

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

РУКОВОДСТВО
по общим вопросам клинических исследований

1. Общие положения

1. Руководство по общим вопросам клинических исследований (далее – Руководство) направлено на:

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 странах, путем поддержки единого понимания общих принципов, общих подходов и определения соответствующих терминов;

в) представление обзора 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) представление отдельного глоссария терминов, используемых в документах Евразийского экономического союза по клинической безопасности и эффективности, относящихся к клиническим исследованиям, и указание на документы, которые содержат данные термины.

2. В настоящем Руководстве используется понятие «препарат». Его следует рассматривать в качестве синонима понятию

26 «лекарственный препарат», включая вакцины и прочие биологические
27 препараты.

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

32 2. Общие принципы

33 2.1 Защита субъектов клинических исследований

34 4. Принципы и подходы, затрагивающие безопасность субъектов
35 клинических исследований, отражены в Правилах надлежащей
36 клинической практики Евразийского экономического союза,
37 утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии
38 от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее соответственно – Правила надлежащей
39 клинической практики, Комиссия). Эти принципы построены на основе
40 Хельсинкской декларации, принятой на XVII сессии Всемирной
41 организации здравоохранения в 1964 году, и должны соблюдаться при
42 проведении всех клинических исследований лекарственных препаратов
43 у человека.

44 5. До начала проведения клинического исследования, необходимо
45 представить результаты доклинических или ранее проведенных
46 клинических исследований, подтверждающих безопасность
47 планируемого клинического исследования у человека. Цель и сроки
48 фармакологических и токсикологических исследований на животных,
49 необходимых для начала клинического исследования заданной
50 длительности, рассматриваются в руководстве по доклиническим
51 исследованиям безопасности в целях проведения клинических
52 исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемом

53 Комиссией. Роль таких исследований в отношении биотехнологических
54 препаратов описана в главе 5.3 Правил проведения исследований
55 биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом
56 союзе, утвержденных решением Совета Евразийской экономической
57 комиссии от 3 ноября 2106 г. № 89 (далее – Правила проведения
58 исследований).

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

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

72 2.2 Научный подход к дизайну и анализу

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

80 9. Клинические исследования классифицируют в соответствии с
 81 очередностью их проведения в течение клинической разработки или,
 82 как указано в таблице, в соответствии с их целями (представленные
 83 примеры не являются исчерпывающими). Основопологающим
 84 принципом последовательно проводимых исследований лекарственного
 85 препарата является влияние результатов предыдущих исследований на
 86 планирование последующих. Вновь возникающие данные зачастую
 87 требуют изменения стратегии разработки (например, результаты
 88 подтверждающего терапевтического исследования могут потребовать
 89 проведения дополнительных исследований фармакологических свойств
 90 у человека).

91 10. При соблюдении требований руководства по оценке
 92 этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных,
 93 утверждаемого Комиссией и Правил надлежащей клинической
 94 практики наличие клинических данных, полученных в
 95 исследовательских центрах третьих странах, должно освобождать от
 96 необходимости получать такие данные в Евразийском экономическом
 97 союзе.

98 Таблица

99 Подходы к классификации клинических исследований по их целям

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

Вид исследования	Цель исследования	Примеры
Подтверждающие терапевтические	подбора дизайна, конечных точек и методологии подтверждающих исследований	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

100

101

3. Методология разработки

102

103

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

104

3.1 Вопросы планирования разработки

105

3.1.1 Доклинические исследования

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

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

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

113 в) заболевание или состояние, являющееся целью лечения;

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

116 д) путь введения.

117 13. Сведения о доклинических (токсикологических,
118 фармакологических и фармакокинетических) исследованиях в целях
119 обоснования проведения клинических исследований представлены в
120 руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях
121 проведения клинических исследований и регистрации лекарственных
122 препаратов, утвержденном Комиссией и главе 5.3 Правил проведения
123 исследований.

124 3.1.1.1 Исследования безопасности

125 14. Величину дозы для исследований, впервые проводимых у
126 человека, необходимо определить путем подробного анализа
127 предварительных доклинических фармакокинетических,
128 фармакологических и токсикологических исследований (руководство по
129 доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения
130 клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов,
131 утвержденное Комиссией). В ранних доклинических исследованиях
132 необходимо для выбора начальной дозы у человека получить
133 достаточный объем данных и установить безопасную длительность ее

134 применения, а также получить сведения о физиологических и
135 токсикологических эффектах нового лекарственного препарата.

