

О Руководстве по общим вопросам клинических исследований

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 года № 11.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года и пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года,

в целях гармонизации требований, предъявляемых к проведению клинических исследований, установленных законодательством государств – членов Евразийского экономического союза,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при проведении клинических исследований лекарственных препаратов для их регистрации согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, и приведении регистрационных досье лекарственных препаратов в соответствие с указанными Правилами применять Руководство по общим вопросам клинических исследований согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

Т. Саркисян

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 17 июля 2018 г. № 11

РУКОВОДСТВО по общим вопросам клинических исследований

I. Общие положения

1. Целью настоящего Руководства являются:

описание принципов и подходов к проведению отдельных клинических исследований лекарственных препаратов с участием человека в качестве субъекта (далее – клинические исследования) и стратегии разработки новых лекарственных препаратов в целом;

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

2. Принципы клинических исследований, установленные в настоящем Руководстве, также применимы к другим клиническим исследованиям (например, в области радиотерапии, психотерапии, хирургии, клинических исследований медицинских изделий и альтернативных методов лечения).

II. Общие принципы

1. Защита субъектов клинических исследований

3. Принципы и подходы к проведению клинических исследований, затрагивающих 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 – Правила надлежащей клинической практики), соответствуют этическим принципам Хельсинкской декларации, принятой на XVIII Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году, и должны соблюдаться при проведении всех клинических исследований.

Понятия, применяемые в настоящем Руководстве, используются в значениях, определенных Правилами надлежащей клинической практики.

4. До начала проведения клинического исследования ответственный за назначение клинических исследований представляет в уполномоченный орган государства – члена Евразийского экономического союза результаты доклинических или ранее проведенных клинических исследований, подтверждающих безопасность планируемого клинического исследования. 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 Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия). Роль таких исследований в отношении биологических препаратов описана в главе 5.3 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

5. В процессе разработки лекарственного препарата необходимо рассмотреть и оценить с позиций безопасности для субъектов клинических исследований результаты вновь появляющихся токсикологических и клинических исследований. На основании

полученных результатов в целях обеспечения безопасности субъектов клинических исследований необходимо своевременно и соответствующим образом изменять планируемые и (при необходимости) проводимые в текущий момент времени клинические исследования. Защита субъектов клинических исследований является общей обязанностью исследователя, спонсора и экспертного совета организации (независимого этического комитета). Обязанности указанных сторон отражены в Правилах надлежащей клинической практики.

2. Научный подход к дизайну и анализу

6. Основой оптимальной разработки лекарственных препаратов является получение при проведении соответствующих исследований информации (экспериментальных доказательств) на поставленные основополагающие вопросы относительно эффективности и безопасности лекарственных препаратов. В каждом исследовании необходимо четко и однозначно указывать основную цель. Для достижения поставленной цели клинические исследования необходимо спланировать, провести и проанализировать в соответствии с научными принципами, а также по результатам исследований следует надлежащим образом составить отчет о них.

7. Клинические исследования классифицируют в соответствии с очередностью их проведения в течение клинической разработки лекарственного препарата или, как указано в таблице, в соответствии с их целями (представленные примеры не являются исчерпывающими).

Классификация клинических исследований по целям

Вид исследования	Цель исследования	Примеры
Исследование фармакологических свойств лекарственного препарата	Оценка переносимости Определение (описание) фармакокинетики и фармакодинамики Изучение метаболизма лекарственного средства и лекарственных взаимодействий Оценка активности	Исследования переносимости различных доз Исследование фармакокинетики и (или) фармакодинамики при однократном и многократном введении Исследование лекарственных взаимодействий
Поисковое терапевтическое исследование	Поисковое применение по целевому показанию к применению Подбор дозы для последующих исследований Получение исходных данных для подбора дизайна, конечных точек и методологии подтверждающих исследований	Самые ранние исследования относительно короткой продолжительности у четко заданной небольшой группы пациентов с использованием суррогатных или фармакологических конечных точек либо клинических показателей Поисковые исследования "доза – эффект"
	Подтверждение (доказательство) эффективности Установление профиля	Адекватные и строго контролируемые исследования в целях установления эффективности

