



**ОБЩИЙ РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕАЭС:
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**



Коллегия Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) 17 июля 2018 года приняла следующие акты в целях регулирования общего рынка лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС):

- Решение Коллегии ЕЭК № 113 "Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств";
- Рекомендацию Коллегии ЕЭК № 11 "О Руководстве по общим вопросам клинических исследований".

1. Руководство по общим вопросам клинических исследований

Руководство по общим вопросам клинических исследований рекомендовано к применению государствам-членам ЕАЭС по истечении 6 месяцев с даты его опубликования:

- при проведении клинических исследований лекарственных препаратов для их регистрации согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78;
- приведении регистрационных досье лекарственных препаратов в соответствие с данными Правилами.

1.1 Классификация клинических исследований

Клинические исследования классифицируют в соответствии с очередностью их проведения в течение клинической разработки лекарственного препарата или в соответствии с их целями.

Руководство выделяет следующие виды клинических исследований в зависимости от их целей:

- 1) Исследование фармакологических свойств лекарственного препарата
- 2) Поисковое терапевтическое исследование
- 3) Подтверждающее терапевтическое исследование
- 4) Изучение терапевтического применения

Основополагающий принцип последовательно проводимых клинических исследований лекарственного препарата согласно Руководству - влияние результатов предыдущих исследований на планирование последующих.

1.2 Фазы клинической разработки лекарственного препарата

Клиническую разработку лекарственного препарата понимается 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. Понятие «фаза» согласно Руководству 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. Руководством рекомендовано использовать классификацию, основанную на целях исследования.

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 и хорошо продуманных исследований. Необходимо на ранних этапах установить характеристики нового лекарственного препарата и, основываясь на установленном профиле, составить дальнейший план изучения.

В рамках I фазы разработки наиболее типичный вид исследования - исследование фармакологических свойств лекарственного препарата с участием человека.

Во II фазе разработки проводится наиболее типичный вид исследования - поисковое терапевтическое, основной целью которых является выявление терапевтической эффективности лекарственного препарата у пациентов.

В III фазе разработки как наиболее типичный вид исследования проводится подтверждающее терапевтическое в целях подтверждения терапевтической пользы лекарственного средства.

В IV фазе разработки возможны любые исследования (помимо стандартного мониторинга), проводимые после регистрации и затрагивающие одобренные показания к применению. Такие исследования требуются в целях оптимизации применения лекарственного средства и 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.

1.3 Защита субъектов клинических исследований

Безопасность субъектов клинических исследований обеспечивается, в частности, путем:

- 1) представления до начала проведения клинического исследования ответственным за назначение клинических исследований в уполномоченный орган государства члена ЕАЭС результатов доклинических или ранее проведенных клинических исследований, подтверждающих безопасность планируемого клинического исследования;
- 2) рассмотрения в процессе разработки лекарственного препарата результатов клинических исследований и оценки их с позиций безопасности вновь для субъектов токсикологических и клинических исследований;
- 3) своевременного и соответствующим образом изменения планируемых и (при необходимости) проводимых в текущий момент времени клинических исследований на основании полученных результатов клинических исследований.

Для некоторых групп пациентов (в частности, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, пожилых пациентов, пациентов различных этнических групп) может потребоваться проведение дополнительных исследований 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.

Если лекарственный препарат планируется для применения у детей, необходимо провести его оценку в соответствующих возрастных группах.

1.4 Принципы проведения клинических исследований при разработке лекарственных препаратов

До начала клинического исследования каждую его часть необходимо описать в протоколе, как это указано в Правилах надлежащей клинической практики.

При внесении изменений в протокол (в поправки к протоколу) должно быть представлено четкое обоснование вносимых изменений.

При проведении клинического исследования необходимо своевременно сообщать и документировать нежелательные реакции, возникающие в ходе исследования.

Руководство устанавливает принципы, которыми необходимо руководствоваться при планировании целей, дизайна, проведения клинического исследования и подготовке отчета о нем, в частности, указанные ниже.

а) Дизайн

Дизайн исследования необходимо выбрать для получения требуемых сведений (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 ЕЭК, и Правилами надлежащей клинической практики.

Для достижения поставленной цели необходимо использовать соответствующие методы сравнения и включить в исследование достаточное число субъектов.