136 3.1.1.2 Фармакологические и фармакокинетические исследования

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

141 а) фармакологическая основа главных эффектов (механизм
142 действия);

143 б) зависимость доза-эффект и концентрация – эффект и
144 продолжительность действия;

145 в) изучение потенциальных клинических путей введения;

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

149 д) исследования абсорбции, распределения, метаболизма и
150 выведения.

151 3.1.2 Качество исследуемых лекарственных препаратов

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

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

164 3.1.3 Фазы клинической разработки

165 18. Клиническую разработку лекарственного препарата часто
166 описывают как процесс, состоящий из 4 фаз (I – IV фазы). Необходимо
167 понимать, что фаза разработки является недостаточным основанием
168 классификации клинических исследований, поскольку тот или иной вид
169 исследования может проводиться в рамках нескольких фаз (рисунок). В
170 связи с этим рекомендуется использовать описанную в разделе 2.2
171 классификацию, основанную на целях исследования. Понятие «фаза»
172 следует понимать как характеристику, а не свод требований.
173 Необходимо также осознавать, что фазы не подразумевают строгую
174 последовательность исследований, поскольку для некоторых
175 лекарственных препаратов такой план разработки не подходит или
176 является необязательным. Например, несмотря на то, что исследования
177 фармакологических свойств у человека обычно проводятся в I фазу,
178 многие из них также осуществляются в рамках 3 остальных фаз, но, тем
179 не менее, в некоторых случаях их обозначают как исследования I фазы.
180 Такая близкая, но все же различающаяся, корреляция между 2
181 классификациями представлена на рисунке 1.

182 19. Разработка лекарственного препарата должна быть
183 логическим, поэтапным процессом, в котором результаты ранее
184 проведенных небольших исследований используются для обоснования и
185 планирования более крупных, хорошо продуманных исследований. В
186 целях эффективной разработки нового лекарственного препарата
187 необходимо на ранних этапах установить его характеристики и,

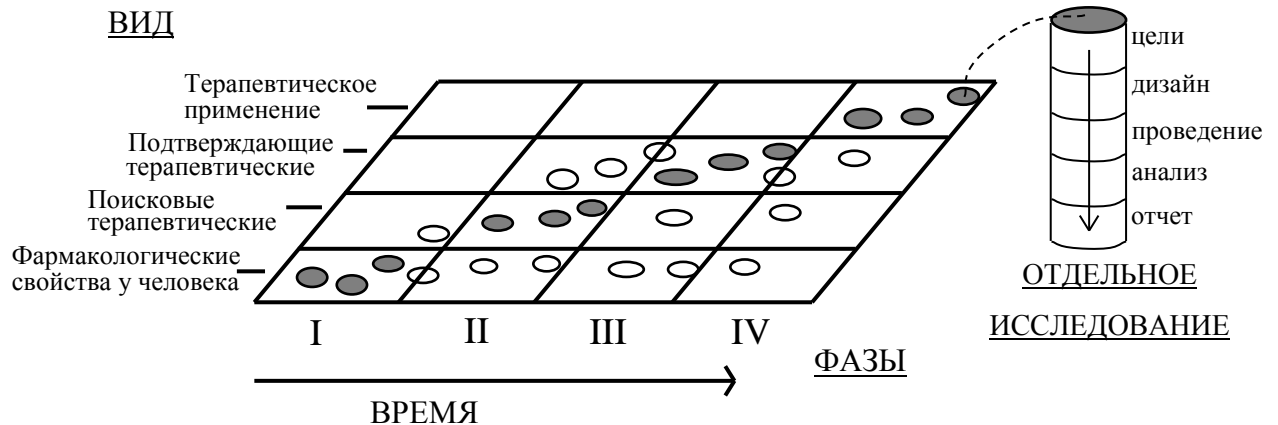
188 основываясь на установленном профиле, составить дальнейший план
189 изучения.

