

Об утверждении Правил проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

Утративший силу

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 744. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 26 ноября 2009 года № 5924. Утратил силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 апреля 2018 года № 142.

Сноска. Утратил силу приказом Министра здравоохранения РК от 02.04.2018 № 142 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

П р и м е ч а н и е Р Ц П И !

Порядок введения в действие приказа см. п. 6.

В соответствии со статьей 74 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года "О здоровье народа и системе здравоохранения", **ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Утвердить прилагаемые Правила проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

2. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан обеспечить государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан.

3. Департаменту административно-правовой работы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Бисмильдин Ф.Б.) обеспечить официальное опубликование настоящего приказа после его государственной регистрации в Министерстве юстиции Республики Казахстан.

4. Признать утратившим силу приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 февраля 2005 года № 53 "Об утверждении Инструкции по проведению клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств в Республике Казахстан" (зарегистрированный в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов за № 3494).

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Биртанова Е.А.

6. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после его первого официального опубликования.

Утверждены
приказом Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 19 ноября 2009 года № 744

Правила

проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

1. Общие положения

1. Настоящие Правила проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее - клинические исследования) в Республике Казахстан (далее - Правила) определяют порядок проведения клинических исследований в Республике Казахстан, обеспечивающий защиту прав, безопасность и охрану здоровья лиц, участвующих в исследованиях, а также достоверность и точность получаемой в ходе клинического исследования информации.

2. В настоящих Правилах используются следующие основные понятия:

1) аудит - систематическая, независимая и документированная проверка документации и деятельности сторон, вовлеченных в проведение клинического исследования, которая проводится для подтверждения факта осуществления этой деятельности, а также для оценки соответствия процедур сбора, обработки и представления данных, требованиям протокола клинического исследования, стандартных операционных процедур;

2) биодоступность - скорость и степень, с которой активная субстанция или ее активная часть всасывается из лекарственной формы и становится доступной в месте ее действия;

3) биоэквивалентность - сравнительная характеристика двух лекарственных средств при одинаковых условиях, которая подтверждает их фармацевтическую и биологическую эквивалентность в отношении эффективности и безопасности после использования в одинаковых молярных дозах;

4) брошюра исследователя - реферативное изложение результатов доклинического и клинического изучения исследуемого лекарственного препарата, изделия медицинского назначения и медицинской техники значимых для его исследования на человеке;

5) воспроизведенное лекарственное средство (генерик) - лекарственное средство, идентичное оригинальному лекарственному средству по составу и показателям качества, безопасности и эффективности и поступившее в обращение после истечения срока действия охранных документов на оригинальное лекарственное средство;

6) вторая фаза клинических исследований - исследование испытуемого образца с целью установления терапевтической эффективности и безопасности у испытуемых соответствующего профиля;

7) заказчик клинических исследований - физическое или юридическое лицо, являющееся заявителем клинического исследования, отвечающее за его организацию, контроль и (или) финансирование;

8) индивидуальная регистрационная форма (далее - ИРФ) - печатный и электронный документ, предназначенный для внесения в него информации по каждому испытуемому, предусмотренный протоколом клинического исследования;

9) инспекция клинического исследования - процедура официальной проверки уполномоченным органом в области здравоохранения (далее - уполномоченный орган) с привлечением специалистов и экспертов государственной экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее - экспертная организация) материальной базы (помещений, оборудования и оснащения) и документов, относящихся к клиническому исследованию, для оценки качества проведения клинического исследования и полученных данных;

10) информация для испытуемого - документ, описывающий общие цели исследования, риск и пользу участия в нем, а также процедуры, в которых потребуется участие испытуемого;

11) информированное согласие - документально оформленное добровольное согласие испытуемого на участие в клиническом исследовании после ознакомления со всеми его особенностями, подписанное и датированное пациентом;

12) исследования биоэквивалентности - один из видов клинических исследований, представляющий собой сравнительное изучение биодоступности с целью установления фармакокинетической эквивалентности между тестируемым и референтным препаратом;

13) испытуемый - пациент или здоровый человек, в добровольном порядке принимающий участие в клиническом исследовании;

14) врач-исследователь - врач, прошедший подготовку по вопросам проведения клинических исследований, который непосредственно проводит и отвечает за порядок проведения клинических исследований в медицинской

организации. В случае, если исследование проводится коллективом сотрудников клинической базы, исследователем (ответственным исследователем) является руководитель коллектива;

15) исследуемое лекарственное средство - готовое лекарственное средство или плацебо, которое изучается или используется для контроля во время клинических исследований;

16) клиническая база - медицинская организация, определенная уполномоченным органом, осуществляющая проведение клинических исследований на основании рекомендации экспертной организации;

17) клиническое исследование фармакологического и лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники - исследование с участием человека в качестве испытуемого, проводимое для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и (или) фармакодинамических эффектов исследуемого образца и (или) выявления всех побочных реакций на него, и (или) с целью изучения его всасывания, распределения, биотрансформации и выведения в целях установления его безопасности и эффективности;

18) комиссия по вопросам этики - независимый экспертный орган, в состав которого входят специалисты в области здравоохранения, науки, представители общественных организаций, осуществляющий защиту прав, безопасности и благополучия испытуемых и исследователей, а также этическую и нравственно-правовую оценку материалов клинического исследования;

19) контрактная исследовательская организация - физическое или юридическое лицо, которое в рамках договора с заказчиком выполняет одну или несколько его функций, связанных с проведением клинического исследования;

20) многоцентровые клинические исследования - исследования фармакологического и лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники которые осуществляются в нескольких клинических базах (более чем одним исследователем) соответственно единому протоколу;

21) международное многоцентровое клиническое исследование - многоцентровое клиническое исследование, проводимое по единому протоколу в двух или более странах;

22) монитор - лицо, назначаемое заказчиком, контролирующее проведение клинического исследования в соответствии с протоколом;

23) мониторинг клинического исследования - процедура контроля за ходом клинического исследования и обеспечения его проведения, сбора данных и представления результатов исследования согласно протоколу, стандартным операционным процедурам, настоящим Правилам;

24) непредвиденное побочное действие - побочная реакция (явление), характер или степень выраженности которой не отвечает существующей информации представленной в брошюре исследователя;

25) образец для клинических исследований - фармакологическое и лекарственное средство, изделие медицинского назначения и медицинская техника, используемое в клинических исследованиях;

26) ограниченные клинические исследования (по сокращенной программе) - исследования на ограниченном количестве испытуемых;

27) отчет о клиническом исследовании - предоставленные в письменной форме результаты клинического исследования и их анализ, в соответствии с требованиями настоящих Правил;

28) оценка материалов клинического исследования - проверка и рассмотрение экспертной организацией материалов доклинического (неклинического) исследования и клинического исследования испытуемых образцов с целью вынесения рекомендации о возможности или отказе в проведении клинического исследования, утверждения его результатов;

29) пациент - физическое лицо, являющееся (являвшееся) потребителем медицинских услуг;

30) первая фаза клинических исследований - исследование, которое проводится с целью предварительной оценки безопасности испытуемого образца, а также определение предварительной схемы дозирования путем исследования фармакокинетики и фармакодинамики на испытуемых;

31) побочное действие при клиническом исследовании (далее - побочное действие) - отрицательная или непредвиденная реакция, связанная с введением любой дозы лекарственного препарата;

32) побочное явление - любое неблагоприятное клиническое проявление, обнаруженное у испытуемого, который принимал лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением;

33) поправка к протоколу - письменное описание изменений или формальное разъяснение текста протокола клинического исследования, подписанное заказчиком и исследователем и согласованное с экспертной организацией и Комиссией по вопросам этики;

34) протокол клинических исследований (далее - протокол) - документ, в котором изложены основные задачи, методология, процедуры, статистические аспекты и организация клинического исследования, а также ранее полученные данные относительно исследуемого образца и обоснования исследования;

35) рандомизация - процесс отнесения участников исследования к основным и контрольным группам случайным образом, позволяющий свести к минимуму систематическую ошибку;

36) резюме исследователя (*curriculum vitae*) - документ, подтверждающий образование, профессиональную подготовку и опыт исследователя;

37) серьезное побочное действие - любое неблагоприятное клиническое проявление, независимо от дозы исследуемого образца, представляющее угрозу для жизни испытуемых, приводящее к смерти, стойкой или выраженной нетрудоспособности (инвалидности), госпитализации (продления срока госпитализации), врожденным аномалиям (порокам) развития;

38) стандартные операционные процедуры - подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие выполнения определенных функций;

39) третья фаза клинических исследований - исследование испытуемого образца с целью подтверждения терапевтической эффективности, безопасности и выявления отдаленных эффектов, включая побочные реакции;

40) четвертая фаза клинических исследований - исследование испытуемого образца, которое осуществляется после его регистрации и поступления на рынок, с целью определения терапевтической эффективности, стратегии его дальнейшего использования, а также для получения дополнительной информации о спектре и частоте побочных действий и взаимодействии исследуемого образца с другими лекарственными средствами;

41) этическая оценка материалов клинических исследований - рассмотрение Комиссией по вопросам этики этических и нравственно-правовых аспектов материалов клинических исследований с целью вынесения рекомендации о возможности или отказе в проведении исследования.

