

Министерство здравоохранения Республики Казахстан  
НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»  
Школа фармации

Айдосов Ч. М.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

На тему: **«Сравнительная характеристика порядка проведения  
клинических исследований лекарственных средств в Республике  
Казахстан, Российской Федерации и в странах Европейского союза»**

Специальность 6В 10103 – “Фармация”

Караганда 2021

Министерство образования и науки Республики Казахстан  
Некоммерческое акционерное общество  
«Медицинский университет Караганды»

«Допущен (а) к защите»

Зав. кафедрой \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

На тему: **«Сравнительная характеристика порядка проведения клинических исследований лекарственных средств в Республике Казахстан, Российской Федерации и в странах Европейского союза»**  
по специальности : 6В10103 - «Фармация»

Выполнил:  
Научный руководитель  
к. и. н., доцент

Айдосов Ч. М.

Караганда 2021

## Содержание

Нормативные ссылки .....	1
Обозначения и сокращения .....	2
Введение .....	3
1. Клинические исследования лекарственных средств .....	6
1.1 Планирование и организация клинических исследований лекарственных средств .....	6
1.2 Фазы и виды клинических исследований .....	8
1.3 Контроль качества клинических исследований .....	31
2. Основная часть .....	35
2.1 Порядок проведения клинических исследований лекарственных средств в Республике Казахстан.....	35
2.2 Порядок проведения клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации .....	47
2.3 Порядок проведения клинических исследований лекарственных средств на примере стран Европейского Союза.....	55
3. Экспериментальная часть .....	63
3.1 Сравнительная экспертиза порядка проведения клинических исследований лекарственных средств в Республике Казахстан и Российской Федерации.....	63
3.2 Сравнительная экспертиза порядка проведения клинических исследований лекарственных средств в Республики Казахстан, как страны участницы Евразийского экономического союза, и в странах Европейского Союза .....	65
Заключение .....	67
Список использованной литературы.....	70

### Нормативные ссылки

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020 - Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий;
2. Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения»;
3. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 октября 2020 года № ҚР ДСМ-151/2020 - Об утверждении Положения по Центральной комиссии по биоэтике;
4. Регламент (ЕУ) № 536/2014 Европейского Парламента и Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения и отменяющий Директиву 2001/20/ЕС;
5. Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ;
6. Приказ Минздрава России от 29.11.2012 N 986н (ред. от 30.04.2020) "Об утверждении Положения о Совете по этике" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.02.2013 N 26897);
7. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 апреля 2015 года № 293 «Об утверждении стандартов государственных услуг в сфере фармацевтической деятельности»;
8. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года № 416 «Об утверждении регламентов государственных услуг в сфере фармацевтической деятельности».
9. Стандарт надлежащей клинической практики.

## **Обозначения и сокращения**

ВМА - Всемирная медицинская ассоциация

ИРК - индивидуальная регистрационная карта ИС– информированное согласие

КИО - контрактная исследовательская организация

ЭК– этический комитет

DDC - Direct Data Capture (прямой ввод данных)

FDA - Food and Drug Administration (Управление пищевых продуктов и лекарственных средств; государственная структура США, отвечающая за качество продаваемых в стране пищевых продуктов и лекарств)

GCP - Good Clinical Practice (Правила проведения клинических исследований)

GMP - Good Manufacturing Practice (Правила производства лекарств)

ICH - International Conference on Harmonization (Международная конференция по гармонизации)

ICH GCP - ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (Международные гармонизированные трехсторонние правила проведения клинических исследований)

IRB - Institutional Review Board (наблюдательный совет учреждения)

RDE - Remote Data Entry (система удаленного ввода данных)

WHO - World Health Organization (Всемирная Организация Здравоохранения – ВОЗ)

## **Введение**

Во время быстрого роста фармацевтической индустрии в конце XIX – начале XX веков стал вопрос об актуальности изучения эффективности и безопасности новых лекарственных средств. В первой половине XX века не осуществлялся контроль за лекарственными средствами государственными учреждениями, клинические исследования были низкого качества, проводились «бесчеловечные эксперименты над людьми» и за это расплачивались миллионы больных своим здоровьем, жизнью и даже здоровьем своего потомства.

Так, в 1935 году в США были введены в клиническую практику сульфаниламидные препараты, которые имели большую эффективность в борьбе с инфекциями. В 1937 году компания-производитель «M. E. Massengill» выпустила жидкую форму этого лекарственного средства для детей. В качестве растворителя был подобран диэтиленгликоль. За счёт успеха первого сульфаниламида и погоней за прибылью не было проведено исследований даже на животных. После поступления лекарственного средства в продажу стало известно о смерти 8 детей и 1 взрослого из-за применения данного лекарственного средства. В кратчайшие сроки он был изъят из продажи, однако, за это время он уже унёс жизни 107 человек, большинством из которых были дети.

В 1959-1961 годах произошла известная всемирная «катастрофа», связанная с лекарственным средством «Талидомид». После применения данного лекарственного средства дети рождались с врожденной аномалией развития – фокомелией. В мире насчитывалось около 10000 таких больных. Это стало поводом к написанию всеобъемлющих правил и требований клинических исследований.

Общественность и государство поняло, что производство и применение лекарственных средств должны находиться под строгим контролем. Изучение эффективности и безопасности новых лекарственных средств необходимо проводить стандартизировано и беспристрастно. Выводы клинических исследований должны основываться на объективных наблюдениях, а не на мнении пусть даже ведущих специалистов в своей области. И, конечно, сами клинические исследования обязательно должны носить гуманный характер.

В течении 60-х годов XX века во многих странах Европы стали вступать в силу законы, касающиеся сферы обращения лекарственных средств. В 1964 году была выпущена первая редакция Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации, которая получила название «Good Clinical Practice».

К настоящему времени в медицинской практике большее предпочтение отдается лекарственным средствам с достоверной доказательной базой. В основе доказательной базы всех лекарственных средств лежит только проверка их эффективности и безопасности в клинических исследованиях.

Клинические исследования лекарственных средств являются одним из самых главных этапов изучения лекарственных средств. Предсказать действие

новой субстанции на основании только экспериментов на животных невозможно. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека отличается от фармакокинетики и фармакодинамики даже от ближайших родственников человека – обезьян. Поэтому клинические исследования проходят на организме человека и несут научную, практическую и социальную значимость, они влияют на жизнь и здоровье широкого круга людей, принимающих лекарственные средства. На основании данных, полученных в ходе клинических исследований, принимается решение о регистрации лекарственного средства или отказе в регистрации.

Проведение качественных клинических исследований, в первую очередь, обязательно должно проходить с обеспечением прав, безопасности и благополучия пациентов, участвующих в нём. Это достигается при соблюдении требований законодательства и международных стандартов, регламентирующих их организацию и проведение.

#### **Актуальность темы**

Несмотря на использование странами международных стандартов по проведению клинических исследований, принципы и методология проведения их в каждой стране отличается. Оценка порядка проведения, требований к ним и сравнение в Республике Казахстан, Российской Федерации и странах Европейского союза позволит выделить сильные и слабые стороны в нашей стране, и предложить улучшение для проведения клинических исследований исходя из мирового опыта.

#### **Цель дипломной работы**

Сравнительный анализ и оценка нормативной базы, регламентирующую проведение клинических исследований лекарственных средств, Республики Казахстан с мировым опытом в этом направлении.

Данная цель достигается путем решения следующих задач:

1. Изучить нормативные базы, регламентирующие проведение клинических исследований лекарственных средств, Республики Казахстан, Российской Федерации и стран Европейского союза;
2. Провести сравнительный анализ порядка проведения клинических исследований лекарственных средств в изучаемых странах;
3. Предложить улучшения для проведения клинических исследований лекарственных средств в Республике Казахстан.

В соответствии с намеченной целью и задачами исследования были определены следующие методы:

- Эмпирические методы-операции: теоретический анализ специальной, методической литературы по теме исследования;
- Теоретические методы-операции: сравнение и различия нормативной базы, регламентирующей проведение клинических исследований лекарственных средств, Республики Казахстан с мировым опытом в этом направлении.

- Теоретические методы-операции: составление общего вывода из различных фактов и особенностей мирового опыта по проведению клинических исследований лекарственных средств.

#### **Теоретическая значимость работы**

Анализ международного опыта позволит оценить порядок проведения клинических исследований лекарственных средств в Республике Казахстан, а также применить положительные средства эффективных методик мировой практики и внести рекомендации полезные к применению в действующей нормативной базе.

## **1. Клинические исследования лекарственных средств**

### **1.1 Планирование и организация клинических исследований лекарственных средств**

Клиническое исследование – это научное исследование нового лекарственного средства или уже известного и применяемого лекарственного средства, которое проводится для оценки их эффективности и безопасности на людях. [1]

Клинические исследования являются неотъемлемым этапом разработки лекарственных средств. На основании данных полученных в ходе клинических исследований решается будет ли лекарственное средство регистрироваться и применяться в медицине.

Экстраполяция данных доклинических исследований на животных и на биологических моделях на человеческий вид возможна только в общем виде, а в большинстве случаев невозможна, поэтому при разработке нового лекарственного средства не обойтись без клинических исследований. Клинические исследования иницируются только после получения многообещающих результатов доклинических исследований, при этом необходимо одобрение этического комитета и уполномоченного органа здравоохранения страны, в которой будут проводить само клиническое исследование.

Новое лекарственное средство разрабатывается в среднем 10-12 лет, а стоимость этого составляет около 2 млрд. долларов США и каждый год эта цифра увеличивается.

По данным американской Ассоциации разработчиков и производителей лекарственных препаратов (PhRMA) из 10 тысяч синтезируемых молекул потенциальных лекарственных средств на стадию доклинических исследований выходят только 250 (или 2,5%). До стадии клинических исследований доходят 5 (или 0,05%) и только один из них может стать лекарственным средством и применяться в медицине (0,01%). [2]

Доля групп лекарственных средств перешедших на этап клинических исследований:

- 11% препаратов - для лечения нарушений обмена веществ;
- 14% препаратов - для лечения заболеваний ЦНС;
- 15% препаратов - для кардиологических заболеваний;
- 20% препаратов - для заболеваний дыхательной системы;
- 27% препаратов - для онкологических заболеваний;
- 40% препаратов - антибиотики.

Приведенная статистика отражает общемировую тенденцию.

За последнее время процедуры и дизайн клинических исследований значительно усложнились. Количество процедур (анализов, обследований и т.д.) одного клинического исследования значительно возросло. Уровень

набора пациентов (количество пациентов, удовлетворивших все более жестким критериям отбора и включенных в исследование) уменьшился, при этом число пациентов, завершивших исследование снизилось. Длительность клинических исследований в связи с возросшими требованиями по безопасности увеличилась более чем на 70%. [4]

Компания - спонсор, в первую очередь, определяет, что будет изучаться в клиническом исследовании. Задача клинического исследования формулируется следующим образом: «найти ответ на медицинский вопрос помогает ли лекарственное средство А пациентам с болезнью Б?».

Результаты клинического исследования, полученные у выборки пациентов с болезнью Б переносят на всех остальных больных болезнью Б специальными статистическими методами. Так, к планированию клинического исследования привлекают специалисты в области биомедицинской статистики. Методы биомедицинской статистики позволяют сделать результаты клинического исследования репрезентативными. [1]

Перед полномасштабным клиническим исследованием ставят важные вопросы:

- С одним или несколькими препаратами (или плацебо) будут сравнивать изучаемое лекарственное средство;
- Какие группы больных стоит привлечь к участию в клиническом исследовании т.п;

Это необходимо для правильного планирования последующих исследований. Привлекают экспертов-ученых, изучающих это заболевание, а также специалистов в сфере клинических исследований.

Клинические исследования проводятся на базе одного исследовательского центра в одной стране, или могут проходить одновременно во многих странах.

В ходе клинического исследования набирают больных в соответствии с заранее определенными критериями отбора, собирают информацию об их результатах лабораторных анализов, информации о концентрации препарата в крови, о наличии или отсутствии изменений в состоянии здоровья и прочее. Собранную информацию анализируют и статистически обобщают. Так становится понятно, подтверждена или неподтверждена статистическая гипотеза или формулируются новые.

Примеры целей клинических исследований: [2]

- Оценка безопасности и эффективности нового лекарственного средства у пациентов с определенным заболеванием (например, у пациентов с ишемической болезнью сердца);
- Оценка безопасности и эффективности различных дозировок уже используемого лекарственного средства (например, 500 мг в сравнении с 1000 мг);
- Оценка безопасности и эффективности уже используемого лекарственного средства по новому показанию;

- Оценка того, является ли новое лекарственное средство более эффективным, чем уже используемое лекарственное средство для лечения определенного заболевания (сравнение изучаемого препарата с «золотым стандартом»);
- Сравнение эффективности двух уже используемых лекарственных средств для лечения определенного заболевания (например, терапия А по сравнению с терапией В).

В протоколе клинического исследования описываются дизайн, цель, задачи, статистические аспекты, методология и организация клинического исследования.

Протокол - это инструкция для специалистов, участвующих в клиническом исследовании. Они должны обязательно ему следовать. Это гарантия правильности проведения клинического исследования. [1]

Денежные средства на клинические исследования выделяют спонсоры - фармацевтические компании, научные учреждения, государственные органы. Клинические исследования также проводятся на предоставленный грант и тому подобное. Сегодня клинические исследования часто спонсоры поручают исследовательским организациям, заключая с ними контракт.

Причины, по которым пациенты принимают участие в клиническом исследовании:

1. Возможность помочь людям, имеющим такое же заболевание, как и у тебя;
2. Шанс лечиться новейшим лекарственным средством с применением современных методов;
3. Доступ к бесплатным обследованиям и лечению.

## **1.2 Фазы и виды клинических исследований**

Лекарственное средство в ходе клинических исследований проходит четыре фазы (I–IV). Вторая фаза делится на фазы IIa и IIb, а внутри третьей фазы выделяют фазу IIIb.

### **Фаза I**

Фаза I клинического исследования проводится с целью решить, продолжать ли исследования нового препарата, и, если получится, то необходимо установить дозировки, которые далее будут использоваться у больных во время фазы II клинических исследований. В ходе I фазы специалисты исследования предварительно получают информацию о безопасности препарата и описывают его фармакокинетические и фармакодинамические параметры у человека. [2]

Во время фазы I клинического исследования проходят разнообразные медицинские эксперименты. Они продолжаются вплоть до фазы II, а иногда и фазы III. К фазе I относятся все фармакокинетические испытания, включая испытания биоэквивалентности.

В ходе I фазы исследуют следующие показатели:

1. Безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика одной дозы, переносимость;
2. Безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика множественных доз, переносимость;
3. Биодоступность;
4. Пропорциональная фармакокинетика и фармакодинамика одной дозы и множественных доз при различных путях введения;
5. Метаболизм лекарственного средства;
6. Взаимосвязь лекарственного средства с массой тела;
7. Влияние пола, возраста, пищи, функции почек и печени на фармакокинетику и фармакодинамику одной дозы и множественных доз;
8. Лекарственные взаимодействия.  
Особенности I фазы клинического исследования:
  - Количество добровольцев от 4 до 24 человек (до 80 человек в течение всей I фазы);
  - Большая часть испытаний проходят в одном центре, в отличие от многоцентровых испытаний, которые проходят по одному протоколу сразу в нескольких исследовательских центрах;
  - Исследование длится всего несколько дней, редко доходит несколько недель или месяцев;
  - Здоровье пациентов исследования контролируется медицинским персоналом, добровольцы круглосуточно находятся под наблюдением.

