показателем клинического исхода).

58. Как субъективные, так и объективные методы измерения конечных точек должны быть валидированы и удовлетворять соответствующим стандартам по правильности, прецизионности, воспроизводимости, надежности и реактивности (чувствительности к изменениям во времени).

3.2.2.5. Методы минимизации и выявления систематических ошибок (субъективности)

59. В протоколе необходимо описать методы распределения субъектов по группам лечения и ослепления (руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях и руководство по принципам выбора контрольной группы в клинических исследованиях, утверждаемые Комиссией):

а) рандомизация. При проведении контролируемых исследований рандомизированное распределение является предпочтительным способом обеспечения сопоставимости исследуемых групп и

минимизации возникновения систематической ошибки отбора;

б) слепой метод. Слепой метод является важным методом минимизации риска возникновения необъективных выводов. Если вследствие применения плацебо или других методов маскировки субъектам исследования не известно распределение препаратов, такое исследование считается простым слепым. Если исследователю и персоналу спонсора, участвующим в исследовании или осуществляющим оценку субъектов либо анализ данных, также неизвестно распределение препаратов, такое исследование считается двойным слепым;

в) приверженность.

60. В протоколе исследования и инструкциях необходимо описать используемые методы оценки применения препарата пациентами.

3.2.3. Проведение

61. Исследование необходимо проводить в соответствии с принципами, изложенными в настоящем Руководстве и в соответствии с другими значимыми положениями, изложенными в Правилах надлежащей клинической практики. Соблюдение протокола исследования обязательно. При внесении изменений в протокол в поправке к протоколу необходимо представить четкое обоснование вносимых изменений (Правила надлежащей клинической практики). Необходимо своевременно сообщать и документировать нежелательные явления, возникающие в ходе исследования. Рекомендации по представлению соответствующим органам срочных отчетов о безопасности и их содержанию, а также политике конфиденциальности содержатся в Правилах надлежащей клинической практики.

3.2.4. Анализ

62. В протоколе исследования необходимо предусмотреть план анализа, соответствующий целям и дизайну исследования, учитывающий способ распределения субъектов, методы измерения переменных ответа, тестируемую гипотезу и аналитические подходы к общепризнанным проблемам, включая раннее выбывание из исследования и нарушения протокола. В протоколе исследования также необходимо представить описание используемых статистических методов, включая сроки всех планируемых промежуточных анализов (Правила надлежащей клинической практики, руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, утверждаемое Комиссией).

63. Анализ результатов клинического исследования необходимо осуществлять в соответствии с заранее оговоренным в протоколе планом, все отклонения от этого плана необходимо описать в отчете об исследовании. В соответствующих руководствах Евразийского экономического союза представлены подробные рекомендации по составлению протокола исследования (Правила надлежащей клинической практики), плана анализа и статистического анализа результатов (руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, утверждаемое Комиссией) и подготовке отчета об исследовании (приложение № 1 к Правилам надлежащей клинической практики) соответственно.

64. Как правило, ожидается, что исследования проводятся до их запланированного завершения, однако некоторые из них могут завершиться досрочно. В этих случаях в протоколе необходимо четко отразить такую возможность с надлежащим статистическим описанием общего уровня статистической значимости и необходимостью

коррекции оценки величины терапевтических эффектов (руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, утверждаемое Комиссией).

65. Во всех клинических исследованиях необходимо осуществлять сбор данных по безопасности, надлежащим образом составляя таблицы и классифицируя нежелательные явления с учетом их отнесения к серьезным и наличия причинно-следственной связи (Правила надлежащей клинической практики).

3.2.5. Отчетность

66. Необходимо надлежащим образом составлять отчеты о клинических исследованиях, с учетом рекомендаций, изложенных в Правилах надлежащей клинической практики.

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Руководству по общим вопросам
клинических исследований

РЕКОМЕНДАЦИИ

**по величине экспозиции в популяции, необходимой для оценки
клинической безопасности препаратов, предназначенных для
длительного лечения не угрожающих жизни состояний**

Цель настоящих Рекомендаций – представить согласованную систему принципов оценки безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для долгосрочной терапии (постоянного или периодического применения в течение более чем 6 месяцев) не угрожающих жизни заболеваний. При оценке безопасности в ходе клинической разработки необходимо охарактеризовать и количественно описать профиль безопасности лекарственного препарата за достаточный промежуток времени, соответствующий предполагаемой продолжительности его применения. Таким образом, длительность экспозиции лекарственного препарата и ее взаимосвязь, как со сроком возникновения нежелательных явлений, так и с их выраженностью являются важными факторами установления размера базы данных, требуемой для оценки безопасности.

В рамках настоящих Рекомендаций целесообразно различать клинические данные о нежелательных явлениях, полученные из исследований с небольшой продолжительностью экспозиции, от данных длительных исследований, которые нередко проводятся без параллельного контроля. Следует подробно описать частоту явлений, возникающих в краткосрочном интервале (накопительная 3-месячная

частота возникновения около 1%). В зависимости от тяжести и важности для оценки соотношения польза-риск для лекарственного препарата может потребоваться описание явлений, изменение частоты возникновения которых, происходит в течение длительного промежутка времени. При оценке безопасности в ходе клинической разработки лекарственного препарата не ожидается описание редких явлений, например, с частотой возникновения менее 1 на 1000 пациентов.