190

191

Рисунок

192 Корреляция между фазами разработки и видами исследований



193

194

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

205

206 20. По результатам начальных исследований получают первые
207 сведения о краткосрочной безопасности и переносимости, а также
208 фармакодинамических и фармакокинетических свойствах, необходимых
209 для подбора оптимального диапазона доз и режима дозирования в
210 рамках поисковых терапевтических исследований. Затем проводятся
211 более крупные и более длительные подтверждающие исследования,
212 включающие более разнообразную популяцию пациентов. На всех
213 этапах разработки, начиная с ранних исследований переносимости и
214 краткосрочных фармакодинамических эффектов и заканчивая

215 крупными исследованиями эффективности, необходимо исследовать
216 зависимость доза-эффект. Новые данные, возникающие в ходе
217 разработки, могут потребовать проведения дополнительных
218 исследований, которые обычно являются частью более ранних
219 фаз. Например, сведения о концентрации в крови, полученные по
220 результатам поздних исследований, могут потребовать проведения
221 исследования лекарственных взаимодействий, а нежелательные
222 явления – проведения исследования подбора доз и (или)
223 дополнительных доклинических исследований. Кроме того, в целях
224 обоснования новых показаний к применению необходимо провести
225 фармакокинетические или поисковые терапевтические исследования,
226 которые рассматриваются в качестве исследований I–II фаз разработки.

227 3.1.3.1 Фаза I (наиболее типичный вид исследования –
228 фармакологические свойства у человека)

229 21. Фаза I начинается с первого введения нового исследуемого
230 препарата человеку.

231 22. Несмотря на то, что исследования фармакологических свойств
232 у человека, как правило, являются исследованиями I фазы, их
233 проведение может потребоваться на более поздних этапах разработки.
234 Исследования данной фазы обычно преследуют нетерапевтические
235 цели, они могут проводиться у здоровых добровольцев или
236 определенных групп пациентов, например, пациентов с легкой
237 артериальной гипертензией. Потенциально высокотоксичные
238 лекарственные препараты, например, цитотоксичные, обычно
239 исследуют у пациентов. На этой фазе исследования могут быть
240 открытыми, контролируемыми по исходным параметрам или, для
241 повышения надежности результатов, рандомизированными и
242 проводимыми слепым методом.

243 23. Исследования I фазы обычно решают одну или несколько
244 описанных ниже задач:

245 а) оценка первичной безопасности и переносимости.

246 Целью первого и последующих введений нового исследуемого
247 лекарственного препарата человеку, как правило, является определение
248 переносимости определенного диапазона доз, предназначенного для
249 дальнейших клинических исследований, а также определение характера
250 ожидаемых нежелательных реакций. Эти исследования, как правило,
251 предусматривают как однократное, так и многократное введение.

252 б) фармакокинетика.

253 Изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения
254 препарата продолжается на протяжении всего процесса разработки.
255 Однако предварительное установление их характеристик является
256 важной целью I фазы. Фармакокинетику оценивают в самостоятельных
257 исследованиях или в рамках исследований эффективности,
258 безопасности и переносимости. Фармакокинетические исследования
259 играют особо важную роль при изучении клиренса препарата, оценки
260 возможной кумуляции исходного соединения или его метаболитов, а
261 также возможных лекарственных взаимодействий. В целях получения
262 определенных данных некоторые фармакокинетические исследования
263 обычно проводят на более поздних фазах. Для многих препаратов для
264 приема внутрь, особенно с модифицированным высвобождением,
265 необходимо изучать влияние приема пищи на биодоступность.
266 Необходимо предусмотреть исследование фармакокинетических
267 свойств у особых групп пациентов, например, пациентов с нарушением
268 выведения (почечной или печеночной недостаточностью), пожилых
269 лиц, детей, женщин и этнических подгрупп. В отношении большинства
270 препаратов необходимы исследования лекарственных взаимодействий;

271 такие исследования, как правило, проводят на более поздних фазах,
272 однако результаты исследований метаболизма и возможных
273 взаимодействия на животных и *in vitro* могут способствовать
274 проведению таких исследований раньше.

275 в) оценка фармакодинамики.