Подтверждающее терапевтическое исследование	безопасности Получение необходимых данных для оценки соотношения польза – риск в целях обоснования регистрации Установление зависимости "доза – эффект"	Рандомизированные параллельные исследования зависимости "доза – эффект" Исследования клинической безопасности Исследования заболеваемости (смертности) Большие "простые" исследования Сравнительные исследования
Изучение терапевтического применения	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

Основополагающим принципом последовательно проводимых клинических исследований лекарственного препарата является влияние результатов предыдущих исследований на планирование последующих. Вновь возникающие данные нередко требуют изменения стратегии разработки лекарственных препаратов (например, результаты подтверждающего терапевтического исследования могут потребовать проведение дополнительных клинических исследований фармакологических свойств лекарственного препарата с участием человека).

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

III. Принципы и подходы

к планированию клинических исследований и отдельных компонентов клинических исследований

1. Вопросы планирования клинических исследований и отдельных компонентов клинических исследований при разработке лекарственных препаратов

Доклинические исследования

9. 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 или происхождение 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.

10. 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 и главе 5.3 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза.

Исследования безопасности

11. Величину дозы для клинических исследований, впервые проводимых с участием человека, необходимо определить путем подробного анализа предварительных доклинических фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований в соответствии с руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов. В ранних доклинических исследованиях для выбора начальной дозы необходимо получить достаточный объем данных и установить безопасную длительность ее применения, а также получить сведения о физиологических и токсикологических эффектах нового лекарственного препарата.

Фармакологические и фармакокинетические исследования

12. Отправная точка, направление разработки и клиническое изучение лекарственного препарата определяются профилем доклинических фармакологических и фармакокинетических 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.

Качество и количество исследуемых лекарственных препаратов

13. Необходимо надлежащее установление характеристик лекарственных препаратов, применяемых в клинических исследованиях, включая (если применимо) сведения о биодоступности. Состав лекарственного препарата должен соответствовать

этапу его клинической разработки. Количество лекарственного препарата должно быть достаточным для испытания в последовательных исследованиях, направленных на изучение диапазона доз. В процессе разработки изучению могут подвергаться различные составы лекарственного препарата.

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

Фазы клинической разработки лекарственного препарата

15. Клиническую разработку лекарственного препарата часто описывают как процесс, состоящий из четырех фаз (I – IV фазы разработки). Фаза разработки не всегда является достаточным основанием для классификации клинических исследований, поскольку тот или иной вид исследования может проводиться в рамках нескольких фаз. В связи с этим рекомендуется использовать описанную в подразделе 2 раздела II настоящего Руководства классификацию, основанную на целях исследования. Понятие "фаза" следует рассматривать как характеристику процесса разработки лекарственного препарата, а не свод требований к ней. Кроме того, фазы не подразумевают строгую последовательность исследований, поскольку для некоторых лекарственных препаратов план разработки в виде строгой последовательности исследования не подходит или является необязательным. Например, исследования фармакологических свойств лекарственного препарата с участием человека обычно проводятся в I фазе разработки, многие из них также осуществляются в рамках остальных трех фаз и при этом могут обозначаться исследователем как исследования I фазы разработки. Взаимосвязь между классификациями процесса изучения лекарственного препарата по целям и по фазам представлена на рисунке.

