

## ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

### **РУКОВОДСТВО по подготовке досье неисследуемых лекарственных препаратов для получения разрешения на проведение клинических исследований**

#### I. Введение

1. Целью настоящего Руководства является определение требований к объему данных по неисследуемым лекарственным препаратам, предоставляемых в досье лекарственного препарата к заявке на получение разрешения к проведению клинических исследований в государствах – членах Евразийского экономического союза (далее – государства-члены).

2. Разработчики лекарственных препаратов, спонсоры клинических исследований, производители лекарственных средств, экспертные организации и уполномоченные органы государств-членов должны соблюдать требования настоящего Руководства при планировании, подготовке и проведении клинических исследований.

3. Настоящее Руководство подлежит пересмотру на регулярной основе с учетом опыта его применения в государствах-членах, а также в случае изменений международных норм проведения клинических исследований не реже 1 раза в 5 лет.

#### II. Лекарственные препараты, предназначенные для проведения клинических исследований

4. 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) используются понятия, которые означают следующее:

«исследуемый лекарственный препарат» – лекарственный препарат, который в исследовании подвергается испытанию или применяется для сравнения, включая плацебо, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат (в случае, если его способ применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию);

«препарат сравнения» – исследуемый или зарегистрированный лекарственный препарат (активный контроль) либо плацебо, используемые для контроля в клиническом исследовании.

Согласно этим определениям, зарегистрированные лекарственные препараты являются исследуемыми лекарственными препаратами, если они применяются как испытуемый препарат, референтный препарат или препарат сравнения в клиническом исследовании, при условии соблюдения требований, приведенных в определениях.

### III. Неисследуемые лекарственные препараты

#### 1. Понятие

5. Неисследуемый лекарственный препарат – это лекарственный препарат, к которому не применимо определение исследуемого лекарственного препарата, который является вспомогательным лекарственным препаратом, используемым при проведении

клинического исследования в соответствии с протоколом, но не в качестве исследуемого лекарственного средства. Например, в некоторых протоколах клинических исследований требуется применять определенные лекарственные препараты сочетано или в качестве неотложной терапии с целью профилактики, диагностики или лечения и (или) для обеспечения адекватного медицинского ухода испытуемым. Такие средства также допускается применять в соответствии с протоколом клинического исследования, для того чтобы вызвать физиологическую реакцию. Перечень категорий неисследуемых лекарственных препаратов с соответствующими примерами приведен в приложении № 1 к настоящему Руководству.

6. Лекарственные препараты, которые не зарегистрированы в государствах-членах, но изготовлены в аптеке, также могут относиться к неисследуемым лекарственным препаратам.

## 2. Требования к неисследуемым лекарственным препаратам

7. Для обеспечения безопасности испытуемых, участвующих в клиническом исследовании, в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики, необходимо обеспечивать качество и безопасность лекарственных препаратов и субстанций, применяемых в исследовании.

8. В клиническом исследовании в качестве неисследуемых лекарственных препаратов используются как правило зарегистрированные лекарственные препараты.

9. Зарегистрированный неисследуемый лекарственный препарат – это лекарственный препарат, зарегистрированный в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета

Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 или зарегистрированный в любом из государств-членов, в которых планируется проводить клиническое исследование, в соответствии с национальным законодательством, независимо от изменений в маркировке лекарственного препарата, используемого в качестве вспомогательного лекарственного препарата.

10. Если неисследуемый лекарственный препарат не зарегистрирован в Евразийском экономическом союзе, то требуется, чтобы лекарственный препарат, используемый в качестве вспомогательного лекарственного препарата, производился в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики) (или не ниже) для обеспечения безопасности пациентов, и спонсор должен гарантировать, что неисследуемый лекарственный препарат будет иметь надлежащее качество для целей проведения клинического исследования, в том числе с учетом источника сырья для производства неисследуемого лекарственного препарата и переупаковки препарата.

11. Допускается применение незарегистрированного неисследуемого лекарственного препарата в клинических исследованиях, в случаях, когда зарегистрированный неисследуемый лекарственный препарат не доступен в Евразийском экономическом союзе, или спонсор, имея достаточные основания, не в состоянии использовать зарегистрированный неисследуемый лекарственный препарат. При этом в протоколе клинического исследования должно быть указано обоснование использования незарегистрированного неисследуемого лекарственного препарата.

