

Приложение
к Решению Комиссии
Таможенного союза
от 2 марта 2011 г. № 565

Проект

**ПРАВИЛА
НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
ТАМОЖЕННОГО СОЮЗА**

GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
1. Термины и определения	5
2. Принципы надлежащей клинической практики	13
3. Экспертный совет организации/Независимый этический комитет/Совет по этике/Комиссия по вопросам этики (ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ).....	14
3.1. Обязанности.....	14
3.2. Состав, функции и порядок работы.....	15
3.3. Процедуры.....	16
3.4. Документация.....	17
4. Исследователь.....	17
4.1. Квалификация и обязательства исследователя.....	17
4.2. Соответствующие ресурсы.....	18
4.3. Оказание медицинской помощи субъектам исследования.....	18
4.4. Контакты с ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ	19
4.5. Соблюдение протокола.....	19
4.6. Исследуемые продукты.....	19
4.7. Рандомизация и раскрытие кода.....	20
4.8. Информированное согласие субъектов исследования.....	20
4.9. Записи и отчеты.....	24
4.10. Отчеты о ходе исследования.....	25
4.11. Отчетность по безопасности.....	25
4.12. Преждевременное прекращение или приостановка исследования.....	26
4.13. Итоговый отчет исследователя.....	26
5. Спонсор.....	27
5.1. Обеспечение качества и контроль качества.....	27
5.2. Контрактная исследовательская организация.....	27
5.3. Медицинская квалификация.....	27
5.4. Дизайн исследования.....	27
5.5. Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации.....	28
5.6. Выбор исследователя.....	29
5.7. Распределение обязанностей.....	30
5.8. Компенсации субъектам и исследователям.....	30
5.9. Финансирование.....	30
5.10. Уведомление уполномоченных органов/подача заявки в уполномоченные органы	30
5.11. Подтверждение рассмотрения ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ	30
5.12. Информация об исследуемых продуктах.....	31
5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых продуктов.....	31
5.14. Поставка исследуемых продуктов и правила обращения с ними.....	32
5.15. Доступ к записям.....	33
5.16. Информация, относящаяся к безопасности.....	33
5.17. Сообщения о нежелательных реакциях.....	33
5.18. Мониторинг.....	33
5.19. Аудит.....	36
5.20. Несоблюдение применимых требований.....	37
5.21. Досрочное прекращение или приостановка исследования.....	37
5.22. Отчет о клиническом исследовании/испытании.....	38
5.23. Многоцентровые исследования.....	38
6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу	38
6.1. Общая информация.....	39
6.2. Обоснование исследования	39
6.3. Цели и задачи исследования.....	39
6.4. Дизайн исследования.....	39
6.5. Отбор и исключение субъектов.....	40
6.6. Лечение субъектов.....	40
6.7. Оценка эффективности.....	40

6.8. Оценка безопасности.....	41
6.9. Статистические аспекты клинического исследования.....	41
6.10. Прямой доступ к первичным данным/документам.....	41
6.11. Контроль качества и обеспечение качества.....	41
6.12. Этические вопросы.....	41
6.13. Работа с данными и ведение записей.....	41
6.14. Финансирование и страхование.....	41
6.15. Публикации результатов клинического исследования.....	42
6.16. Приложения.....	42
7. Брошюра исследователя.....	42
7.1. Введение.....	42
7.2. Общие положения.....	43
7.3. Содержание брошюры исследователя.....	43
8. Перечень основных документов для проведения клинического исследования.....	48
8.1. Введение.....	48
8.2. Перед началом клинической фазы исследования.....	49
8.3. Во время клинической фазы исследования.....	52
8.4. После завершения или прекращения исследования.....	56
9. Приложение 1 Структура отчета о клиническом исследовании/испытании....	57
10. Приложение 2 Перечень существенных поправок к разделам клинического исследования/испытания	61
11. Приложение 3 Порядок представления экспресс-отчетов о выявленных нежелательных реакциях в ходе клинических исследований/испытаний.....	64

ВВЕДЕНИЕ

Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice; GCP) (далее – настоящие правила) представляет собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.

Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), и что данные клинического исследования достоверны.

Целью правил Надлежащей клинической практики (далее – правила) является установление единых со странами Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами названных стран.

Разделы и отдельные положения, внесенные государствами-членами Таможенного союза в текст международной редакции настоящих правил, выделены курсивом. Нумерация, использованная в тексте документа, соответствует нумерации международной редакции правил в части всех разделов, за исключением раздела 1, где нумерация приведена в соответствие с алфавитным порядком русскоязычной терминологии.

Настоящий стандарт подготовлен на основе ICH GCP - Руководства по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice), документ E6(R1) версия 4 Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH), которое, в свою очередь, разработано с учетом действующих требований надлежащей клинической практики Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Настоящие правила необходимо соблюдать при проведении клинических исследований, данные которых запланировано представить в уполномоченные органы государств-членов Таможенного союза.

Принципы, установленные настоящими правилами, применимы также и к иным клиническим исследованиям, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта исследования.

Настоящие правила пересматриваются на регулярной основе с учетом опыта их применения в государствах-членах Таможенного союза, а также в случае изменений положений международных норм проведения клинических исследований/испытаний с внесением необходимых изменений и дополнений не реже 1 раза в 5 лет.

1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем стандарте применяются следующие термины с соответствующими определениями:

1.1. **аудит (audit)**: Комплексная и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике и нормативным требованиям.

1.2. **благополучие субъектов исследования /пациентов (well-being (of the trial subjects/patients))**: Физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в клиническом исследовании.

1.3. **брошюра исследователя (investigator's brochure)**: Сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования на человеке (см. раздел 7 настоящих правил).

1.4. **договор (contract)**: Датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей при проведении клинического исследования, а также, если уместно, финансовых вопросов. Основой договора должен служить протокол исследования.

1.5. **доклинические исследования (nonclinical study)**: Биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта.

1.5. **документальный след (audit trail)**: Документация, позволяющая восстановить ход событий и подтвердить достоверность проведения клинического исследования и его результатов.

1.6. **документация (documentation)**: Все записи в любой форме (включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы и т.п.), которые описывают либо регистрируют методы, организацию и/или результаты клинического исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры.

1.7. **заключение Независимого этического комитета//Совета по этике/Комиссии по вопросам этики (opinion (in relation to Independent Ethics Committee/ Ethical Council))**: Заключение и/или рекомендации Независимого этического комитета.

