

Клиникалық зерттеулердің жалпы мәселелері жөніндегі нұсқаулық туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 17 шілдедегі № 11 ұсынымы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы 2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына, 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 3-бабының 3-тармағына сәйкес,

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің заңнамасында белгіленген клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптарды үндестіру мақсатында,

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттерге осы Ұсыным Еуразиялық экономикалық одақтың ресми сайтында жарияланған күннен бастап 6 ай өткеннен кейін Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына сәйкес дәрілік препараттарға оларды тіркеу үшін клиникалық зерттеулер жүргізу және дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамаларын көрсетілген Қағидаларға сәйкес келтіру кезінде қосымшаға сәйкес Клиникалық зерттеулердің жалпы мәселелері жөніндегі нұсқаулықты қолдануды ұсынады.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

Т. Саркисян

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2018 жылғы 17 шілдедегі
№ 11 ұсынымына
ҚОСЫМША

Клиникалық зерттеулердің жалпы мәселелері жөніндегі НҰСҚАУЛЫҚ

I. Жалпы ережелер

1. Осы Нұсқаулықтың мақсаты:

адамның субъект ретінде қатысуымен дәрілік препараттарға жекелеген клиникалық зерттеулер (бұдан әрі – клиникалық зерттеулер) жүргізудің қағидаттары мен тәсілдемелерін және тұтастай жаңа дәрілік препараттар әзірлеу стратегиясын сипаттау;

клиникалық зерттеулер жүргізудің жалпы қағидаттарын, жалпы тәсілдемелерін бірыңғай түсінуді қолдау және тиісті терминдерді айқындау жолымен үшінші елдердің зерттеу орталықтарында жүргізілген клиникалық зерттеулердің нәтижелерін сараптауға және тануға жәрдемдесу болып табылады.

2. Осы Нұсқаулықта белгіленген клиникалық зерттеулердің қағидаттары басқа клиникалық зерттеулерге де (мысалы, радиотерапия, психотерапия, хирургия, медициналық бұйымдарды және емдеудің баламалы әдістерін клиникалық зерттеу саласындағы) қолданылады.

II. Жалпы қағидаттар

1. Клиникалық зерттеу субъектілерін қорғау

3. Клиникалық зерттеу субъектілерінің қауіпсіздігін қозғайтын клиникалық зерттеулер жүргізудің қағидаттары мен тәсілдемелері Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 79 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті клиникалық практикасы қағидаларында (бұдан әрі – Тиісті клиникалық практика қағидалары) көрсетілген, 1964 жылы Дүниежүзілік медицина қауымдастығының XVIII Бас ассамблеясында қабылданған Хельсинки декларациясының этикалық қағидаттарына сәйкес келеді және олар барлық клиникалық зерттеулерді жүргізу кезінде сақталуға тиіс.

Осы Нұсқаулықта қолданылатын ұғымдар Тиісті клиникалық практика қағидаларында айқындалған мәндерде пайдаланылады.

4. Клиникалық зерттеуді жүргізу басталғанға дейін клиникалық зерттеулерді тағайындауға жауапты адам Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттің уәкілетті органына жоспарланып отырған клиникалық зерттеудің қауіпсіздігін растайтын клиникаға дейінгі немесе бұрын жүргізілген клиникалық зерттеулердің нәтижелерін ұсынады. Берілген қызметтің клиникалық зерттеуін бастау үшін қажетті жануарларға жүргізілген фармакологиялық және токсикологиялық зерттеулердің мақсаты мен мерзімдері Еуразиялық экономикалық комиссия (бұдан әрі – Комиссия) бекітетін дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және оларды тіркеу мақсатында қауіпсіздіктің клиникаға дейінгі зерттеулері бойынша басшылықта қаралады. Биологиялық препараттарға қатысты осындай зерттеулердің рөлі Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы №89 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларының 5.3-тарауында сипатталған.

5. Дәрілік препаратты әзірлеу процесінде жаңадан пайда болған токсикологиялық және клиникалық зерттеулердің нәтижелерін клиникалық зерттеулер субъектілері үшін қауіпсіздік тұрғысынан қарау және бағалау қажет. Клиникалық зерттеу субъектілерінің қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында алынған нәтижелердің негізінде жоспарланып отырған және (қажет болған жағдайда) ағымдағы уақыт сәтінде жүргізіліп жатқан клиникалық зерттеулерді уақтылы және тиісті түрде өзгерту қажет. Клиникалық

зерттеу субъектілерін қорғау зерттеушінің, демеушінің және ұйымның сараптамалық кеңесінің (тәуелсіз этика комитетінің) ортақ міндеті болып табылады. Көрсетілген тараптардың міндеттері Тиісті клиникалық практика қағидаларында көрсетілген.

2. Дизайнға және талдауға ғылыми тәсілдеме

6. Дәрілік препараттарды оңтайлы әзірлеудің негізі тиісті зерттеулер жүргізу кезінде дәрілік препараттардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты қойылған негізгі сұрақтарға ақпарат (эксперименттік дәлелдемелер) алу болып табылады. Әрбір зерттеуде негізгі мақсатты нақты және бір мәнді көрсету қажет. Қойылған мақсатқа қол жеткізу үшін клиникалық зерттеулерді ғылыми қағидағарға сәйкес жоспарлау, жүргізу және талдау қажет, сондай-ақ зерттеулердің нәтижелері бойынша тиісті түрде олар туралы есеп жасаған жөн.

7. Клиникалық зерттеулер дәрілік препаратты клиникалық әзірлеу бойында оларды жүргізу кезектілігіне сәйкес немесе кестеде көрсетілгендей, олардың мақсаттарына сәйкес сыныпталады (ұсынылған мысалдар толық болып табылмайды).

Клиникалық зерттеулерді мақсаттары бойынша сыныптау

Зерттеудің түрі	Зерттеудің мақсаты	Мысалдар
Дәрілік препараттың фармакологиялық қасиеттерін зерттеу	Көндігушілікті бағалау Фармакокинетика мен фармакодинамиканы айқындау (сипаттау) Дәрілік құрал мен дәрілік өзара әрекеттесу метаболизмін зерделеу Белсенділікті бағалау	Өртүрлі дозаларға көндігушілікті зерттеу Бір мәрте және көп мәрте енгізу кезіндегі фармакокинетиканы және (немесе) фармакодинамиканы зерттеу Дәрілік өзара әрекеттесуді зерттеу
Терапевтік ізденімдік зерттеу	Қолдануға мақсатты көрсеткіш бойынша ізденімдік қолдану Кейінгі зерттеулер үшін доза іріктеу Дизайнды, ақырғы нүктелерді және зерттеулерді растау әдіснамасын іріктеу үшін бастапқы деректер алу	Суррогаттық немесе фармакологиялық ақырғы нүктелерді не клиникалық көрсеткіштерді пайдалана отырып, аздаған пациенттердің нақты берілген тобына қысқа ұзақтыққа қатысты ең ерте зерттеулерді жүргізу "Доза – әсер" ізденімдік зерттеулері
Терапевтік растаушы зерттеу	Тиімділікті растау (дәлелдеме) Қауіпсіздік профилін белгілеу	Тиімділікті анықтау мақсатында барабар және қатаң бақыланатын зерттеулер "Доза – әсер" тәуелділігін рандомизацияланған жарыспалы зерттеулер Клиникалық қауіпсіздік зерттеулері