3. При проведении клинических исследований исследователь и заказчик должны руководствоваться этическими принципами Хельсинской декларации и настоящими Правилами.

4. Настоящие Правила распространяются на все виды клинических исследований фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники:

- 1) клинические исследования по полной программе (первая - четвертая фазы);
- 2) клинические исследования по сокращенной программе;
- 3) исследование биодоступности/биоэквивалентности;
- 4) многоцентровые клинические исследования;
- 5) международные многоцентровые клинические исследования.

5. Клинические исследования проводятся в следующих случаях:

1) по решению уполномоченного органа при необходимости получения дополнительных сведений о безопасности и эффективности испытуемых образцов;

2) разработки новых оригинальных лекарственных средств отечественными производителями;

3) исследования новых показаний к применению, изменения лекарственной формы, дозирования и способа применения;

4) исследования в рамках международных многоцентровых клинических исследований (3 и 4 фазы исследований).

6. Решение о проведении или отказе в проведении клинического исследования принимает уполномоченный орган на основании рекомендации экспертной организации о возможности или отказе в проведении клинических исследований.

7. Заказчик в течение всего клинического исследования отвечает за безопасность исследуемого образца, а также внедрение системы мер по обеспечению и контролю качества клинического исследования и их соблюдение, руководствуясь документально оформленными стандартными операционными процедурами.

8. Заказчик по договору может полностью или частично передать функции, связанные с проведением клинического исследования контрактной исследовательской организации. При этом за качество и полноту полученных в ходе исследования данных отвечает заказчик.

2. Порядок принятия решения о проведении клинических исследований

9. Для проведения клинического исследования заказчик клинических исследований подает в экспертную организацию заявку на проведение клинических исследований по форме согласно приложению 1 к настоящим Правилам, к которой прилагаются:

1) копия сертификата происхождения исследуемого образца, заверенная заказчиком;

2) сведения о технологии изготовления (производства) и документация, по которой осуществлялся контроль производства и качества;

3) заключение Фармакопейного центра экспертной организации о качестве исследуемого образца, кроме случаев, указанных в подпункте 4) пункта 5 настоящих Правил;

4) протокол клинического исследования, который разрабатывается в соответствии с видом и фазой исследования, подписанный уполномоченным представителем заказчика и исследователем, по форме согласно приложению 2 к настоящим Правилам;

5) брошюра исследователя, составленная с учетом стадии разработки исследуемого образца, по форме согласно приложению 3 к настоящим Правилам

и инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, изделия медицинского назначения;

- 6) информация для испытуемого о клиническом исследовании;
- 7) информированное согласие испытуемого;
- 8) индивидуальные регистрационные сведения;
- 9) резюме исследователя (*curriculum vitae*) на настоящий момент и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию.

10. Оценка представленных заказчиком материалов проводится на предмет определения соответствия предоставленных материалов установленным требованиям с точки зрения полноты по объему и правильности оформления, а также для принятия решения относительно необходимости (целесообразности) проведения клинического исследования соответственно протоколу, в течение тридцати календарных дней.

11. Оценка материалов клинического исследования проводится на договорной основе между заказчиком и экспертной организацией.

12. В случае возникновения необходимости в получении дополнительных данных относительно клинического исследования экспертная организация может запросить у заказчика дополнительные материалы. Время, необходимое для их подготовки, не входит в период рассмотрения материалов клинического исследования.

Если заказчик на протяжении девяноста календарных дней не предоставляет запрошенных дополнительных материалов или письма с обоснованием иных сроков, необходимых для их подготовки, то материалы клинического исследования снимаются с рассмотрения.

О принятом решении экспертная организация письменно сообщает заказчику.

13. В случае положительного заключения экспертная организация письменно извещает заказчика о возможности предоставления в Комиссию по вопросам этики заявки на проведение этической оценки материалов клинических исследований, а также оформления документов о страховании жизни и здоровья испытуемых.

14. Экспертная организация с учетом заключения Комиссии по вопросам этики по результатам этической экспертизы клинического исследования дает рекомендации о возможности или отказе в проведении клинических исследований на базе медицинской организации, соответствующей установленным требованиям по проведению клинических исследований, утвержденной уполномоченным органом.

Рекомендация выдается в случаях наличия следующих документов:

- 1) положительного заключения экспертной организации кроме случаев, указанных в подпунктах 4) пункта 5 настоящих Правил;

2) положительной оценки протокола клинического исследования и представленных материалов;

3) положительной оценки этических и нравственно-правовых аспектов программы клинического исследования Комиссией по вопросам этики;

4) документов, подтверждающих страхование жизни и здоровья испытуемых в порядке, предусмотренном законодательством. Условие и порядок страхования при проведении международных многоцентровых клинических исследований определяется законодательством Республики Казахстан или международными договорами, ратифицированными Республикой Казахстан.

15. Рекомендация экспертной организации по результатам оценки направляется в уполномоченный орган, который выносит решение о проведении или об отказе в проведении клинических исследований.

О принятом решении уполномоченный орган письменно сообщает заказчику в течение десяти календарных дней со дня получения рекомендации экспертной организации по результатам оценки.

16. Решение уполномоченного органа об отказе в проведении клинических исследований может быть обжаловано в порядке, установленном законодательством Республики Казахстан.

17. Клинические исследования проводятся на договорных условиях между заказчиком и клиническими базами.

18. Договор о проведении клинических исследований должен содержать:

- 1) сроки и объемы клинических исследований;
- 2) общую стоимость программы клинических исследований и условия оплаты ;
- 3) условия страхования здоровья пациентов, участвующих в клинических исследованиях;
- 4) условия возврата неиспользованных образцов представленных для клинического исследования и материальных средств.

3. Порядок проведения клинического исследования

19. В ходе проведения клинического исследования в протокол могут вноситься дополнения или поправки.

Для внесения дополнений или поправок к протоколу заказчик подает в письменной форме в экспертную организацию заявление и предлагаемые дополнения или поправки с объяснением причин, после одобрения их Комиссией по вопросам этики. Внесение дополнений или поправок к протоколу оформляется в виде приложения к протоколу, который подписывается представителем заказчика и исследователем.

20. Допускаются отклонения от протокола без согласия заказчика и без предварительного рассмотрения и документально оформленной поправки экспертной организацией и одобрения ее Комиссией по вопросам этики, в случае, когда необходимо устранить опасность для жизни и здоровья испытуемых.

21. Любое отклонение от протокола должно регистрироваться с указанием причин.

22. До начала проведения клинических исследований заказчик получает письменное согласие всех вовлеченных в клиническое исследование сторон на предоставление прямого их доступа во все участвующие в исследовании клинические базы, ко всем первичным данным/документам и отчетам для их мониторинга и аудиторских проверок со стороны заказчика, а также инспекций клинических исследований.

23. О начале клинических исследований заказчик письменно извещает уполномоченный орган и экспертную организацию.