1.8. **законный представитель (legally acceptable representative)**: Физическое или юридическое лицо, или иной субъект права, согласно нормативному правовому акту, имеющий право давать согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального субъекта исследования.

1.9. **идентификационный код субъекта (subject identification code)**: Уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и

используемый вместо имени субъекта в отчетах по нежелательным явлениям и/или других данных, относящихся к исследованию.

1.10. индивидуальная регистрационная карта; ИРК (Case Report Form; CRF): Документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования.

1.11. инспекция/проверка (inspection): Действие уполномоченных органов, заключающееся в официальной проверке документации, оборудования, иных материалов, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию.

1.12. Информационный листок пациента (Information list of patient): Документ, в котором содержатся в доступной форме сведения, касающиеся проводимого клинического исследования лекарственного препарата, и в письменной форме добровольное согласие пациента на участие в клиническом исследовании лекарственного препарата после ознакомления с особенностями клинического исследования, имеющими значение для выражения такого согласия.

1.13. информированное согласие (informed consent): Процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.

1.14. исследователь (investigator): Физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы. См. также термин «соисследователь» (1.56.).

1.15. исследователь-координатор (coordinating investigator): Исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании.

1.16. исследователь/организация (investigator/institution): Термин, означающий: «исследователь и/или организация, в зависимости от нормативных требований».

1.17. исследовательский центр (trial site): Фактическое место проведения клинического исследования.

1.18. исследуемый продукт (investigational product): Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный

лекарственный продукт в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

1.19. клиническое испытание/исследование (clinical trial/study): Любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность.

Термины «клиническое испытание» и «клиническое исследование» являются синонимами.

1.20. контрактная исследовательская организация (contract research organization; CRO): Физическое лицо или организация (коммерческая, научно-исследовательская или иная), которая в рамках договора со спонсором выполняет одну или более из его обязанностей и функций, связанных с проведением клинического исследования.

1.21. контроль качества (quality control; QC): Методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых при проведении исследования процедур предъявляемым требованиям к их качеству.

1.22. координационный комитет (coordinating committee): Комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового клинического исследования.

1.23. конфиденциальность (confidentiality): Сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования.

1.24. многоцентровое клиническое исследование (multicentre trial): Клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, значит, более чем одним исследователем.

1.25. монитор (monitor): Представитель спонсора, заказчика, разработчика лекарственного средства (его уполномоченного лица), ответственный за проведение мониторинга клинического исследования.

1.26. мониторинг (monitoring): Деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой и нормативными требованиями.

1.27. надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice; GCP): Стандарт планирования, организации, проведения, мониторинга, аудита, документирования клинических исследований, а также анализа и представления их результатов, служащий гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивающий защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования.

1.28. нежелательная реакция; НР (adverse drug reaction; ADR): Негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта при проведении предрегистрационного клинического применения нового лекарственного продукта или его применения по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы точно не установлены. Термин «связанные с применением лекарственного продукта» означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

Для зарегистрированных лекарственных продуктов этот термин означает все негативные реакции, связанные с применением лекарственного продукта в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций (см. приложение 5 настоящих правил).

1.29. нежелательное явление; НЯ (adverse event; АЕ): Любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи (см. приложение 5 настоящих правил).

1.30. Независимый комитет по мониторингу данных; НКМД (Independent Data-Monitoring Committee; IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)): Независимый комитет, который может быть образован по инициативе спонсора для периодического рассмотрения хода клинического исследования, данных по безопасности и/или основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений.

1.31. Независимый этический комитет/Совет по этике/Комиссия по вопросам этики; НЭК/СЭ/КВЭ (Independent Ethics Committee/Ethical Council; ИЕС): Независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

Правовой статус, состав, функции, деятельность независимых этических комитетов, а также относящиеся к ним нормативные требования могут различаться в разных странах, тем не менее, НЭК должны функционировать в соответствии с настоящими правилами.

1.32. незаинтересованный свидетель (impartial witness): Физическое лицо, непричастное к проведению клинического исследования, на которое не могут оказать давление участники клинического исследования и которое в случае, если субъект исследования или его законный представитель не умеет или не может читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы.

1.33. непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse drug reaction): Все нежелательные реакции, сущность или тяжесть которых не согласуется с известной информацией о продукте (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого продукта/препарата или с листком-вкладышем/сводной характеристикой лекарственного продукта в случае зарегистрированного продукта) (см. приложение 5 настоящих правил).

1.34. нормативные требования (applicable regulatory requirement(s)): Все законы и подзаконные акты, регулирующие проведение клинических исследований исследуемых продуктов.

1.35. обеспечение качества (quality assurance; QA): Совокупность систематических и планомерных действий, которые имеют целью обеспечить соответствие проведения исследования, сбора, регистрации и представления данных надлежащей клинической практике и нормативным требованиям.

1.36. организация медицинская/клиническая база (institution (medical)): Медицинская организация вне зависимости от ее организационно-правовой формы, имеющая разрешение на право проведения клинических исследований.

1.37. оригинальные медицинские записи (original medical record): См. термин «первичная документация» (1.42.).

1.38. основные документы (essential documents): Документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных (см. раздел 8 настоящих правил).

1.39. отчет монитора (monitoring report): Письменный отчет монитора спонсору после каждого визита в исследовательский центр и/или контакта с исследователями в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) спонсора.

1.40. отчет об аудите (audit report): Письменное заключение аудитора спонсора о результатах аудита.

1.41. отчет о клиническом испытании/исследовании (clinical trial/study report): Отчет в письменной форме, представляющий собой описание клинического испытания/исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с

участием человека в качестве субъекта, объединяющий клиническое и статистическое описание, представление данных и их анализ (см. приложение 3 настоящих правил).

1.42. первичная документация (source documents): Исходные документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, заметки, дневники субъектов исследования, вопросники, журналы выдачи медикаментов, записи автоматических устройств, верифицированные и заверенные копии или выписки, микрофиши, фотонегативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, любые записи, относящиеся к пациенту, в том числе хранящиеся в аптеке, лабораториях и отделениях инструментальной диагностики, используемых в клиническом исследовании).

1.43. первичные данные (source data): Вся информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход клинического исследования и оценить его. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях).

