

**Министерство здравоохранения Республики Узбекистан
Агентство по развитию фармацевтической отрасли**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
по применению требований стандарта
надлежащей клинической практики - GCP
Республики Узбекистан**

Ташкент 2020 г.

Разработчик: Фармакологический комитет ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»

Составители: З.Х.Таджиханов, Председатель Фармакологического комитета;

С.Р. Абдуллаев, заместитель председателя Фармакологического комитета;

Ш.К. Сидикова, специалист I-категории Фармакологического комитета

Данное методическое пособие предназначено для врачей – исследователей ЛПУ, работников фармацевтических производств и разработано для оказания помощи пользователям при понимании и внедрении правил надлежащей клинической практики – GCP O'zDSt 2765-2018 Республики Узбекистан.

Содержание

Введение	5
Что такое GCP	6
Основные принципы GCP	9
Ожидаемый результат внедрения GCP	14
Нормативно-правовая база	15
Список литературы	16

Введение

10 апреля 2019 года подписан Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», в котором определено, что *к 1 января 2022 года:*

все лаборатории по проведению доклинических исследований фармацевтической продукции подлежат обязательной сертификации на соответствие национальным требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP);

все клинические базы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по проведению клинических исследований подлежат обязательной сертификации на соответствие национальным требованиям Надлежащей клинической практики (GCP);

все отечественные производители лекарственных средств подлежат обязательной сертификации на соответствие национальным требованиям Надлежащей клинической практики (GCP);

все предприятия, занимающиеся оптовой реализацией фармацевтической продукции, подлежат обязательной сертификации на соответствие национальным требованиям Надлежащей дистрибьюторской практики (GDP).

Во исполнение указанного выше №УП-5707 18 сентября 2019 года утверждено Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №788 «О дополнительных мерах по внедрению требований надлежащих практик (GxP) в фармацевтическую отрасль», в котором определен порядок проведения инспекций на соответствие требованиям надлежащих практик GxP, а также план мероприятий по внедрению требований надлежащих практик.

Также, 30 декабря 2019 года вышло Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-4554 «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», где было утверждено поэтапное внедрение на отечественных предприятиях требований надлежащей производственной практики (GMP) и надлежащей практики фармаконадзора (GVP), а также практик, направленных на регулирование системы управления качеством и безопасностью при дистрибуции (GDP), проведении доклинических (GLP) и клинических исследований (GCP).

На сегодняшний день Государственный стандарт Республики Узбекистан *O'z DSt 2765-2018 «Надлежащая клиническая практика GCP»* устанавливает принципы и правила (требования) надлежащей клинической практики при проведении всех видов клинических исследований лекарственных средств, включая постмаркетинговые клинические исследования.

Что такое GCP?

Обеспечение *безопасности* во всех этих случаях регламентируется *обязательными документами*, их выполнение закладывается в изделие на стадиях разработки и производства. За всем этим следят контролирующие органы.

Клинические исследования (КИ) лекарственных средств являются одним из наиболее перспективных, актуальных и инновационных направлений научных исследований в мире.

Первое сравнительное клиническое исследование описано в Ветхом Завете, в Главе 1 Книги пророка Даниила.

Первые эксперименты с иммунизацией и применением плацебо для выявления эффективности лекарства были проведены в 1863 г.

Первое слепое рандомизированное исследование - 1931 г.

Внедрение многоцентровых клинических исследований - 1944 г.

Эффективность лечения никогда не должна идти в ущерб безопасности; польза лечения всегда должна перевешивать возможный вред, и это заложено в основу проведения любых клинических исследований. Проведение КИ целесообразно для всех сторон процесса: компании-производителя лекарственного средства, врача, предлагающего пациенту уникальный препарат, а также для пациентов, для которых участие в клиническом исследовании - возможность бесплатной терапии инновационным препаратом, а для некоторых из них, к сожалению, последняя надежда на исцеление.