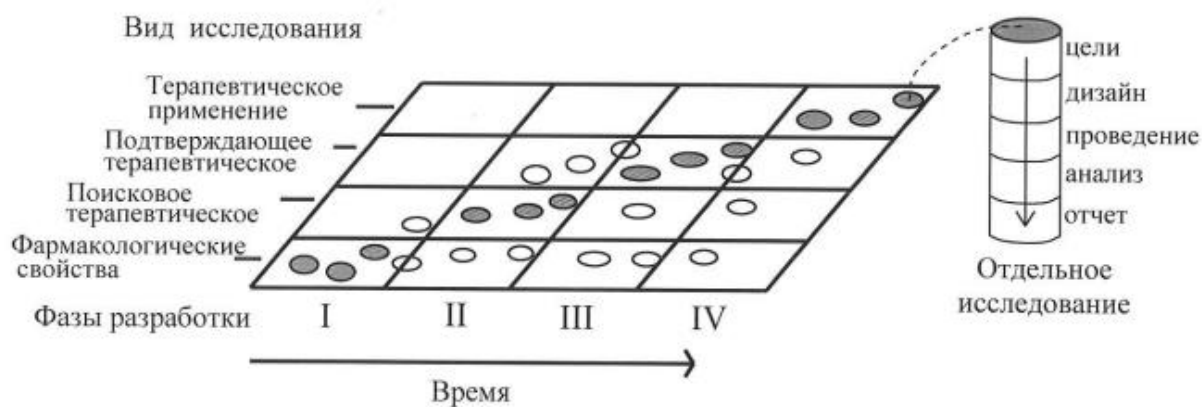


Рис. Корреляция между фазами разработки и видами исследований.*

*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, незакрашенными 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 кружков на графе свидетельствует о том, что вид исследования не полностью соответствует фазе разработки.

16. Разработка лекарственного препарата должна быть логическим поэтапным процессом, в котором результаты ранее проведенных клинических исследований с небольшим количеством участвующих субъектов 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.

17. По результатам начальных исследований получают первые сведения о краткосрочной безопасности и переносимости, а также о 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 реакции – проведение 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 и II фаз разработки.

I фаза разработки (наиболее типичный вид исследования – исследование фармакологических свойств лекарственного препарата с участием человека)

18.1 I фаза разработки начинается с первого введения нового исследуемого препарата человеку.

19. Несмотря на то что исследования фармакологических свойств лекарственного препарата с участием человека, как правило, являются исследованиями I фазы разработки, их проведение может потребоваться на более поздних этапах разработки лекарственного препарата. Исследования данной фазы разработки 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 с участием пациентов (то есть без участия здоровых субъектов исследования). На этой фазе разработки исследования могут быть открытыми, контролируемыми по исходным параметрам или для повышения надежности результатов рандомизированными и проводимыми слепым методом.

20. Исследования I фазы разработки обычно решают одну или несколько из следующих 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) оценка фармакокинетики. Изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственного препарата продолжается на протяжении всего процесса разработки. Однако предварительное установление их характеристик является важной целью I фазы разработки. Фармакокинетику оценивают в самостоятельных исследованиях или в рамках исследований эффективности, безопасности и переносимости. Фармакокинетические исследования имеют особое значение при изучении клиренса лекарственного 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 лекарственных 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 почечной или печеночной недостаточностью, пожилых лиц, детей, женщин и этнических групп). В отношении большинства лекарственных препаратов необходимы исследования лекарственных взаимодействий. Такие

исследования, как правило, проводят на более поздних фазах, однако результаты исследований метаболизма и возможных взаимодействий на животных и *in vitro* могут способствовать проведению таких исследований раньше;

в) оценка фармакодинамики. В зависимости от лекарственного препарата и исследуемых конечных точек фармакодинамические исследования и исследования зависимости "концентрация – эффект" (фармакокинетические исследования, фармакодинамические исследования) могут проводиться с участием здоровых добровольцев или пациентов с исследуемым заболеванием. При наличии соответствующих критериев данные фармакодинамических исследований, полученные у таких пациентов, могут являться ранней оценкой активности и потенциальной эффективности и способствовать подбору дозы лекарственного препарата и режима дозирования в более поздних исследованиях;

г) раннее определение активности лекарственного препарата. При планировании этого вида клинических исследований предварительное изучение активности и потенциальной терапевтической пользы лекарственного препарата в рамках I фазы разработки может рассматриваться как вторичная цель. Такие исследования, как правило, проводятся на более поздних фазах, но они могут быть уместны, если активность лекарственного препарата при коротком его применении у пациентов с легкостью поддается измерению.