276 В зависимости от препарата и исследуемых конечных точек
277 фармакодинамические исследования и исследования зависимости
278 между концентрацией препарата в крови и его эффектами (ФК/ФД-
279 исследования) могут проводиться у здоровых добровольцев или
280 пациентов с исследуемым заболеванием. При наличии
281 соответствующих критериев данные фармакодинамических
282 исследований, полученные у пациентов, могут являться ранней оценкой
283 активности и потенциальной эффективности и способствовать подбору
284 дозы и режима дозирования в более поздних исследованиях.

285 г) раннее определение активности препарата.

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

292 3.1.3.2 Фаза II (наиболее типичный вид исследования – поисковое 293 терапевтическое)

294 24. Инициация проведения исследований, основной целью
295 которых является выявление терапевтической эффективности у
296 пациентов, как правило, считается началом II фазы.

297 25. Дизайн начальных поисковых терапевтических исследований
298 может быть различным, включая параллельный контроль и сравнение с

299 исходными значениями. В последующем в целях оценки эффективности
300 лекарственного препарата и его безопасности при определенном
301 терапевтическом показании проводят рандомизированные
302 параллельные контролируемые исследования. Исследования II фазы
303 обычно проводят у пациентов, отобранных по жестким критериям,
304 способствуя набору относительно однородной популяции, подлежащей
305 тщательному наблюдению.

306 26. Важной целью II фазы является определение дозы и режима
307 дозирования для исследований III фазы. В целях ранней оценки данных
308 о зависимости доза-эффект в начальных исследованиях этой фазы часто
309 используются дизайны, предусматривающие эскалацию дозы; в
310 последующих исследованиях, используя параллельный дизайн доза-
311 эффект, подтверждают зависимость доза-эффект по изучаемому
312 показанию к применению (такие исследования допускается отложить до
313 III фазы). Подтверждающие исследования доза-эффект можно
314 проводить как в рамках II фазы, так и отложить их до III фазы. Дозы,
315 используемые во II фазе, как правило, хотя и не всегда, ниже высших
316 доз, изученных в рамках I фазы.

317 27. Дополнительной целью клинических исследований II фазы
318 может служить определение потенциальных конечных точек,
319 терапевтического режима (включая сопутствующие лекарственные
320 препараты) и целевой популяции (например, легкое или тяжелое
321 течение заболевания) для последующих исследований II–III фаз. Ее
322 можно достичь с помощью поискового анализа, исследования
323 подмножества данных и включения множества конечных точек в
324 исследования.

325 3.1.3.3 Фаза III (наиболее типичный вид исследования –
326 подтверждающее терапевтическое)

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

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

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

352 3.1.3.4 Фаза IV (различные исследования – терапевтическое
353 применение)

354 31. После регистрации начинается IV фаза разработки. Она не
355 преследует предыдущих целей: подтверждения эффективности и
356 безопасности, а также подбора доз.

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

369 3.1.3.5 Разработка в рамках досье, не связанного с первичным 370 одобренным применением

371 33. После первоначальной регистрации допускается продолжить
372 разработку лекарственного препарата путем проведения исследований
373 новых или модифицированных показаний к применению, новых
374 режимов дозирования, новых путей введения или у новых групп
375 пациентов. При изучении новой дозы, новых лекарственных форм и
376 новых комбинаций могут потребоваться дополнительные исследования
377 фармакологических свойств у человека, требующие составления нового
378 плана разработки.

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

382 3.1.4 Особые указания

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

385 3.1.4.1 Исследования метаболитов препарата

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

390 3.1.4.2 Лекарственные взаимодействия

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

396 38. Исследования лекарственных взаимодействий лекарственных
397 препаратов, часто назначаемых совместно, необходимо провести в
398 рамках доклинического и, при необходимости, клинического этапов.
399 Это имеет особое значение в отношении лекарственных препаратов,
400 влияющих на абсорбцию и метаболизм других препаратов (руководство
401 по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые
402 пациенты), утверждаемое Комиссией), а также препаратов, на
403 метаболизм и экскрецию которых влияют другие препараты.