Разработка препарата начинается задолго до клинических исследований. Будущее лекарство берет начало с поиска и изучения точки приложения действия, мишени. При этом объектом исследования является не само лекарственное вещество, а рецептор в организме, молекула. Идентифицировав мишени, можно целенаправленно вести скрининг молекул в лабораториях - *in vitro* (в пробирках) и *in vivo* (на лабораторных животных). Параллельно с исследованиями биологических эффектов новой молекулы ведется разработка лекарственной формы, оптимальной методики производства, исследуется фармакокинетика. И лишь если в ходе доклинических исследований «кандидата в лекарственное средство» получены положительные результаты по безопасности и эффективности, препарат допускается на стадию клинических исследований. Клинические исследования проходят в несколько этапов. На каждую последующую фазу препарат переходит только в том случае, если он показал хорошие результаты на предыдущей.

В настоящее время КИ в мире проводятся в соответствии со стандартом GCP - Надлежащей Клинической Практики, которая является стандартом планирования и проведения клинических исследований, а также анализа и

представления их результатов, служащим гарантией достоверности и точности полученных данных, а также обеспечивающих защиту прав и здоровья пациентов.

В современном мире *правила надлежащей клинической практики* (далее **GCP**) – это правила проведения клинических исследований лекарственных средств, международный этический и научный стандарт качества планирования и проведения клинических исследований лекарственных средств для применения у человека, а также документального оформления и предоставления этих результатов.

GCP - это стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчётности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (*клинические исследования*)

Соблюдение данного стандарта служит гарантией:

- **безопасности, благополучия, защищенности испытуемых,** согласованности с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА,
- достоверности данных клинического исследования/исследования.

Настоящий государственный стандарт распространяется на все виды клинических исследований, устанавливает планирование, организацию, проведение, документирование клинических исследований, а также анализ и представление их результатов, служит гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивает защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования.

Настоящий государственный стандарт необходимо соблюдать при проведении клинических исследований, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта.

В основе правил GCP лежит следующая фундаментальная идея:

Безопасность, благополучие, защищенность испытуемых – залог надлежащего проведения клинических исследований.

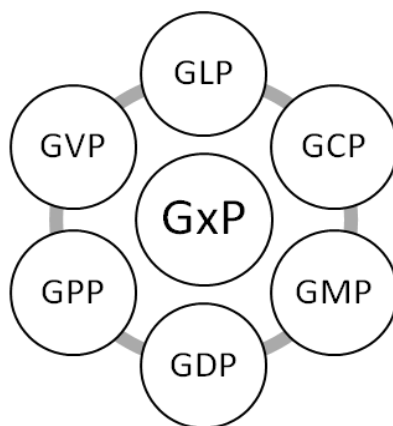
Отсюда вытекает цель GCP:

- обеспечение общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, и что данные клинического исследования достоверны.
- стандартизация некоторых аспектов качества медицинского обслуживания населения (в комплексе со стандартами GMP и GLP).
- установление единых со странами СНГ, Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами названных стран.

Другая сторона правил ICH GCP - получение достоверной информации о результатах исследования. Ответственность за это в полной мере ложится на исследователя (и его группу), который обязан неукоснительно соблюдать все условия представленного организатором исследования (в существующей терминологии - спонсором исследования) протоколом. В свою очередь, спонсор обязан представить максимально полную информацию о предстоящем исследовании исследователю и его группе, представить протокол и брошюру исследования, в которой кроме всего прочего изложены результаты предшествующих аналогичных исследований.

Обеспечение достоверности исследования начинается, конечно, раньше встречи спонсора и исследователя, а именно, на этапе разработки протокола исследования. Проводя этот этап работы спонсор также руководствуется стандартами ICH GCP, т.н. "стандартными операционными процедурами" (SOP). Выделяют 4 группы SOP: административные, клинические, связанные с проведением исследования и лабораторные. Наконец, на спонсоре лежит ответственность выбора исследователя, что в немалой степени определяет успех или неудачу исследования.