12. Для соблюдения требований Правил надлежащей клинической практики по обеспечению защиты испытуемых, участвующих в исследованиях, для неисследуемого лекарственного препарата должен обеспечиваться такой же уровень качества и безопасности, что и для исследуемого лекарственного препарата при их применении в клинических исследованиях. Данное условие выполняется посредством применения к неисследуемому лекарственному препарату таких же требований, как к исследуемому лекарственному препарату, в частности, требований Правил надлежащей производственной практики для лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

13. Если вспомогательное лекарственное средство не зарегистрировано, или в отношении зарегистрированного вспомогательного лекарственного средства было проведено изменение, не предусмотренное регистрационным удостоверением, производство такого лекарственного препарата должно осуществляться в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики (или не ниже), в целях обеспечения надлежащего качества данного лекарственного препарата.

14. Спонсор несет ответственность за реализацию системы, обеспечивающей проведение клинического исследования и сбор данных в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики. Для соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики, клиническое исследование должно проводиться согласно протоколу, а вся информация по клиническому исследованию должна документироваться, использоваться и храниться таким образом, чтобы ее можно было точно предоставлять, интерпретировать и верифицировать. В этом контексте, должна обеспечиваться

отслеживаемость лекарственных препаратов, позволяющая установить движение и применение неисследуемого лекарственного препарата с учетом цели клинического исследования и безопасности участвующих в нем испытуемых. Это должно включать в себя, как минимум, процедуру документирования того, какие пациенты получают неисследуемый лекарственный препарат во время клинического исследования с оценкой соблюдения режима лечения (при необходимости).

15. Неисследуемый лекарственный препарат может предоставляться спонсором или исследовательским центром.

### 3. Требования к документам в досье заявки

16. Требования к регистрационному досье неисследуемого лекарственного препарата, как правило, такие же, что и исследуемого лекарственного препарата.

17. Однако существуют возможности упрощенных требований к документации (упрощенное досье) в зависимости от объема информации о неисследуемом лекарственном препарате. В приложении № 2 к настоящему Руководству приведены такие упрощенные требования к документации.

18. Требования к языку, на котором должна предоставляться документация в досье, определяются национальным законодательством государства-члена, в которое подаются документы для проведения клинического исследования.

19. Для каждого документа количество данных может быть различным. Для каждого отдельного случая применяется риск – обоснованный подход для определения вида и количества требуемых данных. Необходимо использовать существующие механизмы добровольного сотрудничества между регуляторными органами

государств-членов для обеспечения гармонизированного применения риск-обоснованного подхода в каждом отдельном случае.

#### 4. Нежелательные реакции, связанные с неисследуемым лекарственным препаратом

20. Сообщения о безопасности, связанные с применением неисследуемого лекарственного препарата, представляются в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов в соответствии с приложением № 3 «Порядок предоставления информации по безопасности в ходе клинических исследований» к Правилам надлежащей клинической практики и национальным законодательством государств-членов.

---

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по подготовке досье  
неисследуемых лекарственных  
препаратов для получения  
разрешения на проведение  
клинических исследований

### **КАТЕГОРИИ неисследуемых лекарственных препаратов**

Настоящее Приложение представляет собой руководство по некоторым категориям лекарственных препаратов, которые обычно применяются в клинических исследованиях в качестве неисследуемых лекарственных препаратов.

#### **I. Средства неотложной терапии**

Средства неотложной терапии – это препараты, указанные в протоколе клинического исследования как средства, которые могут применяться у пациентов в случаях недостаточной эффективности или чрезмерной активности исследуемого лекарственного препарата, что, вероятно, может представлять собой опасность для пациента или вызвать неотложные состояния.

Средства неотложной терапии позволяют пациентам получать эффективное лечение, например, в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, в которых стандартное лечение доступно, или в исследованиях типа доза-эффект, когда более низкие дозы могут быть неэффективными. Средства неотложной терапии в протоколах клинических исследований иногда называют «средствами спасения».



Обычно такие неисследуемые лекарственные препараты зарегистрированы в государствах – членах Евразийского экономического союза (далее – государства-члены), и используются в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению.

Средства неотложной терапии могут применяться при:

неэффективном лечении – например, если в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (по определению будут три параллельные группы) проводилась оценка анальгезирующей активности и безопасности внутривенного ацетаминофена в сравнении с его пролекарством (парацетамолом) и плацебо у пациентов с болью легкой или средней степени тяжести после ортопедической хирургической операции, то пациентам разрешается неотложная терапия в виде контролируемого самостоятельного внутривенного введения морфина для купирования боли;

ожидаемой нежелательной реакции – например, в III фазе клинического исследования если проводится оценка эффективности нового противоопухолевого исследуемого лекарственного препарата все пациенты получают кортикостероиды (антигистаминные) препараты с целью минимизации развития ожидаемых нежелательных реакций;

ожидаемом неотложном состоянии – например, в клиническом исследовании, в котором новый биотехнологический препарат впервые применялся у человека, протоколом клинического исследования может быть предусмотрено наличие соответствующих лекарственных препаратов, которые могут потребоваться для лечения анафилактического шока.