404 3.1.4.3 Особые популяции

405 39. В силу особых обстоятельств, требующих учета в ходе
406 разработки препарата, или вследствие ожидаемой необходимости
407 модификации дозы или режима дозирования по сравнению с общей

408 популяцией, при определении отношения пользы к риску у некоторых
409 групп пациентов может понадобиться проведение дополнительных
410 исследований. Фармакокинетические исследования у пациентов с
411 почечной и печеночной недостаточностью являются важным этапом в
412 оценке влияния нарушенного метаболизма или экскреции препарата. В
413 других документах Евразийского экономического союза
414 рассматриваются вопросы проведения клинических исследований у
415 пожилых (руководство по проведению клинических исследований в
416 особых группах (пожилые пациенты), утверждаемое Комиссией) и
417 пациентов различных этнических групп (руководство по оценке
418 этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных,
419 утверждаемое Комиссией).

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

426 41. Необходимо уделить особое внимание этическим аспектам,
427 затрагивающим информированное согласие со стороны уязвимых групп
428 пациентов, и процедурам, их обеспечивающим (в соответствии с
429 Правилами надлежащей клинической практики):

430 а) исследования у беременных.

431 Если препарат не предназначен для применения во время
432 беременности, беременных из клинических исследований необходимо
433 исключить. Если в течение периода применения препарата наступает
434 беременность, лечение необходимо отменить (при безопасности такой
435 отмены). Необходимо установить последующее наблюдение за

436 течением беременности, плодом и ребенком. Если препарат
437 предназначен для применения во время беременности, необходимость
438 наблюдения за течением беременности, плодом и ребенком сохраняется.

439 б) исследования у кормящих грудью.

440 По возможности, необходимо изучить проникновение препарата
441 или его метаболитов в грудное молоко. Если кормящие грудью
442 женщины участвуют в клинических исследованиях, необходимо
443 установить наблюдение за детьми на предмет влияния препарата на них.

444 в) исследования у детей.

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

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

458 3.2. Принципы проведения клинического исследования

459 43. При планировании целей, дизайна, проведения, анализа
460 клинического отчета и при подготовке отчета о нем необходимо
461 руководствоваться принципами, описанными ниже. До начала
462 клинического исследования каждую его часть необходимо описать в

463 протоколе, как это указано в Правилах надлежащей клинической
464 практики.

465 3.2.1 Цели

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

471 3.2.2 Дизайн

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

480 46. Для достижения поставленной цели необходимо использовать
481 соответствующие методы сравнения и включить в исследование
482 достаточное число субъектов. Необходимо ясно изложить первичные и
483 вторичные конечные точки, а также план их анализа (руководство по
484 принципам применения биостатистики в клинических исследованиях,
485 утверждаемое Комиссией). Необходимо описать методы наблюдения за
486 нежелательными явлениями, основанные на изменении клинической
487 симптоматики и лабораторных данных (приложение № 1 к Правилам
488 надлежащей клинической практики). В протоколе необходимо описать

489 процедуры последующего наблюдения за пациентами, досрочно
490 прекратившими лечение.

491 3.2.2.1 Выбор субъектов исследования

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

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

506 49. Недопустимость участия субъектов более чем в одном
507 клиническом исследовании одновременно является общим принципом,
508 но могут быть обоснованные исключения. Повторное включение
509 субъектов в клинические исследования без перерыва в лечении,
510 достаточного для обеспечения надлежащей безопасности и исключения
511 эффектов переноса, недопустимо.

512 50. Для участия в клинических исследованиях женщинам с
513 детородным потенциалом, как правило, необходимо использовать
514 высоконадежные методы контрацепции (руководство по доклиническим
515 исследованиям безопасности в целях проведения клинических

516 исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемое
517 Комиссией).

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

525 3.2.2.2 Выбор контрольной группы

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

536 3.2.2.3 Число субъектов

537 53. Размер исследования зависит от исследуемого заболевания,
538 цели исследования и его конечных точек. Статистическая оценка
539 размера выборки должна определяться ожидаемой величиной
540 терапевтического эффекта, вариабельностью данных, оговоренной
541 (малой) вероятностью ошибки (руководство по принципам применения
542 биостатистики в клинических исследованиях, утверждаемое

543 Комиссией), а также требуемой информацией или подгруппами
544 пациентов либо вторичными конечными точками.