Дизайн клинических исследований может оказать значимое влияние на возможность выявления причинно-следственной связи между нежелательными явлениями и лекарственным препаратом. Плацебоконтролируемые исследования позволяют напрямую сравнить частоту нежелательных явлений в группе исследуемого лекарственного препарата с исходной частотой явлений в изучаемой популяции пациентов. Несмотря на то, что исследования с активным контролем позволяют сравнить частоту явлений между группами исследуемого и контрольного лекарственного препарата, напрямую оценить исходную частоту явлений в изучаемой популяции невозможно. Еще более сложно оценить причинно-следственную связь между выявленными нежелательными явлениями и исследуемым лекарственным препаратом в исследовании без параллельного контроля.

Достигнуто общее соглашение по следующим требованиям:

1. Необходим гармонизированный регуляторный стандарт, позволяющий оценить требуемую степень и продолжительность терапии для составления базы данных по безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для долгосрочного лечения не угрожающих жизни состояний. Несмотря на то, что настоящий стандарт распространяется на многие показания к применению и фармакологические классы, имеются определенные исключения.

2. Регуляторные стандарты оценки безопасности лекарственных препаратов должны основываться на имеющемся опыте возникновения и обнаружения нежелательных лекарственных явлений (далее – НЛЯ), статистических факторах вероятности обнаружения определенной частоты НЛЯ и практических аспектах.

3. Сведения о возникновении НЛЯ в зависимости от продолжительности лечения различными классами лекарственных препаратов являются неполными, целесообразны дальнейшие исследования с целью получения таких сведений.

4. Согласно имеющимся данным большинство НЛЯ возникают впервые и наиболее часто в течение первых месяцев терапии лекарственным препаратом. Для описания временного профиля НЛЯ необходимо в течение 6 месяцев пролечить достаточное число пациентов в дозах, соответствующих предполагаемому клиническому применению. Для достижения такой цели когорта подвергшихся экспозиции субъектов должна быть достаточной для обнаружения повышения или снижения частоты более частых явлений во времени, а также выявления отсроченных явлений значимой частоты (например, в диапазоне 0,5 – 5%). Достаточно, как правило, 300 – 600 пациентов.

5. Следует принимать во внимание, что, несмотря на невысокую частоту, отдельные НЛЯ со временем могут возникать более часто или в более тяжелой форме, некоторые НЛЯ могут проявляться лишь по истечении 6 месяцев лечения. Вследствие чего следует предусмотреть лечение части пациентов в рамках исследования на протяжении 12 месяцев. При отсутствии сведений о зависимости НЛЯ от продолжительности терапии, выбор определенного числа пациентов, которые будут наблюдаться в течение одного года, в большей степени

определяется вероятностью обнаружения определенной частоты НЛЯ и практическими аспектами.

Минимально допустимым объемом базы данных по безопасности являются данные о 100 пациентах, подвергшихся экспозиции в течение одного года. В целях получения подобной информации для доз, предназначенных для клинического применения, данные следует собирать из надлежащим образом спланированных проспективных исследований. Если в течение одного года серьезные НЛЯ не выявляются, этого числа пациентов достаточно для обоснования, что годовая кумулятивная частота их возникновения не превышает 3 %.

6. Общее число пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом, включая краткосрочное применение, должно быть не менее 1500. Допустимо 500 – 1500 пациентов, при соответствующих требованиях к пострегистрационному наблюдению, фактическое число определяется имеющимися сведениями о лекарственном препарате и фармакологическом классе.

7. В ряде случаев гармонизированные общие стандарты оценки клинической безопасности не применимы. Причины и примеры таких исключений перечислены ниже. Возможны и другие примеры. Следует понимать, что клиническая база данных по изучению эффективности в некоторых случаях может быть обширнее или потребовать более длительного наблюдения за пациентами, чем описано в настоящей Рекомендации.

Исключения:

а) обстоятельства, при которых возможно позднее возникновение НЛЯ или НЛЯ, частота или тяжесть которых увеличивается во времени, требуют более обширной и (или) продолжительной по времени

экспозиции базы данных. Настороженность должны вызывать следующие сведения:

результаты доклинических исследований;

клинические сведения о прочих средствах со сходной химической структурой или средствах того же фармакологического класса;

фармакокинетические или фармакодинамические свойства лекарственного препарата, которые, способны обусловить возникновение НЛЯ с поздним проявлением или нарастающей по времени частотой;

б) ситуации, при которых необходимо рассчитать частоту возникновения ожидаемых нечастых НЛЯ, требуют более обширной базы данных. Например, в случае возникновения определенных серьезных НЛЯ при применении аналогичных лекарственных препаратов или при возникновении серьезного явления, вызывающего серьезную обеспокоенность, в ранних клинических исследованиях;

в) для принятия решения о риске и пользе может потребоваться более обширная база данных по безопасности, если выполняется одно из следующих условий:

польза от лекарственного препарата небольшая (например, симптоматическое улучшение незначительных (несущественных) медицинских состояний);

польза от лекарственного препарата проявляется лишь у части пролеченных пациентов (например, определенные виды профилактической терапии, назначаемой здоровым лицам);

польза от лекарственного препарата неопределенной величины (например, эффективность установлена по суррогатным конечным точкам);

г) при наличии предположений о том, что лекарственный препарат может увеличивать исходно высокую заболеваемость или смертность, в клинические исследования следует включить достаточное число пациентов, чтобы получить необходимую статистическую мощность для выявления заранее установленного увеличения морбидности и смертности над исходными показателями;

д) в некоторых случаях допускается меньшее число пациентов, например, если целевая популяция небольшая.