24. Для проведения клинического исследования заказчик предоставляет необходимые материалы и образцы для клинических исследований клинической базе. Образцы передаются по акту приема/передачи с указанием количества и номера серии.

25. Заказчик во время проведения клинических исследований:

1) обеспечивает своевременную поставку исследуемого образца исследователю;

2) документально оформляет процедуры доставки, приемки, выдачи, возврата и уничтожения исследуемого образца;

3) отработывает процедуру изъятия исследуемого образца и оформления соответствующих актов (при отзыве бракованных партий, возвращении образца после окончания исследований или по истечении срока годности);

4) принимает меры, обеспечивающие стабильность исследуемого образца на протяжении всего исследования.

26. Руководитель клинической базы назначает ответственное лицо, которое ведет журнал учета исследуемых образцов по форме согласно приложению 4 настоящих Правил, а также осуществляет возврат заказчику или уничтожение неиспользованных образцов.

27. Исследуемый образец должен храниться в соответствии с инструкциями заказчика.

28. Упаковка исследуемого образца должна предохранять его от загрязнения или порчи при транспортировке и хранении.

29. При проведении многоцентровых исследований заказчиком должно быть обеспечено соблюдение следующих положений:

1) все исследователи проводят клинические исследования в соответствии с единым протоколом, согласованным с заказчиком и экспертной организацией;

2) формат ИРФ позволяет внести в нее необходимые данные во всех клинических базах многоцентровых исследований;

3) обязанности исследователей документально оформляются до начала исследования;

4) все исследователи получают инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению индивидуальных регистрационных форм испытуемых.

30. В ходе клинического исследования исследователь и заказчик комплектуют документы, которые хранятся не менее пятнадцати лет после официального прекращения клинических исследований. Перечень основных документов клинического исследования, которые должны храниться на клинической базе и у заказчика предусмотрен приложением 5 к настоящим Правилам.

31. В ходе клинического исследования врач-исследователь информирует о всех случаях серьезных и (или) непредвиденных побочных действиях, которые возникают во время проведения клинического исследования экспертную организацию, Комиссию по вопросам этики и заказчика. Во время исследований врач-исследователь должен предоставлять карту-сообщение о подозреваемых побочных действиях (явлениях) (ПД/ПЯ) испытуемых образцов при проведении клинического исследования. Если исследуемый образец исследуется в нескольких клинических базах, то заказчик информирует обо всех случаях серьезных и (или) непредвиденных побочных действий или явлений других исследователей.

32. В случае возникновения угрозы здоровью или жизни испытуемого во время клинического исследования, при недостаточной эффективности испытуемого образца или ее отсутствии исследователь должен остановить клиническое исследование или отдельные его этапы. О прекращении клинического исследования исследователь письменно извещает заказчика и экспертную организацию с подробным объяснением причин.

33. На основании извещения о прекращении клинического исследования или отдельных его этапов экспертная организация проводит анализ и оценку хода клинического исследования и выносит рекомендацию о прекращении или продолжении клинического исследования или отдельных его этапов.

В случае вынесения рекомендации о прекращении клинического исследования или отдельных его этапов экспертная организация передает ее в уполномоченный орган для принятия решения. Для установления причин возникновения угрозы жизни и здоровью испытуемого экспертная организация

проводит повторную экспертизу качества испытуемого образца на соответствие нормативной документации.

34. В случае прекращения или приостановления клинического исследования заказчиком должно быть предоставлено письменное извещение исследователей в экспертную организацию с указанием причин.

35. В течение и после окончания участия испытуемого в исследовании исследователь и клиническая база должны обеспечить оказание ему необходимой медицинской помощи в случае любых выявленных в ходе испытания побочных действий.

36. В случае досрочного прекращения или приостановления исследования по любой причине исследователь должен незамедлительно сообщить об этом испытуемому, обеспечить ему соответствующее лечение и последующее наблюдение.

37. В случае нарушения требований протокола, стандартных операционных процедур и настоящих Правил исследователем, заказчик принимает меры, направленные на устранение выявленных нарушений и немедленно сообщает в экспертную организацию. В случае нарушения договора, протокола клинических исследований заказчик отстраняет исследователя от участия в клиническом исследовании.

38. Заказчик во время клинических исследований может назначить аудит клинических исследований с целью контроля и обеспечения гарантии качества проведения клинических исследований, систематической и независимой проверки документации и деятельности сторон, участвующих в исследовании.

39. По окончании клинических исследований заказчик письменно извещает об этом уполномоченный орган и экспертную организацию.

40. По результатам проведенного клинического исследования, вне зависимости, было ли исследование закончено или досрочно прекращено, исследователем совместно с заказчиком составляется отчет о клиническом исследовании за подписью руководителя клинического исследования и заказчика, по форме согласно приложению 6 к настоящим Правилам.

41. Инспекцию клинического исследования осуществляют специалисты уполномоченного органа с привлечением специалистов экспертной организации, имеющих опыт в вопросах организации и проведения клинических исследований, а также не зависящих от субъектов исследования и не участвующие в исследованиях.

42. Инспекция клинического исследования проводится планово и внепланово в соответствии с разработанными стандартными операционными процедурами.

43. Инспекция клинического исследования проводится не ранее, чем через четырнадцать календарных дней после письменного извещения клинической базы или заказчика.

44. По результатам инспекции клинического исследования составляется акт, который подписывается членами комиссии, исследователем и заказчиком.

45. В случае обнаружения недостатков во время инспекции исследователь и (или) заказчик должен в срок до тридцати календарных дней их устранить и информировать о принятых мерах уполномоченный орган и экспертную организацию.

46. В случае выявления отклонений от протокола клинического исследования экспертная организация:

1) выносит рекомендацию о прекращении клинических исследований и передает ее в уполномоченный орган;

2) не утверждает результаты клинического исследования.

47. Для проведения повторного анализа качества уполномоченный орган изымает исследуемые образцы в количестве, необходимом для проведения экспертизы.

48. Уполномоченный орган на основании данных инспекции или рекомендации экспертной организации принимает решение о прекращении клинического исследования, о чем письменно уведомляет заказчика и клиническую базу.

4. Порядок предоставления информации испытуемым и получения письменного информированного согласия

49. Испытуемый может быть включен в исследование только при получении информации:

1) об образце для клинического исследования и сути клинического исследования;

2) о безопасности и эффективности образца для клинического исследования, а также степени риска для его здоровья;

3) о действиях в случае непредвиденных эффектов влияния образца для клинического исследования на состояние его здоровья;

4) об условиях страхования его здоровья.

50. До включения в клиническое исследование испытуемому предоставляется информация о планируемом клиническом исследовании, на основании которой испытуемым подписывается информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

51. Информированное согласие и другие предоставляемые испытуемым материалы пересматриваются по мере появления важной информации, способной повлиять на согласие испытуемого.

52. Устная информация, письменные материалы для испытуемого не должны содержать формулировок, прямо вынуждающих испытуемого отказаться от своих законных прав или допускающих подобное толкование, а также не должны содержать заявлений, освобождающих исследователя, заказчика или его представителей от ответственности за допущенную халатность, или формулировок, позволяющих подобную интерпретацию.

53. Исследователь должен в полной мере проинформировать испытуемого обо всех значимых аспектах испытания, в том числе ознакомить его со всеми информационными материалами.

54. Устная информация и письменные материалы об испытании, включая информированное согласие не должны содержать специальных терминов и должны быть понятны испытуемому и, если потребуется, незаинтересованному лицу.

55. До включения испытуемого в испытание он и лицо, проводившее разъяснительную беседу, подписывают и датируют письменное информированное согласие.

56. Если испытуемый не может читать, то в течение всей разъяснительной беседы должно присутствовать незаинтересованное лицо, которое после того как испытуемый или его законный представитель дали согласие на участие в испытании, ставит дату и подпись на письменном согласии, чем подтверждает, что информация, содержащаяся в этом документе и других материалах, разъяснена и что информированное согласие на участие в испытании дано добровольно.