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

555 3.2.2.4 Переменные ответа

556 55. Необходимо заранее обозначить переменные ответа, указав
557 методы наблюдения за ними и их обсчета. По возможности, если
558 применимо, необходимо использовать объективные методы наблюдения
559 (руководство по принципам применения биостатистики в клинических
560 исследованиях, утверждаемое Комиссией).

561 56. Конечные точки исследования – есть переменные ответа,
562 выбранные для оценки влияния препарата, характеризующие его
563 фармакокинетические параметры, фармакодинамические свойства,
564 эффективность и безопасность. Первичная конечная точка отражает
565 клинически значимые эффекты, ее обычно выбирают, руководствуясь
566 основной целью исследования. Вторичные конечные точки измеряют
567 другие эффекты препарата, которые могут не иметь отношения к
568 первичной конечной точке. Конечные точки и план их анализа
569 необходимо описать в протоколе клинического исследования.

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

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

582 3.2.2.5 Методы минимизации и выявления систематических ошибок 583 (субъективности)

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

589 а) рандомизация.

590 При проведении контролируемых исследований
591 рандомизированное распределение является предпочтительным
592 способом обеспечения сопоставимости исследуемых групп и
593 минимизации возникновения систематической ошибки отбора.

594 б) слепой метод.

595 Слепой метод является важным методом минимизации риска
596 возникновения необъективных выводов. Если вследствие применения
597 плацебо или других методов маскировки субъектам исследования не

598 известно распределение препаратов, такое исследование считается
599 простым слепым. Если исследователю и персоналу спонсора,
600 участвующим в исследовании или осуществляющим оценку субъектов
601 либо анализ данных, также неизвестно распределение препаратов, такое
602 исследование считается двойным слепым.

603 в) приверженность.

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

606 3.2.3 Проведение

607 61. Исследование необходимо проводить в соответствии с
608 принципами, изложенными в настоящем Руководстве и в соответствии с
609 другими значимыми положениями, изложенными в Правилах
610 надлежащей клинической практики. Соблюдение протокола
611 исследования обязательно. Если протокол требует внесения изменений,
612 в поправке к протоколу необходимо представить четкое обоснование
613 вносимых изменений Правила надлежащей клинической практики
614 Необходимо своевременно сообщать и документировать нежелательные
615 явления, возникающие в ходе исследования. Рекомендации по
616 представлению соответствующим органам срочных отчетов о
617 безопасности и их содержанию, а также политике конфиденциальности
618 содержатся в Правилах надлежащей клинической практики.

619 3.2.4 Анализ

620 62. В протоколе исследования необходимо предусмотреть план
621 анализа, соответствующий целям и дизайну исследования,
622 учитывающий способ распределения субъектов, методы измерения
623 переменных ответа, тестируемую гипотезу и аналитические подходы к
624 общепризнанным проблемам, включая раннее выбывание из

625 исследования и нарушения протокола. В протоколе исследования также
626 необходимо представить описание используемых статистических
627 методов, включая сроки всех планируемых промежуточных анализов
628 (Правила надлежащей клинической практики, руководство по
629 принципам применения биостатистики в клинических исследованиях,
630 утверждаемое Комиссией).

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

642 64. Как правило, ожидается, что исследования проводятся до их
643 запланированного завершения, однако очевидно, что некоторые из них
644 могут завершиться досрочно. В этих случаях в протоколе необходимо
645 четко отразить такую возможность с надлежащим статистическим
646 описанием общего уровня статистической значимости и
647 необходимостью коррекции оценки величины терапевтических
648 эффектов (руководство по принципам применения биостатистики в
649 клинических исследованиях, утверждаемое Комиссией).

650 65. Во всех клинических исследованиях необходимо осуществлять
651 сбор данных по безопасности, надлежащим образом составляя таблицы
652 и классифицируя нежелательные явления с учетом их отнесения к

653 серьезным и наличия причинно-следственной связи (Правила
654 надлежащей клинической практики).