## II. Провокационные средства

Провокационные средства обычно назначаются испытуемым, участвующим в клинических исследованиях, для того, чтобы вызвать физиологическую реакцию, которая необходима до начала оценки фармакологического действия исследуемого лекарственного препарата. В качестве провокационных средств могут применяться незарегистрированные препараты, при условии наличия длительного опыта клинического применения.

Провокационные средства могут применяться при:

кожной инъекционной пробе – например, для выявления испытуемых с аллергическими реакциями на определенные аллергены. На основании экстрактов аллергенов, таких как пыльца, лошадиная пыль, шерсть, перхоть животных и продукты питания, изготавливаются разведенные растворы. При выполнении кожной инъекционной пробы каплю каждого раствора наносят на кожу испытуемого и укалывают ее иглой. Если у человека аллергия на одно или несколько веществ, то у него развивается характерная кожная реакция. Данная проба используется как часть критериев включения испытуемых в клиническое исследование нового лекарственного препарата с целью контроля и профилактики симптомов аллергических реакций;

артериальном давлении – например, при проведении открытого теста чувствительности реакции со стороны артериального давления на пероральный тирамин (новый ингибитор моноаминооксидазы) после лечения исследуемым лекарственным препаратом у здоровых добровольцев.

III. Лекарственные препараты, применяемые для оценки конечных точек (результатов) в клиническом исследовании

Данная категория неисследуемого лекарственного препарата назначается испытуемым в качестве инструмента для оценки соответствующих конечных точек (результатов) клинического исследования; такие препараты не являются объектом клинического исследования или применяются в качестве контроля в клиническом исследовании.

Лекарственные препараты применяются для оценки конечных точек (результатов) в клиническом исследовании:

функции органов – например, радиофармацевтические препараты применяются у испытуемых в клиническом исследовании для определения функции определенного органа до и после того приема исследуемого лекарственного препарата, с целью определения действия на этот орган как первичной конечной точки клинического исследования;

функции артериальных стенок – например, ацетилхолин вводится непосредственно в коронарную артерию для оценки дисфункции коронарного эндотелия. Такой тест выполняют на исходном уровне – до первого применения исследуемого лекарственного препарата, и при завершении исследования – по окончании периода лечения.

#### IV. Одновременно применяемые лекарственные препараты, систематически назначаемые исследуемым пациентам

Применение неисследуемого лекарственного препарата не является целью клинического исследования, если неисследуемый лекарственный препарат назначается участникам клинического исследования в соответствии с требованиями протокола клинического исследования, как часть стандартного лечения их состояния, которое не

является показанием к применению исследуемого лекарственного препарата.

Пример такого применения лекарственного препарата – уменьшение выраженности симптомов – испытание неонкологического лекарственного препарата у больных раком, в котором целью клинического исследования является оценка анальгезирующего действия нового опиата. Дизайн исследования может предусматривать испытание нового опиата в сравнении с активным препаратом сравнения для контроля боли у пациентов, получающих одинаковую противоопухолевую терапию в двух группах, независимо от самого клинического исследования.

#### V. Фоновая терапия

Лекарственные препараты назначаются каждому участнику клинического исследования, независимо от рандомизации по группам, для лечения показания, которое является целью исследования. Фоновая терапия обычно рассматривается как текущее стандартное лечение при определенных показаниях. В таких клинических исследованиях, исследуемый лекарственный препарат применяется в дополнение к фоновой терапии, и на этом фоне производится оценка безопасности и эффективности исследуемого лекарственного препарата. Согласно протоколу клинического исследования, может потребоваться проведение сравнения: исследуемый лекарственный препарат плюс фоновая терапия с активным контролем плюс фоновая терапия или исследуемый лекарственный препарат плюс фоновая терапия с плацебо плюс фоновая терапия.

Время начала стандартного лечения (фоновой терапии) может быть различным, например:

а) испытуемые могут уже получать препарат стандартного лечения на момент их включения в клиническое исследование, и это лечение может быть одним из критериев включения в исследование, или

б) испытуемые с недавно диагностированным заболеванием, которым могут назначаться препараты стандартного лечения одновременно с назначением им исследуемого лекарственного препарата.

Характер препарата фоновой терапии может указываться в протоколе, например, как стандартное лечение, назначаемое в соответствии с местной клинической практикой, и названия активных веществ или лекарственных препаратов могут определяться потребностью пациента или выбором врача.