1.44. побочное действие (side effect): Реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации

1.45. поправка к протоколу/внесение изменений (protocol amendment): Оформленное в письменном виде описание изменений или сообщение о вносимых изменениях или официальное разъяснение протокола.

Поправки к протоколу включают в себя нарушения и отклонения от протокола. Нарушения протокола клинического исследования/испытания – изменения реального хода исследования, которые затрагивают или могут повлиять на достоверность получаемых результатов и исход клинического исследования/испытания, не позволяют включать полученные данные в анализ эффективности данного клинического исследования/испытания, но могут быть использованы при анализе безопасности данного клинического исследования/испытания. Отклонения от протокола клинического исследования/испытания – описание изменений реального хода исследования или формальных пояснений к протоколу клинического исследования/испытания, которые не затрагивают или не могут повлиять на достоверность получаемых результатов и исход клинического исследования/испытания, позволяют включать полученные данные в анализ эффективности и безопасности данного клинического исследования/испытания.

1.46. препарат сравнения (comparator (product)): Исследуемый или зарегистрированный лекарственный продукт (т.е. активный контроль) либо плацебо, используемый(ое) как контроль в клиническом исследовании.

1.47. промежуточный отчет о клиническом испытании/исследовании (interim clinical trial/study report): Отчет о промежуточных результатах и их

оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных.

1.48. протокол клинического исследования (protocol): Документ, в котором определяются цели, формы организации и методология проведения клинического исследования, статистические методы обработки результатов такого исследования и меры по обеспечению безопасности физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата.

1.49. прямой доступ (direct access): Разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования. Лица, имеющие право прямого доступа (например, представители национальных или иностранных уполномоченных органов, мониторы и аудиторы спонсора), должны принимать все разумные меры для соблюдения нормативных требований по защите конфиденциальности информации, позволяющей идентифицировать субъектов, и информации, принадлежащей спонсору.

1.50. разработчик лекарственного средства (developer of product) - организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата, а также на технологию производства лекарственного средства.

1.51. рандомизация (randomization): Процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность.

1.52. сертификат аудита (audit certificate): Документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита.

1.53. серьезное нежелательное явление; СНЯ и/или серьезная нежелательная реакция; СНР (serious adverse event; SAE or serious adverse drug reaction; serious ADR): Любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- привело к смерти;
- представляет собой угрозу для жизни;
- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности;

или

- представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения (см. приложение 5 настоящих правил).

1.54. слепой метод/маскировка (blinding/masking): Метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в клиническом исследовании сторонам неизвестно, какое лечение назначено субъекту исследования. Простой слепой метод предусматривает неосведомленность о назначенном им виде лечения субъектов исследования, в то время как двойной слепой метод подразумевает неосведомленность субъектов исследования, исследователей, мониторов и, в некоторых случаях, лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

1.55. соблюдение требований (применительно к клиническим исследованиям) (compliance (in relation to trials)): Следование всем связанным с клиническим исследованием требованиям, надлежащей клинической практике и нормативным требованиям.

1.56. соисследователь (subinvestigator): Любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре (например, интерн, ординатор, научный сотрудник). См. также термин «исследователь» (1.14.).

1.57. спонсор/заказчик исследования (sponsor/specifier of trials/study): Физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование.

1.58. спонсор-исследователь (sponsor-investigator): Лицо, которое самостоятельно или совместно с другими лицами иницирует и проводит клиническое исследование и под непосредственным руководством которого исследуемый продукт либо назначают, либо выдают субъекту исследования, либо последний принимает его. Спонсором-исследователем может быть только физическое лицо. Обязанности спонсора-исследователя включают в себя обязанности как спонсора, так и исследователя.

1.59. стандартные операционные процедуры; СОП (standard operating procedures; SOPs): Подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности.

1.60. субъект/субъект исследования (subject/trial subject): Физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе группы, получающей исследуемый продукт, либо в составе контрольной группы.

1.61. уполномоченные органы (regulatory authorities): Органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции. Применительно к настоящему стандарту термин «уполномоченные органы» включает в себя инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции (см. 1.11.). Эти органы также иногда называют компетентными органами.

1.62. утверждение Экспертного совета организации (approval (in relation to Institutional Review Boards)): Заключение, принятое Экспертным советом организации (ЭСО), подтверждающее факт проведения экспертизы клинического исследования и являющееся разрешением на его проведение в данной организации в соответствии с инструкциями ЭСО, нормативными документами медицинской организации, а также надлежащей клинической практикой и нормативными требованиями.

1.63. уязвимые субъекты исследования (vulnerable subjects): Лица, на чье желание участвовать в клиническом исследовании может оказать чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или

иных преимуществ, связанных с участием в исследовании, или санкции вышестоящих в иерархии лиц в случае отказа от участия¹.

1.64. Экспертный совет организации; ЭСО (Institutional Review Board; IRB): Независимый орган, состоящий из лиц, работающих в области медицины, в том числе научной, а также не относящихся к медицине специальностей, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и предоставляет общественную гарантию такой защиты, в том числе путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования и поправок к нему, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования. Данный термин применяется в отношении клинических исследований/испытаний, выполненных на территории стран, не имеющих института Независимых этических комитетов/Советов по этике/Комиссии по вопросам этики.

2. ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

2.1. Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в настоящих правилах и нормативных требованиях.

2.2. До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.

2.3. Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

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

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

2.6. Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным/одобренным Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК)/Советом по этике (СЭ)/Комиссией по вопросам этики (КВЭ).

2.7. Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач.

¹ К уязвимым субъектам исследования относятся учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и стоматологических учебных заведений, младший персонал клиник и лабораторий, служащие фармацевтических компаний, военнослужащие и заключенные, а также относятся больные, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, малообеспеченные и безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездомные, кочевники, беженцы, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, а также лица, неспособные дать согласие.

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

2.9. Добровольное информированное согласие /информационный листок пациента должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование.

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

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

2.12. Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики. Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.

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

3. ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ ОРГАНИЗАЦИИ/НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ/СОВЕТ ПО ЭТИКЕ/КОМИССИЯ ПО ВОПРОСАМ ЭТИКИ (ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ)

3.1. Обязанности.

3.1.1. Экспертный совет организации/Независимый этический комитет призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Исследованиям с участием уязвимых субъектов должно быть уделено особое внимание.