II фаза разработки (наиболее типичный вид исследования – поисковое терапевтическое)

21. Инициация проведения исследований, основной целью которых является выявление терапевтической эффективности лекарственного препарата у пациентов, как правило, считается началом II фазы разработки.

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

23. Важной целью II фазы разработки является определение дозы и режима дозирования для исследований III фазы разработки. 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 разработки). Подтверждающие

исследования зависимости "доза – эффект" можно проводить как в рамках II фазы разработки, так и отложить их до III фазы разработки. Дозы, используемые во II фазе разработки, как правило, ниже высших доз, изученных в рамках I фазы разработки.

24. Дополнительной целью клинических исследований II фазы разработки может быть определение потенциальных конечных точек, терапевтического режима (включая сопутствующие лекарственные препараты) и целевой популяции пациентов (например, легкое или тяжелое течение заболевания) для последующих исследований II и III фаз разработки. Ее можно достичь с помощью поискового анализа, исследования подмножества данных и включения множества конечных точек в исследования.

III фаза разработки (наиболее типичный вид исследования – подтверждающее терапевтическое)

25. Инициация проведения исследований, основной целью которых является подтверждение терапевтической пользы, как правило, является началом III фазы разработки.

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

27. Лекарственные препараты, предназначенные для длительного применения, изучаются в рамках долгосрочных исследований, которые, как правило, являются исследованиями III фазы разработки, однако такие исследования допускается начинать во II фазе разработки. Общие требования к клинической безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для длительного применения и для пожилых лиц, предусмотрены в рекомендациях по величине экспозиции в популяции, необходимой для оценки клинической безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для длительного лечения не угрожающих жизни состояний, согласно приложению и в руководстве по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые пациенты), утверждаемом Комиссией. Исследования III фазы разработки завершают сбор сведений, необходимых для составления надлежащих рекомендаций по применению лекарственного препарата (официальной информации о лекарственном препарате).

IV фаза разработки (различные исследования – терапевтическое применение)

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

29. В IV фазе разработки возможны 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).

Разработка зарегистрированного лекарственного препарата по новому применению

30. 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 с участием человека, требующие составления нового плана разработки.

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

Особые указания

32. Ряд особых обстоятельств и различные группы пациентов требуют отдельного внимания, если они являются частью плана разработки лекарственных препаратов.

Исследования метаболитов лекарственного препарата

33. Необходимо выявить основные активные метаболиты и подробно изучить их фармакокинетику. Сроки проведения исследований метаболитов в рамках плана разработки лекарственного препарата зависят от характеристик отдельного лекарственного препарата.

Лекарственные взаимодействия

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

35. 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 лекарственных препаратов (руководство по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые пациенты)), а также в отношении лекарственных препаратов, на метаболизм и экскрецию которых влияют другие лекарственные препараты.

Особые популяции

36. В силу особых обстоятельств, требующих учета в ходе разработки лекарственного препарата, или вследствие ожидаемой необходимости модификации дозы или режима дозирования по сравнению с дозой или режимом дозирования для общей популяции при определении соотношения польза – риск для 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 лекарственного препарата. Вопросы проведения клинических исследований у пожилых пациентов рассматриваются в руководстве по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые пациенты), у пациентов различных этнических групп – в руководстве по оценке этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных.

37. 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.

