

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 1 из 13

Код	GLD-01-15		
Название стандарта операционной процедуры	Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата		
Утвержден	Решением Медицинского совета корпоративного фонда «University Medical Center» от «25» сентября 2023 года № 12		
	Наименование структурного подразделения	Ф.И.О.	Подпись
Разработчики	Ученый секретарь Департамента науки корпоративного фонда «University Medical Center»,	Даниярова Г.Д.	Подписано в СЭД Directum 15.08.2023 г. №582645v1
	Менеджер Департамента науки корпоративного фонда «University Medical Center»	Аблаева А.Ж.	Подписано в СЭД Directum 15.08.2023 г. №582645v1
Согласовано	Медицинский директор корпоративного фонда «University Medical Center»	Хайрулин Б.Е.	Согласовано в СЭД Directum 15.08.2023 г. №582645v1
	Директор Департамента науки корпоративного фонда «University Medical Center»	Сайлыбаева А.И.	Согласовано в СЭД Directum 15.08.2023 г. №582645v1
	Директор Департамента менеджмента качества корпоративного фонда «University Medical Center»	Сабербекова М.Е.	Согласовано в СЭД Directum 15.08.2023 г. №582645v1

Дата последнего пересмотра
Дата следующего пересмотра

2023 год
2026 год

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 2 из 13

1. Содержание

Раздел 1. Общая часть.....	3
2. Сокращения, используемые в СОП.....	3
3. Пользователи СОП.....	Ошибка! Закладка не определена.
4. Определения, используемые в СОП.....	3
5. Цель	3
6. Алгоритм стандартных действий и/или операций.....	3
6.1 Требования (описание условий для выполнения СОП)	3
6.2 Описание стандартных действий и/или операций:	4
6.3 Документирование процедуры	5
7. Организационные аспекты разработки СОП.....	6
7.1 Указание условий пересмотра СОП.....	6
7.2 Список использованной литературы.....	6
8. Лист регистрации изменений и дополнений	11
9. Лист ознакомления.....	12
10. Лист учета периодических проверок.....	13

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 3 из 13

Раздел 1. Общая часть

2. Сокращения, используемые в СОП

1. В настоящем стандарте операционной процедуры используются следующие сокращения:

- 1) КИ – клинические исследования;
- 2) ЛКБ – локальная комиссия по биоэтике;
- 3) СНЯ – серьезное нежелательное явление;
- 4) СННР – серьезные непредвиденные нежелательные реакций;
- 5) СНР - серьезные нежелательные реакций;
- 6) БИ – брошюра исследователя;
- 7) GCP – стандарт надлежащей клинической практики;
- 8) СОП – стандарт операционной процедуры.

3. Пользователи СОП

2. Пользователями СОП являются:

- 1) руководство фонда;
- 2) департамент науки;
- 3) члены Ученого совета;
- 4) члены локальной комиссии Биоэтики;
- 5) научные исследователи;
- 6) специалисты, вовлеченные в КИ;

4. Определения, используемые в СОП

3. В настоящем стандарте операционной процедуры используются следующие определения:

- 1) Нежелательные реакции – побочные эффекты, связанные с назначением исследуемого препарата, развившихся у пациента вовремя или после завершения его участия в клиническом исследовании.

4. Цель

4. Целью настоящего СОП является оказание помощи врачу-исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, которые могут возникнуть в ходе клинического исследования. Это представление основывается на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого препарата.

6. Алгоритм стандартных действий и/или операций

6.1 Требования (описание условий для выполнения СОП)

Общие требования:

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 4 из 13

5. Представление информации по безопасности:

1) Обо всех СНЯ немедленно сообщают спонсору, за исключением тех СНЯ, которые в протоколе или в другом документе определены как не требующие срочного сообщения. После первичного срочного сообщения в кратчайшие сроки представляют подробное письменное сообщение. Первичный и последующие отчеты идентифицируют субъектов исследования по присвоенным им уникальным кодам, а не по именам субъектов, персональным идентификационным номерам и (или) адресам;