57. В информационном согласии и других предоставляемых материалах, при разъяснительной беседе с испытуемым, должны быть освещены следующие вопросы:

- 1) исследовательский характер испытания;
- 2) задачи испытания;
- 3) лечение исследуемым препаратом и вероятность случайного попадания в одну из групп испытания;
- 4) процедуры испытания, включая инвазивные методы;
- 5) обязанности испытуемого;
- 6) процедуры испытания, носящие экспериментальный характер;
- 7) неудобства для испытуемого, а также объективно предсказуемый риск;
- 8) объективно ожидаемая польза. В случае, если испытание не имеет терапевтических целей, необходимо сообщить об этом испытуемому;

9) другие виды медикаментозного или немедикаментозного лечения, которые могут быть назначены испытуемому, а также их потенциальные польза и риск;

10) компенсация и/или лечение, на которые испытуемый может рассчитывать в случае нанесения вреда его здоровью в ходе испытания;

11) размер выплат испытуемому, если таковые предусмотрены;

12) расходы испытуемого, если таковые ожидаются, связанные с его участием в испытании;

13) участие в испытании является добровольным, и испытуемый может отказаться в письменной форме от участия в испытании или выбыть из него в любой момент без каких либо санкций или ущемления своих прав на другие виды лечения;

14) мониторы, аудиторы, государственный орган, экспертная организация, Комиссия по вопросам этики получают непосредственный доступ к записям в первичной медицинской документации испытуемого не нарушая при этом анонимности испытуемого. Подписывая письменное информированное согласие, испытуемый или его законный представитель дают разрешение на доступ к этой документации;

15) сведения, идентифицирующие личность испытуемого, будут сохраняться в тайне и могут быть раскрыты только в пределах, установленных законодательством Республики Казахстан. При публикации результатов испытания анонимность испытуемого будет сохранена;

16) испытуемый будет своевременно ознакомлен с новыми сведениями, которые могут повлиять на желание испытуемого продолжить участие в испытании;

17) список лиц, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об испытании и правах испытуемого, а также специалистов, с которыми испытуемый может связаться в случае нанесения вреда его здоровью в ходе испытания;

18) возможные обстоятельства и/или причины, по которым участие испытуемого в испытании может быть прекращено;

19) предполагаемая длительность участия испытуемого в испытании;

20) приблизительное число испытуемых, участвующих в испытании.

58. Испытуемый получает подписанный, датированный экземпляр информированного согласия и другие информационные материалы. Копии датированной и подписанной испытуемым или его законным представителем новой редакции информированного согласия и поправок к другим информационным материалам передаются ему в ходе испытания.

59. Если испытуемый находится в экстренном состоянии и у него невозможно получить согласие до включения в испытание, оно должно быть получено у его

законного представителя, если последний при этом присутствует. Когда невозможно получить предварительное согласие испытуемого и отсутствует его законный представитель, для включения испытуемого в испытание должны быть предприняты меры, предусмотренные протоколом и/или другим документом, согласованным экспертной организацией и одобренным Комиссией по вопросам этики для защиты прав и благополучия испытуемого, гарантии его безопасности и соблюдения требований настоящих Правил. Испытуемого или его законного представителя в кратчайшие сроки ставят в известность об испытании и получают от них согласие на продолжение испытания.

60. Испытуемый может отказаться от участия в клинических исследованиях на любой стадии их проведения.

5. Порядок проведения мониторинга клинического исследования

61. Заказчиком во время клинических исследований организуется мониторинг исследования, с целью контроля за ходом клинического исследования и обеспечения его проведения, сбора данных и предоставления результатов исследования согласно протоколу. Монитор отвечает перед заказчиком за периодические проверки и отчеты о подготовке и ходе исследования, а также за достоверность полученных данных.

62. Заказчик обеспечивает проведение мониторинга испытания должным образом и определяет объем, особенности мониторинга, которые зависят от целей и задач, дизайна и сложности испытания, количества испытуемых и конечных точек испытания. Выбор данных для проверки основывается на статистических методах.

63. Мониторинг проводится на клинической базе до, во время и после окончания испытания.

64. Монитором может быть лицо, обладающее научными и/или практическими медицинскими знаниями, необходимыми для надлежащего выполнения своих функций. Монитору необходимо иметь документальное подтверждение своей квалификации. Перед проведением мониторинга монитор знакомится со свойствами исследуемого лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники, протоколом испытания, письменным информированным согласием и другими предоставляемыми испытуемому материалами, стандартными операционными процедурами заказчика, настоящими Правилами.

65. Монитору необходимо:

1) в соответствии с требованиями, следить за надлежащим проведением и документальным оформлением испытания;

2) контролировать:

соответствие квалификации, опыта и возможностей исследователя проводимым клиническим испытаниям;

соответствие помещений, отведенных для целей испытания, включая лаборатории и оборудование, а также персонала, проводимым клиническим испытаниям;

3) в отношении исследуемого образца следить за:

соблюдением условий и сроков хранения испытываемых образцов и их наличием в количестве достаточном для проведения клинических испытаний;

использованием исследуемого образца только для испытываемых, соответствующих критериям отбора в дозах, которые определены протоколом испытания;

предоставлением необходимых инструкций по правильному приему, хранению, учету и возврату исследуемого образца;

документальным оформлением получения, использования и возврата исследуемого образца на клинической базе;

осуществлением утилизации остатков исследуемых образцов на клинической базе в соответствии с действующим законодательством Республики Казахстан и требованиями заказчика;

4) следить за соблюдением исследователем протокола и поправок к нему;

5) удостовериться в том, что информированное согласие получено в письменной форме у каждого испытываемого до его включения в испытание;

6) следить за наличием у исследователя текущей редакции Брошюры исследователя, всех документов, исследуемых образцов и расходных материалов, необходимых для надлежащего проведения испытания, в соответствии с настоящими Правилами;

7) следить за получением исследователем и его сотрудниками всей необходимой информации о проводимом клиническом испытании;

8) следить за выполнением исследователем и его сотрудниками связанных с клиническим испытанием обязанностей в соответствии с требованиями протокола или другого письменного соглашения между заказчиком и исследователем;

9) следить за включением исследователем в клиническое испытание только тех испытываемых, которые соответствуют критериям отбора;

10) сообщать о темпах набора испытываемых в испытание;

11) следить за точностью, полнотой данных в первичных и других документах испытания и своевременным их занесением;

12) следить за своевременным предоставлением исследователем отчетов, уведомлений, заявок и других документов, а также удостоверяться в том, что они

удобочитаемы, датированы, идентифицируют испытание и содержат точную и подробную информацию;

13) сверять записи в индивидуальных регистрационных формах испытуемых с первичными и другими документами на предмет полноты и точности представленных в них данных;

14) проверить:

правильность переноса в карту испытуемого данных, сбор которых предусмотрен протоколом испытания и соответствие их данным первичной документации;

документальное оформление любых изменений дозы исследуемого лекарственного средства и/или проводимой терапии для каждого испытуемого;

регистрацию в ИРФ побочных реакций/явлений, сопутствующего лечения и интеркуррентных заболеваний в соответствии с требованиями протокола;

занесение в ИРФ испытуемого сведений о пропущенных испытуемым визитах к врачу, обследованиях и осмотрах;

регистрацию и объяснение в ИРФ всех случаев исключения и выбывания испытуемых из испытания;

15) сообщать исследователю об ошибочных, пропущенных и неразборчивых записях в индивидуальной регистрационной форме;

16) следить за тем, чтобы необходимые исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и парафированы самим исследователем или уполномоченным им сотрудником (предоставление таких полномочий необходимо задокументировать);

17) контролировать своевременность и правильность предоставления отчетов о побочных действиях согласно протоколу испытания, требованиям уполномоченного органа, экспертной организации, Комиссии по вопросам этики;

18) контролировать ведение исследователем необходимой документации по испытанию;

19) указывать исследователю на нарушение протокола, стандартных операционных процедур, требований настоящих Правил или Надлежащей клинической практики при проведении международных многоцентровых клинических исследований;

20) соблюдать стандартные операционные процедуры, установленные заказчиком для мониторинга данного клинического испытания.