655 3.2.5 Отчетность

656 66. Необходимо надлежащим образом составлять отчеты о
657 клинических исследованиях, с учетом рекомендаций, изложенных в
658 Правилах надлежащей клинической практики
659

660

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Руководству по общим вопросам
клинических исследований

661

662

663

РЕКОМЕНДАЦИИ

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

667

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

681 В рамках настоящего руководства целесообразно различать
682 клинические данные о нежелательных явлениях, полученные из
683 исследований с небольшой продолжительностью экспозиции, от данных
684 длительных исследований, которые зачастую проводятся без
685 параллельного контроля. Следует подробно описать частоту явлений,

686 возникающих в краткосрочном интервале (накопительная 3-месячная
687 частота возникновения около 1%). В зависимости от тяжести и
688 важности для оценки соотношения "польза-риск" для лекарственного
689 препарата может потребоваться описание явлений, изменение частоты
690 возникновения которых, происходит в течение длительного промежутка
691 времени. При оценке безопасности в ходе клинической разработки
692 лекарственного препарата не ожидается описание редких явлений,
693 например, с частотой возникновения менее 1 на 1000 пациентов.

694 Дизайн клинических исследований может значимо повлиять на
695 возможность выявления причинно-следственной связи между
696 нежелательными явлениями и лекарственным препаратом. Плацебо
697 контролируемые исследования позволяют напрямую сравнить частоту
698 нежелательных явлений в группе исследуемого лекарственного
699 препарата с исходной частотой явлений в изучаемой популяции
700 пациентов. Несмотря на то, что исследования с активным контролем
701 позволяют сравнить частоту явлений между группами исследуемого и
702 контрольного лекарственного препарата, напрямую оценить исходную
703 частоту явлений в изучаемой популяции невозможно. Еще более
704 сложно оценить причинно-следственную связь между выявленными
705 нежелательными явлениями и исследуемым лекарственным препаратом
706 в исследовании без параллельного контроля.

707 Достигнуто общее соглашение по следующим требованиям:

708 1. Необходим гармонизированный регуляторный стандарт,
709 позволяющий оценить требуемую степень и продолжительность
710 терапии для составления базы данных по безопасности лекарственных
711 препаратов, предназначенных для долгосрочного лечения не
712 угрожающих жизни состояний. Несмотря на то, что настоящий стандарт

713 распространяется на многие показания к применению и
714 фармакологические классы, имеются определенные исключения.

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

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

724 4. Согласно имеющимся данным большинство НЛЯ возникают
725 впервые и наиболее часто в течение первых месяцев терапии
726 лекарственным препаратом. Для описания временного профиля НЛЯ
727 необходимо в течение 6 месяцев пролечить достаточное количество
728 пациентов в дозах, соответствующих предполагаемому клиническому
729 применению.

730 Для достижения такой цели когорта подвергшихся экспозиции
731 субъектов должна быть достаточной для обнаружения повышения или
732 снижения частоты более частых явлений во времени, а также выявления
733 отсроченных явлений значимой частоты (например, в диапазоне
734 0,5 – 5%). Достаточно, как правило, 300 – 600 пациентов.

735 5. Имеется опасение, что, несмотря на невысокую частоту,
736 некоторые НЛЯ со временем могут возникать чаще или в более тяжелой
737 форме, другие могут проявляться лишь по истечении 6 месяцев лечения.
738 Вследствие чего часть пациентов следует лечить на протяжении 12
739 месяцев. При отсутствии сведений о зависимости НЛЯ от
740 продолжительности терапии, выбор определенного числа пациентов,

741 которые будут наблюдаться в течение одного года, в большей степени
742 определяется вероятностью обнаружения определенной частоты НЛЯ и
743 практическими аспектами.

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

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

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

765 Исключения:

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

769 экспозиции базы данных. Настороженность должны вызывать
770 следующие сведения:

771 • результаты доклинических исследований;
772 • клинические сведения о прочих средствах со сходной
773 химической структурой или средствах того же фармакологического
774 класса;

775 • фармакокинетические или фармакодинамические свойства,
776 которые, ассоциированы с такими НЛЯ;

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

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

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

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

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

795 г) при наличии предположений о том, что лекарственный препарат
796 может увеличивать исходно высокую заболеваемость или смертность, в

797 клинические исследования следует включить достаточное число
798 пациентов, чтобы получить необходимую статистическую мощность
799 для выявления заранее установленного увеличения заболеваемости и
800 смертности над исходными показателями;

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

803