2) Исследователь также соблюдает требования Приложения 1 к настоящему Стандарту “Порядок представления информации по безопасности в ходе клинического исследования” определяющие порядок представления сообщений о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях уполномоченному органу и ЛКБ;

3) Обо всех СНЯ и (или) отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом как критические для оценки безопасности, сообщают спонсору в соответствии с требованиями к представлению сообщений о СНЯ и в сроки, определенные спонсором в протоколе КИ;

4) При сообщениях о смерти исследователь предоставляет любую дополнительную информацию – протокол вскрытия и посмертный эпикриз - по запросу спонсора, уполномоченного органа, экспертной организации и ЛКБ.

6. Требования к персоналу, привлекаемому к проведению КИ:

- 1) соответствующее медицинское образование;
- 2) обучение принципам надлежащей клинической практики (GCP);
- 3) подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач, согласно протоколу КИ.

6.2 Описание стандартных действий и/или операций:

7. При мониторинге нежелательных реакций исследуемого препарата выполняются следующие действия:

1) Если исследователь преждевременно прекращает или приостанавливает клиническое исследование без предварительного согласия спонсора, исследователь сообщает об этом в медицинскую организацию, и исследователь или медицинская организация незамедлительно информирует об этом спонсора и Комиссию по вопросам этики;

2) Спонсор уведомляет ЛКБ подробным письменным объяснением причины приостановки или прекращения исследования;

3) Хотя субъект не сообщает о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, исследователь пытается установить эти причины, проявляя при этом уважение к правам субъекта;

4) Если спонсор прекращает или приостанавливает исследование, исследователь незамедлительно сообщает об этом в медицинскую

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 5 из 13

организацию, и исследователь или медицинская организация незамедлительно информируют об этом ЛКБ, к которой предоставляют подробное письменное объяснение, причины приостановки или прекращения исследования;

5) Если ЛКБ окончательно или временно отзывает одобрение (заключение) на проведение КИ, исследователь сообщает об этом в медицинскую организацию, которая незамедлительно информирует об этом спонсора и предоставляет спонсору подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения КИ;

6) По завершении КИ исследователь сообщает об этом организации; исследователь (медицинская организация) предоставляет ЛКБ краткий отчет об итогах исследования, а также требуемые отчеты экспертной организации;

7) Спонсор обеспечивает постоянную оценку безопасности исследуемых препаратов;

8) Спонсор незамедлительно уведомляет занятых в исследовании исследователей (медицинские организации), а также уполномоченный орган о полученных данных, которые способны неблагоприятно отразиться на безопасности субъектов, повлиять на проведение исследования либо изменить заключение ЛКБ на продолжение исследования;

9) Спонсор в кратчайшие сроки сообщает участвующим в исследовании исследователям (медицинским организациям), ЛКБ, а также экспертной организации обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными;

10) Срочные сообщения осуществляются в соответствии с нормативными требованиями и Приложением 1 к настоящему Стандарту «Порядок представления информации по безопасности в ходе клинического исследования»;

11) Спонсор представляет на рассмотрение экспертной организации все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого препарата в соответствии нормативными требованиями и Приложением 1 к настоящему Стандарту «Порядок представления информации по безопасности в ходе клинического исследования»;

12) Оказание медицинской помощи субъектам КИ;

13) Вовремя и по завершении участия субъекта в КИ медицинская организация обеспечивает оказание субъекту необходимой медицинской помощи в случае любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь (медицинская организация) информирует субъекта о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.

6.3 Документирование процедуры

8. Процесс мониторинга нежелательных реакций исследуемого препарата документируется в следующих документах:

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 6 из 13

- 1) Письменное уведомление спонсора;
- 2) Письменное уведомление ЛКБ.

7. Организационные аспекты разработки СОП

7.1 Указание условий пересмотра СОП

9. Настоящий СОП пересматривается 1 раз в 3 года и/или при появлении новых требований к проведению мониторинга нежелательных реакций исследуемого препарата.