Правила GCP – это элемент модели государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств. Такой же элемент, как правила GLP, GMP, GDP, GPP и GVP.



Все практики взаимосвязаны и каждая из них обеспечивает контроль рисков на соответствующих этапах жизненного цикла лекарственных средств. Когда доклинические и клинические исследования проведены в условиях GLP и GCP их результатам доверяют национальные органы при экспертизе материалов регистрационного досье. Соблюдение GVP обеспечивает выполнение обязательств по фармаконадзору со стороны держателей регистрационных удостоверений. Организация работы дистрибьютора по GDP гарантирует сохранность качества лекарственных средств на всех этапах логистической цепочки, минимизирует возможности для проникновения фальсификатов на национальный рынок. Аптека, подтвердившая свое соответствие GPP, обеспечивает оказание качественной

поддержки населению, правильное обращение лекарств и надлежащий отпуск рецептурных препаратов.

Основные принципы GCP

4.1 Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

4.1.1 Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в настоящем стандарте и нормативных требованиях.

4.1.2 До начала клинического исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для пациента исследования и общества. Клиническое исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.

4.1.3 Права, безопасность и благополучие пациента клинического исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

4.1.4 Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.

4.1.5 Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.

4.1.6 Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, одобренным Комитетом по этике.

4.1.7 Ответственность за оказываемую пациенту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач.

4.1.8 Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

4.1.9 Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого пациента до его включения в исследование.

4.1.10 Вся полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.

4.1.11 Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать пациентов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.

4.1.12 Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с нормативными

требованиями. Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.

4.1.13 Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.

Основополагающий принцип заключается в том, что необходимо создать и внедрить эффективную **систему обеспечения качества проведения клинического исследования**.

Система качества - это совокупность организационной структуры, методик, процессов и ресурсов, необходимых для осуществления управления качеством, система мероприятий, которая обеспечивает выполнение клинического исследования и соответствие полученных данных требованиям протокола, принципам GCP и национальному законодательству.



Клиническое исследование – любое систематическое изучение ЛС на человеке (на пациентах или здоровых добровольцах) в целях обнаружения или подтверждения его воздействия на организм и/или выявления любой побочной реакции на исследуемый препарат, в целях установления его эффективности и безопасности

Этапы проведения клинических исследований

Согласно правилам GCP ни одно исследование не может быть начато до его рассмотрения Независимым Комитетом по Этике.

Согласно статьи 10 Закона Республики Узбекистан “О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности”:

«Не допускается проведение клинических исследований фармакологических или лекарственных средств без заключения этической экспертизы об этической обоснованности их проведения».

Комитет по этике создаётся на клинических базах и в Министерстве здравоохранения приказом руководителя учреждения. Комитет по этике осуществляет свою деятельность в соответствии с Положением, стандартными операционными процедурами, соблюдает требования настоящего стандарта и законодательства Республики Узбекистан. Состав Комитета по этике и Положение утверждаются руководителем учреждения.

Комитет по этике призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Исследованиям с участием уязвимых пациентов должно быть уделено особое внимание.

Этический Комитет не интересуется научная сторона вопроса. Он смотрит, насколько оправдано проведение исследования, возможно ли получить те же данные другим путем, не перевешивают ли опасность и риски возможную пользу для пациента. Участие в исследовании является добровольным. Пациент получает подробную информацию о целях исследования, возможных пользе и рисках, процедурах, сроках, альтернативных методах лечения. Пациент дает согласие в письменной форме, при этом он может прекратить свое участие в исследовании в любой момент без объяснения причины.

Этическая экспертиза проводится Комитетом по этике, действующим на общественных началах, в состав которого включаются представители медицинских, научно-исследовательских организаций, высших образовательных учреждений, средств массовой информации, негосударственных некоммерческих организаций и других институтов гражданского общества.