	Тіркеуді негіздеу мақсатында пайда – тәуекел арақатынасын бағалау үшін қажетті деректер алу "Доза – әсер" тәуелділігін анықтау	Сырқаттануды (қайтыс болуды) зерттеу Күрделі "қарапайым" зерттеулер Салыстырмалы зерттеулер
Терапевтік қолдануды зерделеу	Тұтастай популяция, оның жекелеген топтары және (немесе) қоршаған орта үшін пайда – тәуекел арақатынасын нақтылау мақсатында қосымша деректер алу Жиі емес жағымсыз реакцияларды анықтау Дозалау режимін оңтайландыру	Салыстырмалы тиімділікті зерттеу Сырқаттануды (қайтыс болуды) зерттеу Қосымша ақырғы нүктелерді зерттеу Күрделі "қарапайым" зерттеулер Фармакоэкономикалық зерттеулер

Дәрілік препаратқа дәйекті түрде жүргізілетін негізгі қағидат алдыңғы зерттеулер нәтижелерінің келесі зерттеулерді жоспарлауға тигізетін әсері болып табылады. Жаңадан пайда болған деректер дәрілік препараттарды әзірлеу стратегиясын өзгертуді жиі талап етеді (мысалы, растаушы терапевтік зерттеу нәтижелері дәрілік препараттың фармакологиялық қасиеттерін адамның қатысуымен қосымша клиникалық зерттеулер жүргізуді талап етуі мүмкін).

8. Тиісті клиникалық практика қағидаларының және Комиссия бекітетін клиникалық деректердің қолайлылығына әсер ететін этникалық факторларды бағалау жөніндегі нұсқаулықтың талаптары сақталған жағдайда үшінші елдердің зерттеу орталықтарынан алынған клиникалық деректердің болуы осындай деректерді Еуразиялық экономикалық одақтан қайтадан алудан бас тартуға мүмкіндік береді.

III. Дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде клиникалық зерттеулерді және клиникалық зерттеулердің жекелеген компоненттерін жоспарлау мәселелері Клиникаға дейінгі зерттеулер

9. Келесі клиникалық зерттеулерді жүргізу мақсатында клиникаға дейінгі зерттеулерді жүргізу көлемі мен мерзімдерін айқындау кезінде мыналар:

а) жекелеген пациенттерге жоспарланатын курстық доза және оның қолданылу ұзақтығы;

б) дәрілік препараттың қасиеттері немесе олардың шығарылған жері (мысалы, жартылай шығарудың ұзақ кезеңі, биотехнологиялық препараттар);

в) сырқаттану немесе емдеудің мақсаты болып табылатын жай-күй;

г) дәрілік препаратты пациенттердің ерекше топтарына (мысалы, бала туу әлеуеті бар әйелдерге) қолдану;

д) енгізу жолы.

10. Клиникалық зерттеулерді жүргізуді негіздеу мақсатында клиникаға дейінгі (токсикологиялық, фармакологиялық және фармакокинетикалық) зерттеулер туралы мәліметтер дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және оларды тіркеу

мақсатында клиникаға дейінгі зерттеулер қауіпсіздігі жөніндегі нұсқаулықта және Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарға зерттеулер жүргізу қағидаларының 5.3-тарауында көрсетілген.

Қауіпсіздікті зерттеу

11. Адамның қатысуымен алғаш рет жүргізілетін клиникалық зерттеулерге арналған дозаның шамасын дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және оларды тіркеу мақсатында клиникаға дейінгі зерттеулер қауіпсіздігі жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес алдын ала клиникаға дейінгі фармакологиялық, фармакокинетикалық және токсикологиялық зерттеулерді егжей-тегжейлі талдау жолымен айқындау қажет. Бастапқы дозаны іріктеуге арналған клиникаға дейінгі ерте зерттеулерде деректердің жеткілікті көлемін алу және оны қолданудың қауіпсіз ұзақтығын белгілеу, сондай-ақ жаңа дәрілік препараттың физиологиялық және токсикологиялық әсерлері туралы мәліметтер алу қажет.

Фармакологиялық және фармакокинетикалық зерттеулер

12. Дәрілік препараттың жөнелту нүктесі, оны әзірлеу бағыты мен клиникалық зерделеу клиникаға дейінгі фармакологиялық және фармакокинетикалық қасиеттердің профилімен айқындалады, ол мынадай мәліметтерді қамтиды:

- а) басты әсерлердің фармакологиялық негізі (әрекет механизмі);
- б) "доза – әсер" және "концентрация – әсер" тәуелділігі және іс-әрекеттің ұзақтығы;
- в) енгізудің ықтимал клиникалық жолдарын зерделеу;
- г) органның негізгі жүйелеріне әсер ететін фармакологиялық әсерлерді және физиологиялық реакцияларды қоса алғанда, жалпы фармакология туралы жүйелендірілген деректер;
- д) абсорбцияны, бөлуді, метаболизмді және шығаруды зерделеу.

Зерттелетін дәрілік препараттардың сапасы және саны

13. Биоқолжетімділік туралы мәліметтерді қоса алғанда (егер қолданылса), клиникалық зерттеулерде қолданылатын дәрілік препараттардың сипаттамаларын тиісті түрде белгілеу қажет. Дәрілік препараттың құрамы оны клиникалық әзірлеу кезеңіне сәйкес келуге тиіс. Дәрілік препараттың мөлшері дозалардың диапазонын зерделеуге бағытталған дәйекті зерттеулерде сынау үшін жеткілікті болуға тиіс. Әзірлеу процесінде дәрілік препараттың әртүрлі құрамдары зерделеуге ұшырауы мүмкін.

14. Биоэквиваленттілікті зерттеулерде немесе басқа да тәсілдермен анықталған дәрілік препараттың құрамдарының арасындағы өзара байланыс дәрілік препаратты

әзірлеудің бүкіл бағдарламасы бойында жүргізілген клиникалық зерттеулердің нәтижелерін интерпретациялау кезінде қажет болады.

Дәрілік препаратты клиникалық әзірлеудің фазалары

15. Дәрілік препаратты клиникалық әзірлеуді төрт фазадан тұратын (I – IV әзірлеу фазалары) процесс ретінде жиі сипаттайды. Әзірлеу фазасы клиникалық зерттеулерді сыныптау үшін әрдайым жеткілікті негіз бола бермейді, өйткені зерттеудің қандай да бір түрі бірнеше фазалардың шеңберінде жүргізілуі мүмкін. Осыған байланысты осы Нұсқаулықтың II бөлімінің 2-кіші бөлімінде сипатталған, зерттеу мақсаттарына негізделген сыныптаманы пайдалану ұсынылады. "Фаза" ұғымын оған қойылатын талаптардың жинағы ретінде емес, дәрілік препаратты әзірлеу процесінің сипаттамасы ретінде қарастыру қажет. Бұдан басқа, фазалар зерттеулердің қатаң дәйектілігін білдірмейді, өйткені кейбір дәрілік препараттар үшін зерттеудің қатаң дәйектілігі түріндегі әзірлеу жоспары қолайлы болмайды немесе міндетті болып табылмайды. Мысалы, дәрілік препараттың фармакологиялық қасиеттерін адамның қатысуымен өтетін зерттеулер әдетте әзірлеудің I фазасында жүргізіледі, олардың көпшілігі қалған үш фазаның шеңберінде жүзеге асырылады және бұл ретте зерттеуші оларды әзірлеудің I фазасының зерттеулері ретінде белгілеуі мүмкін. Дәрілік препаратты мақсаттары бойынша және фазалары бойынша зерделеу процесінің сыныптамаларының арасындағы өзара байланыс суретте көрсетілген.