38. В соответствии с Правилами надлежащей клинической практики необходимо уделить особое внимание этическим аспектам, затрагивающим информированное согласие со стороны уязвимых групп субъектов исследования, и процедурам, их обеспечивающим:

а) исследования у беременных. Если лекарственный препарат не предназначен для применения во время беременности, беременных из клинических исследований необходимо исключить. Если в течение периода применения лекарственного препарата наступает беременность, лечение необходимо отменить (в случае безопасности такой отмены). Необходимо установить последующее наблюдение за течением беременности,

плодом и ребенком. Если лекарственный препарат предназначен для применения во время беременности, необходимость наблюдения за течением беременности, плодом и ребенком сохраняется;

б) исследования у кормящих грудью. Необходимо (по возможности) изучить проникновение лекарственного 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. Применение некоторых лекарственных препаратов допустимо изучать у детей начиная с ранних стадий разработки (руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов).

39. Если лекарственный препарат планируется для применения у детей, необходимо провести его оценку в соответствующих возрастных группах. Если в клинической разработке предусмотрены исследования у детей, то изучение применения такого лекарственного препарата целесообразно начать у детей старшего возраста, распространив его далее на младшие возрастные группы, включая младенцев.

2. Принципы проведения клинических исследований при разработке лекарственных препаратов

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

Цели

41. 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 лекарственных препаратов.

Дизайн

42. Для получения требуемых сведений необходимо выбрать соответствующий дизайн исследования (например, параллельный, перекрестный, факторный, эскалация дозы или зависимость "доза – эффект") в соответствии с руководством по подбору дозы

лекарственных препаратов, руководством по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, руководством по принципам выбора контрольной группы в клинических исследованиях, утверждаемыми Комиссией, и Правилами надлежащей клинической практики.

43. Для достижения поставленной цели необходимо использовать соответствующие методы сравнения и включить в исследование достаточное число субъектов. Необходимо ясно описать первичные и вторичные конечные точки, а также план их анализа в соответствии с руководством по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях. Необходимо описать основанные на изменении клинической симптоматики и лабораторных данных методы наблюдения за нежелательными реакциями (приложение № 1 к Правилам надлежащей клинической практики). В протоколе необходимо описать процедуры последующего наблюдения за пациентами, досрочно прекратившими лечение.

Выбор субъектов исследования

44. При выборе исследуемой популяции субъектов для ранней фазы разработки лекарственного препарата (например, здоровые добровольцы, пациенты со злокачественными новообразованиями и прочие особые группы) 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.

45. В зависимости от этапа разработки и степени опасений относительно безопасности лекарственного препарата может возникнуть необходимость в проведении исследования в условиях тщательного наблюдения за субъектами, то есть в стационаре.

46. 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.

47. Для участия в клинических исследованиях женщинам с детородным потенциалом, как правило, необходимо использовать методы надежной контрацепции (руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов).

48. В отношении субъектов мужского пола, участвующих в клинических исследованиях, необходимо рассмотреть потенциальную угрозу экспозиции

лекарственного препарата для их сексуальных партнеров и будущего потомства. При наличии показаний (например, исследования лекарственных препаратов, потенциально мутагенных или токсичных для репродуктивной системы) необходимо предусмотреть использование методов надежной контрацепции.

Выбор контрольной группы

49. В исследования необходимо включать надлежащие контрольные группы. Сравнения осуществляют с плацебо, отсутствием лечения, активным контролем или другими дозами исследуемого лекарственного 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). В некоторых случаях исторический (внешний) контроль может быть обоснован, однако во избежание ложных выводов следует соблюдать особую осторожность при его использовании.

Число субъектов

50. 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), а также требуемой информацией, группами пациентов или вторичными конечными точками.

51. При некоторых обстоятельствах для оценки безопасности лекарственного препарата может потребоваться большой объем данных. Минимальные требования, предъявляемые к оценке безопасности лекарственного препарата, для получения регистрационных данных по новому показанию к применению лекарственного препарата приводятся в рекомендациях по величине экспозиции в популяции, **н е о б х о д и м о й** для оценки клинической безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для **д л и т е л ь н о г о** **л е ч е н и я** **н е** **у г р о ж а ю щ и х** жизни состояний, согласно приложению к настоящему Руководству и в руководстве по проведению клинических исследований в особых группах (пожилые пациенты). Эти требования не следует рассматривать как абсолютные, в некоторых случаях данных может быть недостаточно (например, если ожидается длительное применение лекарственного препарата у здоровых лиц).