7.2 Список использованной литературы

10. Для разработки настоящего СОП использованы следующие источники:

1) Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года «О здоровье народа и системе здравоохранения».

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) Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».

3) СТ РК 1616-2006 Надлежащая клиническая практика. Основные положения.

4) 7th Edition Survey Process Guide, 20 October 2020.

5) Гуляев А.Е., Кузденбаева Р.С., Нургожин Т.С., Еремекбаева Б.А., Сарымсакова Б.Е., Кушугулова А.Р., Жумадилов Ж.Ш., Шарман А.Т. Методическое пособие по проведению клинических исследований лекарственных средств. Астана, 2011. – 344с.

6) Хамзина Н.К, Исаева Р.Б., Турмухамбетова А.А., Граф М.А., Принципы и методология проведения клинических исследований в области здравоохранения. Астана, 2010. - 114 с.

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 7 из 13

Приложение 1
к стандарту операционной
процедуры «Мониторинг
нежелательных реакций
исследуемого препарата»

**ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ В ХОДЕ
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

1. Обязанности спонсора по представлению информации по безопасности в ходе клинического исследования

1.1. Организация системы письменных стандартных процедур

Спонсор несет ответственность за организацию системы письменных стандартных процедур в целях обеспечения требуемого уровня стандартов качества при выполнении функций документирования, сбора данных, валидации, оценки, архивирования, отчетности и представления последующей информации по выявляемым нежелательным реакциям при проведении клинических исследований.

1.2. Срок представления информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях

1.2.1. Спонсор представляет информацию обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях (далее - СНР) на исследуемый препарат, выявленных в ходе клинических исследований, одобренных к проведению в Республике Казахстан, в экспертную организацию и ЛКБ соответствующих клинических баз в соответствии с процедурами указанных комиссий:

в течение 48 часов с момента наступления случая серьезной нежелательной реакции; в срок до 7 календарных дней от даты получения информации о выявлении СНР, в случае, если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни; в срок до 15 календарных дней от даты получения информации о выявлении СНР для остальных серьезных непредвиденных нежелательных реакций.

1.2.2. В случае отсутствия у спонсора полной информации на дату представления срочного сообщения о случае смерти или развитии жизнеугрожающего состояния, спонсором предпринимаются все меры по получению полной информации, которая представляется в форме последующего срочного сообщения о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции в срок до 8 календарных дней от даты представления первичного сообщения.

1.2.3. В случае получения спонсором новой значимой информации по выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции, данная информация представляется в форме последующего сообщения в течение 15 календарных дней от даты ее получения.

1.2.4. Требования по представлению информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях распространяются на исследуемый препарат, включая препарат сравнения и плацебо. Случаи СНР, связанные с приемом плацебо, не подлежат срочному представлению, за исключением случаев, когда данная реакция обусловлена компонентами, входящими в состав плацебо.

1.3. Требования к информации о серьезной непредвиденной нежелательной реакции

1.3.1. Требуемая минимальная информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

Минимальная информация при представлении в установленные сроки первичного срочного сообщения о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции включает:

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 8 из 13

- указание подозреваемого исследуемого препарата; идентификационный код субъекта исследования, у которого развилась нежелательная реакция;
- описание нежелательной реакции или ее исхода, которые определены как серьезные и непредвиденные и для которых предполагается наличие причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата;
- результат оценки причинно-следственной связи;
- источник получения информации о нежелательной реакции; идентификационный номер сообщения о нежелательной реакции, присвоенный спонсором;
- номер протокола исследования.

1.3.2. Полная информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

Следует обеспечить последующий сбор и представление полной информации о случае СНР, которая соответствует требованиям руководства Международной конференции по гармонизации «Управление данными по безопасности – элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций».

1.4. Справочная информация по безопасности

1.4.1. Справочная информация по безопасности исследуемого препарата.

В целях определения предвиденности выявленной в ходе проведения клинического исследования СНР на исследуемый препарат используется действующая на дату выявления СНР версия БИ.

1.4.2. Справочная информация по безопасности зарегистрированного лекарственного препарата.