Сурет. Әзірлеу фазалары мен зерттеулер түрлерінің арасындағы корреляция¹

16. Дәрілік препаратты әзірлеу субъектілердің аздаған саны қатысып бұған дейін өткізілген клиникалық зерттеулердің нәтижелері неғұрлым ірі, жақсы ойластырылған зерттеулерді негіздеу және жоспарлау үшін пайдаланылатын қисынды кезеңдік процесс болуға тиіс. Жаңа дәрілік препаратты тиімді әзірлеу мақсатында, белгіленген профильді негізге ала отырып, оның сипаттамаларын ерте кезеңде белгілеу, зерделеудің одан арғы жоспарын жасау қажет.

17. Бастапқы зерттеулердің нәтижелері бойынша қысқа мерзімді қауіпсіздік және көндігушілік туралы, сондай-ақ терапевтік іздеу зерттеулерінің шеңберінде дозалардың оңтайлы диапазонын және дозалау режимін іріктеу үшін қажетті фармакодинамикалық және фармакокинетикалық қасиеттер туралы алғашқы мәліметтер алынады. Содан соң пациенттердің неғұрлым әртүрлі популяциясында неғұрлым ірі және ұзаққа созылатын растау зерттеулері жүргізіледі. Көндігушілік пен қысқа мерзімді фармакодинамикалық әсерлердің ерте зерттеулерінен басталатын және тиімділіктің ірі зерттеулерімен аяқталатын барлық әзірлеу кезеңдерінде "доза – әсер" тәуелділігін зерттеу қажет. Әзірлеу барысында алынған жаңа деректер, әдетте, барынша ерте фазалардың бір бөлігі

болып табылатын қосымша зерттеулер жүргізуді талап етуі мүмкін. Мысалы, кейінгі зерттеулердің нәтижелері бойынша алынған қандағы концентрация туралы мәліметтер дәрілік өзара әрекеттесуге зерттеулер жүргізуді, ал жағымсыз реакциялар – дозаларды іріктеу зерттеулерін және (немесе) клиникаға дейінгі қосымша зерттеулерді жүргізуді талап етуі мүмкін. Бұдан басқа, қолдануға жаңа көрсеткіштерді негіздеу мақсатында әзірлеудің I және II фазаларын зерттеу ретінде қарастырылатын фармакокинетикалық немесе терапевтік іздеу зерттеулерін жүргізу қажет.

Әзірлеудің I фазасы (зерттеудің барынша типтік түрі – дәрілік препараттың фармакологиялық қасиеттерін адамның қатысуымен зерттеу)

18. Әзірлеудің I фазасы зерттелетін жаңа препаратты адамға алғашқы енгізуден басталады.

19. Дәрілік препараттың фармакологиялық қасиеттерін адамның қатысуымен зерттеу, әдетте, әзірлеудің I фазасының зерттеулері болып табылатындығына қарамастан, оларды дәрілік препаратты әзірлеудің неғұрлым ақырғы кезеңдерінде жүргізу талап етілуі мүмкін. Әзірлеудің осы фазасының зерттеулері әдетте терапевтік мақсаттарды алға қоймайды, олар дені сау еріктілерге немесе пациенттердің жекелеген топтарына (мысалы, артериалдық гипертензиясы жеңіл пациенттерге) жүргізілуі мүмкін. Ықтимал жоғары уытты дәрілік препараттарды (мысалы, цитоуытты) әдетте пациенттердің қатысуымен ғана (яғни зерттеудің дені сау субъектілерінің қатысуынсыз) зерттейді. Әзірлеудің осы фазасында зерттеулер ашық, бастапқы параметрлер бойынша бақыланатын немесе нәтижелердің сенімділігін арттыру үшін рандомизацияланған және жасырын әдіспен жүргізілетін болуы мүмкін.

¹*Матрицалық бағанда жаңа дәрілік препаратты клиникалық әзірлеу шеңберінде жүргізілуі мүмкін әзірлеу фазалары мен зерттеулер түрлерінің арасындағы олардың мақсаттары бойынша өзара байланыс көрсетілген. Боялған шеңберлермен әзірлеудің белгілі бір фазасында мейілінше жиі жүргізілетін зерттеулердің түрлері белгіленген, боялмаған шеңберлермен әзірлеудің көрсетілген фазасында сирек жүргізілетін зерттеулердің түрлері белгіленген. Әрбір шеңбер жеке зерттеуді білдіреді. Жеке зерттеудің құрылымын көрсету үшін шеңберлердің бірінен жеке зерттеу кезеңдерінің дәйектілігін көрсететін бағаншамен қосылатын пунктир сызық кетеді. Бағанда шеңберлердің бөлінуі зерттеу түрінің әзірлеу фазасына толық сәйкес еместігі туралы куәландырады.*

20. Әзірлеудің I фазасының зерттеулері әдетте мынадай міндеттердің бірін немесе бірнешеуін шешеді:

а) бастапқы қауіпсіздікті және көндігушілікті бағалау. Зерттелудегі жаңа дәрілік препаратты адамға алғашқы және одан кейінгі енгізулердің мақсаты әдетте, одан арғы клиникалық зерттеулер үшін арналған дозалардың белгілі бір диапазонына

көндігушілікті айқындау, сондай-ақ күтілетін жағымсыз реакциялардың сипатын айқындау болып табылады. Осы зерттеулерде, әдетте, бір мәртелік те, сондай-ақ көп мәртелік те енгізу көзделеді.

б) фармакокинетиканы бағалау. Дәрілік препараттың абсорбциясын, бөлінуін, метаболизмін және шығарылуын зерделеу әзірлеудің бүкіл процесінің бойында жалғасады. Алайда олардың сипаттамаларын алдын ала белгілеу әзірлеудің I фазасының маңызды мақсаты болып табылады. Фармакокинетиканы дербес зерттеулерде немесе тиімділікті, қауіпсіздікті және көндігушілікті зерттеулер шеңберінде бағалайды. Фармакокинетикалық зерттеулердің дәрілік препараттың клиренсін зерделу, бастапқы қосылыстың ықтимал кумуляциясын немесе оның метаболиттерін, сондай-ақ ықтимал дәрілік өзара әрекеттесуді бағалау кезінде ерекше маңызы бар.

Белгілі бір деректер алу мақсатында кейбір фармакокинетикалық зерттеулер әдетте неғұрлым ақырғы фазаларда жүргізіледі. Ішке қабылдауға арналған көптеген дәрілік препараттар, әсіресе олардың түрлендіріліп босап шығатындары үшін тамақ ішудің биоқолжетімділікке әсерін зерделеу қажет. Пациенттердің ерекше топтарының (мысалы, бүйрек немесе бауыр жетімсіздігі бар пациенттердің, қарт адамдардың, балалардың, әйелдер мен этникалық топтардың) фармакокинетикалық қасиеттеріне зерттеу жүргізуді көздеу қажет. Дәрілік препараттардың көпшілігіне қатысты дәрілік өзара әрекеттесуге зерттеулер жүргізу қажет. Мұндай зерттеулер, әдетте, неғұрлым кеш фазаларда жүргізіледі, алайда жануарларға жүргізілетін метаболизмге және өзара әрекеттесу мен *in vitro* зерттеулерінің нәтижелері мұндай зерттеулерді ерте жүргізуге ықпал етуі мүмкін.

в) фармакодинамиканы бағалау. Дәрілік препаратқа және зерттелетін ақырғы нүктелерге байланысты фармакодинамикалық зерттеулер мен "концентрация – әсер" тәуелділігіне зерттеулер (фармакокинетикалық зерттеулер, фармакодинамикалық зерттеулер) дені сау еріктілердің немесе зерттелетін науқасы бар пациенттердің қатысуымен жүргізілуі мүмкін. Тиісті критерийлер болған жағдайда, осындай пациенттерден алынған фармакодинамикалық зерттеулердің деректері белсенділіктің және ықтимал тиімділіктің ерте бағасы болып табылуы және дәрілік препараттың дозасын және неғұрлым ақырғы зерттеулерде дозалау режимін таңдауға ықпал етуі мүмкін.