Большая токсичность некоторых препаратов (например, препараты для лечения СПИДа или рака) делает проведение соответствующего исследования у здоровых людей неэтичным. Тогда такие клинические исследования проходят с участием больным, у которых соответствующее заболевание. Данные биомедицинские нетерапевтические исследования должны проходить в исследовательских подразделениях или специализированных учреждениях, которые оснащены подходящим оборудованием, в которых есть соответственно подготовленный персонал. [3]

### **Фаза IIa**

Фаза IIa клинического исследования подразумевает применение препарата у больных с заболеванием, который лечит исследуемый препарат. Фаза IIa обычно называют терапевтическими пилотными исследованиями (pilot studies), потому что полученные здесь результаты обеспечат правильное планирование обширных и дорогих базовых («опорных» - pivotal) исследований фазы IIb. [5]

Во время фазы IIa подтверждают активность исследуемого препарата для лечения определенного заболевания, оценивают безопасность, устанавливают популяцию подходящих больных, дозировку, выясняют зависимость «доза – эффект», определяют критерии оценки эффективности и др. Исследования проходят с участием определенного числа больных (от 100

до 300), за которыми осуществляют постоянное наблюдение, обычно в условиях стационара.

### **Фаза IIb**

Во время фазы IIb проходят обширные исследования у больных с основным предполагаемым заболеванием, для лечения которого будут назначать новое лекарственное средство (для диагностики, лечения или профилактики). [5]

Цель – убедиться в эффективности и безопасности нового препарата и привести доказательства. Результаты исследований фазы IIb (pivotal trials) являются основой для планировки исследований III фазы. Фаза IIb уже влияет на решение о регистрации.

Считается, что исследования II фазы являются самым критическим моментом в создании нового лекарственного средства.

### **Фаза III**

Клинические исследования фаза III проходят в нескольких исследовательских центрах и, возможно, одновременно в разных странах при участии больших и разнообразных групп больных (от 1000 до 3000). В фазе III клинического исследования может принимать участие более 10000 больных, такие исследования называют «мегаисследования» (megatrials). [3]

Цель III фазы клинического исследования является получение дополнительные данные о безопасности и эффективности различных лекарственных форм препарата. Во время III фазы исследуют характер и профиль самых частых побочных реакций, изучают клинически значимые лекарственные взаимодействия, влияние сопутствующих патологий, возраста, пола и т.д.

Обычно клинические исследования этой фазы планируют как рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования. Условия исследований приближают максимально к реальной медицинской практике. Полученные данные в клинических исследованиях III фазы служат основой для инструкции по применению лекарственного средства и важным этапом для принятия уполномоченными учреждениям решения о регистрации препарата и его медицинского применения.

Отдельно выделяют фазу IIIb клинических исследований, к которой относятся исследования в период от подачи информации для регистрации лекарственного средства в уполномоченные учреждения до регистрации и разрешения на медицинское использование. Такое исследование проходит, чтобы получить дополнительную информацию о лекарственном средства, оценить перспективы лекарственного средства на фармацевтическом рынке, и т.д.

### **Фаза IV**

Клинические исследования фазы IV проходят после поступления препарата в продажу, чтобы получить более подробную и полную информацию о безопасности и эффективности, о различных дозах и лекарственных формах, исследовать длительное применение у разных групп

больных и др. Так, полноценно оценить стратегию использования лекарственного средства. В клинические исследования фазы IV участвуют большое число больных, что позволяет выявлять ранее не известные и редкие побочные явления. В ходе клинических исследований IV фазы соблюдают условия предрегистрационных исследований. [4]

Неинтервенционные исследования, по-другому их называют послерегистрационные (постмаркетинговые) наблюдения (postmarketing surveillance), проходят у условиях максимально схожей с реальной медицинской практикой. Исследуемое лекарственное средство врач назначает в соответствии с инструкцией, одобренной уполномоченными учреждениями.

Главный принцип неинтервенционных исследований – врач сначала назначает пациенту лекарственное средство больному по показанию, вне зависимости от факта проведения какого-либо исследования, и только затем за состоянием больного и особенностями использования лекарственного средства наблюдают в рамках научного проекта.

Клинические исследования, проходящие после регистрации лекарственного средства, но в которых изучают ранее неизвестные незарегистрированные показания, методы назначения исследуемого лекарственного средства, проводят по правилам исследований нового лекарственного средства - исследованиями ранних фаз. [4]

#### **Дизайн исследования (study design)**

Дизайн исследования состоит из целого комплекса определений. Дизайн – это схема, шаблон, общий план исследования, его организационный каркас. Каждый вид дизайна не является лучше другого, он выбирается в зависимости от конкретной задачи исследования. Необходимо выбрать правильный дизайн исследования для успеха клинического исследования.

#### **Наблюдение и эксперимент**

В исследовании наблюдении (observational studies) события анализируют, не вмешиваясь в них, а наблюдая со стороны. Допустим, наблюдают за двумя группами людей, одна из них имеет факторы риска, а другая не имеет. По прохождению определенного времени, без вмешательства с стороны наблюдателя, оценивают количество возникновений сердечно-сосудистых патологий в той и другой группе. [2]

В исследовании эксперименте исследователь, наоборот, вмешивается в события. Так, он назначает конкретное лечение каждой группе пациентов и анализирует полученные результаты. Большая часть клинических исследований являются к экспериментальными исследованиям.

#### **Ретроспективные (retrospective) и проспективные (prospective) исследования**

В ретроспективных исследованиях оценивают прошлые события. Допустим, выбирают пациентов, перенесших инфаркт, анализируют их истории болезней, далее выделяют группы пациентов, которые получали и не получили исследуемое лекарственное средство в раннем периоде после инфаркта и приводят статистику смертности в той и другой группе.

В проспективных исследованиях сперва составляют план исследования и определяют в каком порядке будут собирать и обрабатывать данные, и далее проводят исследование и анализируются события, которые наступят. Так, принимают решение отобрать определённых больных, например, с инфарктом миокарда, и одним из них назначать новое лекарственное средство, а затем составить статистику смертности, и сравнить две группы, которые получали и не получали лечение. [1]

Большинство сегодняшних клинических исследований являются проспективными исследованиями. Ретроспективное исследование проводится если невозможно провести проспективное исследование по каким-либо причинам, потому что большое количество факторов возможно будет негативно влиять на достоверность результатов ретроспективного исследования, например:

- Отсутствует систематизированный, спланированный подход к отбору пациентов по группам;
- Вероятность того, что результат в каждом из случаев мог зависеть от других факторов, о которых уже не узнать или которые непроанализировать ретроспективно;
- Невозможно полностью проверить, как выполнялись в то время необходимые обследования и измерения у данного пациента и др.

Получается, что хоть проспективные исследования и имеют высокую стоимость, являются продолжительными и сложными, в результате исследователи получают достоверные и качественные данные.

### **Исследования методом «поперечного среза» (cross sectional studies) и продленные исследования (longitudinal studies)**

В клинических исследованиях «поперечного среза» участники обследуются только один раз. Так, пациенты с фактором риска анализируются на наличие заболевания. В типовых исследованиях «поперечного среза» пациенты единожды заполняют различные вопросники.

В продленных клинических исследованиях пациенты обследуются более одного раза, т.е. за каждым пациентом наблюдают на протяжении определенного времени.

Большая часть клинических исследований является продленными исследованиям и некоторые длятся десятки лет. Например, Фремингемское исследование (Framingham study).

### **Несравнительные (non comparative) и сравнительные (comparative) исследования**

В несравнительных клинических исследованиях изучаемое лечение больных не сравнивается ни с чем. Используют методы описательной статистики, констатирующие наблюдения. Т.е. «в результате лечения исследуемым лекарственным средством артериальное давление снизилось до нормальных величин у X пациентов из общего числа Y пациентов, включенных в исследование, что составляет Z% от Y. Также анализируют динамику определённого критерия в одной из групп пациентов. Т.е. «при

начале лечения исследуемым лекарственным средством среднее значение диастолического артериального давления было X мм рт. ст., в конце лечения - Y мм рт. ст.; снижение артериального давления считается достоверным с вероятностью  $p < Z$ ». [3]

В сравнительных клинических исследованиях изучаемое лекарственное сравнивается с плацебо или другим активным веществом.

### **Контролируемые (controlled) исследования**

Определение «контролируемые исследования» подразумевает два значения. Во-первых, это исследования, которые проводятся в соответствии с тщательно спланированным протоколом, под контролем мониторинга, этического комитета и уполномоченных учреждений.

Во-вторых, в более «узком» значении, это исследования, в которых изучаемое лекарственное средство сравнивают с уже известным лечением, имеющим эффективность и переносимость. Допустим, сравнивают две ранее не исследованные дозы нового лекарственного средства в двух группах. Данное исследования нельзя отнести к контролируемому исследованию, потому что неизвестны эффективность и переносимость обоих методов лечения, а если сравнивать изучаемое лекарственное средство более высокой дозы с дозой, уже изученной у этой группы больных, то можно. Также, существуют плацебо-контролируемые исследования. [3]

### **Группы пациентов**

В клиническом исследовании, в котором одна группа пациентов, все получают одинаковую терапию. При изменении терапии при определенных обстоятельствах в конце исследования возможно разбитие одной группы на две и более. Так, сначала все пациенты получали одно антигипертензивное лечение. Спустя 2 недели проводят повторное обследование, и те пациенты, у которых нормальное значение артериального давления продолжают получать ту же терапию, а пациенты с ненормальным значением артериального давления начнут получать увеличенную дозу исследуемого лекарственного средства.

Для двух групп пациентов самым распространённым видом дизайна клинического исследования является параллельный и перекрестный. В параллельном (parallel) клиническом исследовании одна группа больных сначала и до конца исследования получает лекарственное средство А, а вторая группа больных - лекарственное средство Б. При перекрестном (crossover) клиническом исследовании каждая группа больных получают разное время оба лекарственных средства. Допустим, первая группа больных сначала получают лекарственное средство А, далее лекарственное средство Б, а вторая группа больных, наоборот, сначала лекарственное средство Б, затем лекарственное средство А.

Каждый из данных видов дизайна имеет свои плюсы и минусы. Плюсы параллельного дизайна перед перекрестным: [2]

1. Параллельное клиническое исследование возможно закончить быстрее, потому что в каждой группе больных всего один период лечения;

2. Качество данных результатов параллельного исследования более «устойчиво» к нарушению протокола: к пропускам пациентами посещений, их выбыванию из исследования, к неполным данным для пациента и др;

3. Перекрестный дизайн возможно использовать только с пациентами со стабильным длительным течением заболевания, потому что их состояние здоровья должно быть, как это возможно, одинаковым перед началом лечения;

4. При параллельном исследовании предшествующей терапии (carryover effect) не оказывает влияние изучение лечения, т.е. лечение лекарственным средством А влияет на результаты лечения лекарственным средством Б.

Минусы параллельного дизайна в сравнении с перекрестным:

1. Для параллельного исследования необходимо участие большого числа больных, чем для перекрестного;

2. При параллельном дизайне исследователь получает большую вариабельность данных, потому что пациенты получают разные виды лечения, а при перекрестном пациенты получают оба вида лечения.

Чтобы уменьшить влияние предшествующего лечения в перекрестных исследованиях существует отмывочный период (wash out period). Во время данного периода больные не получают никакого лечения, так их состояние возвращается к исходному; также удается избежать различных лекарственных взаимодействий между исследуемыми лекарственными средствами. Отмывочный период проходит в начале исследования, для того, чтобы максимально уменьшить эффекты предшествующего лекарственного средства, и бывает проходит в конце исследования. Проведение отмывочного периода в конце исследования позволяет оценить состояние больного через определенное время после окончания приема исследуемого лекарственного средства, или же для того, чтобы не возникало лекарственных взаимодействий между исследуемым средством и последующим «обычным лечением». [1]

Помимо этого, есть понятие «вводный период» (run in period). В течение этого в начале клинического исследования пациенты выполняют следующие действия: [2]

- Не принимают никаких лекарственных средств;
- Соблюдают диету;
- Принимают плацебо (проверка пациента на соблюдение требований приема назначенного лекарственного средства для того, чтобы сделать вывод об участии его в исследовании);
- Получают активную терапию (в зависимости от результатов данной терапии принимают решение о распределении больного в определенную группу).

Отмывочные и вводные периоды хоть и удлиняют сроки проведения исследования, однако, они необходимы по соответствующим причинам. Применение при стабильно и не стабильно проходящих заболеваниях, отсутствие и минимизация влияния предшествующей терапии, и быстрота проведения клинического исследования являются огромными

преимуществами параллельных исследований. Так, большая часть современных клинических исследований имеют параллельный дизайн.

В одном клиническом исследовании встречаются различные комбинации параллельного и перекрестного дизайна. Помимо этого, есть большое количество других дизайнов (парный, последовательный, «игра на лидера» и т.п.), однако, они встречаются довольно редко.

При проведении клинического исследования в трех и более группах пациентов используют метод латинских квадратов, который считается разновидностью перекрестного дизайна (полный перекрестный дизайн). Суть его в том, что число групп равно числу исследуемых лекарственных средств, и каждая группа пациентов поэтапно или в случайном порядке получают все изучаемые лекарственные средства.

### **Контрольные группы**

В сравнительных клинических исследованиях группой сравнения называется контрольная группа. Контрольными группами могут быть группы: [1]

1. Получающие плацебо;
2. Получающие другое лекарственное средство;
3. Не имеющие лечения (это допустимо в случаях если нет другой альтернативной терапии);
4. Получающие другую дозу того же лекарственного средства;
5. Получающие «обычное лечение» (usual care) (при данном лечении пациенты получают любое общепринятое лечение в отличии от группы, получающих «другое активное лечение», в котором лечении строго определено протоколом);
6. Сравнение с данными истории болезни этих же больных;
7. Сравнение с данными истории болезни других больных.

### **Плацебо (placebo)**

Плацебо – это фармацевтический продукт, в котором нет активного вещества. Для сравнительных клинических исследований плацебо по цвету, запаху, вкусу, форме, методике назначения и др. полностью повторяет исследуемое лекарственное средство. Результаты, полученные в группе пациентов, принимающих плацебо, являются «фоном», который представляет собой естественное течение событий в ходе клинического исследования, без вмешательства изучаемого лечения. Оценивание результатов, полученных в группе активного лечения, происходит на фоне группы, принимающих плацебо. [1]

Причины, из-за которых в исследование включают плацебо:

- Контролирование психологических аспектов участия в клиническом исследовании. «Внутренняя среда» исследования, в которой находится больной, различная от условий будущего применения лекарственного средства в реальной медицинской практике. Так, подписание формы информированного согласия, участие в настоящем научном исследовании «самого современного лекарственного средства», огромное внимание

медицинского персонала, большое количество обследований, необходимость частого посещения лечебное учреждение и т.п. – все это влияет на ответ организма больного на проводимую терапию.

- Необходимо правильно оценить частоты возникновения побочных эффектов. Так как к побочным эффектам относятся любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, происходящее в период клинического исследования, понятно, что часть из этих событий может произойти само собой, без связи с приемом изучаемого лекарственного средства. Данные «фоновые» события происходят с одинаковой периодичностью в обеих группах пациентов, что позволяет выявлять нежелательные лекарственные реакции, связанные с исследуемым лекарственным средством;
- Корректная интерпретация полученных результатов, что позволяет сделать достоверные выводы об эффективности и безопасности препарата.

На данный момент нет методов, кроме метода с применением плацебо, которые позволят правильно сделать выводы о влиянии изучаемого лекарственного средства на организм пациента, так как в теории любые виды изменений в здоровье больного могут быть эффектов плацебо.

#### **Слепые (blind) исследования**

В любом клиническом исследования в настоящее время принимают участие большое число людей: исследователь, пациент, мониторчики, вспомогательный персонал, статистики, группа обработки и анализа информации. Каждый из участников может случайно или преднамеренно изменить данные и повлиять так на результаты клинического исследования. Допустим пациент знает, что он получает лекарственное средство, а не плацебо, как другие пациенты, так он может более настойчиво выискивать у себя признаки улучшения состояния и давать «позитивную» интерпретацию правдивым или мнимым изменениям в своем здоровье. Или врач, участвующий в исследовании, заранее убежденный в преимуществе одного из сравниваемых лекарственных средств, может необъективно излагать те или иные наблюдения. Поэтому в сравнительных клинических исследованиях необходимо, чтобы, как это возможно, меньшее количество участвующих людей знали какое лекарственное средство получает определённый пациент. Так максимально снижается возможность преднамеренных изменений, а непреднамеренные в раной соотношении распределяться между группами пациентов. [3]

Исследования в зависимости от количества участников находящихся в неведении относительно лечения у определённого пациента классифицируют следующим образом:

1. Врач и пациент знают, что за вид лечения назначен - открытые (open);
2. Пациент не знает, что за вид лечения ему назначен, а врач знает - простые слепые (single blind);
3. Ни пациент, ни врач не знают назначенном лечении - двойные слепые (double blind).