Переменные ответа

52. Необходимо заранее обозначить переменные ответа, указав методы наблюдения за ними и методы их обсчета. Необходимо (если применимо) использовать объективные методы наблюдения в соответствии с руководством по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях.

53. Конечные точки исследования – переменные ответа, выбранные для оценки влияния лекарственного 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 лекарственного препарата, которые могут не иметь отношения к первичной конечной точке. Конечные точки и план их анализа необходимо описать в протоколе клинического исследования.

54. Суррогатная конечная точка – 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 высока вероятность или хорошо известно, что такая конечная точка является показателем клинического исхода).

55. 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).

Методы минимизации и выявления систематических ошибок (субъективности)

56. В соответствии с руководством по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях и руководством по принципам выбора контрольной группы в клинических исследованиях в протоколе необходимо описать следующие методы распределения субъектов по группам лечения и ослепления:

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 неизвестно распределение лекарственных препаратов, такое исследование считается простым слепым. Если исследователю и персоналу спонсора, участвующим в исследовании или

осуществляющим оценку субъектов либо анализ данных, также неизвестно распределение лекарственных препаратов, такое исследование считается двойным слепым;

в) приверженность.

57. В протоколе исследования и инструкциях также необходимо описать используемые методы оценки применения лекарственного препарата пациентами.

Проведение

58. 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 поправки к протоколу) необходимо представить четкое обоснование вносимых изменений. Необходимо своевременно сообщать и документировать нежелательные реакции, возникающие в ходе исследования. Рекомендации по представлению соответствующим органам срочных отчетов о безопасности и их содержанию, а также по политике конфиденциальности изложены в Правилах надлежащей клинической практики.

Анализ

59. 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 в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики и руководством по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях.

60. 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 Правилах надлежащей клинической практики изложены подробные рекомендации по составлению протокола исследования, подготовке отчета об исследовании и общих подходах к статистической обработке данных, а в руководстве по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях приводятся детальные указания по плану статистического анализа и обработке данных исследования.

61. 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, как это указано в руководстве по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях.

62. Во всех клинических исследованиях необходимо осуществлять сбор данных по безопасности, надлежащим образом составляя таблицы и классифицируя нежелательные реакции с учетом их отнесения к серьезным и наличия причинно-следственной связи.

Клинический отчет

63. Необходимо надлежащим образом составлять отчеты о клинических исследованиях с учетом требований, 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 лекарственных препаратов, предназначенных для длительного лечения не угрожающих жизни состояний

1. Целью настоящих рекомендаций является описание согласованной системы принципов оценки безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для долгосрочной терапии (постоянного или периодического применения в течение более 6 месяцев) не угрожающих жизни состояний. 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 реакций, так и с их выраженностью являются важными факторами установления размера базы данных, требуемой для оценки безопасности.

2. В рамках настоящих рекомендаций целесообразно различать клинические данные о нежелательных реакциях, полученные из исследований с небольшой продолжительностью экспозиции, и данные длительных исследований, которые нередко проводятся без параллельного контроля. Следует подробно описать частоту реакций, возникающих в краткосрочном интервале (накопительная 3-месячная частота

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

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

4. При расчете величины экспозиции в популяции, необходимой для оценки клинической безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для длительного лечения не угрожающих жизни состояний, принимают во внимание следующие факторы:

а) применение гармонизированного подхода, позволяющего 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 предлагаемый в настоящих рекомендациях подход распространяется на многие показания к применению и фармакологические классы, в нем допускаются определенные исключения);

б) регуляторные стандарты оценки безопасности лекарственных препаратов должны основываться на имеющемся опыте возникновения и обнаружения нежелательных реакций, статистических факторах вероятности обнаружения определенной частоты нежелательных реакций и практических аспектах;