В целях определения предвиденности выявленной в ходе проведения клинического исследования серьезной нежелательной реакции на исследуемый препарат, который зарегистрирован на территории страны выявления СНР, используется действующая на дату выявления нежелательной реакции версия инструкции по медицинскому применению.

1.5. Представление иной информации по безопасности

Спонсор в срок до 15 календарных дней в срочном порядке представляет в экспертную организацию Республики Казахстан и Комиссии по вопросам этики соответствующих клинических центров в соответствии с процедурами указанных комиссий иную информацию по безопасности, которая изменяет оценку соотношения польза-риск исследуемого препарата либо служит основанием для изменений в рекомендациях по его назначению, а также основанием для пересмотра возможности дальнейшего проведения исследования:

- 1.5.1. о клинически значимом превышении ожидаемой частоты и изменении характера ожидаемых серьезных нежелательных реакций;
 - 1.5.2. о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, развившихся у пациента после завершения его участия в клиническом исследовании;
 - 1.5.3. о новых данных, связанных с проведением клинического исследования, которые могут повлиять на безопасность пациентов, таких как:
 - серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой проведения исследования, на основании которой требуется внесение изменений в протокол проведения исследования;
 - отсутствие эффективности исследуемого препарата, применяемого при патологии, представляющей угрозу для жизни;
 - ;
 - преждевременное прекращение или приостановка исследования в другой стране (странах), обусловленные изменением в оценке безопасности аналогичного исследуемого препарата;
- иные данные по безопасности, которые изменяют соотношение польза-риск для субъектов исследования.

1.6. Форма представления информации по безопасности

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 9 из 13

1.6.1. Форма представления информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в экспертную организацию Республики Казахстан и ЛКБ. Информация о СНР представляется в экспертную организацию Республики Казахстан и ЛКБ спонсором в форме сообщения о нежелательной реакции. Формат сообщений соответствует руководству Международной конференции по гармонизации «Управление данными по безопасности – элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций» E2B.

1.6.2. Форма представления информации о СНР исследователям.

Информация о СНР представляется исследователям в обобщенном виде в форме перечисления с кратким описанием нежелательных реакций за период, продолжительность которого определяется профилем безопасности исследуемого препарата и количеством выявляемых СНР. Данный список сопровождается кратким заключением по текущей оценке профиля безопасности за отчетный период.

1.6.3. Форма представления иной информации по безопасности.

Иная информация по безопасности согласно пункт 1.5. настоящего Приложения представляется в экспертную организацию Республики Казахстан и ЛКБ спонсором в письменном виде с указанием названия клинического исследования, номера протокола исследования и краткого описания новой информации по безопасности.

1.7. Область распространения требования по представлению информации по безопасности

1.7.1. Требования п.п. 1.2.-1.5. настоящего приложения по представлению информации по выявленным СНР и иной информации по безопасности исследуемого препарата распространяются в отношении клинических исследований, одобренных к в клиническом центре, в котором спонсором либо его партнером на договорной основе выполняется клиническое исследование исследуемого препарата, включая клинические центры, расположенные не на территории Республики Казахстан.

1.7.2. Требования пункта 1.2 настоящего приложения по представлению информации по выявленным СНР распространяется на выполняемые спонсором либо его партнером на договорной основе клинические исследования, в которых исследуемый препарат включает одно и то же действующее вещество, вне зависимости от лекарственной формы, дозировки, режима дозирования и показаний к применению.

1.8. Серьезные нежелательные реакции, не связанные с исследуемым препаратом

Информацию о СНР, которые выявлены при проведении клинического исследования и для которых определяется взаимосвязь с назначением не исследуемого препарата, а иных назначаемых лекарственных препаратов (при исключении реакции взаимодействия с исследуемым препаратом), спонсору следует представлять в экспертную организацию Республики Казахстан, в ЛКБ или соответствующим владельцам регистрационных удостоверений в соответствии с действующим законодательством.