Проведение клинического исследования непосредственно в исследовательском центре. Ответственность за это в полной мере ложится на исследователя (и его группу), который обязан неукоснительно соблюдать все условия представленного организатором исследования (в существующей терминологии - спонсором исследования) протоколом. На исследователя ложится ответственность за основные действия при проведении КИ - представление адекватной информации участникам, получение информированного согласия, предоставление экспериментального ЛС пациентам, контроль побочных реакций и предоставление надежных качественных данных. В свою очередь, спонсор обязан представить максимально полную информацию о предстоящем исследовании исследователю и его группе, представить протокол и брошюру исследования, в которой кроме всего прочего изложены результаты предшествующих аналогичных исследований. За любое несоблюдение протокола спонсор может отстранить исследователя от дальнейшей работы без какой-либо компенсации, т.к. несоблюдение протокола может привести к получению недостоверных результатов и быть причиной отказа в регистрации. Хотелось бы отметить, что исследователь не имеет право вносить изменения в

протокол не только в сторону его "упрощения" или сокращения, но и в сторону расширения, дополняя методами исследования, которые изначально не были предусмотрены.

Спонсор исследования обеспечивает проверку качества проводимого исследования, проводя т.н. "мониторинг". Такая проверка, в основном, направлена на соблюдение протокола. Возможна также проверка и независимой организацией (аудит). Среди прочих задач аудита одной из важнейших является выявление возможного подлога.

Выполнение обязанностей спонсора

- разработка документации
- планирование
- организация
- контроль качества и обеспечение качества клинических исследований

Фармацевтические компании для решения вопросов фармацевтической разработки, доклинического и клинического изучения формируют отдельные структурные подразделения.

Планирование, организация и контроль качества клинических исследований требуют всестороннего подхода с привлечением квалифицированных специалистов различных профессий.

В разделе 7.4.1. GCP O'zDSt 2765-2018 сказано: «спонсор должен использовать квалифицированных специалистов (биостатистиков, клинических провизоров, врачей) на всех этапах проведения исследования, начиная с разработки протокола и индивидуальных регистрационных форм, планирования анализа для обработки данных и заканчивая подготовкой промежуточного и финального отчетов клинического исследования».

Клиническое исследование должно быть научно обосновано, детально и четко описано в протоколе. Исследование следует проводить в соответствии с протоколом.

Протокол клинического исследования - документ, описывающий задания, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования.

Проводится разработка Протокола клинического исследования при участии сотрудников спонсора, исследователей, специалистов-статистиков, экспертов.

Особое внимание уделяется разделам:

- дизайн исследования и контингент испытуемых;
- обоснование количества испытуемых и планируемая статистическая обработка данных;
- критерии включения/невключения/выбывания испытуемых;
- базисная терапия;
- длительность исследования для испытуемого и длительность исследования в целом и др.

Спонсор должен гарантировать, что исследуемый препарат произведен в соответствии с правилами GMP. Маркировка должна соответствовать действующим регуляторным требованиям. Спонсор должен указать температуру и условия хранения исследуемых препаратов.

Разработать и выполнять СОП:

- по производству исследуемых ЛС в условиях GMP;
- по получению разрешения Уполномоченного лица по качеству на использование серии ЛС в клинических исследованиях;
- по передаче исследуемых препаратов между структурными подразделениями предприятия;
- по передаче на клинические базы и возврате с клинических баз.
- Особое внимание уделяется:
- маркировке исследуемого препарата/кодировке при плацебо-контролируемом исследовании;
- оформлению актов передачи препаратов по утвержденным формам записей;
- учету исследуемого препарата и сроков годности
- надлежащим условиям транспортировки при передаче на клинические базы;
- проверке условий хранения исследуемого препарата на клинических базах;

Особенно важно в условиях высокой температуры воздуха летом.