г) дәрілік препараттың белсенділігін ерте айқындау. Клиникалық зерттеулердің осы түрін жоспарлау кезінде әзірлеудің I фазасының шеңберінде дәрілік препараттың белсенділігін және ықтимал терапевтік пайдасын алдын ала зерделеу қосымша мақсат ретінде қарастырылуы мүмкін. Мұндай зерттеулер, әдетте, мейілінше кеш фазаларда жүргізіледі, бірақ олар, егер дәрілік препараттың белсенділігі оны қысқа уақыт қолдану кезінде пациенттерде өлшенуі жеңіл түрде өтсе, қисынды болуы мүмкін.

Әзірлеудің II фазасы (зерттеудің барынша типтік түрі – терапевтік іздестіру)

21. Пациенттерде дәрілік препараттың терапевтік тиімділігін анықтау негізгі мақсаты болып табылатын зерттеулер жүргізуге бастамашылық жасау, әдетте, әзірлеудің II фазасының басы болып есептеледі.

22. Бастапқы терапевтік іздестіру зерттеулерінің дизайны, жарыспалы бақылау мен бастапқы мәндермен салыстыруды қоса алғанда, әртүрлі болуы мүмкін. Одан әрі белгілі бір терапевтік көрсетілім кезінде дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау мақсатында, бақыланатын рандомизацияланған параллель зерттеулер жүргізіледі. Әзірлеудің II фазасының зерттеулері әдетте мұқият қадағалануға жататын, салыстырмалы біртекті популяция қалыптастыруға бағытталған қатаң критерийлер бойынша жиналған пациенттерге жүргізіледі.

23. Әзірлеудің II фазасының маңызды мақсаты әзірлеудің III фазасының зерттеулері үшін доза мен дозалау режимін айқындау болып табылады. "Доза – әсер" тәуелділігі туралы деректерді ерте бағалау мақсатында осы фазаның бастапқы зерттеулерінде дозаның эскалациясы көзделетін дизайндар жиі пайдаланылады. Одан кейінгі зерттеулерде "доза – әсер" параллель дизайны пайдаланыла отырып, қолдануға зерделеніп отырған көрсеткіш бойынша "доза – әсер" тәуелділігі расталады (мұндай зерттеулерді әзірлеудің III фазасына дейін кейінге қалдыруға жол беріледі). "Доза – әсер" тәуелділігін растайтын зерттеулерді әзірлеудің II фазасы шеңберінде жүргізуге де, сондай-ақ әзірлеудің III фазасына дейін кейінге қалдыруға да болады. Әзірлеудің II фазасында пайдаланылатын дозалар, әдетте, әзірлеудің I фазасы шеңберінде зерделенген жоғары дозалардан төмен болады.

24. Әзірлеудің II фазасының клиникалық зерттеулерінің қосымша мақсаты әзірлеудің кейінгі II және III фазаларының зерттеулері үшін терапевтік режимнің ықтимал ақырғы нүктелерін (ілеспе дәрілік препараттарды қоса алғанда) және пациенттердің нысаналы популяциясын (мысалы, аурудың жеңіл немесе ауыр өтуі) айқындау болуы мүмкін. Оған іздестірулік талдаудың, көптеген деректер жиынтығын зерттеудің және зерттеудегі көптеген ақырғы нүктелерді енгізудің көмегімен қол жеткізуге болады.

Әзірлеудің III фазасы (зерттеудің барынша типтік түрі – терапевтік растау)

25. Терапевтік пайданы растау негізгі мақсаты болып табылатын зерттеулер жүргізуге бастамашылық жасау, әдетте, әзірлеудің III фазасының басы болып табылады.

26. Әзірлеудің III фазасы зерттеулерінің дизайны әзірлеудің II фазасы шеңберінде алынған, дәрілік препараттың зерттеу көрсеткіші бойынша субъектілердің нысаналы популяциясында қолдану үшін тиімді және қауіпсіз екендігі туралы куәландыратын алдын ала деректерді растауға бағытталған. Бұл зерттеулердің мақсаты тіркеу үшін

жеткілікті деректер алу болып табылады. Әзірлеудің III фазасы зерттеулерінде "доза – әсер" тәуелділігі, дәрілік препаратты пациенттердің әртүрлі топтарында, аурудың әртүрлі сатыларында немесе оны басқа дәрілік препараттармен комбинацияда қолдану мүмкіндігі зерттеледі.

27. Ұзақ уақыт қолдануға арналған дәрілік препараттар, әдетте, әзірлеудің III фазасының зерттеулері болып табылатын ұзақ мерзімді зерттеулердің шеңберінде зерделенеді, алайда мұндай зерттеулерді әзірлеудің II фазасында бастауға жол беріледі. Ұзақ мерзімді қолдануға және егде жастағы адамдарға арналған дәрілік препараттардың клиникалық қауіпсіздігіне қойылатын жалпы талаптар қосымшаға және Комиссия бекітетін ерекше топтарда (егде пациенттер) клиникалық зерттеулер жүргізу жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес өмірге қауіп төндірмейтін жай-күйлерді ұзақ уақыт емдеуге арналған дәрілік препараттардың клиникалық қауіпсіздігін бағалау үшін қажетті популяциядағы экспозицияның шамасы жөніндегі ұсынымдарда көзделген. Әзірлеудің III фазасының зерттеулері дәрілік препаратты қолдану бойынша тиісті ұсынымдар жасау үшін қажетті мәліметтер (дәрілік препарат туралы ресми ақпарат) жинауды аяқтайды.

Әзірлеудің IV фазасы (әртүрлі зерттеулер – терапевтік қолдану)

28. Дәрілік препарат тіркелгеннен кейін әзірлеудің IV фазасы басталады. Ол тиімділік пен қауіпсіздікті растауды, сондай-ақ дозаларды іріктеуді мақсат етпейді.

29. Әзірлеудің IV фазасында тіркеуден кейін жүргізілетін және қолдануға мақұлданған көрсеткіштерді қозғайтын кез келген зерттеулердің (стандарттық мониторингтен басқа) болуы мүмкін. Бұл зерттеулер тіркеу үшін қажетті болып табылмайды, бірақ қолдануды оңтайландыру мақсатында талап етіледі. Зерттеулердің түрі кез келген болуы мүмкін, алайда зерттеулердің негізделген ғылыми мақсаттары болуға тиіс. Әдетте мұндай зерттеулерде дәрілік өзара әрекеттесуді қосымша зерделеу, "доза – әсер" тәуелділігін зерттеу және мақұлданған көрсеткіш бойынша қолдануды растауға бағытталған қауіпсіздікті зерттеу (мысалы, сырқаттану мен қайтыс болуды зерделеу жөніндегі зерттеулер, эпидемиологиялық зерттеулер) көзделеді.

Жаңа қолдану бойынша тіркелген дәрілік препаратты әзірлеу

30. Дәрілік препарат бастапқы тіркелгеннен кейін қолдануға жаңа немесе түрлендірілген көрсеткіштерге, дозалаудың жаңа режимдеріне, жаңа енгізу жолдарына немесе пациенттердің жаңа топтарына зерттеулер жүргізу жолымен дәрілік препарат әзірлеуді жалғастыруға жол беріледі. Жаңа дозаларды, дәрілік нысандарды немесе әсер етуші заттардың комбинацияларын зерделеу кезінде жаңа әзірлеу жоспарын жасауды талап ететін дәрілік препараттың фармакологиялық қасиеттерін адамның қатысуымен қосымша зерттеу қажет болуы мүмкін.