При проведении двойных слепых клинических исследований в каждом исследовательском центре есть закрытые коды, которые при медицинской необходимости (при возникновении серьезных побочных эффектов) могут быть просмотрены, чтобы узнать, какое лечение получал больной. Эти коды позволяют узнавать данные для каждого пациента в отдельности, не нарушая суть слепого исследования для других пациентов.

Для достоверности результатов большая часть клинических исследований должны быть двойными слепыми. К исключениям можно отнести фармакокинетические клинические исследования I фазы, ранние клинические исследования II фазы, длительные клинические исследования II и III фаз, которые являются продолжением двойных слепых клинических исследований и направлены на сбор данных о долгосрочной эффективности и безопасности, а также клинические исследования, которые по этическим соображениям не смогут быть двойными слепыми.

Помимо определения «слепые» (blind) есть определение, имеющее то же значение - «маскированные» (masked) клинические исследования. Это определение применяют при проведении клинических исследований офтальмологических лекарственных средств. Но в русском языке определением «маскированные» часто обозначают клинические исследования, где в двойной слепой манере сравнивают различные лекарственные формы (dummy studies).

Допустим нужно сравнить внутривенную и внутримышечную формы лекарственного средства. Проводят четыре вида исследуемой терапии:

- Внутривенное лекарственное средство А;
- Плацебо, повторяющее внутривенное лекарственное средство А;
- Внутримышечное лекарственное средство Б;
- Плацебо, повторяющее внутримышечное лекарственное средство Б.

Каждый пациент получает в одно время как внутримышечные, так и внутривенные лекарственные средства: первая группа получает внутривенное лекарственное средство А и плацебо, повторяющее внутримышечное лекарственное средство Б, вторая – внутримышечное лекарственное средство Б и плацебо, повторяющее внутривенное лекарственное средство А.

### **Рандомизация (randomisation)**

Так как в сравнительном клиническом исследовании принимают участие несколько групп, которые получают различную терапию, задача организаторов клинического исследования правильным образом распределить больных между ними. Группы необходимо подобрать так, чтобы они были эквивалентны по продолжительности и тяжести заболевания, возрасту, полу, сопутствующей терапии, сопутствующим состояниям и т. п.; так клиническое исследование будет сбалансировано (balanced study). При несбалансированном исследовании сравниваемые виды лечения будут применяться в различных по составу группах, т.е. у разных популяций больных. Тогда не получится правильно сравнить эффекты разных методов терапии между собой и сделать достоверные выводы. Допустим, если в одну

группу отберут пациентов с более тяжелым течением болезни, эффективность терапии в этой группе может быть ниже. [4]

Рандомизация – это распределение больных между изучаемыми группами с использованием элементов случайности, что позволяет добиться эквивалентности групп пациентов между собой и значительно уменьшить необъективность получаемых данных.

Существует большое количество методов «случайного» распределения лекарственных средств между больными – начиная от вытаскивания карты из колоды подбрасывания монеты, заканчивая распределения по датам рождения и др. Однако эти методы не дадут корректного формирования исследуемых групп по ряду причин. В современных клинических исследованиях применяют методом рандомизации - компьютерные коды.

Сам процесс рандомизации в большей части современных двойных слепых клинических исследований выполняют вдали от исследовательского центра. Специализированная компьютерная программа на основании таблицы случайных чисел выдает последовательность распределения пациентов по группам. Допустим в исследование необходимо включить 100 больных и распределить на две группы, одна из них будет получать лекарственное средство А, а вторая - лекарственное средство Б. Компьютер выдает рандомизационные коды на 100 пациентов. Так, первый больной будет получать лекарственное средство А, второй – лекарственное средство Б, третий – лекарственное средство Б и т.п. Специальное подразделение фармацевтической компании, отвечающее за подготовку лекарственных средств для клинических исследований, в соответствии с данными кодами распределяет лекарственное средство по одинаковым флаконам с разными номерами. Получается во флаконе под номером 1 будет находиться лекарственное средство А, под номером 2 – лекарственное средство Б, под номером 3 – лекарственное средство Б и т.п. Данные флаконы передадут врачу-исследователю. Он не будет знать и не сможет определить содержимое флакона, так как внешне они одинаковы. Первому подходящему для участия в клиническом исследовании больному врач выдает флакон 1, второму – флакон 2 и т.п. Произойдет бесконтрольное распределение больных по группам.

Также используются так называемую центральную рандомизацию. При ней процесс рандомизации при проведении клинического исследования контролируется одним рандомизационным центром. Врач получит флаконы с номерами, например, от 11 до 20. Когда к нему придет первый подходящий больной, он звонит в центр и ему сообщают, что этому больному необходимо выдать, к примеру, флакон под номером 15 и т.д.

Однако даже если рандомизация выполнена правильным образом, все равно возможно сохраниться разница между исследуемыми группами пациентов. Для еще большего уменьшения этой разницы используют метод стратификации или стратификационной рандомизации (stratified randomisation). Так, на данные о лечении может повлиять, перенес ли пациент в прошлом инфаркт миокарда. Тогда при этом больные до рандомизации

делятся на перенесших данную болезнь и тех, у кого её не было. Рандомизацию проводят в каждой такой группе отдельно и делят каждую из этих групп пациентов (без инфаркта и с инфарктом) на две группы пациентов сравнения (получают четыре группы), которые будут получать разное исследуемое лечение. Так, разные изучаемые лекарственные средства назначают одинаковому количеству пациентов, которые перенесли и не перенесли инфаркт. Это дает эквивалентность группам пациентов по этому важному критерию.

### **Планирование клинических исследований**

По правилам Food and Drug Administration требуется для каждого нового лекарственного средства проведение два базовых клинических исследования на его эффективность и безопасность. Также кроме результатов этих исследований необходимо представить и другую информацию - химические свойства, токсикологические данные, особенности производства и т.п. Однако упор делают на изучение эффективности и безопасности.

Но все новые заявления на регистрацию лекарственного средства в США (New Drug Application) состоят не из 2, а из 8-12 базовых клинических исследований эффективности и безопасности. И хоть проделана огромная работа, большая часть заявок на регистрацию отклоняется. Главной причиной является неправильно спланированные клинические исследования от первых стадий, что привело к неадекватной постановке задач для последующих исследований, неадекватному выбору пациентов, дозировок и т.п. [1]

Важно правильно спланировать всю программу клинических исследований нового лекарственного средства, начиная от самого первого ее применения на человеке. Ошибки, произошедшие на ранних фазах могут привести к неадекватным выводам и только умножаться при проведении клинических исследований на поздних фазах, что нможет еблагоприятно отразится дальнейшей судьбе потенциально хорошего лекарственного средства.

Принципы, которые лежат в основе планирования любого современного научного исследования в медицине, абсолютно не являются чем-то непостижимыми, доступным только узкому кругу ученых. Не обязательно быть ни профессиональным статистиком, ни математиком, чтобы понять эти принципы и пользоваться ими в повседневной исследовательской работе, так и при анализе научного исследования. Разумеется, без профессиональных статистиков ни куда - в фармацевтической индустрии работают специалисты в области медицинской статистики, занимающиеся только анализом и планированием медико-биологических исследований. Чем больше с ними консультироваться, тем больше будет качество самого

исследования. Но есть вопросы, не решаемые статистиком без помощи клинициста. Врач необходимо знать основные принципы планирования для грамотной поставки задач перед статистиком.

Стадии процесса планирования клинического исследования: [2]

1. Формулирование исследовательского вопроса (глобальная гипотезу);
2. Определение первичной (основной) и вторичной цели исследования;
3. Определение первичных (целевых) и вторичных переменных интереса;
4. Установление клинически значимых различий для первичной (целевой) переменной;
5. Выдвижение гипотезы для первичной (целевой) переменной;
6. Определение исследуемой популяции;
7. Разработка дизайна исследования;
8. Определение мощности исследования;
9. Расчёт размера выборки;
10. Установление методов, использующиеся для повышения объективности выводов;
11. Разработка плана обработки данных и статистического анализа;
12. Изложение всего выше описанного в протоколе клинического исследования.

Допущение ошибки на любом из этих этапов приводит к попросту затраченному времени, силам и средствам на проведение исследования. Никакие математические методы не помогут выжать ответы на поставленные вопросы из малоинформативных и некорректных результатов.

#### **Этические аспекты клинических исследований**

Медицинские эксперименты, проводимые на человеке, т.е. клинические исследования, имеют повышенное внимание со стороны общества, которые обеспокоены соблюдением прав человека.

Споры об этике медицинских экспериментов не умолкают, несмотря на существование этических принципов проведения исследований, которым обязаны следовать все разработчики лекарственных средств. Впервые данные принципы относительно полно излагались в Хельсинкской декларации ВМА в 1964 году. На сегодняшний день международное сообщество разработало эффективную систему общественного и государственного контроля, которая отвечает за соблюдение прав и интересов субъектов исследований и за этичность проводимых клинических исследований. Одним из главных звеньев этой системы является деятельность независимых этических комитетов. [1]

Согласно определению ICH GCP (п. 1.27), «независимый этический комитет (Independent Ethics Committee, ИЕС) – это независимый орган (совет

или комитет, принадлежащий какому-либо учреждению, либо региональный, национальный или международный), состоящий из медиков и лиц без медицинского образования, в чьи обязанности входит гарантировать соблюдение прав субъектов исследования, их безопасность и благополучие. Этический комитет должен поддерживать уверенность общества в этих гарантиях, рассматривая протокол исследования, оценивая возможности исследователей выполнить клиническое испытание, доступные исследователю средства, а также материалы и методы, которые будут использоваться при получении ИС субъектов. Законный статус, состав, функции, порядок работы и официальные требования к деятельности этических комитетов или других подобных органов могут отличаться в разных странах, но должны позволять независимому этическому комитету работать в соответствии с принципами ICH GCP».

Иногда их называют просто этическими комитетами (Ethics Committee) или Наблюдательными советами учреждения (Institutional Review Board, IRB). Последний термин больше распространен в США.

Согласно правилам GCP, без предварительного одобрения этическим комитетом исследование не может быть проведено. На сегодняшний день в США, Западной Европе и Японии официальные инстанции, выдающие разрешение на применение лекарственных средства, без проведенной санкции этическим комитетом не примут лекарственное средство на рассмотрение.

Сегодня считается нормальной практикой обращение к этическому комитету при проведении биомедицинского исследования на человеке, а не только для клинического исследования, которые спонсирует фармацевтическая компания. Так ученые смогут сберечь себя от обвинений в неэтичных и недопустимых экспериментах и соответственно судебных исков. Например, во Франции за проведение клинического исследования без одобрения этическим комитетом налагается штраф от 900 до 15000 евро, вплоть до тюремного заключения на срок от 2 до 12 месяцев. [3]

Этический комитет обязан следить за соблюдением прав, безопасностью и благополучием пациентов клинических исследований. Повышенное внимание уделяется следующим исследованиям:

- Исследованиям, включающие уязвимые (vulnerable) группы пациентов (пожилых, детей, психически больных и др.);
- Нетерапевтическим исследованиям с участием добровольцев (исследования биоэквивалентности);

- Исследованиям, в которых получить информированное согласие пациентов или их законных представителей невозможно (например, в реанимационной практике).

### **Информированное согласие**

Совместно с этическим комитетом, вторым важным элементом системы, которая гарантирует этичность медицинских экспериментов и соблюдение прав пациентов, является информированное согласие.

Перед участием в клиническом исследовании, каждому субъекту исследования необходимо без принуждения и свободно дать на это свое информированное согласие.

Субъектами исследования являются здоровый доброволец или больной пациент, получающий в ходе клинического исследования изучаемое лекарственное средство, или находящиеся в контрольной группе.

Согласно с ICH GCP (п. 1.28) информированное согласие - это процесс, позволяющий субъектам свободно подтверждать свою собственную волю, т.е. согласие, и участвовать в определённом исследовании. Перед подтверждением своего согласия, субъекта необходимо проинформировать обо всех аспектах клинического исследования, влияющие на его решение об участии в эксперименте. Для фиксирования факта согласия, субъект исследования внимательно знакомится с информацией, подписывает и далее документ датируется, который называется формой информированного согласия. Информация для субъектов и форма информированного согласия формируют документ, называющийся «Информированное согласие». [1]

Информация для субъектов исследования составляется в соответствии с законами страны, в которой проводят клиническое исследование, принципами Хельсинкской декларации ВМА и правилами GCP. Однако не все информированные согласия соответствуют установленным требованиям, даже несмотря на то, что их разрабатывают профессионалы. По результатам инспекций FDA, 54% информированных согласий содержат те или иные недостатки.

Разделы, которые обязательно должны содержаться в информированном согласии: [1]

- Положение о проведении научного исследования;
- Цели клинического исследования;
- Виды терапии (включая плацебо), которые будут использовать в исследовании, и шанс случайного распределения больных между различными видами терапии;
- Процедуры исследования, которые необходимо пройти больному, включая описание всех инвазивных вмешательств;

- Обязанности больных, участвующих в исследовании;
- Перечисление аспектов исследования, являющихся экспериментальными, т.е. которые лежат за рамками стандартной медицинской практики;
- Возможные риски, неудобства для пациента и при участии женщин описание возможных последствий для эмбриона, плода или ребенка, которого кормят грудью;
- Ожидаемая польза от участия в клиническом исследовании для участвующих пациентов; при этом, если никакой пользы не ожидается, это необходимо четко указать;
- Альтернативные методы терапии, доступные больным, их плюсы и минусы;
- Компенсация и терапия, которые предоставлены пациентам нанесении ущерба их здоровью вследствие участия в клиническом исследовании;
- Условия оплаты пациентам за участие в исследовании при её наличии;
- Расходы пациента в ходе исследования при их наличии;
- Положение о добровольном участии в исследовании, в котором указано, что участие полностью добровольно и что можно отказаться от него как до начала, так и во время проведения исследования без всяких потерь и последствий для больного, т.е. имеется ввиду отношения к нему медицинского персонала;
- Положение о получении доступа мониторов, аудиторов, представителей этического комитета и уполномоченных учреждения с соблюдением конфиденциальности, доступа к оригиналам медицинских документов пациента с целью их проверки и то, что, подписывая форму информированного согласия, больной дает согласие на этот доступ;
- Положение о сохранение конфиденциальности информации, к ней будут иметь доступ только разрешённые лица в установленном порядке, и что имена пациентов не будет указана при опубликовании результатов исследования;
- Положение о незамедлительном информировании пациентов о появлении новых данных по безопасности лекарственного средства, влияющие на их согласие продолжать участие в исследовании;
- Имена и телефоны контактных лиц, к которым больной обращается по вопросам, связанных с исследованием, в том числе в отношении его прав как пациента исследования;
- Условия досрочного прекращения участия в исследовании;
- Предполагаемая продолжительность участия в клиническом исследовании;
- Примерно количество пациентов, которое планируется включить в исследование.