Препарат стандартного лечения для определенных показаний (общепризнанные стандарты лечения) или отдельные компоненты стандартного лечения для отдельно взятого медицинского состояния выбираются на основании национальных и международных руководств по лечению.

Примеры фоновой терапии:

разработка нового лекарственного препарата для ВИЧ-инфицированных пациентов, которым необходима профилактика против цитомегаловируса, показала, что в лечение пациентов, вероятно, необходимо включать препарат стандартного лечения их первичного заболевания (например, антиретровирусный препарат);

получение пациентами различных видов комбинированной терапии в онкологии. Эти комбинации могут полностью состоять из препаратов, разрешенных к применению для лечения исследуемого заболевания, но они могут не полностью определяться в протоколе. Например, недавно на стадии разработки нового показания для

препарата, применяемого для лечения рака молочной железы у женщин, проводилось сравнение действия этого препарата с результатами наблюдений у пациентов, которые недавно, независимо от клинического исследования, получили, как минимум, 4 цикла неoadъювантной или адъювантной химиотерапии, и у них разрешалось одновременное применение гормональной адъювантной терапии. В этом случае, такой препарат может быть рассмотрен как исследуемый лекарственный препарат, а препараты, применяемые в неoadъювантной или адъювантной химиотерапии и гормональной терапии – неисследуемые лекарственные препараты.

---

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по подготовке досье  
неисследуемых лекарственных  
препаратов для получения  
разрешения на проведение  
клинических исследований

### **УПРОЩЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ к регистрационному досье для неисследуемых лекарственных препаратов (упрощенное досье)**

Упрощенное досье с точки зрения статуса регистрации лекарственного препарата приведено ниже в таблице к приложению.

Другие возможности применения требований упрощенного досье:

а) неисследуемый лекарственный препарат определяется в протоколе, но не указывается конкретный препарат (используется любой неисследуемый лекарственный препарат, который зарегистрирован в соответствующем государстве – члене Евразийского экономического союза (далее – государство-член)).

В этой ситуации, подлежащий использованию лекарственный препарат зарегистрирован в соответствующем государстве-члене, но в протоколе не указывается его торговое название.

Эта информация должна включаться в сопроводительное письмо. Применяемый лекарственный препарат необходимо идентифицировать посредством указания общей информации о нем, такой как международное непатентованное наименование. Никакой дополнительной информации не требуется;

б) неисследуемый лекарственный препарат не зарегистрирован, но он применялся как исследуемый лекарственный препарат или неисследуемый лекарственный препарат в предыдущих клинических исследованиях, проводившихся в соответствующем государстве-члене

этим же спонсором или другим спонсором, и в его отношении имеется письмо о доступе к данным от такого спонсора.

Требуется, чтобы упрощенное досье содержало следующую информацию:

номер предыдущего исследования в национальном реестре клинических исследований (при наличии) или номер разрешения, выданного уполномоченным органом государства-члена;

подтверждение того, что популяция пациентов в исследовании соответствует популяции ранее разрешенного клинического исследования, или предоставление обоснований любых различий;

подтверждение того, что доза (экспозиция) не будет превышать те, которые были в ранее разрешенном клиническом исследовании, или предоставление обоснований любых различий;

обоснование безопасного применения лекарственного препарата в клиническом исследовании, включая любую потенциальную возможность взаимодействия между неисследуемым лекарственным препаратом и исследуемым лекарственным препаратом, подлежащими к применению в исследовании;

подтверждение того, что в предыдущем клиническом исследовании не возникало проблем, связанных с безопасностью или качеством;

подтверждение того, что неисследуемый лекарственный препарат производится и контролируется (включая состав, место производства, контроль качества и спецификации) в соответствии с условиями ранее разрешенного к проведению клинического исследования – с учетом, как начального варианта досье, так и любых внесенных в него последующих изменений.



Таблица

	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в Евразийском экономическом союзе	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в стране ИСН	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в третьей стране, не являющейся страной ИСН	НИЛП не зарегистрирован, но его активное вещество содержится в зарегистрированном лекарственном препарате в Евразийском экономическом союзе	НИЛП не зарегистрирован, но его активное вещество ранее применялось у человека
Обоснование выбора НИЛП с точки зрения каскадного порядка выбора*	X, если есть РУ в ЕАЭС или в одном из государств – членов ЕАЭС	X	X	X	
Копия ОХЛП <sup>i, ii</sup>	X	X			
Доказательство наличия регуляторного статуса ЛП в стране, в которой имеется регистрация	X, если есть РУ в другом государстве – члене ЕАЭС <sup>iii</sup>	X	X		
Обоснование безопасного и эффективного применения <sup>iv</sup>	X	X	X	X	X <sup>v</sup>
Данные по качеству					
Документы по качеству и производству в соответствии с Руководством ЕАЭС-vi			X	X	X <sup>vii</sup>
Соответствие требованиям GMP					
Лицензия на производство		X	X	X	X
Сертификат соответствия требованиям GMP для производственной площадки, выданный уполномоченным		X	X	X	X