31. Әзірлеудің бастапқы жоспарынан деректер немесе терапевтік қолдану нәтижелері болған жағдайда кейбір зерттеулерді жүргізуге қажеттілік болмауы мүмкін.

Ерекше нұсқаулар

32. Бірқатар ерекше мән-жайлар және пациенттердің әртүрлі топтары, егер олар дәрілік препараттарды әзірлеу жоспарының бір бөлігі болып табылса, ерекше назар аударуды талап етеді.

Дәрілік препараттың метаболиттерін зерттеу

33. Негізгі белсенді метаболиттерді анықтау және олардың фармакокинетикасын егжей-тегжейлі зерделеу қажет. Дәрілік препаратты әзірлеу жоспарының шеңберінде метаболиттерге зерттеулер жүргізу мерзімдері жеке дәрілік препараттың сипаттамаларына тәуелді болады.

Дәрілік өзара әрекеттесулер

34. Егер метаболиттер профилінің, клиникаға дейінгі зерттеулер нәтижелерінің немесе дәрілік препараттардың ұқсастығы туралы мәліметтердің негізінде дәрілік препаратты клиникалық әзірлеу шеңберінде дәрілік өзара әрекеттесулердің болуы болжанса, дәрілік өзара әрекеттесуге зерттеулер жүргізу табанды түрде ұсынылады.

35. Дәрілік препараттардың көбінесе бірге тағайындалатын дәрілік өзара әрекеттесуді зерттеуді клиникаға дейінгі және (қажет болған жағдайда) клиникалық кезеңдер шеңберінде жүргізу қажет. Бұның басқа дәрілік препараттардың абсорбциясы мен метаболизміне әсер ететін дәрілік препараттарға қатысты (ерекше топтарда (егде пациенттер) клиникалық зерттеулер жүргізу жөніндегі нұсқаулық), сондай-ақ метаболизміне және экскрециясына басқа дәрілік препараттар әсер ететін дәрілік препараттарға қатысты ерекше маңызы бар.

Ерекше популяциялар

36. Дәрілік препаратты әзірлеу барысында немесе пайда – тәуекел арақатынасын айқындау кезінде жалпы популяцияға арналған дозамен немесе дозалау режимімен салыстырғанда дозаны немесе дозалау режимін түрлендірудің күтілетін қажеттігі салдарынан есеп талап етілетін ерекше мән-жайларға байланысты пациенттердің кейбір топтары үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет болуы мүмкін. Бүйрек немесе бауыр жетімсіздігі бар пациенттерге жүргізілетін фармакокинетикалық зерттеулер бұзылған метаболизмнің немесе дәрілік препараттың экскрециясының әсерін бағалауда маңызды кезең болып табылады. Егде пациенттерге клиникалық зерттеулер жүргізу мәселелері ерекше топтарға (егде пациенттер) клиникалық зерттеулер жүргізу жөніндегі нұсқаулықта, әртүрлі этникалық топтардың пациенттеріне – клиникалық деректердің

қолайлылығына әсер ететін этникалық факторларды бағалау жөніндегі нұсқаулықта қарастырылады.

37. Пациенттердің ерекше топтарына клиникалық зерттеулер жүргізуді негіздеу мақсатында клиникаға дейінгі қауіпсіздік зерттеулерін жүргізу қажеттігі дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және оларды тіркеу мақсатында клиникаға дейінгі зерттеулер жөніндегі нұсқаулықта сипатталған.

38. Тиісті клиникалық практика қағидаларына сәйкес зерттеу субъектілерінің осал топтары тарапынан ақпараттандырылған келісімді қозғайтын этикалық аспектілерге және төмендегілерді қамтамасыз ететін рәсімдерге ерекше назар аудару қажет:

а) жүкті әйелдерге жүргізілетін зерттеулер. Егер дәрілік препарат жүктілік кезінде қолдануға арналмаса, жүктілерді клиникалық зерттеулерден шығару қажет. Егер дәрілік препаратты қолдану кезеңінің ішінде жүктілік кезеңі басталса, емдеуді тоқтату қажет (мұндай тоқтату қауіпсіз болған жағдайда). Жүктіліктің өтуіне, ұрыққа және нәрестеге келесі бақылау орнату қажет. Егер дәрілік препарат жүктілік кезінде қолдануға арналса, жүктіліктің өтуін, ұрықты және нәрестені бақылау қажеттігі сақталады;

б) бала емізетін әйелдерге жүргізілетін зерттеулер. Дәрілік препараттың немесе оның метаболиттерінің ана сүтіне енуін зерделеу қажет (мүмкіндігінше). Егер бала емізетін аналар клиникалық зерттеулерге қатысса, балаларға препараттың әсер етуі мәніне бақылау орнату қажет.

в) балаларға жүргізілетін зерттеулер. Қажетті зерттеулердің көлемі басқа жас топтарындағы ересектер мен балалардан алынған препарат және деректерді экстраполяциялау мүмкіндіктері туралы ағымдағы білімдерге байланысты болады. Кейбір дәрілік препараттарды әзірлеудің ерте сатыларынан бастап оларды балаларға қолдануды зерделеуге жол беріледі (дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және оларды тіркеу мақсатында клиникаға дейінгі зерттеулер жөніндегі нұсқаулық).

39. Егер дәрілік препаратты балаларға қолдану жоспарланса, оған тиісті жас топтарында бағалау жүргізу қажет. Егер клиникалық әзірлеуде балаларға қолдануға зерттеу жүргізу көзделсе, онда осындай дәрілік препараттың қолданылуын зерделеуді ересек жастағы балалардан бастап, одан әрі нәрестелерді қоса алғанда, кіші жас топтарына қолданған орынды.

2. Дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде клиникалық зерттеулер жүргізу қағидаттары

40. Клиникалық зерттеулердің мақсаттарын, дизайнын, оларды жүргізуді жоспарлау және ол туралы есеп дайындау кезінде, сондай-ақ осындай есепті талдау кезінде төменде сипатталған қағидаттарды басшылыққа алу қажет. Клиникалық зерттеу басталғанға дейін Тиісті клиникалық практика қағидаларында көрсетілгендей, оның әрбір бөлігін хаттамада сипаттау қажет.

Мақсаттары

41. Зерттеу мақсатын нақты сипаттау қажет. Зерттеу мақсаттарына дәрілік препараттардың қауіпсіздік сипаттамаларын және (немесе) тиімділігін іздеу немесе растау арқылы белгілеу және (немесе) олардың фармакокинетикалық параметрлері мен фармакологиялық, физиологиялық немесе биохимиялық қасиеттерін бағалау жатқызылуы мүмкін.

Дизайн

42. Талап етілетін мәліметтерді алу үшін Комиссия бекітетін дәрілік препараттардың дозасын іріктеу жөніндегі нұсқаулыққа, клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулыққа, клиникалық зерттеулерде бақылау тобын таңдау қағидаттары жөніндегі нұсқаулыққа және Тиісті клиникалық практика қағидаларына сәйкес зерттеудің тиісті дизайнын (мысалы, параллель, айқасқан, факторлық, доза эскалациясы немесе "доза – әсер" тәуелділігі) таңдау қажет.