## Содержание протокола клинического исследования

Согласно ICH GCP, раздел 6, протокол включает следующие положения:

- I. Общая часть (General Information), в котором указано название исследования, номер протокола, дату его одобрения спонсором; информация о спонсоре; информация о лицах, подписавших протокол со стороны спонсора и со стороны исследовательского центра; информация об исследователях; информация о лабораториях и других технических служб, участвующих в исследовании.
- II. Исходная информация (Background Information), в котором указана информация об исследуемом лекарственном средстве; сведения предшествующих доклинических и клинических исследованиях; данные о возможном риске и потенциальной пользе для субъектов исследования; обоснование используемых дозировок, путей введения и режимов приема лекарственного средства; положение о проведении исследования в соответствии с протоколом, правилами Good Clinical Practice и требованиями уполномоченных учреждений; описание исследуемой популяции больных; ссылки на литературу и данные, которые послужили научной основой при подготовке исследования.
- III. Цели и задачи исследования (Trial Objective and Purpose).
- IV. Дизайн исследования (Trial Design), в котором описаны первичные и вторичные конечные точки (endpoints) или переменных интереса (например, артериальное давление, температура, сатурация др.), являющиеся критериями эффективности, на основании которых будут сделаны выводы; описание самого дизайна исследования и графическая схема; описание процедур, помогающих избежать субъективного влияния на результаты исследования (bias), включая описание рандомизации и методов слепого исследования; информация об исследуемом лечении и препаратов сравнения - дозы и порядок приема лекарственных средств, лекарственные формы, упаковка и маркировка; сведения об общей продолжительности участия пациента в исследовании, последовательности и продолжительности каждого периода, включая период последующего наблюдения (follow up); условия прекращения участия в исследовании отдельного субъекта, исследовательского центра, а также условия остановки всего исследования или его части; процедуры учета исследуемых материалов; хранение рандомизационных кодов и условия, при которых они могут быть вскрыты; список данных, которые будут вноситься напрямую в индивидуальные регистрационные карты или рабочие тетради и не

будут предварительно фиксироваться в истории болезни или электронной форме данных о пациенте - т.е. внесенная в карты информация будет считаться исходными данными (source data).

- V. Подбор пациентов исследования и условия досрочного прекращения их участия в нем (Selection and Withdrawal of Subjects). Здесь описываются критерии включения/исключения (inclusion/exclusion criteria) пациентов и условия досрочного прекращения участия их в исследовании: при каких обстоятельствах и каким образом следует досрочно прекращать исследуемую терапию, какие данные выбывших субъектов необходимо фиксировать, замена досрочно прекративших участие субъектов другими (если это допустимо), последующее наблюдение за выбывшими пациентами.
- VI. Лечение пациентов (Treatment of Subjects), в которой подробно описано исследуемого лечения для каждой исследуемой группы; разрешенная и запрещенная сопутствующая терапия до и во время исследования; оценка комплаентности (compliance) пациентов.
- VII. Оценка эффективности (Assessment of Efficacy), в котором рписываются критерии эффективности и методы, с помощью которых они измеряются, фиксируются и анализируются.
- VIII. Оценка безопасности (Assessment of Safety), в котором описываются критерии безопасности и методы, с помощью которых они измеряются, фиксируются и анализируются; порядок сообщения о нежелательных явлениях и формы отчетности; порядок и сроки последующего наблюдения за пациентами с нежелательными явлениями.
- IX. Статистика (Statistics). Описание статистического анализа и сроки проведения промежуточных анализов, если они запланированы; необходимое количество пациентов (для всего исследования и для каждого исследовательского подразделения) и статистические основы: расчет размера выборки и мощности исследования с клиническим обоснованием; статистические критерии остановки клинического исследования; процедуры обращения с пропущенными, нестандартными и поддельными данными; порядок внесения изменений в принятый план статистического анализа, если это необходимо; критерии отбора пациентов для анализа (например, все рандомизированные пациенты; все пациенты, которым была начата исследуемая терапия; все пациенты, подходящие по критериям включения/исключения и т.д.).
- X. Прямой доступ к исходным медицинским данным и документам пациента (Direct Access to Source Data/Documents). Положение о том,

что при проведении мониторинга, аудита, инспекции и проверок этическом комитетом исследователь должен обеспечить проверяющим лицам прямой доступ к исходным медицинским данным и документам пациента.

- XI. Контроль и гарантия качества (Quality Control and Quality Assurance), в котором описывают процедуры контроля качества клинического исследования.
- XII. Этические нормы (Ethics). Описание этических норм, лежащих в основе защиты прав субъектов клинического исследования.
- XIII. Обращение с данными и хранение записей (Data Handling and Record Keeping). Каким образом должны храниться материалы исследования, кто может иметь к ним доступ и как долго их необходимо хранить после окончания исследования.
- XIV. Финансирование и страхование (Financing and Insurance). Описание источников финансирования исследования и условий страхования его участников (если это не зафиксировано в отдельном документе).
- XV. Публикации (Publication Policy). Информация о порядке публикации результатов исследования и права на научные данные, если это не описано в отдельном соглашении.
- XVI. Приложения к протоколу (Supplements; в некоторых протоколах – Appendices). Могут включать в себя описания дополнительных процедур исследования, Хельсинкскую декларацию ВМА, образец формы информированного согласия пациента и др. [2]

#### **Формы для регистрации данных пациентов**

Главной частью любого клинического исследования является наблюдение за субъектами и регистрация данных об их состоянии. С помощью анализа этих данных будут сделаны выводы о свойствах исследуемого лекарственного средства и условиях его применения.

Для сбора информации о субъектах используют специально разработанный документ под названием «Индивидуальная регистрационная карта» («Case Report Form», Case Record Form»).

Согласно с ICH GCP (п. 1.11), «Индивидуальная регистрационная карта – это напечатанный на бумаге, магнитооптический или электронный документ, разработанный специально для сбора всей требуемой протоколом информации о каждом пациенте исследования и передачи этой информации спонсору».

Также некоторые фармацевтические компании используют «рабочие тетради» («worksheet» или «workbook»). В них исследователь от руки вносит данные субъектов. Затем их переносят в компьютерную базу данных, а

определение «индивидуальная регистрационная карта» используют для обозначения отпечатанного на принтере документа, которое отражает содержание этой базы данных для каждого субъекта.

Порой исследователю необходимо заполнять и другие документы, содержащие данные пациентов - опросники, анкеты и др; а самим субъектам - дневники. Правила работы с ними не отличаются от правил работы с индивидуальной регистрационной картой. Сегодня все больше распространены электронные индивидуальные регистрационные карты, т.е. информацию вносят непосредственно в компьютер.

### **Первичная медицинская документация**

Правильность ведения первичной медицинской документации субъектов является краеугольным камнем каждого клинического исследования. Отсутствие в первичных документах данных, относящихся к основной переменной интереса, ставит под сомнение достоверность информации, полученных у субъекта. Частые нарушения в ведении первичной документации или её отсутствие ставят на исследовании крест в целом. [3]

Согласно с ICH GCP (п. 1.52), первичными медицинскими документами пациентов (source documents) являются «оригинальные документы, данные и записи (например, амбулаторные карты, истории болезни, служебные записки, лабораторные записи, дневники испытуемых или проверочные листы выполненных оценок, распечатки приборов, журналы выдачи медикаментов, верифицированные и заверенные копии с оригинальных документов, фотографические негативы, микрофиши, рентгеновские снимки, микроплёнки или магнитные носители, другие документы субъектов, а также записи, которые хранятся в аптеке, участвующей в исследовании, отделении инструментальной диагностики и лаборатории)». Это первый носитель, хранящий информацию, сделанную после наблюдением врачом или полученной от пациента. Им может быть обычный лист бумаги для пометок врача во время беседы с субъектом или медсестра записывает температуру тела больных. При приложении таких листов к истории болезни или амбулаторной карте, подчёркивается достоверность информации клинического исследования.

Сведения о состоянии субъекта (значение артериального давления, частота пульса), находящиеся в первичных документах (в истории болезни или амбулаторной карте), называют первичными данными (source data). Такие сведения переносятся врачом-исследователем или другими специалистами исследовательского центра в индивидуальные регистрационные карты.

В некоторых случаях индивидуальная регистрационная карта является первичным медицинским документом.

Согласно правилам хранения основных материалов исследования ICH GCP (п. 4.9.5): «Документы хранятся как минимум 2 года с момента последней регистрации продукта в регионе ICH при отсутствии заявок на регистрацию, которые находятся на рассмотрении в регионе ICH, или как минимум 2 года после формального решения о прекращении разработки исследуемого препарата.

Документы необходимо хранить дольше, если это требуется уполномоченными учреждениями или если этого требует спонсор. Обязанностью спонсора является информировать исследователя о том, что хранить документацию больше не обязательно».

Это самое противоречивое и трудновыполнимое на практике положение ICH GCP. Во-первых, в любой момент в течение всего срока продажи лекарственного средства на рынке (десятки лет) спонсор может принять решение о его регистрации на новом рынке, его перерегистрации или регистрации по новым показаниям, причем необязательно в регионе ICH GCP, используя для данных процедур результаты проведенных когда-то исследований. Спонсоры никак не могут быть уверены в том, что эта регистрация лекарственного средства - последняя, и материалы исследования теперь никогда не понадобятся. Причиной этого является, то что любое лекарственное средство когда-нибудь может обрести «второе дыхание». Это даже касается решения о прекращении разработки нового препарата - никто не может поручиться за то, что данное средство больше не возродится снова, (например, в другой комбинации или по другим показаниям). Во-вторых, исследователь не знает о планах спонсора зарегистрировать или перерегистрировать лекарственные средства, значит в любом случае ему необходимо ожидать разрешения уничтожить материалы исследования. И когда спонсор решит такое разрешить, через 10–15 лет уже после окончания исследования найти исследователя и материалы исследования сложнее, чем кажется. В-третьих, неизвестно что же делать с материалами исследований IV фазы. Учитывая, что лекарственное средство старое и везде давно зарегистрировано, то значит материалы исследования хранить не обязательно вообще. [5]

Несмотря на это выполнять требования архивирования первичных медицинских документов нужно. И речь идет не только об оригинальных документах (история болезни и официальная амбулаторная карта). В любом исследовании к первичным документам относятся дополнительные

материалы (подписанные формы информированных согласий, дневники пациентов).

### **Обращение с исследуемым лекарственным средством**

Согласно пункту 2.12 ICH GCP требуется, чтобы «изготовление исследуемого продукта, обращение с ним и хранение находились в соответствии с «Правилами производства лекарств» (т.е. Good Manufacturing Practice, GMP). Исследуемое лекарственное средство необходимо использовать согласно одобренным протоколом исследования». Ответственность за учет изучаемого лекарственного средства в исследовательском центре лежит на исследователе или исследовательском учреждении. Правила обращения с лекарственными средствами по-другому называется Good Distribution Practice. [2]

Такое огромное внимание обращению с исследуемым лекарственным средством уделяется по ряду причин. Во-первых, в клинических исследованиях I–III фазы используют лекарственное средство, которое не разрешено для применения в условиях реальной медицинской практики или данное лекарственное средство исследуется по еще официально не зарегистрированным показаниям, в незарегистрированной дозе или лекарственной форме, или у незарегистрированной группы больных (например, у детей). Для этического проведения биомедицинских исследований требуется, чтобы все участвующие стороны гарантировали, что новый препарат будет использоваться у пациентов только так, как это описано в одобренном протоколе исследования. Отклонение от данного принципа ставит под угрозу жизнь и здоровье больных, поэтому является нарушением этических принципов.

Во-вторых, учет исследуемого препарата и контроль над его использованием являются требованием международных официальных инстанций и регулирующих научных исследований структур большинства стран. Поэтому ошибки в использовании исследуемого препарата и обращении с ним являются нарушением официальных правил проведения клинических исследований.

В-третьих, спонсор заинтересован использовании исследуемого лекарственного средства согласно протоколу исследования. Если препарат применяется не по назначению или нарушаются условия хранения его, то полученные результаты не включаются в обработку и, значит снижается научная ценность проекта.

В-четвертых, в большей части современных клинических исследований оценивают комплаентность, что означает соблюдение субъектами установленного режима приема исследуемого лекарственного средства.

Нарушения в учете и распределении лекарственного средства не позволят это оценить.

### **Мониторинг клинических исследований**

В каждом клиническом исследовании принимают участие несколько сторон – исследователь, спонсор, официальные инстанции, этический комитет, монитор, и, конечно, пациент.

В соответствии с ICH GCP (п. 1.38), «мониторинг – это контроль за ходом клинического исследования с целью обеспечить проведение его, регистрацию информации и составление отчетов в соответствии с протоколом, стандартными процедурами, правилами GCP и требованиями официальных инстанций». Процесс мониторинга – один из главных элементов клинического исследования.

Монитор – это лицо, которое отвечает за мониторинг клинического исследования. Он выполняет роль связывающего звена между исследователем и спонсором. Монитор – это конкретный человек, приезжающий к исследователю, отвечающий на его вопросы и проверяющий первичную документацию, карты больных и всю другую документацию, которая относится к исследованию, за его рабочим столом. Задача монитора не только реагировать на проблемы исследовательского коллектива, но и следить за выполнением требований различных отделов компании и рабочих групп, участвующих в клиническом исследовании:

- Отдел обработки данных и статистики;
- Отдел контроля/гарантии качества;
- Отдел наблюдения за безопасностью лекарственных средств и др.

Обеспечение адекватного мониторинга клинического исследования – обязанность спонсора. Спонсор обычно возлагает обязанности монитора на своего сотрудника, на представителя контрактной исследовательской организации или на независимое лицо, которым необходимо работать по официальному соглашению со спонсором, соблюдая его стандартные процедуры. Важным моментом является то, что этот человек должен быть независим от исследователя. Так, не приглашают аспиранта выступать в качестве монитора исследования, проводящий его научный руководитель.

Профессия монитора требует определённой подготовки и склада характера. Кроме умения работы с компьютером, формального знания общих правил проведения клинических исследований, требований официальных инстанций и процедур компании, необходимо уметь в течение длительного времени концентрироваться на рутинной деятельности. Практически весь рабочий день монитор находится в исследовательском центре, проверяет заполненные исследователем индивидуальные регистрационные карты и

медицинские документы больных. Люди, которые не склонны к кропотливой работе и которым нужно часто сменять занятия, часто начинают испытывать внутренний дискомфорт, совершая ошибки и спустя какое-то время меняют профессию. [5]

Одним их важных качеств монитора необходимое для успешной работы - умение устанавливать доброжелательные деловые отношения с исследователями. Однако, во многих исследованиях проблемы возникают не из-за незнания протокола исследователями или нехватки лекарственного препарата в центре, а как следствие отсутствие нормального контакта между исследователем и монитором.

### **1.3. Контроль качества клинических исследований**

Сегодня в клинических исследованиях огромное внимание уделяют контролю качества. Система контроля качества состоит из мониторинга, аудита и инспекции.

Согласно ICH GCP (п. 1.6), аудит – это «систематический и независимый контроль связанных с исследованием процедур и документов с целью убедиться в том, что эти процедуры проводятся, а данные регистрируются, анализируются и сообщаются в соответствии с протоколом, стандартными процедурами спонсора, правилами GCP и соответствующими требованиями официальных инстанций». [1]

Цели аудита:

1. Проверка нарушений прав участников при проведении исследования;
2. Оценка достоверности исходных данных;
3. Подтвердить, проводилось ли исследование согласно протоколу и стандартными процедурами;
4. Подтвердить, не использовались ли при получении данных процедуры или приёмы, отрицательно влияющие на достоверность результатов;
5. Узнать дополнительную информацию, не изложенную в материалах исследования или заключительном отчете, если проект завершен.

Существует системный аудит и аудит конкретного клинического исследования.

При системном аудите внимание уделяется не материалам какого-либо исследования, а организация деятельности компании спонсора клинического исследования. При этом проверяется наличие стандартных процедур, которые описывают общие для всех исследований процессы (получение разрешения уполномоченных учреждений на проведение исследования или визит монитора), соответствие этих процедур местным законам, международным

правилам проведения клинических исследований и указаниям уполномоченных учреждений, а также соблюдение всеми участниками исследования требований к выполнению того или иного процесса и заполнению необходимой документации.

Фармацевтические компании-спонсоры должны проводить системный аудит контрактной исследовательской организации, с которой они сотрудничают. При проведении аудита проверяются каждые аспекты работы организации – от обеспечения безопасности компьютерных систем до внутренних процедур контроля качества.

Аудит конкретного клинического исследования обычно состоит из проверки материалов проекта, которые хранятся в офисе компании спонсора или контрактной исследовательской организации, и проверку документации исследовательского центра, включая первичные медицинские документы субъектов. Аудиторов также могут интересовать либо только офисная документация по проекту, либо только материалы, которые находятся в исследовательском центре.