3.1.2. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен получить следующие документы:

- протокол исследования/поправки;
- письменную форму информированного согласия/ информационный листок пациента и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;
- описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламные объявления);
- письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам;
- брошюру исследователя;
- известную информацию, касающуюся безопасности;
- информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;
- текущую версию научной биографии исследователя (*curriculum vitae*) и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
- любые другие документы, которые могут потребоваться ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ для выполнения его обязанностей.

ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен рассмотреть вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования в разумные сроки и документально оформить свое мнение, четко идентифицируя исследование, рассмотренные документы и даты при вынесении следующих решений:

- утверждения/одобрения;
- требования о внесении изменений, необходимых для получения утверждения/одобрения;
- отрицательного заключения/неодобрения;
- отмены/приостановления данных ранее утверждения/одобрения.

3.1.3. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его научной биографии (*curriculum vitae*) и/или другой соответствующей документации, запрошенной ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

3.1.4. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен рассматривать каждое текущее исследование с периодичностью, адекватной риску для субъектов исследования, но не реже одного раза в год.

3.1.5. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ может потребовать, чтобы субъектам исследования помимо информации, указанной в п. 4.8.10., были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, эта информация позволит существенно повысить степень защиты прав, безопасности и/или благополучия субъектов.

3.1.6. Если согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель (см. пп. 4.8.12. и 4.8.14.), ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований.

3.1.7. Если протокол предусматривает невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта или его законного представителя (см. п. 4.8.15.) до момента включения субъекта в исследование, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований (например, при неотложных состояниях).

3.1.8. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ рассматривает размер и порядок выплат субъекту исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Размер выплат субъектам должен быть заранее определен и не должен целиком зависеть от того, завершил субъект исследование полностью или нет.

3.1.9. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая методы, суммы и график выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам. Должно быть указано, каким образом будет определен размер выплат.

3.2. Состав, функции и порядок работы.

3.2.1. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен иметь в своем составе достаточное число лиц, суммарно обладающих необходимым опытом и квалификацией для оценки научных, медицинских и этических аспектов предлагаемого исследования. Рекомендуются, чтобы в ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ входили:

- а) не менее пяти членов;
- б) как минимум один член, чьи интересы лежат вне сферы науки;
- в) как минимум один член, который не зависит от организации/исследовательского центра.

Голосовать/выражать мнение по исследованию имеют право только те члены ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, которые не зависят от исследователя и спонсора/заказчика/разработчика лекарственного средства или его уполномоченного лица (далее – спонсор) данного исследования. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен вести список своих членов с указанием их квалификации.

3.2.2. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен осуществлять деятельность в соответствии с письменными процедурами, документировать свою работу, вести протоколы заседаний, а также соблюдать настоящие правила и нормативные требования.

3.2.3. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ принимает решения на объявленных заседаниях при наличии кворума, установленного его письменными процедурами.

3.2.4. Право голосовать/высказывать свое мнение и/или рекомендации имеют только те члены ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, которые участвуют в рассмотрении документации и обсуждении.

3.2.5. Исследователь может предоставлять информацию по любым аспектам исследования, но не может участвовать в прениях или в голосовании/выработке мнения ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

3.2.6. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ может обращаться за помощью к экспертам, не являющимся его членами.

3.3. Процедуры.

ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры, определяющие:

3.3.1. Его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган.

3.3.2. Порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организацию заседаний.

3.3.3. Порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию.

3.3.4. Периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию.

3.3.5. Порядок, согласно нормативным требованиям, ускоренного рассмотрения и утверждения/одобрения незначительных изменений для исследований, ранее утвержденных/одобренных им же.

3.3.6. Недопустимость включения субъектов в исследование до того, как ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ выдаст письменное утверждение/одобрение на проведение исследования.

3.3.7. Недопустимость отклонений от протокола или его изменений без предварительного утверждения/одобрения соответствующих поправок ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона) (см. 4.5.2.).

3.3.8. Обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ:

а) об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования (см. пп. 3.3.7., 4.5.2., 4.5.4.);

б) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования (см. п. 4.10.2.);

в) обо всех нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными;

г) о новых данных, которые могут свидетельствовать о возрастании риска для субъектов или неблагоприятно повлиять на ход исследования.

3.3.9. Обязанность ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю/организации:

а) о своих решениях/заключениях, касающихся исследования;

б) о причинах принятия решений/заклучений;

в) о порядке обжалования его решений/заклучений.

3.4. Документация.

ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ должен хранить все документы (например, свои процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и переписку) в течение минимум трех лет после завершения исследования и предоставлять их по запросу уполномоченных органов. Исследователи, спонсор, уполномоченные органы могут запрашивать у ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ его процедуры и списки членов.

4. ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

4.1. Квалификация и обязательства исследователя.

4.1.1. Исследователь должен иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования. Квалификация исследователя должна соответствовать нормативным требованиям и быть подтверждена его научной биографией (*curriculum vitae*) и/или другими документами, которые могут быть запрошены спонсором, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и/или уполномоченными органами.

4.1.2. Исследователь должен детально знать, как применять исследуемый продукт в соответствии с протоколом, текущей редакцией брошюры исследователя, информацией о продукте и другими источниками, предоставляемыми спонсором.

4.1.3. Исследователь должен знать и соблюдать настоящие правила и нормативные требования.

4.1.4. Исследователь/организация не должны препятствовать мониторингу и аудиту со стороны спонсора, а также инспекциям уполномоченных органов.

4.1.5. Исследователь должен вести список обладающих необходимой квалификацией лиц, которые по его поручению осуществляют определенную деятельность в рамках исследования.

4.2. Соответствующие ресурсы.

4.2.1. Исследователь должен быть способен продемонстрировать (например, на основании ретроспективных данных) возможность набора в течение оговоренного периода требуемого количества подходящих субъектов исследования.

4.2.2. Исследователь должен иметь достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение оговоренного периода.

4.2.3. Исследователь должен располагать достаточным количеством квалифицированных сотрудников и материальных ресурсов (помещения, оборудование) в период исследования для того, чтобы провести это исследование надлежащим и безопасным образом.

4.2.4. Исследователь отвечает за то, чтобы все занятые в клиническом исследовании сотрудники были хорошо знакомы с протоколом и исследуемым продуктом, а также со своими функциями и обязанностями.