43. Қойылған мақсаттарға қол жеткізу үшін тиісті салыстыру әдістерін пайдалану және субъектілердің жеткілікті санын зерттеуге қосу қажет. Бастапқы және қосымша ақырғы нүктелерді, сондай-ақ клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес оларды талдау жоспарын айқын сипаттау қажет. Клиникалық симптоматиканың өзгерісіне және зертханалық деректерге негізделген жағымсыз реакцияларды қадағалау әдістерін сипаттау қажет (Тиісті клиникалық практика қағидаларына № 1 қосымша). Хаттамада емделуді мерзімінен бұрын тоқтатқан пациенттерді кейінгі қадағалау рәсімдерін сипаттау қажет.

Зерттеу субъектілерін таңдау

44. Дәрілік препараттың ерте фазасы үшін зерттелетін субъектілер популяциясын (мысалы, дені сау еріктілер, қатерлі ісіктері бар пациенттер және өзге де ерекше топтар) таңдау кезінде әзірлеу кезеңін және қолданылатын зерттеу көрсеткішін, сондай-ақ клиникаға дейінгі және бұған дейін жүргізілген клиникалық зерттеулердің нәтижелерін ескеру қажет. Ерте зерттеулерде пациенттер топтарының немесе дені сау еріктілердің гетерогенділігін төмендету мақсатында іріктеудің қатаң критерийлерін белгілеуге жол беріледі, алайда әзірлеудің жалғастырылуына қарай нысаналы популяцияны тиісті түрде көрсету мақсатында зерттелетін популяцияны кеңейту қажет.

45. Дәрілік препаратты әзірлеу кезеңіне және оның қауіпсіздігіне қатысты қауіптену дәрежесіне байланысты зерттеулерді субъектілерді мұқият қадағалау жағдайларында, яғни стационарда жүргізу қажеттілігі туындауы мүмкін.

46. Субъектілердің бірнеше клиникалық зерттеуге бір мезгілде қатысуына жол бермеу жалпы қағидат болып табылады, алайда негізді ерекшеліктер де болуы мүмкін. Емдеуде тиісті қауіпсіздікті қамтамасыз ету және ауыстыру әсерін болдырмау үшін жеткілікті үзіліссіз субъектілерді клиникалық зерттеуге қайтадан қосуға жол берілмейді.

47. Клиникалық зерттеулерге бала туу әлеуеті бар әйелдердің қатысуы үшін, әдетте, сенімді контрацепция әдістерін пайдалану қажет (дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және оларды тіркеу мақсатында клиникаға дейінгі зерттеулер жөніндегі нұсқаулық).

48. Клиникалық зерттеулерге қатысатын ер жынысындағы субъектілерге қатысты дәрілік препарат экспозициясының олардың жыныстық серіктестері мен ұрпағы үшін ықтимал қаупін қарастыру қажет. Көрсеткіштер болған жағдайда (мысалы, репродуктивтік жүйе үшін ықтимал мутагендік немесе уытты дәрілік препараттарды зерттеу) сенімді контрацепция әдістерінің пайдаланылуын көздеу қажет.

Бақылау тобын таңдау

49. Зерттеуге тиісті бақылау топтарын қосу қажет. Салыстыру плацебомен, емдеудің болмауымен, белсенді бақылаумен және зерттелетін дәрілік препараттың басқа да дозаларымен жүзеге асырылады. Салыстыру әдісін таңдау зерттеу мақсаттарына да байланысты болады (клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулық, клиникалық зерттеулерде бақылау тобын таңдау қағидаттары жөніндегі нұсқаулық). Кейбір жағдайларда тарихи (сырттай) бақылау негізделуі мүмкін, алайда жалған шығаруларды болдырмау үшін оны пайдалану кезінде ерекше сақтықты сақтау қажет.

Субъектілердің саны

50. Зерттеудің мөлшері зерттелетін ауруға, зерттеудің мақсатына және оның ақырғы нүктелеріне байланысты болады. Іріктеу мөлшерінің статистикалық бағасы терапевтік әсердің күтілетін шамасымен, деректердің түрленгіштігімен, қатенің келісілген (аз) ықтималдығымен (клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулық), сондай-ақ талап етілетін ақпаратпен, пациенттер топтарымен немесе қосымша ақырғы нүктелермен айқындалуға тиіс.

51. Кейбір жағдайлар кезінде дәрілік препараттың қауіпсіздігін бағалау үшін деректердің үлкен көлемі талап етілуі мүмкін. Дәрілік препаратты қолданудың жаңа көрсеткіші бойынша тіркеу деректерін алу үшін дәрілік препараттың қауіпсіздігін бағалауға қойылатын ең аз талаптар осы Нұсқаулыққа қосымшаға сәйкес өмірге қауіп төндірмейтін жай-күйлерді ұзақ уақыт емдеуге арналған дәрілік препараттардың клиникалық қауіпсіздігін бағалау үшін қажетті популяциядағы экспозицияның шамасы

жөніндегі ұсынымдарда және ерекше топтарға (егде пациенттер) клиникалық зерттеулер жүргізу жөніндегі нұсқаулықта келтіріледі. Бұл талаптарды абсолюттік ретінде қарастырмау қажет, кейбір жағдайларда (мысалы, егер дәрілік препаратты дені сау адамдарға ұзақ уақыт қолдану күтілсе) деректер жеткіліксіз болуы мүмкін.

Ауыспалы жауаптар

52. Ауыспалы жауаптарды қадағалау және оларды есептеп шығару әдістерін көрсете отырып, оларды алдын ала белгілеу қажет. Клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес қадағалаудың объективтік әдістерін пайдалану қажет (егер қолданылса).

53. Зерттеудің ақырғы нүктелері – дәрілік препараттың әсерін бағалау үшін таңдап алынған, оның фармакокинетикалық параметрлерін, фармакодинамикалық қасиеттерін, тиімділігі мен қауіпсіздігін сипаттайтын ауыспалы жауаптар. Бастапқы ақырғы нүкте клиникалық маңызды әсерлерді көрсетеді, оны әдетте зерттеудің негізгі мақсатын басшылыққа ала отырып таңдайды. Қосымша ақырғы нүктелер дәрілік препараттың бастапқы ақырғы нүктеге қатысы болуы мүмкін басқа әсерлерін өлшейді. Ақырғы нүктелерді және оларды талдау жоспарын клиникалық зерттеу хаттамасында сипаттау қажет.

54. Суррогаттық ақырғы нүкте – клиникалық маңызды нәтижемен байланысты болатын, бірақ өздігінен клиникалық пайда өлшемі болып табылмайтын ақырғы нүкте. Тиісті негізделуі жағдайында суррогаттық ақырғы нүктелерді бастапқы ақырғы нүктелер ретінде пайдалануға (егер осындай ақырғы нүкте клиникалық нәтиженің көрсеткіші болып табылатындығының ықтималдығы жоғары болса немесе жақсы белгілі болса) жол беріледі.

55. Ақырғы нүктелерді өлшеудің субъективтік әдістері де, сондай-ақ объективтік әдістері де валидациялануға және дұрыстық, дәлдік, жаңғыртушылық, сенімділік және реактивтілік (уақыттағы өзгерістерге сезімталдық) жөніндегі тиісті стандарттарды қанағаттандыруға тиіс.

Жүйелі қателерді (субъективтілікті) азайту және анықтау әдістері

56. Клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулыққа және клиникалық зерттеулерде бақылау тобын таңдау қағидаттары жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес хаттамада субъектілерді емдеу және жасыру топтары бойынша бөлудің мынадай әдістерін сипаттау қажет:

а) рандомизация. Бақылау зерттеулерін жүргізу кезінде рандомизацияланған бөлу зерттелетін топтарды салыстыруды және іріктеудің жүйелі қатесінің туындауын азайтуды қамтамасыз етудің қолайлы тәсілі болып табылады;

б) жасырын әдіс. Жасырын әдіс объективті емес қорытындылардың туындауы тәуекелін азайтудың маңызды әдісі болып табылады. Егер плацебоньң немесе бүркемелеудің басқа да әдістерінің салдарынан зерттеу субъектілеріне дәрілік препараттардың бөлінуі белгісіз болып қалса, мұндай зерттеу жай жасырын болып есептеледі. Егер зерттеушіге зерттеуге қатысатын немесе субъектілерді бағалауды не деректерді талдауды жүзеге асыратын демеуші персоналына да дәрілік препараттардың бөлінуі белгісіз болса, мұндай зерттеу қосарлы жасырын деп есептеледі.