Согласно ICH GCP (п. 1.29), инспекция – это «процесс проверки официальными инстанциями документов, оборудования, записей и других материалов, имеющих, по мнению этих инстанций, отношение к клиническому исследованию и которые находятся в исследовательском центре, у спонсора или контрактной исследовательской организации, а также в любых других учреждениях». К таким учреждениям относят этический комитет и др. Инспекция – это тот же аудит, только проводят его представителями уполномоченных учреждений. [2]

Инспекция – это важной испытание, которое выпадает на долю исследователя и монитора. Хорошие результаты инспекции открывают центру зеленый свет для участия в клинических исследований, а противоположный результат, наоборот, приводит к внесению исследователя в список врачей, которым запрещено принимать участие в исследованиях (Disbarment List Food and Drug Administration). Плохие выводы инспекции имеют еще более неприятные последствия для спонсора (если исследование закончено, лекарственное средство находится на регистрации, а полученные в центре данные признаны достоверными, уполномоченные учреждения задерживают процесс регистрации и могут потребовать от компании-спонсора проведения повторного анализа результатов, исключая из него сомнительные данные.

### **Good Clinical Practice (GCP).**

В начале своего существования человечество использовало для лечения ряд простых, инстинктивных действий, которые характерны для поведения

высших животных. Часть действий приносили первобытному человеку пользу и уменьшали его страдания, другие – были бесполезными или даже наносили вред. Первобытные люди овладели большим набором лечебных средств, методов и приемов просто наблюдая за результатами различных воздействий и собирая эти сведения. Такая информация передавалась из поколения в поколение и число применяемых лечебных средств возрастало.

От простого наблюдения человечество перешло к целенаправленному поиску новых, более эффективных методов лечения благодаря постановке бесчисленного количества проб и экспериментов. Но проведение таких экспериментов редко основывалось на теоретических знаниях, поэтому медицину этого периода называют эмпирической. Одним их самых древних документов, содержащих сведения о лекарственных препаратах, считают «Книгу приготовления лекарств для всех частей человеческого тела» (Китай, 3500 г. до н.э.). В то время и возникли проблемы проведения клинических исследований, как нравственного, так и научного характера. Уже тогда считалось необходимо получать согласие от осужденных преступников на испытание лекарственных средств на нем.

Длительный период соблюдение этических норм было на совести врачей и не было урегулировано официальными законами. Даже в XX веке часто проводились негуманных исследований, дающие повод называть такие клинические исследования «бесчеловечными экспериментами над людьми». Начиная от опытов нацистских медиков над узниками концлагерей, испытаниями на заключенных в США, исследованиями у психически больных в некоторых странах Европы.

В 1932 году общественная служба по венерическим заболеваниям США проводила в штате Джорджия исследования естественного течения нелеченого сифилиса у 400 чернокожих больных из бедных слоев общества. Ни один из них не знал о своем участии в эксперименте. Данный опыт над людьми длился аж до 1972 г., несмотря на то, что уже имелись эффективные средства лечения сифилиса.

Так, только до недавнего времени права лиц, которые участвовали в медицинских исследованиях в качестве субъектов, грубо нарушались. Больные даже не знали о том, что являются участниками клинических исследований. Их жизнь и безопасность подвергались чрезмерному риску. Сегодня, учитывая какое внимание уделяется правам человека, такая ситуация не могла долго существовать.

В 1959-1961 годах произошла всемирно известная катастрофа с препаратом талидомидом. Она заставила и общественность, и правительство взять производство и применение лекарственных средств под строгим

контроль. Изучение эффективности и безопасности новых лекарственных средств необходимо проводить стандартизованно и беспристрастно, и выводы основывать только на объективных наблюдениях, а не на личном мнении отдельных ведущих специалистов. И сама процедура клинических исследований должна носить гуманный характер, права и интересы пациентов необходимо надежно защищать.

В 1962 г. в США под присмотром FDA был разработан закон, определяющий правила проведения клинических исследований лекарственных средств (Drug Amendment Act). В 60-х годах XX века подобные законы, устанавливающие обязательный государственный контроль над исследованиями и продажей лекарственных средств, вступали в силу во многих странах Европы.

Так, из национальных требований к качеству лекарственных средств и принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) сформированы и закреплены в виде законов правила проведения клинических исследований, которые впоследствии стали называть Good Clinical Practice (GCP). Правила проведения клинических исследований были приняты в Австралии и Японии.

## **2. Проведения клинических исследований лекарственных средств на примере Республик Казахстан, Российской Федерации и стран Европейского Союза**

### **2.1 Порядок проведения клинических исследований лекарственных средств в Республике Казахстан**

Клинические исследования лекарственных средств на территории Республики Казахстан проводятся в клинических базах в соответствии со Стандартом GCP, нормативными правовыми актами Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, а также в соответствии с международными нормами, ратифицированными Республикой Казахстан.

Основным регламентирующим клинические исследования приказом является Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года *«Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического*

*исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий».*

Для проведения Клинических исследований в Республике Казахстан необходимо соблюдение всех следующих условий: [15]

1. Обеспечены соблюдения прав субъекта исследования на физическое и психическое благополучие, тайну личной жизни и защиту персональных данных согласно требованиям законодательства;
2. Возможность прекращения участия в клиническом исследовании по желанию субъекта исследования или его законного представителя в любое время без какого-либо вреда для себя;
3. Заключен договор страхования гражданско-правовой ответственности спонсора на случай нанесения вреда жизни и здоровью субъекта исследования или его законного представителя.

Для проведения клинического исследования в Республике Казахстан необходимо получить разрешение от уполномоченного органа. В нашей стране данным органом является Комитетом медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Уполномоченный орган выдает разрешение при проведение следующих исследований: [16]

1. Для проведения первой, второй, третьей и четвертой фазы интервенционных клинических исследований лекарственных средств, при этом включая клинические исследования с одновременным использованием нескольких лекарственных средств;
2. Для оценивания эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств;
3. Для проведения клинических исследований имплантируемых медицинских изделий, а также класса потенциального риска применения 3 и 2 Б, если специально не доказано, что клиническая эффективность и безопасность заявляемого медицинского изделия доказана другим способом;
4. Для проведения клинических исследований медицинских изделий, принцип действия, функциональные характеристики, назначение, показания к медицинскому применению или особенности медицинского применения, которых ранее не исследовались;
5. Для проведения клинических исследований модификаций медицинского изделия, ранее допущенных к медицинскому применению, в случае, если произведенные изменения связаны с появлением новых функциональных характеристик, изменением

программного обеспечения, принципа действия, назначения или особенностей медицинского применения, которые ранее не исследовались;

6. Для проведения клинических исследований медицинского изделия, содержащих новые, контактирующие с организмом человека, ранее не изученные в части биологического действия материалы или известные материалы, контактирующие с теми органами или тканями человека, в отношении которых отсутствует опыт их медицинского применения, или в случае, если такой контакт является более продолжительным, чем ранее изученный.

Для того, чтобы получить разрешение на проведение клинического исследования спонсор или исследователь должны предоставить уполномоченному органу следующий список документов необходимых для оказания государственной услуги согласно пункту 8 приложения 1 к данным Правилам: [21]

1. Заявление на проведение клинического исследования;
2. Электронная копия положительного заключения государственной экспертной организации;
3. Электронная копия положительного заключения биоэтической экспертизы материалов клинического исследования.

Процедура получения разрешения на проведение клинического исследования проходит путём оказания государственной услуги через веб-портал «электронного правительства»: [www.egov.kz](http://www.egov.kz), [www.elicense.kz](http://www.elicense.kz). Данная процедура осуществляется согласно стандарту государственной услуги «Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий» согласно приложению 1 к данным Правилам. В "личном кабинете" спонсора или исследователя будет отображаться статус о стадии оказания данной государственной услуги.

В результат оказания данной государственной услуги спонсор и исследователь получают разрешение на проведение клинического исследования либо мотивированный ответ об отказе в форме электронного документа, который подписан ЭЦП уполномоченного органа.

Основаниями для отказа являются следующие пункты:

1. Установлена недостоверность документов, которые представили спонсор и исследователь для получения государственной услуги, и (или) данных (сведений), содержащихся в них;

2. Несоответствие спонсора и исследователя, или (и) представленными ими материалов, объектов, данных и сведений требованиям, которые установлены нормативными правовыми актами Республики Казахстан  
Возможно обжалование решения, действий или бездействия работников уполномоченного органа. Жалоба подается в специальный орган - орган по оценке и контролю за качеством оказания государственных услуг в соответствии с законодательством Республики Казахстан.

Клинические исследования начинаются после получения разрешения уполномоченного органа, но не позднее одного года с даты выдачи разрешения, которое действительно до окончания клинического исследования.



### **Схема 1. Процедура получения разрешение на проведение клинического исследования в Республике Казахстан**

#### **Заявление на проведение клинического исследования**

Для получения разрешения на проведение клинического исследования спонсор или исследователь в первую очередь заполняют «Заявку на проведение клинического исследования лекарственного (-ых) средства (средств)» согласно приложению 2 к данным Правилам.

Заявка содержит следующие разделы:

1. Идентификация клинического исследования;
2. Идентификация спонсора;
3. Идентификация заявителя;

4. Информация об исследуемом лекарственном средстве и лекарственных средствах, которое используется(ются) в исследовании как исследуемый препарат- или препарат сравнения;
5. Общая информация об исследовании;
6. Категории субъектов исследования;
7. Исследователь (-ли) и клиническая (-ие) база (-ы).

#### **Государственная экспертная организация**

Экспертизу материалов клинических исследований лекарственных средств осуществляет Республиканское Государственное Предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий".

Экспертиза материалов клинических исследований лекарственных средств включает в себя 2 вида экспертных работ:

1. Экспертиза качества и безопасности лекарственного средства;
2. Оценка материалов клинического исследования.

Экспертиза качества и безопасности лекарственных средств проводят учитывая фазы клинического исследования и степени риска, который связан с исследуемым лекарственным средством, и состоит из оценки:

- Качества активной субстанции;
- Научной обоснованности фармацевтической разработки и качества исследуемого лекарственного средства;
- Обоснованности выбора и совместимости вспомогательных лекарственных веществ в исследуемом лекарственном средстве;
- Фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия исследуемых лекарственных средств;
- Условий производства и объема производства серии исследуемого лекарственного средства;
- Спецификации качества, исследуемого лекарственного средства;
- Данных по стабильности исследуемого лекарственного средства;
- Результатов контроля качества, исследуемого лекарственного средства;
- Маркировки исследуемого лекарственного средства, плацебо.

Оценка материалов клинического исследования лекарственного средства также проводят учитывая фазы клинического исследования и степени риска, связанного с исследуемым лекарственным средством и состоит из оценки:

- Протокола клинического исследования и поправок к протоколу клинического исследования;
- Брошюры исследователя;

- Содержания информированного согласия, информации для субъекта исследования;
- Соответствия клинической базы и исследователя области применения, исследуемого лекарственного средства;
- Риска и пользы клинического исследования для субъектов исследования;
- Факторов, связанных с безопасностью субъектов исследования, достоверностью данных, представленных на рассмотрение.

После проведенной экспертизы материалов клинических исследований лекарственных средств, рассматривают заключение на заседании Комиссии по оценке материалов клинических исследований экспертной организации, для принятия соответствующего решения и направления в уполномоченный орган и спонсору: 1) проведение клинических исследований поддерживается; 2) клиническое исследование направляется на повторное рассмотрение для получения разъяснений, устранения замечаний, предоставления дополнительно запрошенных материалов; 3) проведение клинического исследования не поддерживается.

Заключение экспертной организации оформляется по форме, согласно приложению 9 к данным Правилам и направляется спонсору.

Основаниями для отрицательного заключения экспертизы материалов клинических исследований лекарственных средств являются: [15]

1. Некомплектность, недостоверность документов и материалов, поданных на экспертизу;
2. Несоответствие условий производства и системы обеспечения контроля качества исследуемого лекарственного средства установленным требованиям Стандарта GMP;
3. Несоответствие качества активной субстанции, вспомогательных веществ, исследуемого лекарственного средства установленным требованиям Государственной Фармакопеи Республики Казахстан или нормативной документации производителя по качеству (в том числе стабильности и маркировки);
4. Несоответствие клинической базы исследователя области применения исследуемого лекарственного средства;
5. Несоответствие содержания информированного согласия и информации для субъекта исследования требованиям Стандарта GCP;
6. Превышение риска над ожидаемой пользой от участия в клиническом исследовании для субъекта исследования;
7. Наличие факторов, связанных с безопасностью субъектов исследования;

8. Несоответствие научной обоснованности фармацевтической разработки лекарственного средства и планируемого клинического исследования;
9. Несоответствие дизайна клинического исследования и статистического анализа, отраженных в протоколе клинического исследования, требованиям Стандарта GCP и международных стандартов в сфере обращения лекарственных средств;
10. Непредставление в установленные сроки запрошенных материалов по выявленным замечаниям;
11. Не устранение спонсором замечаний, выставленных в ходе проведения экспертизы.

Возможно ускоренная экспертиза материалов клинического исследования – ускоренная процедура. Проводится в следующих случаях:

- Для предотвращения чрезвычайных ситуаций;
- На орфанные препараты;
- Лекарственные средства передовой терапии, произведенные для индивидуального применения с использованием аутологичных биологических материалов пациента или его донора, выбранного непосредственно для него.

Экспертная организация на своем сайте публикует Список утвержденных и отклоненных заявок на получение разрешения на проведение клинического исследования, список приостановленных или прекращенных клинических исследований с указанием причин.

Срок проведения экспертизы материалов клинических исследований не превышает тридцати рабочих дней со дня представления полного пакета документов.

Спонсор или исследователь подают в экспертную организацию на бумажном и электронном носителях следующие необходимые документы:  
[17]

- Сопроводительное письмо в произвольной форме;
- Заявку на проведение клинического исследования лекарственного(-ых) средства (средств) по форме, согласно приложению 2 к данным Правилам;
- Протокол клинического исследования по форме, в соответствии со Стандартом GCP;
- Синописис протокола (с переводом на государственный и русский язык для международных клинических исследований);
- Брошюру исследователя в соответствии со Стандартом GCP;
- Форму ИРК (на государственном или русском языках);

- Досье исследуемого лекарственного средства;

Досье исследуемого лекарственного средства согласно приложению 3 к данным Правилам имеет два раздела: 1) Данные, имеющие отношение к активному веществу; 2) Испытания исследуемого лекарственного средства.

- Копия действующего документа соответствия требованиям стандарта надлежащей клинической практики;
- Копии сертификатов качества (или протоколов анализов) исследуемых лекарственных средств, заверенные производителем;
- Образец маркировки исследуемого лекарственного средства (для международных исследований на государственном или русском языке) в соответствии с требованиями Стандарта GMP;
- Перечень компетентных органов зарубежных государств, в которые подавались заявки на проведение клинического исследования (для международных исследований) и информация о принятых решениях;

Исследования, на которые ссылаются спонсор и исследователь в материалах клинических исследований, представленных на экспертизу, должны соответствовать следующим критериям:

1. Проводились в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP);
  2. Для представленного клинического исследования, указывается литературный источник или ссылка, где имеется информация, представленная в материалах заявки;
- Форма информированного согласия и информация о клиническом исследовании, планируемая для предоставления потенциальному субъекту исследования или законному представителю согласно требованиям Стандарта GCP (на государственном и русском языках);
  - Нотариально засвидетельствованная доверенность, выданная спонсором, с четко определенными делегированными полномочиями, если заявитель клинического исследования не является спонсором;
  - Согласие главного исследователя на участие в клиническом исследовании;

Согласие главного исследователя на участие в клиническом исследовании оформляется согласно приложению 4 к данным Правилам.

- Резюме исследователя;

Резюме исследователя выводится согласно приложению 5 к данным Правилам.

- Инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства;

- Информация о вспомогательных медицинских изделий, вспомогательных лекарственных средствах необходимых для проведения клинического исследования.

Согласно приложения 6 к данным Правилам здесь указываются следующие данные: торговое наименование МИ, его производитель/страна; наименование расходных материалов, их производитель/страна; торговое наименование ЛС, его международное непатентованное название, его производитель/страна, лекарственная форма, дозировка, форма выпуска.