4.3. Оказание медицинской помощи субъектам исследования.

4.3.1. Являющийся исследователем или соисследователем врач несет ответственность за все принимаемые в рамках исследования решения медицинского характера.

4.3.2. Во время и по завершении участия субъекта в исследовании исследователь/организация должны обеспечить оказание субъекту необходимой медицинской помощи в случае любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/организация обязаны информировать субъект о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.

4.3.3. Исследователю рекомендуется сообщить лечащему врачу, если таковой имеется, об участии субъекта в исследовании при условии, что субъект не возражает против информирования лечащего врача.

4.3.4. Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, исследователь должен попытаться установить эти причины, проявляя при этом полное уважение к правам субъекта.

4.4. Контакты с ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

4.4.1. Перед тем как начать исследование, исследователь/организация должны получить письменное и датированное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ протокола исследования, письменной формы информированного согласия и ее последующих редакций, мер, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламных объявлений), и любых других письменных материалов, которые предполагается предоставить субъектам.

4.4.2. Вместе с другими документами исследователь/организация должны предоставить ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ последнюю редакцию брошюры исследователя. Если брошюру исследователя дополняют в ходе исследования, исследователь/организация обязаны предоставить ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ новую редакцию брошюры исследователя.

4.4.3. В течение исследования исследователь/организация должны предоставлять ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ все подлежащие рассмотрению документы.

4.5. Соблюдение протокола.

4.5.1. Исследователь/организация должны проводить исследование в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, при необходимости, с уполномоченными органами, и утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ. В подтверждение договоренности исследователь/организация и спонсор подписывают протокол или отдельный договор.

4.5.2. Исследователь не должен отклоняться от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и документально оформленного утверждения/одобрения поправки к протоколу ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона).

4.5.3. Исследователь или назначенное им лицо должно объяснять и документально оформлять любые отклонения от утвержденного протокола.

4.5.4. Исследователь может отклоняться от протокола или вносить в него изменения для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования без предварительного утверждения/одобрения ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ. В кратчайшие сроки описание отклонений или изменений с указанием их причин и, при необходимости, предлагаемые поправки к протоколу должны быть направлены:

- а) ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ для рассмотрения и утверждения/одобрения;
- б) спонсору для согласования с ним;
- в) уполномоченным органам, если необходимо.

4.6. Исследуемые продукты.

4.6.1. Ответственность за учет исследуемых продуктов в исследовательском центре возложена на исследователя/организацию.

4.6.2. Если это разрешено/требуется, исследователь/организация могут/должны передать некоторые или все обязанности исследователя/организации по учету исследуемых продуктов в исследовательском центре аптечному работнику или иному лицу, подконтрольному исследователю/организации.

4.6.3. Исследователь/организация и/или аптечный работник или иное уполномоченное исследователем/организацией лицо должны вести учет поставок продуктов в исследовательский центр, их фактического количества в центре, использования каждым субъектом, а также возврата спонсору либо иного распоряжения неиспользованными продуктами. Записи по учету должны включать в себя даты, количество, номера партий/серий, сроки годности (где применимо) и уникальные коды исследуемых продуктов и субъектов исследования. Исследователь должен вести записи, подтверждающие, что субъекты получали исследуемые продукты в дозах, предусмотренных протоколом, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых продуктов, полученным от спонсора.

4.6.4. Исследуемые продукты следует хранить в соответствии с инструкциями спонсора (см. пп. 5.13.2. и 5.14.3.) и нормативными требованиями.

4.6.5. Исследователь должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты были использованы только в соответствии с утвержденным протоколом.

4.6.6. Исследователь или уполномоченное исследователем/организацией лицо должно объяснить каждому субъекту правила применения исследуемых продуктов и через приемлемые интервалы времени (в зависимости от исследования) проверять соблюдение этих инструкций каждым субъектом.

4.7. Рандомизация и раскрытие кода.

Исследователь должен соблюдать предусмотренную в исследовании методику рандомизации, если таковая имеется, и обеспечить раскрытие кода только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен незамедлительно документально оформить и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемых продуктов (например, случайное раскрытие кода, раскрытие кода в связи с серьезным нежелательным явлением).

4.8. Информированное согласие субъектов исследования.

4.8.1. При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать нормативные требования, придерживаться настоящих правил и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации ВМА. До начала исследования исследователь должен получить письменное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ письменной формы информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам.

4.8.2. Письменная форма информированного согласия и любые другие письменные материалы, предоставляемые субъектам, следует дополнять/исправлять по мере появления новой важной информации, которая может оказаться существенной для согласия субъекта. Любая

дополненная/исправленная письменная форма информированного согласия и любые другие дополненные/исправленные письменные материалы, предоставляемые субъектам, должны быть утверждены/одобрены ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ до их использования в исследовании. Субъект или его законный представитель должен быть своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании. Факт передачи этой информации должен быть документально оформлен.

4.8.3. Ни исследователь, ни другие занятые в исследовании лица не должны принуждать субъекта или использовать иные некорректные методы воздействия с целью склонить его к участию либо продолжению участия в исследовании.

4.8.4. Ни устная, ни письменная информация, касающаяся исследования, включая письменную форму информированного согласия/информационного листка пациента, не должна содержать формулировок, прямо или косвенно склоняющих субъекта или его законного представителя отказаться от законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, организацию, спонсора или их представителей от ответственности за халатность.

4.8.5. Исследователь или назначенное им лицо должно в полной мере проинформировать субъекта или, если субъект не способен дать информированное согласие/информационный листок пациента, его законного представителя обо всех значимых аспектах исследования, в том числе ознакомить с письменной информацией об исследовании и одобрением/положительным заключением ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

4.8.6. Устная и письменная информация об исследовании, включая письменную форму информированного согласия/информационный листок пациента, должна содержать как можно меньше специальных терминов и быть понятна субъекту или, в соответствующих случаях, его законному представителю и незаинтересованному свидетелю.

4.8.7. Перед получением информированного согласия/информационного листка пациента исследователь или назначенное им лицо должно предоставить субъекту или его законному представителю достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии в нем или отказе от такого участия. Субъект или его законный представитель должен получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

4.8.8. До начала участия в исследовании субъект или его законный представитель, а также лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия/информационный листок пациента.