в) сведения о возникновении нежелательных реакций в зависимости от продолжительности лечения различными группами лекарственных препаратов являются неполными, поэтому целесообразно предусматривать дальнейшие исследования с целью получения таких сведений;

г) согласно имеющимся данным, большинство нежелательных реакций возникает впервые и наиболее часто в течение первых месяцев терапии лекарственным

препаратом. Для описания временного профиля нежелательных реакций необходимо в течение 6 месяцев обеспечить лечение достаточного числа пациентов в дозах, соответствующих предполагаемому клиническому применению. Для достижения этого число подвергшихся экспозиции субъектов должно быть достаточным для обнаружения повышения или снижения частоты более частых реакций во времени, а также выявления отсроченных реакций значимой частоты (например, в диапазоне 0,5 – 5 %). Достаточно, как правило, 300 – 600 пациентов;

д) следует принимать во внимание, что, несмотря на невысокую частоту, отдельные нежелательные реакции со временем могут возникать чаще или в более тяжелой форме, некоторые нежелательные реакции 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 нежелательных лекарственных реакций от продолжительности терапии выбор определенного числа пациентов, которые будут наблюдаться в течение 1 года, в большей степени определяется вероятностью обнаружения определенной частоты нежелательных реакций и практическими аспектами.

Минимально допустимым объемом базы данных по безопасности являются данные о 100 пациентах, подвергшихся экспозиции в течение 1 года. В целях получения такой информации для доз, предназначенных для клинического применения, данные следует собирать из спланированных надлежащим образом проспективных исследований. Если в течение 1 года серьезные нежелательные реакции не выявляются, этого числа пациентов достаточно для обоснования того, что годовая кумулятивная частота их возникновения не превышает 3 %;

е) общее число пациентов, получающих лечение исследуемым лекарственным препаратом, включая краткосрочное применение, должно быть не менее 1500. Допустимо привлечение 500 – 1500 пациентов при соответствующих требованиях к пострегистрационному наблюдению, фактическое число определяется имеющимися сведениями о лекарственном препарате и фармакологическом классе;

ж) в ряде случаев гармонизированные общие стандарты оценки клинической безопасности неприменимы. 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 настоящих рекомендациях.

5. При применении гармонизированного подхода, указанного в подпункте "а" пункта 4 настоящих рекомендаций, при расчете величины экспозиции в популяции допускаются следующие исключения (возможны и другие примеры):

а) обстоятельства, при которых возможно позднее возникновение нежелательных реакций, или нежелательные реакции, частота или тяжесть которых увеличивается во времени, требуют более обширной и (или) продолжительной по времени экспозиции

базы данных. При этом в отношении данных обстоятельств учитываются сведения, полученные в ходе:

доклинических исследований лекарственного препарата;

клинического применения иных средств со сходной химической структурой или средств того же фармакологического класса;

изучения фармакокинетических или фармакодинамических свойств лекарственного препарата, которые способны послужить причиной возникновения нежелательных реакций с поздним проявлением или нарастающей во времени частотой;

б) ситуации, при которых для расчета частоты возникновения ожидаемых нечастых нежелательных реакций требуется более обширная база данных (например, в случае возникновения определенных серьезных нежелательных реакций при применении аналогичных лекарственных препаратов или при возникновении реакции, вызывающей серьезную обеспокоенность в ранних клинических исследованиях разработчика или уполномоченных органов);

в) принятие решения о риске и пользе на основании более обширной базы данных по безопасности, если выполняется одно из следующих условий:

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

г) наличие предположений о том, что лекарственный препарат может увеличивать исходно высокую морбидность (заболеваемость) или смертность, приводящих к необходимости включения в клинические исследования достаточного числа пациентов, чтобы получить необходимую статистическую мощность для выявления такого заранее установленного увеличения морбидности (заболеваемости) и смертности над исходными показателями;

д) небольшой размер однородной целевой популяции субъектов исследования, позволяющий обеспечить возможность включения меньшего числа пациентов.