66. Посещение клинической базы или переговоры/переписка с исследователем или его сотрудниками по вопросам проведения испытания сопровождаются письменным отчетом, направляемым заказчику. В отчете указывают дату, название медицинской организации, фамилию монитора, исследователя или другого лица, с которым велись переговоры/переписка. Отчет

должен включать краткое описание объектов проверки, полученные результаты, выявленные недостатки и нарушения, выводы, описание принятых или планируемых мер и/или рекомендации по устранению нарушений.

67. Факт рассмотрения отчета и результаты последующего контроля по итогам отчета мониторинга документально оформляются уполномоченным представителем заказчика.

6. Порядок утверждения результатов проведенного клинического исследования

68. Экспертная организация в срок не более тридцати календарных дней после окончания клинического исследования и предоставления отчета, проводит оценку отчета о клиническом исследовании на соответствие требованиям настоящих Правил.

69. В случае вынесения замечаний экспертная организация письменно сообщает об этом исследователю и (или) заказчику.

70. Доработка материалов клинического исследования, соответственно замечаниям, осуществляется исследователем и (или) заказчиком в срок до тридцати календарных дней. Время нахождения материалов на доработке не входит в срок проведения оценки отчета о клиническом исследовании.

71. В случае возникновения необходимости в получении дополнительных данных относительно клинического исследования экспертная организация может запросить у исследователя и (или) заказчика дополнительные материалы и (или) направляет в уполномоченный орган рекомендацию о назначении дополнительной проверки клинического исследования. Время, необходимое для предоставления дополнительных материалов и (или) проведения проверки, не входит в срок оценки отчета о клиническом исследовании.

72. Если в установленный срок исследователь и (или) заказчик не подает доработанные или дополнительно запрошенные материалы или письмо с обоснованием сроков, то отчет о проведенном клиническом исследовании снимается с рассмотрения.

О принятом решении экспертная организация письменно сообщает заказчику.

73. При положительных выводах экспертная организация утверждает результаты клинического исследования, изложенные в отчете, и в случае необходимости рекомендует продолжение проведения клинического исследования.

О принятом решении экспертная организация письменно сообщает в уполномоченный орган и заказчику.

74. Спорные вопросы, которые возникают в ходе проведения клинического исследования, рассматриваются уполномоченным органом и (или) Республиканской комиссией по вопросам этики.

7. Порядок определения медицинских организаций для проведения клинических исследований

75. Медицинская организация должна отвечать необходимым требованиям, по проведению клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

76. Перечень медицинских организаций для проведения клинических исследований утверждается уполномоченным органом в виде приказа в соответствии с Положением о клинической базе по проведению клинических исследований и (или) испытаний после предварительной экспертизы.

77. Экспертизу медицинской организации на соответствие установленным требованиям по проведению клинических исследований проводит экспертная организация.

78. При медицинской организации создается комиссия по вопросам этики, которая проводит оценку этических и нравственно-правовых аспектов проведения клинического испытания. Деятельность комиссии регламентируется законодательством Республики Казахстан, международными правилами и межгосударственными соглашениями (Хельсинская декларация Всемирной ассоциации врачей) в области здравоохранения.

79. Перечень клинических баз может пересматриваться по мере необходимости по решению уполномоченного органа.

Приложение 1
к Правилам проведения клинических
исследований/испытаний
фармакологических
и лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и
медицинской техники

форма

Заявка на проведение клинических исследований

1. Торговое название/проект испытуемого образца для клинических исследований и (или) испытаний _____
2. Лекарственный препарат является оригинальным или воспроизведенным (нужное отметить) _____

3. Международное непатентованное название (далее - МНН) или МНН всех активных веществ многокомпонентного ЛС;
для фармакологических и лекарственных средств, подлежащих контролю:
химическое название активных веществ, подлежащих контролю в Республике Казахстан: _____

_____ для лекарственного растительного сырья (сборов) - ботаническое название всех входящих растений _____

4. Лекарственная форма, дозировка, концентрация, объем, способ введения _____

5. Упаковка и ее краткое описание (при наличии):

Первичная _____

Вторичная _____

6. Заказчик (нужное заполнить):

1) Юридическое лицо

полное наименование (для отечественных компаний и стран СНГ на государственном и русском языках, зарубежных - на английском, русском языках) _____

Руководитель _____

Юридический адрес _____

Адрес местонахождения _____

Телефон, факс, E-mail _____

страна-производитель _____

2) Физическое лицо

Адрес местонахождения _____

Фамилия, имя, отчество _____

Телефон, факс, E-mail _____

7. Сведения о том, где был изготовлен испытуемый образец,
направляемый на клинические исследования/испытания _____

8. Полный качественный и количественный состав лекарственного препарата:

Вещество	Количество на единицу Лекарственной формы (для Гомеопатических - на 100 г)	Производитель, Название компании, Адрес местонахождения
Активные вещества:		
1.		
2.		
3. и т.д.		
Вспомогательные вещества:		
1.		
2.		
3. и т.д.		
Состав капсул и оболочки:		

Примечание: В единицах массы (г, мг, мг/кг), биологических
единицах, в единицах концентрации (процентах, мг/мл) на 1 единицу
лекарственной формы.

Для лекарственного растительного сырья:

Лекарственное растительное сырье (сбор)	организация-производитель, адрес местонахождения
Ботанические латинские названия растений, входящих в состав сбора	
1.	
2. и т.д.	

9. Указать вещества человеческого или животного происхождения,
вошедшие в состав лекарственного средства _____

Для лекарственного растительного сырья указать место
культивирования или произрастания: дикорастущее или культивируемое

10. Основное фармакологическое действие (кроме гомеопатических
препаратов)

11. Область применения (указать заболевания, при которых испытуемый образец рекомендуется как профилактическое, диагностическое или лечебное средство) _____

12. Регистрация в стране-производителе и других странах (перечень стран) (если имеется) _____

13*. Клиническая/ие база/ы в которых планируется проведение клинических исследований _____

14. Ответственный исследователь/и

Ф.И.О. _____

Должность _____

Научная степень _____

Звание _____

Список научных трудов

15. Исследователь-координатор (в случаях международных многоцентровых клинических исследований)

Ф.И.О. _____

Должность _____

Звание _____

Список научных трудов

16. Исследователь

Ф.И.О. _____

Должность _____

Научная степень _____

Звание _____

Список научных трудов

17. Вид и объем планируемых клинических исследований

Заказчик: _____ гарантирую достоверность и полноту информации, содержащейся в предоставленных материалах на проведение клинических исследований.

Обязуюсь проводить исследования в соответствии с протоколом клинического исследования, стандартными операционными процедурами, а также требованиями законодательства Республики Казахстан.

Дата заполнения: Подпись Заказчика

" ____ " _____ 20 ____ г. _____ печать

*- заказчик выбирает клиническую(-ие) базу(-ы) из Перечня клинических баз определенных уполномоченным органом.

Приложение 2
к Правилам проведения клинических
исследований/испытаний
фармакологических
и лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и
медицинской техники

форма

Протокол клинического исследования и (или) испытания

1. Титульный лист:

1) название исследования;

2) идентификационный код протокола и дата (любая поправка к протоколу должна иметь номер и дату);

3) фаза/вид исследования;

4) гриф конфиденциальности;

5) дата издания;

6) идентификация документа.

2. Информация о Заказчике и исполнителях:

1) заказчик исследования;

2) информация о заказчике и фамилия представителя заказчика (монитора), адреса и контактные телефоны;

3) фамилия, должность, адрес и контактные телефоны ответственного за проведение исследования специалиста в области медицины, подписывающего протокол и поправки к нему со стороны заказчика;

4) название клинической базы;

5) фамилия, должность, адрес и телефон руководителя клинической базы;

6) фамилия, должность ответственных исследователей и исследователей, их адреса и контактные телефоны;

7) название и адреса клинических лабораторий и других клинических, диагностических отделений и/или других медицинских организаций, которые принимают участие в исследовании.

3. Содержание протокола:

1) название клинического исследования и (или) испытания;

2) цель и задачи;

3) фаза исследования;

4) название и лекарственная форма исследуемого и референтного препаратов (если имеется);

5) название исследуемых изделия медицинского назначения и медицинской техники;

6) дизайн исследования;

7) контингент и количество испытуемых;

8) критерии включения/исключения;

9) описание схемы лечения в основной и контрольной группах;

10) изучаемые параметры;

11) критерии оценки эффективности;

12) критерии оценки безопасности;

13) график исследования.