4.8.9. Если субъект или его законный представитель не способен читать, то в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как субъекту или его законному представителю прочитали и разъяснили письменную форму

информированного согласия/информационный листок пациента и другие предоставляемые субъекту письменные материалы и после того, как субъект или его законный представитель дал устное согласие на участие субъекта в исследовании и, если способен, подписал и собственноручно датировал письменную форму информированного согласия/информационный листок пациента, свидетель должен ее подписать и собственноручно датировать. Подписывая форму согласия/информационный листок пациента, свидетель подтверждает, что информация, содержащаяся в форме согласия/информационном листке пациента и всех других письменных материалах, была точно разъяснена и понята субъектом или его законным представителем и что согласие на участие в исследовании дано субъектом или его законным представителем добровольно.

4.8.10. Как в ходе разъяснительной беседы, так и в письменной форме информированного согласия/информационном листке пациента, а также любых других письменных материалах, предоставляемых субъектам, должно быть разъяснено следующее:

- а) Исследование носит экспериментальный характер.
- б) Цель исследования.
- в) Варианты лечения в процессе исследования и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения.
- г) Процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры.
- д) Обязанности субъекта.
- е) Те аспекты исследования, которые носят экспериментальный характер.
- ж) Ожидаемый риск или неудобства для субъекта, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка.
- з) Ожидаемые выгода и/или польза. Если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, то субъект должен быть поставлен об этом в известность.
- и) Иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, а также их значимые потенциальные выгода и/или польза, а также риск.
- к) Компенсация и/или лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании.
- л) Планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены.
- м) Планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании.
- н) Участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод.
- о) Мониторы, аудиторы, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и уполномоченные органы в той мере, в какой это допускается законодательством, будут иметь прямой доступ к оригинальным медицинским записям субъекта для проверки процедур и/или данных клинического исследования, не нарушая при этом

конфиденциальности данных субъекта, и что субъект или его законный представитель, подписывая письменную форму информированного согласия/информационный листок пациента, дает разрешение на такой доступ.

п) Записи, идентифицирующие субъекта, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность данных субъекта будет сохранена.

р) Субъект или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании.

с) Лица, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах субъектов исследования, а также в случае причинения вреда здоровью субъекта в результате его участия в исследовании.

т) Возможные обстоятельства и/или причины, по которым участие субъекта в исследовании может быть прекращено.

у) Предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании.

ф) Приблизительное количество субъектов, которое предполагается включить в исследование.

4.8.11. Перед включением в исследование субъект или его законный представитель должен получить подписанный и датированный экземпляр письменной формы информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам письменные материалы. Во время участия субъекта в исследовании субъект или его законный представитель должен получать подписанные и датированные экземпляры всех последующих редакций формы информированного согласия и копии всех поправок к другим письменным материалам, предоставляемым субъектам.

4.8.12. Если в клиническом исследовании (связанном либо не связанном с лечением) участвуют субъекты, которые могут быть включены в исследование только на основании согласия их законных представителей (например, несовершеннолетние, пациенты с выраженным слабоумием), то субъект должен быть проинформирован об исследовании в соответствии с его способностью понять эту информацию и, если субъект в состоянии, он должен подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия/информационный листок пациента.

4.8.13. Кроме случаев, описанных в п. 4.8.14., в исследование, не связанное с лечением (т.е. исследование, в котором не предполагается непосредственной, с медицинской точки зрения, пользы для субъекта), могут быть включены только субъекты, которые лично дают свое согласие и собственноручно подписывают и датируют письменную форму информированного согласия/информационный листок пациента.

4.8.14. В исследования, не связанные с лечением, субъекты могут быть включены с согласия их законных представителей при соблюдении следующих условий:

а) Цели исследования не могут быть достигнуты посредством исследования с участием субъектов, которые могут дать свое согласие лично.

б) Ожидаемый риск для субъектов незначителен.

в) Отрицательное воздействие на здоровье субъекта сведено к минимуму и незначительно.

г) Исследование не запрещено законодательством.

д) Для включения таких субъектов должно быть запрошено специальное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, учитывающее этот аспект.

Подобные исследования (за исключением обоснованных случаев) должны проводиться с участием пациентов, имеющих заболевание, для лечения которого предназначен исследуемый продукт. Субъекты в таких исследованиях должны находиться под особо тщательным наблюдением, и их участие должно быть прекращено, если есть основания полагать, что они испытывают чрезмерный дискомфорт.

4.8.15. При неотложных состояниях, когда до включения в исследование невозможно получить согласие самого субъекта, оно должно быть запрошено у его законного представителя, если таковой присутствует. Если предварительное согласие самого субъекта невозможно и отсутствует его законный представитель, то для включения субъекта в исследование должны быть предприняты предусмотренные протоколом и/или другими документами и утвержденные/одобренные ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ меры, направленные на защиту прав, безопасности и благополучия субъекта, а также обеспечивающие соответствие нормативным требованиям. Субъект или его законный представитель должен быть в кратчайшие сроки поставлен в известность об исследовании, и у него должно быть запрошено согласие на продолжение участия в исследовании, а также другое согласие, как это положено (см. 4.8.10.).

4.9. Записи и отчеты.

4.9.1. Исследователь должен обеспечивать правильность, полноту, разборчивость и своевременность предоставления спонсору данных, содержащихся в ИРК и во всех требуемых отчетах.

4.9.2. Данные в ИРК должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены; имеющиеся расхождения должны быть объяснены.

4.9.3. Любые изменения или исправления в ИРК должны быть подписаны, датированы, объяснены (при необходимости) и не должны скрывать первоначальную запись (т.е. должен быть сохранен «документальный след»); это относится как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям (см. 5.18.4., о)). Спонсор должен предоставить исследователям и/или их уполномоченным представителям инструкцию о порядке оформления таких исправлений. Спонсор должен иметь письменные процедуры, предусматривающие, что изменения или исправления в ИРК, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются

исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

4.9.4. Исследователь/организация должны вести документацию по исследованию согласно разделу 8 настоящих правил и нормативным требованиям. Исследователь/организация должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

4.9.5. Основные документы должны храниться не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в государстве-члене Таможенного союза и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок, или не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого продукта. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено нормативными требованиями или договором со спонсором. Ответственностью спонсора является информирование исследователя/организации об истечении срока хранения документации (см. п. 5.5.12.).