Проведение мониторинга клинического исследования. Мониторинг проводится для проверки того, что: а) обеспечена защита прав и благополучия субъектов исследования;

б) данные, содержащиеся в отчетах, точные, полные и подтверждены первичными документами; в) исследование проводится в соответствии с утвержденным протоколом/поправками, правилами Надлежащей клинической практики и действующими регуляторными требованиями.

Спонсор должен немедленно сообщать обо всех серьезных и непредвиденных побочных реакциях. Спонсор должен представить в регуляторный уполномоченный орган все актуализированные периодические отчеты о безопасности в соответствии с действующими регуляторными требованиями. Спонсор должен представить в регуляторный орган все актуализированные периодические отчеты о безопасности в соответствии с действующими регуляторными требованиями.

Система обеспечения качества и контроля качества

Спонсор отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения качества и контроля качества в соответствии с письменными стандартными операционными процедурами, гарантирующими проведение исследования, получение, документирование и представление данных в соответствии с

протоколом, правилами Надлежащей клинической практики и действующими регуляторными требованиями.

В результате, комплекс планомерных систематических мероприятий обеспечивает соблюдение правил Надлежащей клинической практики и действующих регуляторных требований при планировании и проведении клинических исследований, сборе данных, документальном оформлении и представлении результатов исследования.

После завершения клинического исследования спонсор должен обеспечить составление и представление в уполномоченные органы (в соответствии с нормативными требованиями (приказ)) отчетов о клиническом исследовании.

Ожидаемый результат внедрения GCP

- качественное и надлежащее проведение клинических исследований в соответствии нормативных требований;
- лидирующее положение в профессиональном обществе (*новые знания в проведении КИ*)
- четкое определение ответственности за обеспечение безопасности фармацевтической продукции;
- расширение круга профессионального общения (*взаимосвязь с участниками исследования*)
- навыки выявления, регистрации и оценки нежелательных побочных реакций
- изменение подхода к обеспечению качества и безопасности фармацевтической продукции, что снижает потери от возникновения брака и отзыва продукции;
- документальное подтверждение уверенности в безопасности фармацевтической продукции, что особо важно при работе с потребителем, в том числе при судебных разбирательствах;
- повышение доверия потребителя к качеству выпускаемой фармацевтической продукции;
- обеспечение деятельности предприятия в целом и оптимального режима работы систем контроля и верификации в частности;
- увеличение возможностей выхода на новые рынки сбыта и расширение существующих;
- возможность экспорта фармацевтической продукции;
- повышение готовности у зарубежных инвесторов идти на капиталовложение;

Нормативно - правовая база

1. Закон Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» 2016 г.
2. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №365 от 27 октября 2016 года «Об утверждении общего технического регламента о безопасности лекарственных средств»
3. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №213 от 23 марта 2018 года «Об утверждении Положения о порядке государственной регистрации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники и выдачи регистрационного удостоверения»
4. Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах»
5. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №788 от 18 сентября 2019 года «О дополнительных мерах по внедрению требований надлежащих практик (GxP) в фармацевтическую отрасль»
6. Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан»
7. O'z DSt 2765-2018 «Надлежащая клиническая практика GCP»

Список литературы:

1. Закон Республики Узбекистан ЗРУ-399 “О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности” 2016 г.
2. O’zDSt 2765-2018 «Надлежащая производственная практика GCP»
3. Клинические исследования в педиатрии. С.С. Завидова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Тополянская; Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения, Москва 2009 г.
4. Клинические исследования лекарственных средств, Миронова Э.М.; Реферат, НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ.
5. Положение о порядке проведения клинических исследований и экспертизы материалов клинических исследований фармакологических и лекарственных средств (Утвержден Приказом МЗ РУз 29.05.2019 № 343)

Сверстано и отпечатано в
ГУП «Государственном центре экспертизы и стандартизации лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники
Ташкент, ул. Озод пр. К.Умарова 16
Тел.: 2494793, 2429996
Факс: (99871) 2424825
E-mail: farmkomitet@minzdrav.uz
Подписано к печати 06. 07.2020 г.
Бумага А4