4. Обоснование клинического исследования и (или) испытания:

1) название и описание исследуемого лекарственного средства (химическая структура, международное непатентованное, торговое названия, синонимы, лекарственная форма, фармакологическая группа, активное вещество, физико-химические и фармакологические свойства);

название и описание исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники (фармакологические свойства);

2) резюме результатов доклинических испытаний, которые имеют потенциальную клиническую значимость, а также результатов предыдущих клинических испытаний, значимых для данного испытания;

3) короткое описание известных и предвиденных рисков и пользы для испытуемых;

4) описание и обоснование путей введения, дозирования, схемы и продолжительности введения исследуемого образца;

5) указание на то, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с Протоколом, требованиями законодательства Республики Казахстан, международных соглашений, международного стандарта "Надлежащая клиническая практика" (GCP);

6) характеристика контингента испытуемых, которые будут включены в исследование, обоснованность соответствия выбранной популяции поставленным задачам исследования;

7) ссылка на публикации и другие источники информации, использованные при планировании и для обоснования клинического исследования.

5. Методология клинического исследования:

1) описание методологии исследования:

основные и второстепенные показатели, которые определяются в процессе исследования;

описание вида/метода исследования (например, двойной слепой метод, плацебо-контролируемый метод, метод параллельных групп) и схематическое изображение методологии, процедур и стадий исследования;

описание мероприятий, позволяющих снизить/избежать влияние человеческого фактора на ход клинического исследования (рандомизация, применение слепого метода);

описание исследуемого фармакологического или лекарственного средства, его дозирования и схемы введения, лекарственной формы, расфасовки и маркировки;

описание исследуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники (дозирования, схемы введения, расфасовки и маркировки);

планируемая продолжительность участия испытуемых в клиническом исследовании, описание последовательности и продолжительности всех этапов исследования, включая период последующего наблюдения (если предусмотрен);

2) процедура учета исследуемого образца, включая плацебо и препарат сравнения (если предусмотрен);

3) сохранение "слепоты" клинического исследования и процедура раскрытия рандомизационных кодов.

6. Выбор изучаемой популяции:

1) критерии включения испытуемых в исследование;

2) критерии не включения испытуемых в исследование;

3) критерии исключения испытуемых в ходе исследования, а также процедуры, регламентирующие:

обстоятельства и процедуры исключения испытуемого из клинического исследования или прекращение приема им исследуемого лекарственного средства или исследования изделия медицинского назначения и медицинской техники;

перечень и сроки получения данных по исключенным испытуемым;

метод замены испытуемых;

последующее наблюдение за испытуемыми, исключенными из исследования (или после преждевременного прекращения исследования).

7. Схема применения исследуемого образца:

1) сведения о лекарственных средствах, которые назначаются, их название, дозы, путь и способ введения;

2) сведения об изделии медицинского назначения, медицинской техники (название и медицинское применение);

3) обоснование и описание схемы применения исследуемых образцов или лечения для каждой группы испытуемых, периоды применения или лечения, в том числе период последующего наблюдения за испытуемыми;

4) разрешенное сопутствующее лечение (включая неотложное) в процессе исследования и (или) испытания;

5) запрещенное лечение до начала и/или в процессе исследования (с учетом возможного лекарственного взаимодействия или непосредственного влияния на результаты исследования);

6) планируемое последующее лечение и/или наблюдение;

7) процедуры проверки соблюдения испытуемым распоряжений исследователя.

8. Оценка эффективности исследуемого образца:

1) обозначение и обоснование перечня показателей эффективности;

2) обозначение и обоснование выбранных критериев оценки эффективности;

3) методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки изучаемых показателей эффективности;

4) описание специфических тестов и анализов, которые будут выполняться (фармакокинетические, инструментальные, лабораторные).

9. Оценка безопасности:

1) определение и правомерность перечня показателей безопасности;

2) методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей безопасности;

3) требования к отчетности, процедуры регистрации и сообщение о побочных реакциях/явлениях исследуемого образца и интеркуррентных заболеваниях;

4) вид и продолжительность наблюдения за испытуемыми после возникновения побочных реакций/явлений.

10. Анализ данных и статистика:

- 1) описание всех методов статистической обработки данных, этапы исследования, на которых проводится промежуточный анализ;
- 2) предвиденное количество испытуемых, которые включаются в исследование. В случае многоцентрового клинического исследования количество испытуемых, включенных в исследование, указывается для каждой клинической базы в отдельности;
- 3) используемый уровень значимости;
- 4) критерии прекращения испытаний;
- 5) процедуры регистрации отсутствующих, не анализировавшихся и фальсифицированных данных;
- 6) процедуры сообщения о любых отклонениях от начального плана статистического анализа (все нарушения начального плана статистического анализа должны быть описаны и обоснованы в поправках к протоколу и/или в окончательном отчете об исследовании);
- 7) категории испытуемых, данные которых включаются в статистический анализ (например, все рандомизированные испытуемые, все испытуемые, которые приняли исследуемый образец хотя бы один раз, или все испытуемые, которые удовлетворяют специальным критериям включения в анализ).

11. Контроль и обеспечение качества:

- 1) указание на то, что в процессе исследования будет осуществляться контроль качества проведения данного исследования со стороны заказчика, Комиссии по вопросам этики и экспертной организации, при котором будет проводиться проверка наличия комплектности документов в файле исследователя, выполнения исследования в соответствии с протоколом, заполнения индивидуальной регистрационной формы (далее - ИРФ), их соответствие первичным данным и другое;
- 2) указание на то, что мониторам, аудиторам, представителям Комиссии по вопросам этики и специалистам и экспертам экспертной организации будет предоставляться прямой доступ к материалам клинического исследования (первичной документации, ИРФ и другим материалам).

12. Этические и правовые вопросы клинического исследования:

- 1) излагаются общие принципы защиты прав и здоровья субъектов исследования, а также положения, касающиеся данного исследования;
- 2) описывается процедура информирования субъектов исследования и способ получения от них письменного согласия;
- 3) причины, по которым пациент может быть включен в исследование без письменного согласия (при исследовании образца, применяемого в

реанимационной практике, когда пациент доставлен в клинику в бессознательном состоянии и без сопровождения родственников).

13. Сбор данных, ведение и хранение записей:

- 1) правила обращения с данными;
- 2) порядок предоставления индивидуальной регистрационной формы заказчику исследования;
- 3) порядок и сроки хранения документов клинического исследования;
- 4) соблюдение конфиденциальности информации о пациентах и полученных данных.

14. Финансирование и страхование:

- 1) вопросы финансирования и страхования, если они не приведены в отдельном договоре.

15. Публикации:

- 1) условия публикации данных, полученных при проведении клинического исследования и права на них, если они не рассматриваются в отдельном договоре

16. Дополнительная информация:

- 1) инструкции на случай возможных отклонений от протокола;
- 2) индивидуальные инструкции для исследователей по выполнению протокола;
- 3) описание специфических методов исследования;
- 4) нормальные значения лабораторных анализов;
- 5) инструкции для испытуемых;
- 6) специальные правила по обращению с исследуемыми образцами.

Приложение 3
к Правилам проведения клинических
исследований/испытаний
фармакологических
и лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и
медицинской техники

форма

Брошюра исследователя

1. Титульная страница:

- 1) номер данного издания брошюры исследователя, а также номер и дату предыдущей редакции (в случае внесения изменений);
- 2) название исследования;
- 3) фаза/вид исследования;
- 4) гриф конфиденциальности;

- 5) дата издания брошюры;
- 6) идентификация документа.