в) бейілділік.

57. Зерттеу хаттамасы мен нұсқаулықтарда да дәрілік препаратты пациенттердің қолдануын бағалаудың пайдаланылатын әдістерін сипаттау қажет.

Жүргізу

58. Зерттеуді осы Нұсқаулықта жазылған қағидаттарға сәйкес және Тиісті клиникалық практика қағидаларында жазылған басқа да маңызды ережелерге сәйкес жүргізу қажет. Зерттеу хаттамасын сақтау міндетті. Хаттамаға (хаттамаға түзетулерге) өзгерістер енгізу кезінде енгізілетін өзгерістердің нақты негіздемесін ұсыну қажет. Зерттеу барысында туындайтын жағымсыз реакцияларды уақтылы хабарлау және құжаттау қажет. Тиісті органдарға қауіпсіздік және олардың мазмұны туралы жедел есептер ұсыну жөніндегі, сондай-ақ құпиялылық саясаты жөніндегі ұсынымдар Тиісті клиникалық практика қағидаларында баяндалған.

Талдау

59. Зерттеу хаттамасында зерттеудің мақсаттары мен дизайнына сәйкес келетін, субъектілерді бөлу тәсілін, ауыспалы жауапты өзгерту әдістерін, тестіленетін гипотеза мен зерттеуден ерте шығуды және хаттаманың бұзылуын қоса алғанда, жалпыға бірдей танылған проблемаларды талдау тәсілдемелерін ескеретін талдау жоспарын көздеу қажет. Зерттеу хаттамасында сондай-ақ Тиісті клиникалық практика қағидаларына және клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес жоспарланатын барлық аралық талдаулардың мерзімдерін қоса алғанда, пайдаланылатын статистикалық әдістердің сипаттамасын да көрсету қажет.

60. Клиникалық зерттеу нәтижелерін талдауды хаттамада алдын ала шарттастырылған жоспарға сәйкес жүзеге асыру қажет, осы жоспардан барлық ауытқуларды зерттеу туралы есепте сипаттау қажет. Тиісті клиникалық практика қағидаларында зерттеу хаттамасын жасау, зерттеу және деректерді статистикалық өңдеудің жалпы тәсілдемелері туралы есеп дайындау бойынша егжей-тегжейлі ұсынымдар жазылған, ал клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулықта статистикалық талдау жоспары және зерттеу деректерін өңдеу бойынша нақты нұсқаулар келтіріледі.

61. Қағида бойынша, зерттеулер олардың жоспарланған аяқталуына дейін жүргізіледі деп күтіледі, алайда олардың кейбіреулері мерзімінен бұрын аяқталуы мүмкін. Бұл жағдайларда хаттамада ол клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулықта көрсетілгендей, статистикалық маңыздылықтың жалпы деңгейінің тиісті статистикалық сипаттамасымен және терапевтік әсерлердің шамасын бағалауды түзету қажеттігімен осындай мүмкіндікті нақты көрсету қажет.

62. Барлық клиникалық зерттеулерде тиісті түрде кестелер жасай отырып және жағымсыз реакцияларды олардың күрделілерге жатқызылуын және себеп-салдарлық байланыстың болуын ескерумен сыныптай отырып, қауіпсіздік жөніндегі деректер жинауды жүзеге асыру қажет.

Клиникалық есеп

63. Тиісті клиникалық практика қағидаларында жазылған талаптарды ескере отырып, клиникалық зерттеулер туралы тиісті түрде есептер жасау қажет.

Клиникалық зерттеулердің
жалпы мәселелері жөніндегі
нұсқаулыққа
ҚОСЫМША

Өмір сүруге қауіп төндірмейтін жай-күйді ұзақ уақыт емдеуге арналған дәрілік препараттардың клиникалық қауіпсіздігін бағалау үшін қажетті популяциядағы экспозицияның шамасы бойынша ҰСЫНЫМДАР

1. Осы ұсынымдардың мақсаты өмір сүру жағдайына қауіп төндірмейтін ұзақ мерзімді терапияға (6 айдан астам уақыт ішінде тұрақты немесе мерзімдік қолдану) арналған дәрілік препараттардың қауіпсіздігін бағалау қағидаттарының келісілген жүйесін сипаттау болып табылады. Клиникалық әзірлеу барысында қауіпсіздікті бағалау кезінде оны қолданудың болжанатын ұзақтығына сәйкес келетін сенімді уақыт аралығы ішінде дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін сипаттау және мөлшерлік тұрғыдан көрсету қажет. Осылайша, дәрілік препарат экспозициясының ұзақтығы және оның жағымсыз реакциялардың туындауы мерзімімен де, сонымен бірге олардың білінуімен де өзара байланысы қауіпсіздікті бағалау үшін талап етілетін деректер базасының мөлшерін белгілеудің маңызды факторлары болып табылады.

2. Осы ұсынымдардың шеңберінде ұзақтығы көп емес экспозицияның зерттеулерінен алынған жағымсыз реакциялар туралы клиникалық деректерді және қатар бақылаусыз жиі өткізілетін ұзақ зерттеулердің деректерін айырған орынды. Қысқа мерзімді интервалда туындайтын (туындауының жиынтық 3 айлық жиілігі 1% жуықты құрайды) реакциялардың жиілігін егжей-тегжейлі сипаттау қажет. Жағымсыз реакциялардың ауырлығына және дәрілік препарат үшін пайда – тәуекел арақатынасын бағалау үшін олардың маңыздылығына байланысты туындау жиілігі ұзақ уақыт

аралығы бойында жүретін жағымсыз реакцияларды сипаттау талап етілуі мүмкін. Дәрілік препаратты клиникалық әзірлеу барысында сирек жағымсыз реакцияларды (мысалы, 1000 пациентке 1-ден кем туындау жиілігімен) сипаттау күтілмейді.

3. Клиникалық зерттеулердің дизайны жағымсыз реакциялар мен дәрілік препараттың арасындағы себеп-салдарлық байланысты анықтау мүмкіндігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Плацебо-бақыланатын зерттеулер пациенттердің зерделенетін популяциясындағы реакциялардың бастапқы жиілігі бар зерттелетін дәрілік препарат тобындағы жағымсыз реакциялардың жиілігін тікелей салыстыруға мүмкіндік береді. Белсенді бақылауды иеленетін зерттеудің зерттелетін және бақылаудағы дәрілік препарат топтарының арасындағы жағымсыз реакциялардың жиілігін салыстыруға мүмкіндік беретініне қарамастан, пациенттердің зерделенетін популяциясындағы реакциялардың бастапқы жиілігін тікелей бағалау мүмкін болмайды. Қатар бақыланбайтын зерттеудегі жағымсыз реакциялар мен зерттелетін дәрілік препараттың арасындағы себеп-салдарлық байланысты бағалау одан да күрделі.