- Копию договора (или проект договора) страхования гражданско-правовой ответственности спонсора на случай нанесения вреда жизни и здоровью субъекта исследования;
- Копию заключения Комиссии по биоэтике (при наличии);
- Копии документов, подтверждающих оплату экспертизы качества, безопасности исследуемых лекарственных средств и материалов клинического исследования;
- Описание предоставляемых документов в произвольной форме.

При проведении клинического исследования на несовершеннолетних, беременных женщинах спонсору необходимо дополнительно предоставить научно-обоснованное заключение профильной медицинской организации республиканского значения.

#### **Центральная и Локальная комиссии по биоэтике**

Центральная комиссия по биоэтике - независимый экспертный орган при уполномоченном органе, который проводит биоэтическую экспертизу документов, связанных с проведением биомедицинских исследований: на этапе их планирования, в ходе выполнения и после завершения с целью обеспечения безопасности и защиты прав участников биомедицинских исследований.

Задачи Центральной комиссии по биоэтике: [18]

1. Анализ и информирование специалистов и населения по вопросам биоэтики в контексте развития современного здравоохранения и внедрения инновационных медицинских технологий;
2. Выдача заключений на проведение клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, проводимых на территории Республики Казахстан;
3. Биоэтический мониторинг за ходом биомедицинских исследований;
4. Координация деятельности локальной комиссии по биоэтике, и оценка соответствия их деятельности утвержденным стандартам;
5. Разработка документов по вопросам биоэтики;
6. Осуществление сертификации локальных комиссий по биоэтике;

Состав Центральной комиссии по биоэтике состоит из не менее девяти человек, который утверждает уполномоченным органом. В состав Центральной комиссии по биоэтике входят:

- Председатель;
- Заместитель председателя;
- Секретарь (ответствен за подготовку повестки заседания, оформление протоколов заседаний, делопроизводство, хранение документов);
- Члены Центральной комиссии по биоэтике, которые избираются и назначаются сроком на три года с правом переизбрания.

Председателя избирают члены Центральной комиссии по биоэтике, а он в свою очередь назначает заместителя председателя и секретаря.

Состав Комиссии формируют на междисциплинарной основе и в него входят представители медицинских, гуманитарных профессий, общественных организаций и специалистов в области права.

Центральная Комиссия по биоэтике проводит биоэтическую экспертизу материалов интервенционного клинического исследования в следующих случаях:

1. Проведения интервенционного клинического исследования в двух и более исследовательских центрах (по единому протоколу исследования);
2. Проведения интервенционного клинического исследования лекарственных средств и медицинских изделий, произведенных за пределами Республики Казахстан.

Локальная Комиссия по биоэтике проводит биоэтическую экспертизу материалов одноцентровых интервенционных и неинтервенционных клинических исследований.

#### **Биоэтическая экспертиза материалов клинического исследования**

Для того, чтобы получить заключение биоэтической экспертизы материалов клинического исследования спонсор или исследователь обращаются в Центральную или локальную Комиссию по биоэтике.

Спонсору или исследователю для проведения биоэтической экспертизы материалов необходимо предоставить следующие документы: [18]

1. Заявку на проведение клинического исследования с сопроводительным письмом в произвольной форме;
2. Протокол клинического исследования (оригинал или копию), подписанный спонсором или его уполномоченным представителем и исследователем;
3. Синописис протокола клинического исследования для международных исследований на государственном и русском языках;

4. Брошюру исследователя;
5. Инструкцию (или проект) по медицинскому применению лекарственного средства, медицинского изделия;
6. Информацию для субъекта исследования о клиническом исследовании на государственном и русском языках;
7. Форму информированного согласия субъектов исследования на государственном и русском языках;
8. Резюме исследователя, подтверждающее его квалификацию и сертификат о прохождении курсов надлежащей клинической практики;
9. Сведения о клинических базах;
10. Доверенность, выданная спонсором с четко определенными делегированными полномочиями, если заявитель клинического исследования не является спонсором;
11. Информацию, касающуюся мероприятий по набору субъектов исследования;
12. Копию (или проект) договора страхования гражданско-правовой ответственности спонсора за причинение вреда здоровью и жизни субъектам исследования;
13. Документ, определяющий условия выплаты вознаграждения или компенсации субъектам исследования за участие в клиническом исследовании (если это предусмотрено протоколом клинического исследования).

Срок биоэтической экспертизы материалов клинического исследования, и выдача заключения не превышает четырнадцать рабочих дней со дня оплаты экспертных работ и представления полного перечня документов.

Возможно проведение Центральной комиссией по биоэтике Ускоренной биоэтической экспертизы материалов клинического исследования аналогично Ускоренной экспертизе материалов клинического исследования.

Центральная и Локальная комиссия по биоэтике при проведении биоэтической экспертизы и выдаче заключения принимает решения независимо от Экспертной организации.

#### **Отчет клинического исследования**

После того, как клиническое исследование было завершено или досрочно прекращено, спонсор или исследователь подготавливают заключительный отчет о проведенном клиническом исследовании лекарственного.

Отчет клинического исследования лекарственного средства составляется согласно требованиям к структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании согласно приложению 2 к Стандарту GCP, приложению 10 к данным Правилам.

Все отчеты завершенных клинических исследований лекарственных средств включаются в регистрационное досье при заявлении их на государственную регистрацию.

Спонсор и исследователь архивируют материалы клинического исследования и обеспечивают его сохранность в течение 25 лет со дня завершения клинического исследования.

#### **Внесение поправок в материалы клинического исследования**

Во время проведения клинического исследования при необходимости вносятся поправки (существенные или несущественные) в материалы клинического исследования.

Перечень поправок к протоколу и (или) материалам клинического исследования лекарственных средств, которые рассматриваются как существенные приведены в Стандарте GCP.

Если поправки к протоколу интервенционного клинического исследования носят существенный характер, спонсор уведомляет экспертную организацию и Центральную или Локальную комиссию по биоэтике о причинах и содержании поправок.

#### **Мониторинг нежелательных явлений, реакций, неблагоприятных событий**

Мониторинг нежелательных явлений и реакций лекарственных средств при проведении клинических исследований осуществляется согласно Стандарту GCP.

Спонсор регистрирует и предоставляет информацию обо всех нежелательных реакциях, полученных в рамках интервенционного клинического исследования лекарственного средства, в экспертную организацию и Центральную или Локальную комиссию по биоэтике. Серьезные нежелательные реакции на исследуемые лекарственные средства представляют по форме согласно приложению 12 к данным Правилам. Серьезные нежелательные реакции, произошедшие у участников, получавших плацебо, не подлежат сообщению.

#### **Инспекция клинических исследований**

Инспекция клинического исследования проводится государственным органом в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий и осуществляется в соответствии с Правилами проведения фармацевтических инспекций в соответствии с Кодексом, в целях:

1. Оценки соблюдения Стандарта GCP и стандарта ISO 14155:2014;
2. Подтверждения соответствия проведения клинического исследования утвержденному протоколу клинического исследования;
3. Подтверждения достоверности данных, полученных в результате клинического исследования;
4. Расследования жалоб (сигналов), поступивших в процессе клинического исследования, а также при получении дополнительной информации о риске, связанном с проведением клинического исследования;
5. Защиты прав, здоровья и благополучия субъектов клинического исследования.

Инспекция осуществляется с привлечением специалистов государственной экспертной организации, Центральной или Локальной комиссии по биоэтике, а также профильных специалистов.

#### **Требования к клиническим базам**

- Наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности;
- Наличие СОП для проведения клинических исследований;
- Наличие клиничко-инструментального и лабораторного оборудования для проведения клинических;
- Наличие персонала, имеющего медицинское образование и документ об обучении GCP;
- Наличие условий для проведения интенсивной терапии и реанимации;
- Наличие документа, устанавливающего порядок работы с конфиденциальной информацией.

С перечнем клинических баз для проведения клинических исследований, соответствующих требованиям приказа можно ознакомиться на веб-сайте уполномоченного органа [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz).

## **2.2 Порядок проведения клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации**

Основным регламентирующим клинические исследования законом является Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 22.12.2020) "*Об обращении лекарственных средств*"

Клинические исследования лекарственных средств для медицинского применения в Российской Федерации проводятся в соответствии с правилами надлежащей клинической практики. Клинические исследования проводят для следующих целей: [19]

1. Установление безопасности лекарственных средств для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами, за исключением таких исследований лекарственных средств, произведенных за пределами Российской Федерации;
2. Подбор оптимальных дозировок лекарственного средства и курса лечения для пациентов с определенным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев;
3. Установление безопасности лекарственного средства и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев;
4. Изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов.

В отношении воспроизведенных лекарственных средств проводятся исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности.

Организацию проведения клинических исследований лекарственного средства осуществляют:

- Разработчик лекарственного средства или уполномоченное им лицо;
- Образовательные организации высшего образования, организации дополнительного профессионального образования;
- Научно-исследовательские организации.

Клинические исследования лекарственного средства проводятся на основании разрешения на проведение клинического исследования, которое выдаётся уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Уполномоченный федеральный орган исполнительной власти ведет реестр выданных разрешений, содержащий указание на их цель или цели. С данным реестром можно ознакомиться на официальном интернет-сайте министерства здравоохранения Российской Федерации.

Уполномоченным федеральным органом исполнительной власти является Министерство здравоохранения Российской Федерации. Данный орган взаимодействует с Министерством промышленности и торговли Российской Федерации и Федеральным казначейством.

К организации проведения клинических исследований лекарственного средства разработчиком лекарственного средства могут привлекаться юридические лица любой организационно-правовой формы при условии обеспечения соответствия этих исследований требованиям данного Федерального закона.

Клинические исследования проводятся в аккредитованных медицинских организациях. Перечень медицинских организаций, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных средства, и реестр выданных разрешений опубликовываются на официальном интернет-сайте министерства здравоохранения Российской Федерации.

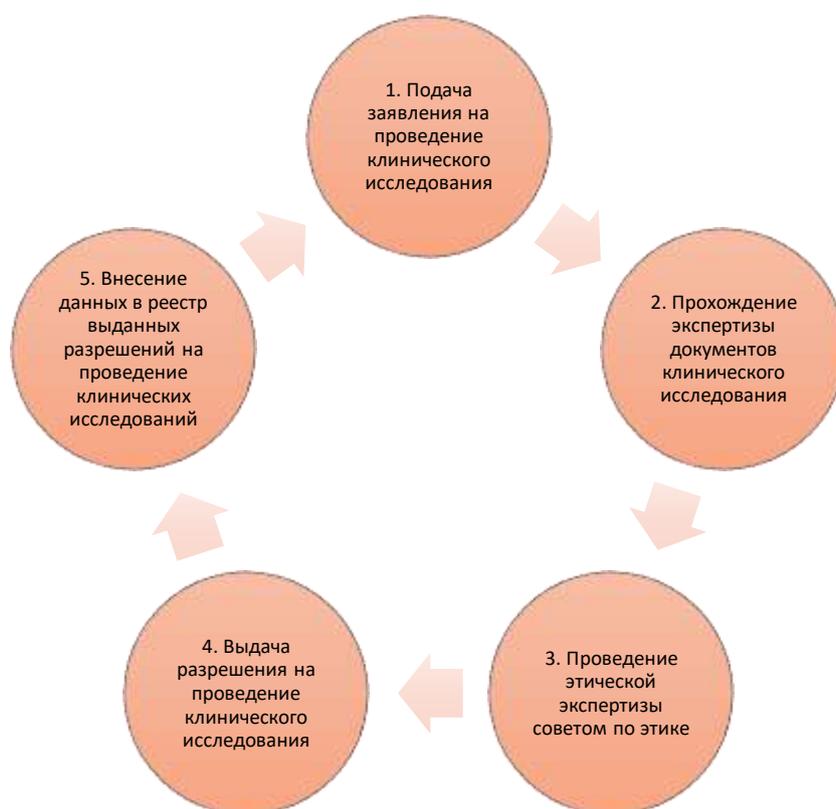
При завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования формируется сообщение по специальной Форме, которая должна содержать:

1. Информацию о медицинской организации или медицинских организациях, проводивших данное исследование;
2. Описание данного исследования;
3. Данные исследователя (фамилия, имя, отчество, место работы, занимаемая должность, специальность, стаж работы по программам клинических исследований лекарственных препаратов, перечень клинических исследований лекарственных препаратов, в которых он принимал участие (периоды участия) в качестве исследователя или соисследователя);
4. Результат данного исследования (завершение, приостановление или прекращение данного исследования с указанием их причин и влияния на оценку его результатов, общую оценку риска и ожидаемой пользы от применения исследуемого лекарственного препарата, а также предполагаемые дальнейшие действия).

#### **Разрешение на проведение клинического исследования**

Клиническое исследование проводится на основании разрешения на проведение клинического исследования лекарственного средства, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по результатам экспертизы документов клинического исследования и этической экспертизы.

Выдача разрешения на проведение клинического исследования является государственной услугой. Данная услуга проходит в соответствии с Административным регламентом Министерства здравоохранения Российской Федерации, утвержденным Приказом от 19 января 2018 г. N 20н



## **Схема 2. Процедура получения разрешение на проведение клинического исследования в Российской Федерации**

Для получения разрешения необходимо предоставить в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти следующее: [19]

1. Заявление о выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного средства;
2. Копии документов, подтверждающих уплату государственной пошлины за проведение этической экспертизы и экспертизы документов.
3. Протокол клинического исследования;
4. Брошюру исследователя;
5. Информационный листок пациента;
6. Сведения об опыте работы исследователей по соответствующим специальностям и их опыте работы по проведению клинических исследований;
7. Сведения о медицинских организациях, в которых предполагается проведение клинического исследования;
8. Сведения о предполагаемых сроках проведения клинического исследования;

9. Копию договора обязательного страхования, заключенного в соответствии с типовыми правилами обязательного страхования, с указанием предельной численности пациентов, участвующих в клиническом исследовании;
10. Информацию о составе лекарственного средства;
11. Документ, составленный производителем лекарственного средства и содержащий показатели (характеристики) о лекарственном средстве для, произведенном для проведения клинических исследований;
12. Сведения о дате предоставления и регистрационном номере лицензии на производство лекарственных средств в случае, если производство лекарственного средства осуществляется в Российской Федерации, или сведения о дате предоставления и регистрационном номере заключения о соответствии производителя лекарственного средства требованиям правил надлежащей производственной практики, предоставленного уполномоченным органом страны производителя лекарственного средства.

Заявление с приложением документов в электронной форме необходимо направить через официальный сайт Министерства через портал по ведению государственного реестра лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru> или через Единый портал.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России проводит экспертизы документов лекарственного средства.

Размеры государственной пошлины:

- За проведение этической экспертизы, экспертизы документов лекарственного средства для получения разрешения на проведение клинического исследования - 110 000 рублей;
- За проведение экспертизы документов лекарственного средства для получения разрешения на проведение международного многоцентрового клинического исследования - 210 000 рублей;
- За проведение этической экспертизы, экспертизы документов лекарственного средства для получения разрешения на проведение пострегистрационного клинического исследования - 60 000 рублей;
- За выдачу разрешения на проведение клинического исследования лекарственного средства - 5 000 рублей;
- За выдачу разрешения на проведение международного многоцентрового клинического исследования - 5 000 рублей;
- За выдачу разрешения на проведение пострегистрационного клинического исследования лекарственного средства - 5 000 рублей.

В течении пяти рабочих дней со дня принятия необходимых документов проходит проверка полноты и достоверности сведений и принимается решение о проведении экспертизы документов и этической экспертизы, или об отказе в проведении указанных экспертиз. ....

Проведение экспертизы документов и этической экспертизы, составление комиссией экспертов и советом по этике заключений о возможности или невозможности проведения такого клинического исследования осуществляются в срок, не превышающий тридцати рабочих дней.

Основаниями для отказа в выдаче разрешения на проведение клинического исследования являются: [19]

- Представление необходимых документов в неполном объеме или отсутствие в представленных документах исчерпывающего перечня необходимой информации, а также отсутствие информации, подтверждающей факт уплаты государственной пошлины;
- Заключение комиссии экспертов или заключения совета по этике о невозможности проведения клинического исследования лекарственного средства по результатам проведенных экспертиз.