1.9. Раскрытие рандомизационного кода

1.9.1. Требования по раскрытию рандомизационного кода в случае СНР.

В случае получения сообщения о нежелательном явлении, которое оценивается как СНР, спонсором выполняется раскрытие рандомизационного кода непосредственно по субъекту исследования, у которого развилась данная нежелательная реакция. Спонсором выполняется требование п.п. 1.2. настоящего приложения по срочному представлению информации о выявленной СНР в экспертную организацию, в ЛКБ с учетом результатов раскрытия кода рандомизации.

При этом спонсором сохраняется ослепление по таким случаям для лиц, ответственных за дальнейшее проведение клинического исследования (мониторов, исследователей), а также ответственных за обработку данных. Информация по нежелательным реакциям с раскрытием рандомизационных кодов субъектов исследования доступна лицам, ответственным за выполнение требований по представлению информации о нежелательных

Корпоративный фонд «University Medical Center»	Стандарт операционной процедуры Мониторинг нежелательных реакций исследуемого препарата	Код: GLD-01-15
		Версия 2
		стр. 10 из 13

реакциях в экспертную организацию Республики Казахстан, представителям уполномоченного органа Республики Казахстан, членам ЛКБ, членам Группы по независимой оценке результатов клинического исследования или иным лицам, ответственным за выполнение постоянной оценки безопасности в ходе проведения клинического исследования. Для исследователей раскрытие рандомизационного кода в ходе выполнения клинического исследования выполняется только в случае, если это представляется необходимым для обеспечения безопасности субъекта исследования.

1.9.2. Результаты раскрытия рандомизационного кода соответствующим образом отражаются в базах данных спонсора и уполномоченных органов. Обновление информации по безопасности в БИ выполняется на основании анализа данных с раскрытым кодом лечения.

1.9.3. Особые популяции.

При проведении клинических исследований с участием популяции, для которой характерен высокий уровень осложнений и смертности, в случаях, когда конечные точки по оценке эффективности могут являться одновременно СНР, либо когда смерть или иной серьезный неблагоприятный исход является конечной точкой по оценке эффективности исследуемого препарата, достоверность результатов клинического исследования нарушается при систематическом раскрытии рандомизационных кодов. В этих, либо подобных случаях, спонсору при получении одобрения протокола клинического исследования следует по согласованию с уполномоченным органом определить, какие серьезные явления, обусловленные течением основного заболевания, не будут подлежать систематическому раскрытию рандомизационных кодов и срочному представлению информации в экспертную организацию. В этих случаях обязательным является назначение и обеспечение функционирования Группы по независимой оценке результатов клинического исследования с целью выполнения постоянной оценки и анализа данных по безопасности выполняемого клинического исследования и определения рекомендаций для спонсора в части возможности дальнейшего проведения клинического исследования, внесения изменений в протокол исследования или остановки клинического исследования.

2. Обязанности исследователя по представлению информации о выявленных в ходе клинического исследования нежелательных реакциях.

2.1. Представление информации по безопасности спонсору.

2.1.1. Исследователь незамедлительно, в срок не более 24 часов от даты выявления (либо получения информации о выявлении), представляет спонсору информацию обо всех серьезных нежелательных явлениях, кроме тех серьезных нежелательных явлений, которые определены в протоколе или в другом документе (в БИ), как не требующие немедленного уведомления. После представления срочного сообщения о СНЯ исследователь представляет спонсору детальное сообщение с подробной информацией по серьезному нежелательному явлению, позволяющей спонсору сделать оценку необходимости пересмотра соотношения польза-риск клинического исследования.

2.1.2. Исследователь представляет спонсору информацию о нежелательных реакциях и отклонениях лабораторных показателей, которые определены в протоколе исследования как критические для оценки безопасности, в сроки определяемые протоколом клинического исследования.

2.2. Представление информации по безопасности в экспертную организацию Республики Казахстан, в ЛКБ Дополнительные требования по представлению информации о выявленных СНР на исследуемый препарат, не рассмотренные в рамках настоящего документа, определяются действующим законодательством Республики Казахстан.