4. Өмір сүру жағдайларына қауіп төндірмейтін ұзақ уақыт емдеуге арналған дәрілік препараттардың клиникалық қауіпсіздігін бағалау үшін қажетті популяциядағы экспозицияның шамасын есептеу кезінде мынадай факторлар назарға алынады:

а) өмір сүру жағдайларына қауіп төндірмейтін ұзақ уақыт емдеуге арналған дәрілік препараттардың клиникалық қауіпсіздігі жөніндегі деректер базасын жасау үшін талап етілетін терапияның дәрежесі мен ұзақтығын бағалауға мүмкіндік беретін үйлестірілген тәсілдемені қолдану (осы ұсынымдарда ұсынылатын тәсілдеменің көптеген қолдану көрсеткіштеріне және фармакологиялық сыныптарға қолданылатынына қарамастан онда жекелеген ерекшеліктерге жол беріледі);

б) дәрілік препараттардың қауіпсіздігін бағалаудың реттеуіш стандарттары жағымсыз реакциялардың туындауының және оны анықтаудың қолда бар тәжірибесіне, жағымсыз реакциялардың белгілі бір жиілігін анықтаудың статистикалық ықтимал факторларына және практикалық аспектілерге негізделуге тиіс;

в) дәрілік препараттардың әртүрлі топтарымен емдеудің ұзақтығына байланысты жағымсыз реакциялардың туындауы туралы мәліметтер толық болып табылмайды, сондықтан осындай мәліметтерді алу мақсатында одан арғы зерттеулерді көздеген орынды;

г) қолда бар деректерге сәйкес жағымсыз реакциялардың көпшілігі алғаш рет және дәрілік препаратпен терапияның алғашқы айларының ішінде барынша жиі туындайды. Жағымсыз реакциялардың уақытша профилін сипаттау үшін 6 ай ішінде пациенттердің жеткілікті санын болжанатын клиникалық қолдануға сәйкес келетін дозалармен емдеуді қамтамасыз ету қажет. Осы мөлшерге қол жеткізу үшін экспозицияға тартылған субъектілердің саны уақыт ішіндегі неғұрлым жиі реакциялардың жиілігінің

артуын немесе кемуін анықтау, сондай-ақ маңызды жиіліктің кейінге қалдырылған реакцияларын (мысалы, 0,5 – 5% диапазонында) анықтау үшін жеткілікті болуға тиіс. Әдетте, 300 – 600 пациент жеткілікті;

д) жекелеген жағымсыз реакциялар жоғары емес жиілігіне қарамастан, уақыт өте келе жиі немесе неғұрлым ауыр нысанда туындауы мүмкін екенін назарға алу қажет, кейбір жағымсыз реакциялар емдеудің 6 айы өткеннен кейін ғана пайда болуы мүмкін, соның нәтижесінде пациенттердің бір бөлігін зерттеу шеңберінде 12 ай бойында емдеуді көздеу қажет. Қажетсіз дәрілік реакциялардың терапияның ұзақтығына тәуелділігі туралы мәліметтер болмаған жағдайда, 1 жыл бойында бақылауда болатын пациенттердің белгілі бір санын таңдау көп дәрежеде жағымсыз реакциялардың белгілі бір жиілігін анықтау ықтималдығымен және практикалық аспектілермен айқындалады.

1 жыл ішінде экспозицияға ұшыраған 100 пациент туралы деректер қауіпсіздік жөніндегі деректер базасының жол берілетін ең аз көлемі болып табылады. Клиникалық қолдануға арналған дозалар үшін осындай ақпарат алу мақсатында деректерді тиісті түрде жоспарланған проспективтік зерттеулерден жинау қажет. Егер 1 жыл ішінде қажетсіз елеулі реакциялар анықталмаса, пациенттердің осы саны олардың туындауының жылдық кумулятивтік жиілігі 3% аспайтынын негіздеу үшін жеткілікті болады;

е) қысқа мерзімді қолдануды қоса алғанда, зерттелудегі дәрілік препаратпен ем алған пациенттердің жалпы саны кемінде 1500 болуға тиіс. Тіркеуден кейінгі қадағалауға қойылатын тиісті талаптар кезінде 500 – 1500 пациентті тартуға жол беріледі, іс жүзіндегі сан дәрілік препарат және фармакологиялық сынып туралы қолда бар мәліметтермен айқындалады;

ж) бірқатар жағдайларда клиникалық қауіпсіздікті бағалаудың үйлестірілген жалпы стандарттары қолданылмайды. Тиімділікті зерделеу жөніндегі клиникалық деректер базасы кейбір жағдайларда кеңірек болуы немесе осы ұсынымдарда сипатталғандарға қарағанда пациенттерді неғұрлым ұзағырақ қадағалаудың талап етілуі мүмкін екендігін түсіну қажет.

5. Осы ұсынымдардың 4-тармағының "а" тармақшасында көрсетілген үйлестірілген тәсілдемені қолдану кезінде популяциядағы экспозицияның шамасын есептеу жағдайында мынадай ерекшеліктерге жол беріледі (басқа да мысалдар болуы мүмкін):

а) жағымсыз реакциялардың немесе уақыттағы жиілігі немесе ауырлығы ұлғаятын жағымсыз реакциялардың кеш туындауы ықтимал мән-жайлар неғұрлым кеңірек және (немесе) уақыты бойынша ұзағырақ деректер базасының экспозициясын талап етеді. Бұл ретте осы мән-жайларға қатысты мыналардың:

дәрілік препараттың клиникаға дейінгі зерттеулерінің;

химиялық ұқсас өзге де құралдарды немесе сондай фармакологиялық сыныптағы құралдарды клиникалық қолданудың;

кеш немесе уақыты бойынша өспелі жиілікпен пайда болатын жағымсыз реакциялардың туындауының себебі қызметін атқаруға қабілетті дәрілік препараттың фармакокинетикалық немесе фармакодинамикалық қасиеттерін зерделеудің барысында алынған мәліметтер ескеріледі;

б) сирек күтілетін жағымсыз реакциялардың туындауы жиілігін есептеу үшін деректердің неғұрлым кеңірек базасы талап етілетін жағдайлар (мысалы, ұқсас дәрілік препараттарды қолдану кезінде немесе әзірлеушінің немесе уәкілетті органдардың ерте клиникалық зерттеулерінде айтарлықтай алаңдаушылық тудыратын реакциялар туындаған кезде белгілі бір елеулі жағымсыз реакциялар туындаған жағдайда);

в) егер төмендегі шарттардың бірі орындалса, қауіпсіздік жөніндегі деректердің неғұрлым кеңірек базасының негізінде тәуекел және пайда туралы шешім қабылдау:

дәрілік препараттан аздаған пайда (мысалы, елеулі емес (мардымсыз) медициналық жай-күйдің симптоматикалық жақсаруы);

дәрілік препараттан пайда емделіп шыққан пациенттердің бір бөлігінде ғана білінеді (мысалы, дені сау адамдарға тағайындалатын профилактикалық терапияның жекелеген түрлері);

дәрілік препараттан белгісіз шамадағы пайда (мысалы, тиімділік суррогаттық ақырғы нүктелер бойынша анықталды);

г) аурушандықтың (сырқаттанушылықтың) және қайтыс болудың алдын ала белгіленген бастапқы көрсеткіштерден ұлғаюын анықтау үшін қажетті статистикалық қуат алу үшін клиникалық зерттеулерге пациенттердің жеткілікті санын қосу қажеттігіне әкелетін осындай бастапқы жоғары аурушандықты (сырқаттанушылықты) және қайтыс болуды ұлғайтуы мүмкін дәрілік препарат туралы болжамдардың болуы;

д) пациенттердің аз санын қосу мүмкіндігін қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін зерттеу субъектілерінің біртекті нысаналы популяциясының аздаған мөлшері.