4.9.6. Финансовые аспекты исследования должны быть отражены в договоре между спонсором и исследователем/организацией.

4.9.7. Руководитель медицинской организации, в которой проводится клиническое исследование, должен в 3-дневный срок проинформировать уполномоченный орган о начале клинических исследований в порядке, установленном законодательством государства-члена Таможенного союза.

4.9.8. По запросу монитора, аудитора, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ или уполномоченного органа исследователь/организация должны обеспечить прямой доступ ко всем записям, относящимся к исследованию.

4.10. Отчеты о ходе исследования.

4.10.1. Исследователь должен представлять ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ краткие письменные отчеты о ходе исследования ежегодно или чаще, если этого требует ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

4.10.2. Исследователь должен незамедлительно предоставлять письменные отчеты спонсору, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ (см. п. 3.3.8.) и, в соответствующих случаях, организации о любых изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и/или увеличивающих риск для субъектов.

4.11. Отчетность по безопасности.

4.11.1. Обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) необходимо немедленно сообщать спонсору, за исключением тех СНЯ, которые в протоколе или в другом документе (например, в брошюре исследователя) определены как не требующие немедленного сообщения. После первичного немедленного сообщения необходимо в кратчайшие сроки представить подробный письменный отчет. Первичный и последующие отчеты должны идентифицировать субъектов исследования по присвоенным им уникальным кодам, а не по именам субъектов, персональным идентификационным номерам и/или адресам. Исследователь должен также соблюдать

нормативные требования, регламентирующие предоставление отчетов о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях уполномоченным органам и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

4.11.2. Обо всех нежелательных явлениях и/или отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом как критические для оценки безопасности, необходимо сообщать спонсору в соответствии с требованиями к отчетам и в сроки, определенные спонсором в протоколе.

4.11.3. При сообщениях о смерти исследователь обязан по запросу спонсора и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ предоставить любую дополнительную информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз).

4.12. Преждевременное прекращение или приостановка исследования.

Если по какой-либо причине исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь/организация должны незамедлительно информировать субъектов исследования, обеспечить им соответствующее лечение и наблюдение и, если предусмотрено нормативными требованиями, информировать уполномоченные органы. Кроме того:

4.12.1. Если исследователь преждевременно прекращает или приостанавливает исследование без предварительного согласия спонсора, он должен сообщить об этом организации, где применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом спонсора и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и предоставить спонсору и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.12.2. Если спонсор прекращает или приостанавливает исследование (см. п. 5.21.), исследователь должен незамедлительно сообщить об этом организации, где применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и предоставить ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.12.3. Если ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ окончательно или временно отзывает утверждение/одобрение на проведение исследования (см. пп. 3.1.2. и 3.3.9.), исследователь должен сообщить об этом организации, где применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом спонсора и предоставить спонсору подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.13. Итоговый отчет исследователя.

Если требуется, по завершении исследования исследователь должен сообщить об этом организации; исследователь/организация должны предоставить ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ краткий отчет об итогах исследования, а также все требуемые отчеты уполномоченным органам (в том числе, в виде сообщения).

5. СПОНСОР

5.1. Обеспечение качества и контроль качества.

5.1.1. Спонсор отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения и контроля качества с письменными СОП, которые имеют своей целью обеспечить проведение исследования, сбор, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом, настоящими правилами и нормативными требованиями.

5.1.2. Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа (см. 1.49.) во все участвующие в исследовании центры, ко всем первичным данным/документам и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции национальными и иностранными уполномоченными органами.

5.1.3. Контроль качества следует осуществлять на всех этапах работы с данными, чтобы обеспечить их достоверность и правильность обработки.

5.1.4. Договоры между спонсором и исследователем/организацией или любой другой участвующей в исследовании стороной должны быть составлены в письменной форме как часть протокола или в качестве самостоятельных документов.

5.2. Контрактная исследовательская организация.

5.2.1. Спонсор может полностью или частично передать обязанности и функции, связанные с проведением исследования, контрактной исследовательской организации, однако ответственность за качество и полноту полученных в ходе исследования данных всегда лежит на спонсоре. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять меры по обеспечению и контролю качества.

5.2.2. Передача контрактной исследовательской организации любых связанных с исследованием обязанностей и функций должна быть документально оформлена.

5.2.3. Все связанные с исследованием обязанности и функции, не переданные контрактной исследовательской организации, остаются в компетенции спонсора.

5.2.4. Все, что в настоящем стандарте касается спонсора, также применимо к контрактной исследовательской организации в той мере, в которой контрактная исследовательская организация принимает на себя обязанности и функции спонсора по проведению исследования.

5.3. Медицинская квалификация.

Спонсор должен назначить обладающий соответствующей медицинской квалификацией персонал, который должен быть всегда доступен для решения связанных с исследованием вопросов медицинского характера. При необходимости для этой цели могут быть привлечены внешние консультанты.

5.4. Дизайн исследования.

5.4.1. Спонсор должен привлекать квалифицированных лиц (например, биостатистиков, клинических фармакологов, врачей) на всех этапах

исследования - от разработки протокола, ИРК и плана статистического анализа до подготовки промежуточного и финального отчетов.

5.4.2. Также см. раздел 6 настоящих правил, приложение 3 настоящих правил.

5.5. Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации.

5.5.1. Спонсор обязан привлекать обладающих соответствующей квалификацией лиц для общего руководства исследованием, работы с данными, верификации данных, проведения статистического анализа и подготовки отчетов об исследовании.

5.5.2. Спонсор может принять решение об образовании независимого комитета по мониторингу данных (НКМД) для рассмотрения хода клинического исследования, включая рассмотрение данных по безопасности и основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений. НКМД должен иметь письменные операционные процедуры и вести письменные записи всех своих заседаний.

5.5.3. При использовании электронных систем для работы с данными исследования и/или электронных систем удаленного доступа к данным спонсор должен:

а) Обеспечить и документально оформить соответствие систем электронной обработки данных установленным спонсором требованиям к полноте, точности и надежности данных, а также стабильность достижения требуемого результата (т.е. валидацию).

б) Иметь СОП по использованию этих систем.

в) Обеспечить работу систем таким образом, чтобы можно было изменять данные и при этом вносимые изменения были бы задокументированы, а ранее введенные данные не были бы удалены (т.е. имелся документальный след).