Решение об отказе в проведении экспертизы документов, этической экспертизы и в выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного средства может быть обжаловано в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Клиническое исследование лекарственного средства проводят в соответствии с договором о проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, заключаемым между организацией, получившей разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на организацию проведения такого исследования, и медицинской организацией, осуществляющей проведение такого исследования.

Данный договор должен содержать следующее:

- Условия и сроки проведения данного исследования;
- Определение общей стоимости программы данного исследования с указанием суммы, предназначенной для выплат исследователям, соисследователям;
- Определение формы представления результатов данного исследования в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

**Совет по этике и этическая экспертиза**

Этическая экспертиза проводится советом по этике в целях выдачи заключения об этической обоснованности возможности проведения клинического исследования.

Совет по этике - постоянно действующий орган, созданный Министерством здравоохранения Российской Федерации для проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного средства, и для проведения этической экспертизы возможности государственной регистрации лекарственного средства, который предназначен для применения в условиях угрозы возникновения чрезвычайных ситуаций. Данный совет действует в целях защиты жизни, здоровья и прав пациентов, которые принимают участие в клинических исследованиях лекарственных средств, а также в целях защиты жизни и здоровья граждан при применении лекарственных препаратов в условиях чрезвычайной ситуации. [20]

В своей деятельности Совет по этике руководствуется Конституцией Российской Федерации, федеральными законами, указами и распоряжениями Президента Российской Федерации, постановлениями и распоряжениями Правительства Российской Федерации, приказами Министерства, нормами международного права.

Основными принципами деятельности Совета по этике являются: независимость, гласность, справедливость, соблюдение прав и свобод человека и гражданина, прав юридических лиц, объективность, компетентность, ответственность экспертов за проведение и качество этической экспертизы, этической экспертизы в условиях чрезвычайной ситуации.

Экспертами совета по этике могут быть представители медицинских организаций, научных организаций, образовательных организаций высшего образования, а также представители общественных организаций, религиозных организаций и средств массовой информации. Данные эксперты не должны находиться в какой-либо зависимости от разработчиков лекарственных средств и других лиц, заинтересованных в результатах этической экспертизы.

Число представителей медицинских организаций не может превышать половину от общего числа экспертов Совета по этике. В состав Совета по этике входят председатель, его заместители и члены Совета по этике.

**Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения**

Участие пациентов в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения является добровольным. Пациент

или его законный представитель информируются в письменной форме о следующем:

1. О лекарственном средства и сущности клинического исследования этого лекарственного средства;
2. О безопасности лекарственного, его ожидаемой эффективности и степени риска для пациента;
3. Об условиях участия пациента в клиническом исследовании;
4. О цели или целях и продолжительности клинического исследования лекарственного средства;
5. О действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного средства на состояние его здоровья;
6. Об условиях обязательного страхования жизни, здоровья пациента;
7. О гарантиях конфиденциальности участия пациента в клиническом исследовании.

Запрещается проведение клинического исследования лекарственного средства с участием в качестве пациентов:

- Детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей;
- Женщин в период беременности, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если проводится клиническое исследование лекарственного препарата, предназначенного для указанных женщин, при условии необходимости получения информации только во время проведения соответствующих клинических исследований и принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
- Военнослужащих, за исключением случаев проведения клинического исследования, специально разработанного для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;
- Сотрудников правоохранительных органов;
- Лиц, отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также лиц, находящихся под стражей в следственных изоляторах.

**Обязательное страхование жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения**

Организация, получившая разрешение на организацию проведения клинического исследования, в качестве страхователя страхует риск

причинения вреда жизни, здоровью пациента в результате проведения клинического исследования за свой счет путем заключения договора обязательного страхования.

Объектом обязательного страхования является имущественный интерес пациента, связанный с причинением вреда его жизни или здоровью в результате проведения клинического исследования.

Страховым случаем по договору обязательного страхования является смерть пациента или ухудшение его здоровья, в том числе влекущее за собой установление инвалидности, при наличии причинно-следственной связи между наступлением этого события и участием пациента в клиническом исследовании лекарственного средства.

Размер страховой выплаты по договору обязательного страхования составляет:

1. В случае смерти пациента два миллиона рублей на каждого пациента, участвовавшего в клиническом исследовании;
2. При ухудшении здоровья пациента:
  - Повлекшем за собой установление инвалидности I группы, один миллион пятьсот тысяч рублей на каждого пациента, участвовавшего в клиническом исследовании лекарственного средства;
  - Повлекшем за собой установление инвалидности II группы, один миллион рублей на каждого пациента, участвовавшего в клиническом исследовании лекарственного средства;
  - Повлекшем за собой установление инвалидности III группы, пятьсот тысяч рублей на каждого пациента, участвовавшего в клиническом исследовании лекарственного средства;
  - Не повлекшем за собой установления инвалидности, не более чем триста тысяч рублей на каждого пациента, участвовавшего в клиническом исследовании, исходя из нормативов, отражающих характер и степень повреждения здоровья, а также фактически понесенных пациентом расходов, вызванных повреждением здоровья, на медицинскую помощь, приобретение лекарственных средств.

### **2.3 Порядок проведения клинических исследований лекарственных средств на примере стран Европейского Союза**

В странах Европейского Союза клинические исследования регулируются Регламент (EU) № 536/2014 Европейского Парламента и

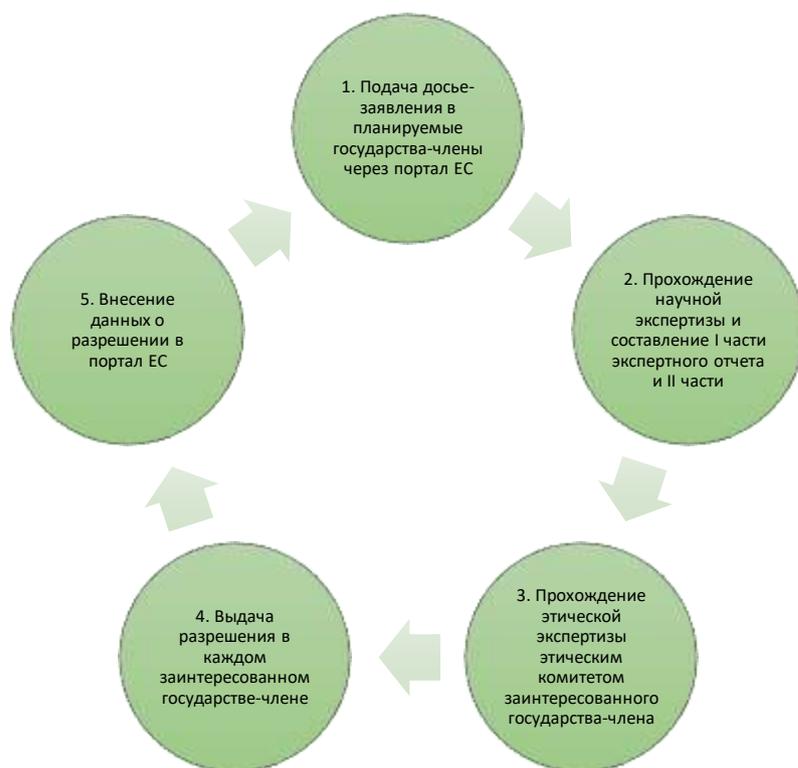
Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения и отменяющий Директиву 2001/20/ЕС. Данный регламент служит для согласования процесса проведения клинических исследований во всех государствах-членах Европейского Союза.

Проведение клинического исследования в Европейском Союзе возможно, только в случае если: [13]

1. Права, безопасность, достоинство и благополучие субъектов находятся под охраной и превалируют над всеми остальными интересами;
2. Клиническое исследование спланировано для получения надежных и достоверных данных;
3. Ожидаемая польза для субъектов или здоровья населения обосновывает прогнозируемые риски и неудобства, при этом выполнение указанного условия непрерывно отслеживается;
4. Обеспечиваются права субъектов на физическое и психическое благополучие, приватность и защиту данных;
5. Клиническое исследование спланировано так, чтобы причинить субъектам как можно меньше боли, неудобств, страха или иного прогнозируемого риска, а в протоколе отдельно установлен и непрерывно отслеживается как порог риска, так и степень страданий;
6. За медицинскую помощь, оказываемую субъектам, отвечает соответствующим образом квалифицированный врач или, если оправданно, квалифицированный стоматолог;
7. На субъектов не оказывается недопустимое влияние, в том числе финансового характера, чтобы убедить их принять участие в клиническом исследовании.

Спонсор клинического исследования и исследователь обеспечивают проведение клинического исследования в соответствии с протоколом и принципами надлежащей клинической практики. Не ограничивая никакое другое положение законодательства Союза и руководств Комиссии, спонсор и исследователь при составлении протокола и применении данного регламента и протокола также соответствующим образом учитывают стандарты качества и руководства ИСН по надлежащей клинической практике. Комиссия предоставляет публичный доступ к подробным руководствам ИСН по надлежащей клинической практике.

Перед проведением клинического исследования необходимо пройти научную и этическую экспертизу и получить разрешение в соответствии с данным регламентом.



**Схема 3. Процедура получения разрешение на проведение клинического исследования в странах Европейского Союза**

Этическую экспертизу проводит этический комитет в соответствии с законом заинтересованного государства-члена. Государства-члены обеспечивают соответствие сроков и процедур экспертизы, проводимой этическими комитетами, срокам и процедурам, предусмотренные данным регламентом в отношении оценки заявления на разрешение на клиническое исследование.

Кроме того, для получения разрешения спонсору необходимо предоставить досье-заявление в планируемые заинтересованные государства-члены через портал Европейского Союза. Одно из заинтересованных государств-членов выступает в качестве репортирующего государства-члена.

Репортирующее государство-член – это страна Европейского Союза, несущая окончательно ответственность за координацию клинического исследования.

Досье-заявление для разрешение на клиническое исследование должно содержать документацию и сведения, касающиеся следующего: [13]

- Проведения клинического исследования, включая научный контекст и принятые организационные меры;
- Спонсора, исследователей, потенциальных субъектов, субъектов и клинических центров;

- Исследуемых лекарственных препаратов и при необходимости вспомогательных лекарственных препаратов, свойств, маркировки, производства и контроля;
- Мер защиты субъектов;
- Обоснования отнесения клинического исследования к мало интервенционным, если спонсор заявил об этом.

Репортирующее государство-член валидирует заявление, приняв во внимание замечания, высказанные остальными заинтересованными государствами-членами, и уведомляет спонсора через портал ЕС о том, что составлено ли досье-заявление в соответствии с регламентом.

Репортирующее государство-член проводит экспертизу заявления на следующее: [14]

1. Является ли клиническое исследование малоинтервенционным клиническим исследованием, если спонсором выдвинуто такое притязание;
2. Соответствия ожидаемой терапевтической пользы и пользы для здоровья населения,
3. Риски и неудобства для субъекта;
4. Выполнения требований, касающихся производства и импорта исследуемых лекарственных средств и вспомогательных лекарственных веществ;
5. Выполнения требований к маркировке;
6. Полноты и достаточности брошюры исследователя.

Репортирующее государство-член направляет экспертный отчет через портал ЕС, который будет называться «I экспертный отчет», включая свое заключение, спонсору и остальным заинтересованным государствам-членам в течение 45 дней со дня валидации.

В случае клинических исследований, предполагающих более чем одно государство-член, процесс экспертизы должен предусматривать три фазы:

- Первоначальную фазу экспертизы, проводимую репортирующим государством-членом в течение 26 дней со дня валидации;
- Фазу координированного анализа, проводимую в течение 12 дней со дня завершения первоначальной фазы экспертизы, с привлечением всех заинтересованных государств-членов;
- Фазу консолидации, проводимую репортирующим государством-членом в течение семи дней со дня завершения фазы координированного анализа.

Во время первоначальной фазы экспертизы репортирующее государство-член составляет проект части I экспертного отчета и направляет его всем остальным заинтересованным государствам-членам.

Во время фазы координированного анализа все заинтересованные государства-члены совместно проводят анализ заявления на основании проекта части I экспертного отчета и обмениваются всеми замечаниями к заявлению.

Во время фазы консолидации репортирующее государство-член при завершении части I экспертного отчета учитывает замечания остальных заинтересованных государств-членов и документирует, как были учтены все указанные замечания.

Для предоставления запрошенных дополнительных сведений у не должно быть больше 12 дней. При не предоставлении дополнительных сведений заявление признается отклоненным во всех заинтересованных государствах-членах.

Каждое заинтересованное государство-член для своей территории проводит экспертизу заявления в отношении требований данного регламента. Оценка данных аспектов составит часть II экспертного отчета. Каждое заинтересованное государство-член должно завершить свою экспертизу в течение 45 дней и направить спонсору через портал ЕС часть II экспертного отчета, включая свое заключение.

Каждое заинтересованное государство-член через портал ЕС уведомляет спонсора о том, разрешено ли клиническое исследование, разрешено ли оно на условиях или в разрешении отказано.

Заинтересованное государство-член вправе не согласиться с заключением репетирующего государства-члена по части I экспертного отчета на следующих основаниях: [13]

1. Если оно сочтет, что участие в клиническом исследовании приведет к получению субъектом менее полезного вмешательства, чем в нормальной клинической практике такого заинтересованного государства-члена;
2. Несоблюдении его национального законодательства;
3. Замечаний, поданных в соответствии с регламентом в части безопасности субъектов и надежности и достоверности данных.

Государства-члены должны обеспечить отсутствие конфликтов интересов; независимость от спонсора, клинического центра и вовлеченных исследователей и от лиц, финансирующих клиническое исследование, а также отсутствие любого другого неуместного влияния на лиц, валидирующих и оценивающих заявление.

В целях гарантирования независимости и прозрачности государствам-членам необходимо обеспечить отсутствие финансовых или личных интересов у лиц, принимающих и оценивающих заявление, которые могут повлиять на их беспристрастность. Указанные лица ежегодно декларируют свои финансовые интересы. Проведение экспертизы проходит обоснованным числом лиц, которые в совокупности обладают необходимой квалификацией и опытом. В экспертизе должно принимать участие по меньшей мере одно непрофессиональное лицо.

Добавление клинического центра или изменение главного исследователя клинического центра, допускается осуществлять, только если она одобрена в соответствии с процедурой, установленной регламентом.

Любое изменение любого аспекта клинического исследования, вносимое после уведомления о решении, и которое, вероятнее всего, окажет существенное влияние на безопасность или права субъектов либо на надежность и достоверность данных, получаемых в клиническом исследовании, называется существенная модификация. Существенная модификация клинического исследования также проходит экспертизу в соответствии с регламентом.

Спонсор вправе отозвать заявление в любое время до наступления отчетного дня. В этом случае заявление может быть отозвано только сразу во всех заинтересованных государствах-членах. О причинах отзыва необходимо сообщается через портал ЕС. Спонсора имеет право повторно, после отказа в выдаче разрешения или отзыва заявления, подавать заявление на разрешение на клиническое исследование в любое желаемое заинтересованное государство-член. Такое заявление будет рассматриваться в качестве нового заявления на разрешение на другое клиническое исследование.

### **Информированное согласие**

Информированное согласие должно быть составлено, датировано и подписано лицом, проводящим интервью. Информированное согласие должно быть документировано. Субъекту или его законному представителю необходимо дать достаточное время для принятия решения об участии в клиническом исследовании.

Сведения, предоставленные субъекту должны быть: [13]

- Дать понять ему характер, цели, пользу, последствия, риски и неудобства клинического исследования; права и гарантии субъекта относительно его защиты, в частности его право отказаться от участия в клиническом исследовании и его право на выход из клинического исследования в любое время без какого-либо последующего ущерба и без предоставления какого-либо объяснения; условия проведения

клинического исследования, включая ожидаемую продолжительность участия субъекта в клиническом исследовании; возможные альтернативные вмешательства, включая меры последующего наблюдения, если участие субъекта в клиническом исследовании прекращается;

- Исчерпывающими, лаконичными, четкими, релевантными и понятными для непрофессионалов;
- Быть предоставлены в рамках предварительного интервью членом исследовательской команды, соответствующим образом, квалифицированным в соответствии с законодательством заинтересованного государства-члена;
- Содержать сведения о действующей системе компенсации ущерба,
- Включать ЕС-номер исследования и сведения о доступности результатов клинического исследования.