	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в Евразийском экономическом союзе	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в стране ИСН	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в третьей стране, не являющейся страной ИСН	НИЛП не зарегистрирован, но его активное вещество содержится в зарегистрированном лекарственном препарате в Евразийском экономическом союзе	НИЛП не зарегистрирован, но его активное вещество ранее применялось у человека
органом страны-производителя					
Результаты сокращенной программы испытаний (например, идентификации/подлинности), выполненной с использованием аналитических испытаний или подходящего метода по заключению уполномоченного лица производителя		X	X	X	X
Информация по переупаковке или перемаркировке, и список мест, участвующих в этой деятельности, в случае если данная деятельность осуществляется не производителем. В этом случае, предоставляются приемлемые доказательства соответствия <sup>ix</sup> требованиям GMP для переупаковки или	X	X	X	X	X

	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в Евразийском экономическом союзе	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в стране ИСН	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в третьей стране, не являющейся страной ИСН	НИЛП не зарегистрирован, но его активное вещество содержится в зарегистрированном лекарственном препарате в Евразийском экономическом союзе	НИЛП не зарегистрирован, но его активное вещество ранее применялось у человека
перемаркировки, либо обоснование их отсутствия					

\*Каскадный порядок выбора неисследуемого лекарственного препарата: 1) настоятельно рекомендуется применять в качестве НИЛП лекарственный препарат, зарегистрированный в Евразийском экономическом союзе или в одном государстве-члене, 2) при невозможности выполнения пункта 1 выбирается неисследуемый лекарственный препарат, зарегистрированный в одной из стран ИСН, 3) при невозможности выполнения пункта 2 выбирается неисследуемый лекарственный препарат, зарегистрированный в третьей стране, 4) при невозможности выполнения пункта 3 выбирается неисследуемый лекарственный препарат, не имеющий регистрации в какой-либо стране.

<sup>i</sup> Если при проведении международного исследования существуют различия в ОХЛП между различными государствами – членами, то необходимо выбрать вариант ОХЛП, который лучше всего подходит для обеспечения безопасности пациентов.

<sup>ii</sup> Или ОХЛП в другом государстве, не входящем в Евразийский экономический союз.

<sup>iii</sup> Не требуется, если неисследуемый лекарственный препарат применяется в качестве провокационного средства или средства для оценки конечных точек.

<sup>iv</sup> Включая аспекты любого потенциального взаимодействия между неисследуемым лекарственным препаратом и исследуемым лекарственным препаратом, применяемыми в исследовании.

<sup>v</sup> Включая следующее:

рациональное обоснование эффективного и безопасного применения в исследовании, включая информацию о степени предыдущего воздействия на человеческий организм, включая любое потенциальное взаимодействие между неисследуемым лекарственным препаратом и исследуемым лекарственным препаратом, применяемое в исследовании;

в случае, когда клинических данных недостаточно для подтверждения безопасности, необходимо представить доказательства, что доступные данные по доклиническим исследованиям безопасности могут обосновывать применение исследуемого лекарственного препарата в предлагаемом исследовании;

объяснение предыдущего применения активного вещества у человека.

<sup>vi</sup> " Руководства по требованиям к документации по химическому и фармацевтическому качеству для исследуемых лекарственных средств, применяемых в клинических исследованиях; для биологических лекарственных средств: Глава 14 «Требования к документации по управлению качеством биологических препаратов, исследуемых в клинических исследованиях» Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

<sup>vii</sup> Если не могут быть представлены исчерпывающие данные по производству, то заявители должны показать, что неисследуемый лекарственный препарат подходит для предполагаемого применения посредством предоставления информации об источнике (происхождении) неисследуемого лекарственного препарата и обоснования, что этот источник гарантирует качество неисследуемого лекарственного препарата, и лекарственный препарат подходит для предполагаемого применения.

<sup>viii</sup> Необходимо уделить внимание специальной квалификации некоторых видов лекарственных препаратов, таких как радиофармацевтические препараты.

<sup>ix</sup> Для мест (центров), находящихся на территории Евразийского экономического союза: лицензия на производство; для мест (центров) не находящихся на территории Евразийского экономического союза: сертификация соответствия требованиям GMP, предоставленная уполномоченным лицом или другим лицом, имеющим надлежащий опыт работы.