2. Содержание:

- 1) наименование заказчика исследования и исполнителя;
- 2) введение, содержащее:

информацию об исследуемом образце (код, химическое название (при наличии), международное непатентованное название (при наличии), а также торговое название);

фармакологическую группу, к которой относится исследуемый лекарственный препарат;

лекарственная форма;

описание;

состав активных и вспомогательных веществ;

условия хранения;

- 3) обоснование использования для клинического исследования;

4) краткое описание наиболее значимых физических, химических и фармацевтических свойств исследуемого образца, а также данные об его фармакологии, токсикологии, фармакокинетики и терапевтической активности в контексте соответствующей стадии клинического исследования;

- 5) лекарственные взаимодействия;

- 6) побочные эффекты;

- 7) доказательства в пользу дальнейшего изучения исследуемого образца;

8) потенциальные показания к профилактическому, терапевтическому или диагностическому применению.

5. Доклиническое исследование исследуемого образца:

1) введение (краткое резюме фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики, биотрансформации исследуемого образца, описание использованных методов и результатов экспериментов, их клиническая значимость для клинического исследования);

2) вид экспериментальных животных, количество и пол животных в каждой группе;

- 3) единицы измерения дозы;

- 4) кратность, путь, продолжительность курса введения;

- 5) информация о системном распределении;

- 6) продолжительность наблюдения после применения испытуемого образца;

- 7) характер фармакологических и/или частота токсичных эффектов;

- 8) выраженность фармакологических и степени тяжести токсичных эффектов;

9) скорость развития, обратимость, продолжительность, дозозависимость фармакологических и/или токсичных эффектов;

10) экстраполяции фармакологических и/или токсичных эффектов на человека и необходимость их подтверждения в клинических исследованиях;

11) при наличии данных, сравнение результатов исследований на том же самом виде животных при использовании как эффективных, так и токсичных доз лекарственного средства (определение терапевтического индекса), а также соотношение этих данных с дозированием, планируемым для изучения на человеке. (При проведении сравнений рекомендуется использовать концентрации лекарственного средства в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в миллиграмм/килограмм);

12) резюме фармакологических свойств исследуемого лекарственного средства и, в случае необходимости, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. В резюме должны входить результаты изучения специфической активности (эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие, специфичность действия), а также тестов, направленных на оценку безопасности (например, специальных экспериментов для изучения фармакологических эффектов, выходящих за рамки планируемых терапевтических показаний);

13) фармакокинетика и метаболизм исследуемого лекарственного средства у животных (краткое резюме по фармакокинетике, биотрансформации, распределению в тканях, всасыванию, связыванию с белками плазмы, элиминации, местной и системной биодоступности исследуемого лекарственного препарата, а также корреляция параметров фармакокинетики с результатами фармакологических и токсикологических исследований на животных);

14) токсикология исследуемого лекарственного средства (исследуемого образца), изученная на различных видах животных:

токсичность при однократном введении;

токсичность при многократном введении;

канцерогенность;

специальные исследования (например, местнораздражающее и аллергизирующее действие);

репродуктивная токсичность;

генотоксичность (мутагенность).

6. Клинические исследования исследуемого образца:

1) результаты исследований на человеке, включая данные по фармакокинетике, биотрансформации, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности и другим фармакологическим свойствам ; резюме каждого из проведенных клинических исследований;

информация, полученная из других источников (обобщение пострегистрационного опыта применения);

2) информация по безопасности и эффективности исследуемого образца;

обобщенные отчеты всех исследований по эффективности и безопасности исследуемого образца по отдельным показаниям для различных контингентов испытуемых, включая сводные таблицы побочных реакций по всем клиническим исследованиям для всех изученных показаний;

расхождения в характере/частоте возникновения побочных реакций как между различными показаниями, так и между различными контингентами испытуемых;

возможный риск и ожидаемые побочные реакции, базирующиеся на существующем опыте применения как исследуемого образца, так и подобных ему;

меры предосторожности и рекомендуемые методы обследования, которые следует использовать при применении исследуемого образца с исследовательскими целями.

6. Пострегистрационный опыт:

1) страны, в которых исследуемый образец зарегистрирован или был зарегистрирован;

2) информация, полученная в ходе пострегистрационного применения лекарственного средства (лекарственные формы, дозирование, пути введения и побочные эффекты);

3) страны, в которых заказчику было отказано в регистрации лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники или было изъято из обращения на фармацевтическом рынке.

7. Вывод и рекомендации для исследователя:

1) доклинические и клинические данные;

2) обобщенная информация из различных источников о любых свойствах исследуемого образца;

3) наиболее информативная интерпретация существующих данных и вывод о значимости этой информации для последующих клинических исследований;

4) обсуждение опубликованных отчетов о подобных лекарственных средствах, изделиях медицинского назначения и медицинской техники;

5) рекомендации по диагностике и лечению возможных передозировок, побочных реакций, базирующиеся на существующем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого фармакологического средства, лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники.

8. Дата следующего пересмотра брошюры исследователя (не реже одного раза в год, в зависимости от стадии разработки испытуемого образца и по мере поступления новой важной информации может пересматриваться чаще).

9. Ссылки на публикации, отчеты (ссылки приводятся в конце каждого раздела).

10. Примечания.

Приложение 4
к Правилам проведения клинических
исследований/испытаний
фармакологических
и лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и
медицинской техники

форма

ЖУРНАЛ учета исследуемых образцов

Название клинической базы _____

Приход					
Идентификационный код или название испытуемого образца ЛП, дозировка, фасовка	Серия/партия, срок годности	Дата получения	Количество	Ф.И.О. заказчика	Ф.И.О. ответственного лица, получившего испытуемый образец

Продолжение таблицы

Расход			Ф.И.О., подпись исследователя	Ф.И.О., подпись медицинской сестры	Остаток
Дата использования	Идентификационный код или Ф.И.О. испытуемого	Количество			

Приложение 5
к Правилам проведения клинических
исследований/испытаний
фармакологических
и лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и
медицинской техники

Сноска. Приложение 5 с изменениями, внесенными приказом Министра здравоохранения РК от 28.09.2012 № 664 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после его первого официального опубликования).

форма

Перечень основных документов клинического испытания

Название документа	Место хранения

		Исследователь	Заказчик
1	Подписанный протокол и поправки к нему (при наличии)	+	+
2	Брошюра исследователя	+	+
3	Образец индивидуальной регистрационной формы (ИРФ)	+	+
4	Форма информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы);	+	+
	- другие письменные материалы;	+	+
	- объявления о наборе испытуемых (если используются);	+	-
5	Подписанный договор между заказчиком и клинической базой	+	+
6	Датированное и документально оформленное одобрение Комиссией по вопросам этики материалов клинического испытания	+	+
7	Датированный и документально оформленный экспертной организацией протокол клинического испытания и поправок к нему	+	+
8	Решение государственного органа о проведении клинических испытаний	-	+
9	Страховое обязательство	+	+
10	Подписанное всеми сторонами соглашение о предоставлении прямого доступа во все участвующие в испытание клинические базы, ко всем первичным данным/документам и отчетам	+	+
11	Нормальные значения/границы нормы для клинических/лабораторных/инструментальных тестов/исследований предусмотренных протоколом	+	+
12	Образец этикетки на упаковке исследуемого образца	-	+
	Инструкция по обращению с исследуемым образцом и		

13	необходимыми расходными материалами	+	+
14	Транспортные накладные (почтовые квитанции) на поставку исследуемого образца и необходимых расходных материалов (при необходимости)	+	+
15	Акт передачи исследуемого образца с указанием количества и номера серии	+	+
16	Заключение о безопасности и качестве продукции/происхождения исследуемого лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники	—	+
17	Процедура раскрытия рандомизационного кода в рамках слепого метода клинического испытания	+	+
18	Перечень рандомизационных кодов	+	+
19	Отчет монитора о предварительном визите	—	+
20	Отчет монитора о стартовом визите	+	+

Во время клинической фазы испытания

21	Новые редакции: - брошюры исследователя - протокола/поправок к нему; - ИРФ; - формы информированного согласия; - предоставляемых испытуемым письменных материалов; - объявлений о наборе испытуемых (если используются);	+	+
22	Датированный и документально оформленный экспертной организацией протокол клинического испытания и поправок к нему	+	+
	Датированное и документально оформленное одобрение Комиссией по вопросам этики новых редакций:		