б) Выбор субъектов исследования

При выборе исследуемой популяции субъектов для ранней фазы разработки лекарственного препарата необходимо учитывать этап разработки и исследуемое показание к применению, а также результаты доклинических и ранее проведенных клинических исследований.

По общему правилу недопустимо участия субъектов более чем в одном клиническом исследовании одновременно, но могут быть обоснованные исключения.

Число субъектов 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.

с) Выбор контрольной группы

В исследования необходимо включать надлежащие контрольные группы. Сравнения осуществляют с плацебо, отсутствием лечения, активны м контролем или другими дозами исследуемого лекарственного препарата. Выбор метода сравнения также зависит от цели исследования.

Руководство в качестве приложения содержит Рекомендации по величине экспозиции в популяции, необходимой для оценки клинической безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для длительного лечения не угрожающих жизни состояний.

2. Руководство по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств

Руководство определяет правила валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, а также перечень характеристик, подлежащих оценке при валидации таких методик и включению в регистрационные досье, подаваемые в уполномоченные органы государств-членов ЕАЭС.

Аналитическая методика (analytical procedure) определяется как методика проведения испытаний лекарственных средств, которая включает в себя подробное описание последовательности действий, необходимых для выполнения аналитического испытания.

Валидация аналитической методики проведения испытаний лекарственных средств проводится с целью документирования подтверждения ее пригодности для целевого назначения.

В Руководстве рассматриваются подходы к валидации 4 наиболее распространенных типов аналитических методик:

- 1) испытания на идентификацию (подлинность);
- 2) испытания для определения количественного содержания примесей (quantitative tests for impurities content);
- 3) испытания для определения предельного содержания примесей в пробе (limit tests for the control impurities);
- 4) количественные испытания (на содержание или активность) (quantitative tests of the active moiety) для определения активной части молекулы действующего вещества в испытуемом образце.

Приведены характеристики, учитываемые при валидации аналитических методик, а также представлены некоторые подходы и рекомендации для установления различных валидационных характеристик каждой аналитической методики.

Кроме того, в Руководстве установлены случаи, когда может быть необходима повторная валидация (ревалидация) методики: при изменении схемы синтеза фармацевтической субстанции или состава лекарственного препарата.

Руководство вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования.

Оба Руководства относятся к актам третьего уровня, направленным на обеспечение единообразия применения в рамках ЕАЭС требований в сфере обращения лекарственных средств. Всего на 2016–2018 гг. было запланировано к принятию 67 актов третьего уровня. Оставшиеся руководства и рекомендации, которые должны быть приняты в 2018 году, конкретизируют отдельные вопросы разработки и изучения лекарственных препаратов, их производства, детализируют и формализуют инспекционные процедуры, предоставляют для производителей лекарственных средств указания по формированию досье лекарственных препаратов, а также регламентируют ряд вопросов, связанных с производством лекарственных средств из лекарственного растительного сырья¹.

С уважением,

Юридическая фирма GRATA International (Москва),

Департамент корпоративного и коммерческого права

Информация выше имеет обзорный характер и не является юридической консультацией.

Данная информация подготовлена с целью уведомления наших клиентов и других заинтересованных лиц о нововведениях и может содержать ссылки на Интернет сайты помимо сайта GRATA International. На основании данной информации не следует осуществлять какие-либо действия в конкретной ситуации без надлежащей юридической консультации.

Предоставляемые GRATA International услуги включают:

- консультирование относительно законодательных требований и ограничений для ввоза и обращения на территории России и других государств лекарственных средств и медицинских изделий;
- консультирование и юридическое сопровождение участия в государственных закупках;
- консультирование по вопросам соответствия законодательству рекламных и маркетинговых материалов и мероприятий, маркировки, упаковки, этикеток товаров;
- представление интересов в ходе общественных обсуждениях проектов нормативных правовых актов, включая акты Евразийской экономической комиссии.

Контакты для дополнительной информации:

Яна Дианова

Директор Департамента корпоративного и коммерческого права GRATA International (Москва)

Т.: +7 (495) 660 11 84

E.: Ydianova@gratanet.com

¹ <https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/kollegija-eek-utverdila-rjad-23-7-18.html>