### **Европейское агентство по лекарствам и Европейская комиссия**

Европейское агентство по лекарствам создаёт и поддерживает электронную базу данных в целях репортирования подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакций.

Агентство поддерживает функционирование кооперации между государствами-членами в рамках процедур получения разрешения, посредством поддержания и обновления портала ЕС и базы данных ЕС в соответствии с опытом, приобретенным во время исполнения данного регламента. Комиссия поддерживает функционирование кооперации между государствами-членами при Экспертизе государствами-членами.

### **Координационно-консультационная группа по клиническим исследованиям**

Координационно-консультационная группа по клиническим исследованиям выполняет следующие задачи:

- Поддерживать информационный обмен между государствами-членами и Комиссией относительно опыта, приобретенного при исполнении данного регламента;
- Помогать Комиссии в предоставлении поддержки;
- Составлять рекомендации по критериям выбора репортирующего государства-члена.

### **Мониторинг**

В целях проверки защиты прав, безопасности и благополучия субъектов, надежности и достоверности предоставляемых данных и соответствия проведения клинического исследования требованиям данного

регламента спонсор проводит полноценный мониторинг клинического исследования.

### **Надзор государств-членов**

Если заинтересованное государство-член имеет аргументированные основания считать, что требования, установленные данным регламентом, более не соблюдаются, оно вправе принять на своей территории следующие меры: отменить разрешение на клиническое исследование; приостановить клиническое исследование; потребовать от спонсора модифицировать любой аспект клинического исследования. [14]

Государства-члены назначают инспекторов для проведения инспекций в целях надзора за соблюдением данного регламента. Инспектора должны владеть соответствующей квалификацией и подготовкой.

### **3. Экспериментальная часть**

#### **3.1 Сравнительная экспертиза порядка проведения клинических исследований лекарственных средств в Республики Казахстан и Российской Федерации**

Клинические исследования лекарственных средств в Республике Казахстан и в Российской Федерации контролируются на государственном уровне, и проходят только с разрешения уполномоченным органом. Клинические исследования в этих странах проходят в строгом соответствии со стандартами надлежащей клинической практики.

Процедуры получения разрешения на проведение клинического исследования в Республике Казахстан и Российской Федерации являются очень схожими. Для получения данного разрешения необходимо:

1. Подать заявление в уполномоченный орган;
2. Провести экспертную оценку материалов (документов) клинического исследования;
3. Провести этическую экспертизу клинического исследования.

Процедуры получения разрешения в данных странах проходят через официальный интернет-сайт уполномоченного органа. И в дальнейшем на этих же официальных интернет-сайтах можно ознакомиться с перечнем разрешенных клинических исследований с указанием всей необходимой информации о данном исследовании - Реестр клинических исследований Республики Казахстан и Реестр разрешений на проведение клинических исследований Российской Федерации. Также в этих странах есть перечни аккредитованных клинических баз, с которым может ознакомиться любой желающий.

Существенным отличием будет то, что в Республике Казахстан возможны объединение первой и второй фаз клинических исследований, сокращение сроков проведения фаз клинических исследований. Это проводится в случае, если исследуемое лекарственное средство разрабатывается отечественными разработчиками и производителями в рамках выполнения государственных научно-исследовательских работ, государственного заказа для улучшения эпидемиологической ситуации и обеспечения биологической и национальной безопасности Республики Казахстан.

#### **Экспертиза материалов (документов) клинического исследования**

Сроки проведения экспертизы материалов (документов) клинического исследования в Республике Казахстан и Российской Федерации:

- Срок проведения экспертизы комплектности (полноты и достоверности) представленных документов – 5 дней и 5 дней соответственно;
- Срок на предоставление недостающих документов – 60 дней и 90 дней;
- Срок проведения экспертизы документов – 30 дней и 30 дней.

Размеры государственных пошлин за проведение экспертизы документов (материалов) в Республике Казахстан и Российской Федерации – 620 257 тенге и 110 000 рублей (636 317 тенге).

#### **Этическая экспертиза клинических исследований**

Этическую экспертизу клинических исследований в Республике Казахстан проводит – Центральная комиссия по биоэтике, а Российской Федерации – совет по этике. В обеих странах эти органы являются органами созданными специально Министерствами здравоохранения, деятельность которых регламентируется.

В Республике Казахстан, помимо Центральной комиссии по биотике, существуют независимые экспертные органы, которые создаются при организациях здравоохранения – Локальные комиссии по биотике. Их деятельность контролирует Центральной комиссии по биотике. Локальная Комиссия по биоэтике проводит биоэтическую экспертизу материалов одноцентровых интервенционных и неинтервенционных клинических исследований.

Заседания в Центральной комиссии по биотике проводятся не реже одного раза в квартал и считаются правомочными при участии в них не менее двух третей от общего количества членов Комиссии. Заседания совета по этике проводятся не реже двух раз в месяц и считаются правомочным, если на нем присутствует не менее половины его членов.

Состав членов данных организаций существенно не отличается. Как в Республике Казахстан, так и в Российской Федерации состав формируется на междисциплинарной основе и состоит из представителей медицинских, гуманитарных профессий, общественных организаций и специалистов в

Сходства	Различия
Клинические исследования проходят в соответствии с международным стандартом надлежащей клинической практики	Возможность объединения первой и второй фаз клинических исследований, сокращение сроков проведения фаз клинических исследований для отечественных разработчиков и производителей в Республике Казахстан
Процедура получения разрешения на проведение клинического исследования состоит из подачи заявления, прохождения экспертизы документов и этической экспертизы клинического исследования	Разные размеры государственных пошлин
Ведется реестр разрешённых клинических исследований и размещается на официальном интернет-сайте уполномоченного органа	Разные сроки на предоставление недостающих документов для экспертизы документов клинического исследования
Одинаковые сроки проведения экспертизы документов и этической экспертизы клинического исследования	

области права.

### **Таблица 1. Сходства и различия в проведении клинического исследования в Республике Казахстан и Российской Федерации**

### **3.2 Сравнительная экспертиза порядка проведения клинических исследований лекарственных средств в Республики Казахстан, как страны участницы Евразийского экономического союза, и в странах Европейского Союза**

Регламент (ЕU) № 536/2014 Европейского Парламента и Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения дает преимущества фармацевтическим компаниям и академическим исследователям в Европейском Союзе, так как он был разработан с учетом их интересов. Он снижает расходы, связанные с проведением клинических исследований, потому что есть возможность проведения клинических исследований сразу в нескольких государств-членах, это уменьшается количество требуемых документов, вовлеченного персонала и оплаты сборов, а также одновременно упрощен процесс разрешения клинических исследований.

В странах Европейского Союза, как и в странах Европейского Союза клинические исследования обязательно проходят в полном соответствии со

стандартом GCP, и перед проведением клинического исследования спонсор и исследователь должны получить разрешение.

Разница состоит в том, что Регламент (EU) № 536/2014 гармонизирует проведение клинического исследования одновременно в нескольких государствах-членах Европейского Союза. В Европейском союзе проведение клинического исследования полностью координируется между стараниями, начиная от совместной выдачи разрешения на проведение, заканчивая совместных надзором за ходом проведения клинического исследования и т.д.

В Европейском экономическом союзе похожих нормативных актов не предусмотрено. Руководство по общим вопросам клинических исследований от 17 июля 2018 года N 11 лишь содействует в признании результатов клинических исследований, проведенных в исследовательских центрах третьих стран, путем поддержки единого понимания общих принципов, общих подходов к проведению клинических исследований и определения соответствующих терминов.

Сходства	Различия
Признаются результатов проведенных клинических исследований в других странах при соблюдении требований международного стандарта надлежащей клинической практики	В Европейском союзе клинические исследования проводятся в сразу нескольких заинтересованных государствах-членах, при этом существует Регламент № 536/2014 гармонизирующий одновременное проведение клинического исследования нескольких странах Европейского союза. Создается Координационно-консультационная группа по клиническим исследованиям

**Таблица 2. Сходства и различия в проведении клинического исследования в ЕАЭС И ЕС**

## Заключение

В медицине оценка накопленного опыта других специалистов – незаменимая практика, позволяющая избежать повторения ошибок и усовершенствовать методику лечения пациентов, избежав при этом инвалидизации и проявления тяжелых побочных эффектов. Исключением не является и фармацевтическая промышленность, которая является переходным звеном между технологией и этикой. Ведь главными задачами фармацевтической промышленности являются не только синтез и разработка новых терапевтически значимых соединений, а также их безопасное применение на практике, ведь самоцелью в конечном счете является здоровье человека, его благополучие. Инструментами к достижению данной цели являются правильно проведенные клинические исследования лекарственных средств.

Клинические исследования лекарственных средств – это масштабное и сложное исследование, проводимое на человеке. Именно они обеспечивают поступление только высококачественных, эффективных и безопасных лекарственных средств к их конечному потребителю. Нормативно-правовая документация должна в полной мере соответствовать как технологическим аспектам производства, разработки лекарственных препаратов, таким как точность и конкретика, так и этической стороне вопроса, поскольку конечным потребителем такого специфического продукта как лекарственный препарат является человек, ценность жизни которого должна быть поставлена превыше всего. Превалирование возможной пользы от лекарственного средства над риском, связанным с его применением, дает сведения, которые учитываются при допуске данного лекарственного вещества к использованию во врачебной практике и к его реализации.

В данной работе была изучена нормативно-правовая база Европейского союза и Российской Федерации.

Российская Федерация имеет достаточно высокий уровень развития фармацевтической промышленности, является одной из самых развитых в этой отрасли стран бывшего СССР. Изучение нормативно-правовой системы в сфере фармации Российской Федерации может послужить неплохим подспорьем в развитии этой промышленности и ее нормативно-правовой системы в нашем государстве.

В ходе проведенной работы, мы можем наблюдать, что в общих чертах порядок клинических исследований лекарственных средств и процедура получения разрешения на проведение достаточно схожи, за исключением малочисленных моментов. В обоих государствах лекарственное средство проходит через аналогичные процедуры.

Наличие возможности объединения первой и второй фаз клинических исследований, сокращение сроков проведения фаз клинических исследований для отечественных препаратов хоть и является большим плюсом для отечественных производителей, однако говорит о том, что данная отрасль в Республике Казахстан только начинает развиваться.

Говоря об Европейской союзе и гармонизации нормативно-правовых актов, регламентирующих клинические исследования лекарственных средств, следует отметить то, что первоочередной задачей любого экономического союза является полное равноправие его участников и отсутствие ущемления интересов какой-либо из сторон. Проблематикой создания гармонизированной нормативно-правовой базы в Евразийском экономическом союзе является обеспечение доступности безопасных, эффективных и качественных лекарственных средств населению экономического союза, и, как следствие, увеличение уровня социального благополучия граждан стран-участниц союза. В сравнении с Европейским Союзом Евразийский экономический союз является довольно молодым образованием с развивающейся нормативно-правовой базой.

Европейский союз накопил уже довольно развитую нормативно-правовую базу, регламентирующую оборот лекарственных средств, порядок проведения клинических исследований, правила регистрации, экспертизу лекарственных средств перед их допуском на рынок и фармаконадзор за предприятиями, осуществляющими фармацевтическую деятельность. И если взглянуть на состояние современного фармацевтического рынка Европейского союза и задуматься о том, какую долю он занимает в мировом фармацевтическом пространстве, то, без сомнения, окажется очевидным то, фармацевтическая промышленность Европы является одной из самых прогрессивных, новаторских и развивающихся семимильными шагами промышленностей мира. По данным журнала Forbes, компании-гиганты стран Европы являются в суммарном зачете лидерами по продажам уже не первое десятилетие.

В результате проведенной параллели между нормативной документацией, регламентирующей клинические исследования лекарственных средств на территории Европейского союза и Республики Казахстан, можно обнаружить также достаточно много сходств. Можно даже отметить, что Республики Казахстан, по всей видимости вдохновлялась опытом своих западных коллег.

И, пожалуй, следующим этапом для улучшения проведения клинических исследований в Республике Казахстан является создание с другими странами участницами нормативно-правовой базы,

регламентирующей клинические исследования лекарственных средств, в Евразийском экономическом союзе.

**Выводы:**

1. Был проведен сравнительный анализ нормативно-правовых баз, регламентирующих проведение клинических исследований, Республики Казахстан и Российской Федерации. В результате было определено, что многие принципы и аспекты в обоих государствах очень схожи, за исключением возможности объединения первой и второй фаз клинических исследований, сокращение сроков проведения фаз клинических исследований для отечественных разработчиков и производителей в Республике Казахстан, размеров государственных пошлин и срока на предоставление недостающих документов для экспертизы документов клинического исследования;
2. Сравнительный анализ нормативно-правовых баз, регламентирующих проведение клинических исследований, Республики Казахстан как страны-участницы Евразийского экономического союза и Европейского союза показал, что ключевым отличием является Регламент № 536/2014, гармонизирующий одновременное проведение клинического исследования нескольких странах Европейского союза. Аналога данному регламенту в Евразийском экономическом союзе нет. Однако сам порядок проведения клинического исследования в Республике Казахстан и странах Европейского союза также схож;
3. Странам Евразийского экономического союза необходим документ, аналогичный Регламенту № 536/2014. Это позволит снизить расходы, связанные с проведением клинических исследований, потому что есть возможность проведения клинических исследований сразу в нескольких странах, уменьшается количество требуемых документов, вовлеченного персонала и оплаты сборов, а также одновременно упрощен процесс разрешения клинических исследований и привлечь фармацевтических компаний и академических исследователей.

### Список использованной литературы

1. Белоусов Ю.Б., Клинические исследования новых лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, А.Н. Грацианская - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Мелихов О.Г., Клинические исследования. 3 е изд., доп. —М.: Издательство «Атмосфера», 2013.
3. Гавришина Е. В., Общие вопросы клинических исследований // Центр научного консультирования – 2015.
4. Организационные аспекты проведения клинических исследований – М.: ООО Группа «Ремендиум» 2017.
5. Организационные и этические аспекты проведения клинических исследований: Учебное пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования/ М.Э. Гурылёва, А.И. Глушаков. – Казань: Первый печатный двор, 2012.
6. <https://www.ndda.kz> - Официальный сайт РГП на ПХВ «Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК.
7. <https://egov.kz/cms/ru> - Электронное правительство Республики.
8. <https://minzdrav.gov.ru> – Официальный интернет сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации.
9. Новые регуляторные требования к проведению клинических испытаний в Европейском Союзе: обзор и обсуждение // Journal of Health Development, Volume 1, Number 30 (2019).
10. Стандарт надлежащей клинической практики;
11. <https://ec.europa.eu/>
12. Датхаев У.М., Жакипбеков К.С., Садыкова А.С. Современное состояние фармацевтического рынка Казахстана. - Вестник КазНМУ – 2016 – №4 – С.345 – 349
13. Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 11 "О Руководстве по общим вопросам клинических исследований".
14. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.
15. <https://www.ema.europa.eu/en> - The European Medicines Agency Official Website
16. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020 - Об утверждении правил

- проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (*in vitro*) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий;
17. Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения»;
  18. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 октября 2020 года № ҚР ДСМ-151/2020 - Об утверждении Положения по Центральной комиссии по биоэтике;
  19. Регламент (ЕУ) № 536/2014 Европейского Парламента и Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения и отменяющий Директиву 2001/20/ЕС;
  20. Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ;
  21. Приказ Минздрава России от 29.11.2012 N 986н (ред. от 30.04.2020) "Об утверждении Положения о Совете по этике" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.02.2013 N 26897);
  22. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 апреля 2015 года № 293 «Об утверждении стандартов государственных услуг в сфере фармацевтической деятельности»;
  23. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года № 416 «Об утверждении регламентов государственных услуг в сфере фармацевтической деятельности».