23	- брошюры исследователя; - протокола клинического испытания и поправок к нему; - индивидуальной регистрационной формы; - формы информированного согласия; - предоставляемых испытуемым письменных материалов; - объявлений о наборе испытуемых (если используется); - других утвержденных/ одобренных документов	+	+
24	Автобиографии (curriculum vitae) нового исследователя	+	+
25	Пересмотр нормальных значений/границ нормы для клинических/лабораторных /инструментальных тестов /исследований, предусмотренных протоколом	+	+
26	Изменения в процедурах клинических/лабораторных/ инструментальных тестов/ исследований	+	+
27	Транспортные накладные (почтовые квитанции) на поставку исследуемого образца и необходимых расходных материалов (при необходимости)	+	+
28	Заключение о безопасности и качестве продукции/происхождения новых партий исследуемого образца	-	+
29	Отчеты мониторов	-	+
30	Переговоры/переписка, связанные с исследованием: - корреспонденция - протоколы заседаний - отчеты о телефонных переговорах	+	+
31	Подписанные формы информированного согласия	+	-
	Первичная документация (истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные		

32	записи, дневники испытуемых или опросники, журналы выдачи медикаментов, распечатки приборов, верифицированные и заверенные копии или расшифровки фонограмм, микрофиши, фотографические негативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки)	+	-
33	Заполненные, датированные и подписанные ИРФ	+(копия)	+(оригинал)
34	Регистрация исправлений в ИРФ	+(копия)	+(оригинал)
35	Уведомление заказчика исследователем о побочных реакциях/явлениях и соответствующие отчеты	+	+
36	Уведомление уполномоченного органа, экспертной организации и Комиссии по вопросам этики исследователем и/или заказчиком о серьезных и/или непредвиденных побочных реакциях/явлениях и сообщение другой информации по безопасности	+	+
37	Сообщения заказчиком исследователю новой информации о безопасности лекарственного средства	+	+
38	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые экспертной организации и Комиссии по вопросам этики (в случае необходимости)	+	+
39	Журнал скрининга испытуемых	+	+
40	Список идентификационных кодов испытуемых	+	-
41	Журнал регистрации включенных в испытание испытуемых	+	-
42	Журнал учета исследуемого образца на клинической базе	+	+
43	Лист образцов подписей	+	+
44	Журнал учета хранящихся образцов биологических жидкостей/тканей	+	+

После завершения или досрочного прекращения испытания			
45	Журнал учета исследуемого образца на клинической базе	+	+
46	Акт уничтожения исследуемого образца или свидетельство его передачи заказчику	+	+
47	Итоговый список идентификационных кодов испытуемых	+	-
48	Заключительный отчет заказчика о завершении проведения клинического испытания	-	+
49	Отчет аудиторской проверки (если имеется)	-	+
50	Отчет монитора о завершающем визите	-	+
51	Информация о распределении испытуемых по группам и раскрытии кодов	-	+
52	Отчет о клиническом исследовании, подписанный исследователем.	+	+

Приложение 6
к Правилам проведения клинических
исследований/испытаний
фармакологических
и лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и
медицинской техники

форма

Отчет о клиническом исследовании

1. Титульная страница:

- 1) гриф утверждения руководителем клинической базы;
- 2) гриф конфиденциальности (если таковое имеется);
- 3) название клинического испытания;
- 4) исследование выполнено в соответствии в протоколом №
- 5) идентификация испытания;
- 6) фаза исследования;
- 7) дата начала и окончания исследований.

2. Спонсор/заказчик исследования.

3. Место проведения исследования (название клинической базы, адрес, телефон для контакта).

4. Исследователи и административная структура (главный исследователь, исследователь-координатор, монитор, контрактная исследовательская организация (если таковая имеется)).

5. Положение указывающее что исследованию выполнено в соответствии с требованиями настоящих Правил и СТ РК 1616-2006 "Надлежащая клиническая практика" и в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики Европейского экономического сообщества (если выполнялось).

6. Дата составления отчета.

7. Краткое изложение исследования (синопсис).

Раздел содержит сокращенное изложение (2-3 страницы) - резюме исследования, включающий числовые данные для иллюстрации результатов и выводов.

8. Содержание исследования:

1) номера страниц и другая информация, определяющую место каждого раздела, включая сводные таблицы, рисунки, графики;

2) перечень и расположение приложений, таблиц и представленных индивидуальных регистрационных форм.

9. Перечень сокращений и определение терминов. Сокращенные термины должны быть расшифрованы, а сокращения даны в скобках при первом упоминании в тексте.

10. Этические вопросы:

1) подтверждение того, что клиническое испытание, документы клинического испытания и все поправки к ним были рассмотрены и одобрены Комиссией по вопросам этики;

2) подтверждение того, что испытание проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации;

3) указание на то, где и когда было получено информированное согласие в зависимости от времени включения испытуемого в испытание.

11. Введение. Краткое определение испытаний.

12. Обоснование исследований. Название, цели и задачи исследования.

13. Краткое описание плана испытания:

1) описание дизайна исследований;

схематическое изображение этапов и процедур испытания;

продолжительность испытания, дозировок для образца клинического исследования;

курс лечения (продолжительность, дозы, методы лечения);

изучаемый контингент испытуемых и их количество, которое было включено в исследование;

уровни и методы проведения маскировки испытания;

вид контроля и схему испытания;

последовательность и длительность всех периодов испытания, включая периоды до рандомизации и после проведенного лечения, периоды отмены лечения, а также периоды с простым и двойным слепым методом лечения. Должно быть определено время рандомизации;

данные по безопасности, данные мониторинга или экспертной организации; любые промежуточные анализы;

обоснование плана (дизайна) испытания, в том числе выбор контрольных групп;

2) Выбор изучаемой популяции:

Информация об испытуемых. Распределение испытуемых по группам. Описание критериев отбора испытуемых для включения в исследование - критерии включения, критерии не включения, критерии исключения;

3) лечение:

идентификация исследуемых образцов (описание, состав, номер серии), механизмов повторной поставки исследуемых образцов, специфических требований к хранению (при наличии), а также указание источников получения плацебо и образца сравнения);

методы распределения испытуемых по группам (рандомизация);

выбор доз для изучения;

выбор доз и времени назначения лекарственного средства для каждого испытуемого;

описание процедур для проведения "слепого" метода (если использовался);

предшествующая и сопутствующая терапия;

соблюдение испытуемым режима лечения.

14. Полученные результаты клинического исследования:

1) результаты эффективности -

по фармакологическому средству, лекарственному средству: доза лекарственного средства, концентрация и их взаимосвязь с эффективностью лекарственного средства;

взаимодействие лекарство - лекарство, лекарство - болезнь (если изучались);

выводы относительно эффективности;

по изделию медицинского назначения и медицинской техники:

взаимодействие лекарство - лекарство, лекарство - болезнь (если изучались);

выводы относительно эффективности;

статистические/аналитические выводы;

2) оценка клинико-лабораторных исследований:

перечень индивидуальных лабораторных показателей исследуемых и значение каждого измененного лабораторного показателя;

- оценка каждого показателя лабораторных исследований;
- лабораторные значения за весь период;
- индивидуальные колебания у испытуемых;
- индивидуальные клинически значимые отклонения;
- 3) определение безопасности:
 - побочные действия/явления;
 - предоставление информации о побочных действиях/явлениях;
 - анализ побочных действий/явлений;
 - списки побочных действий/явлений, наблюдаемых у каждого испытуемого;
 - серьезные и/или непредвиденные побочные действия/явления;
 - дневники и другая информация обследования, касающаяся вопросов безопасности;
 - описание случаев серьезных и/или непредвиденных побочных действий/явлений.
- Заключение о безопасности.
- 15. Данные относительно гарантии качества (отчет об аудите, мониторинге);
- 16. Обсуждение и обобщенные выводы.
- 17. Таблицы, рисунки, графики, которые не вошли в текст:
 - 1) демографические данные;
 - 2) данные относительно эффективности;
 - 3) перечень отклонений показателей лабораторных исследований (по каждому испытуемому).
- 18. Список литературы.
- 19. Приложения.