г) Иметь систему защиты, предотвращающую несанкционированный доступ к данным.

д) Иметь список лиц, наделенных правом вносить изменения в данные (см. пп. 4.1.5. и 4.9.3.).

е) Обеспечивать адекватное резервное копирование данных.

ж) Сохранять маскировку в исследованиях, проводимых слепым методом (т.е. сохранять маскировку при вводе и обработке данных).

5.5.4. Если в процессе обработки данные трансформируются, всегда должна существовать возможность сравнения исходных данных с обработанными.

5.5.5. Спонсор должен использовать уникальный идентификационный код субъекта (см. 1.58.), позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.

5.5.6. Спонсор или другие владельцы данных должны хранить все относящиеся к спонсору основные документы по исследованию (см. раздел 8 настоящих правил).

5.5.7. Спонсор должен хранить все относящиеся к нему основные документы по исследованию в соответствии с нормативными требованиями тех стран, в которых продукт одобрен и/или в которые спонсор собирается обратиться за одобрением.

5.5.8. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого продукта (по одному или всем показаниям, путям введения, лекарственным формам), он должен хранить все относящиеся к спонсору основные документы по исследованию в течение по крайней мере двух лет с момента официального прекращения разработки или в соответствии с нормативными требованиями.

5.5.9. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого продукта, он должен сообщить об этом всем участвующим в исследовании исследователям/организациям и уполномоченным органам.

5.5.10. Любая передача прав собственности на данные должна быть доведена до сведения уполномоченных органов в соответствии с нормативными требованиями.

5.5.11. Относящиеся к спонсору основные документы должны храниться не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в государстве-члене Таможенного союза и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок, или не менее двух лет после официального прекращения клинической фазы разработки исследуемого продукта. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено нормативными требованиями или необходимо спонсору.

5.5.12. Спонсор должен в письменной форме информировать исследователей/организации о необходимости хранения связанных с исследованием записей, а также письменно известить их, как только необходимость в дальнейшем хранении отпадет.

5.6. Выбор исследователя.

5.6.1. Спонсор несет ответственность за выбор исследователей/организаций. Каждый исследователь должен иметь квалификацию, опыт и ресурсы (см. пп. 4.1., 4.2.), достаточные для проведения исследования, для которого он выбран. Если в многоцентровых исследованиях необходимо организовать координационный комитет и/или выбрать координаторов из числа исследователей, то это является обязанностью спонсора.

5.6.2. До подписания договора с исследователем/организацией на проведение исследования спонсор должен предоставить исследователю/организации протокол и брошюру исследователя в текущей редакции и дать исследователю/организации достаточное время для ознакомления с протоколом и предоставленной информацией.

5.6.3. Спонсор должен получить согласие исследователя/организации:

а) проводить исследование в соответствии с настоящими правилами и нормативными требованиями (см. п. 4.1.3.), а также с протоколом, согласованным со спонсором и утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ (см. п. 4.5.1.);

б) соблюдать процедуры регистрации/представления данных;

в) на проведение мониторинга, аудита и инспекций (см. п. 4.1.4.);

г) хранить основные документы, связанные с исследованием, до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю/организации, что эти документы больше не требуются (см. пп. 4.9.4. и 5.5.12.).

Спонсор и исследователь/организация должны подписать протокол или иной документ, подтверждающий это согласие.

5.7. Распределение обязанностей.

До начала исследования спонсор должен установить и распределить все связанные с исследованием обязанности и функции.

5.8. Компенсации субъектам и исследователям.

5.8.1. Если предусмотрено нормативными требованиями, спонсор должен обеспечить страхование или гарантировать юридическую и финансовую поддержку исследователя/организации в случае предъявления им претензий, связанных с исследованием, за исключением тех претензий, которые возникли в результате умысла или неосторожности со стороны исследователя или членов исследовательского коллектива.

5.8.2. Правила и процедуры спонсора должны предусматривать возмещение расходов на лечение субъектов в случае причинения вреда их здоровью в результате их участия в исследовании в соответствии с нормативными требованиями.

5.8.3. Если субъекты исследования получают компенсацию, порядок и способ компенсации должны соответствовать нормативным требованиям.

5.9. Финансирование.

Финансовые аспекты исследования должны быть документально оформлены в виде договора между спонсором и исследователем/организацией.

5.10. Уведомление уполномоченных органов/подача заявки в уполномоченные органы.

До начала клинического исследования спонсор (или спонсор совместно с исследователем, если это предусмотрено нормативными требованиями) должен подать в соответствующие органы все требуемые заявки для их рассмотрения, принятия и/или получения разрешения начать исследование (в зависимости от нормативных требований). Все уведомления/заявки должны быть датированы и содержать достаточную информацию для идентификации протокола.

5.11. Подтверждение рассмотрения ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

5.11.1. Спонсор должен получить от исследователя/организации:

а) наименование и адрес ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ исследователя/организации;

б) подтверждение от ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ того, что он организован и действует согласно настоящим правилам и соответствующему законодательству;

в) документально оформленное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и, по требованию спонсора, копию текущей версии протокола, письменной формы информированного согласия и любых других предоставляемых субъектам письменных материалов, а также описание действий по привлечению субъектов к участию в исследовании, документов, относящихся к предусмотренным для субъектов выплатам и компенсациям, и любых иных документов, которые могли быть затребованы ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

5.11.2. Если ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ обуславливает выдачу своего утверждения/одобрения внесением изменений в какие-либо аспекты исследования, например в протокол, письменную форму информированного согласия или любые иные предоставляемые субъектам письменные материалы и/или другие процедуры, спонсор должен получить от исследователя/организации копии всех измененных документов и дату полученного утверждения/одобрения ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

5.11.3. Спонсор должен получить от исследователя/организации документацию и даты любых повторных утверждений/одобрений ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, а также решений об отзыве или приостановке ранее выданного утверждения/одобрения.

5.12. Информация об исследуемых продуктах.

5.12.1. При планировании исследований спонсор должен располагать достаточным объемом полученных в доклинических и/или клинических исследованиях данных по безопасности и эффективности, оправдывающих применение исследуемого продукта с использованием соответствующих путей введения и доз при соответствующей длительности и в соответствующей популяции.

5.12.2. Спонсор должен обновлять брошюру исследователя по мере получения новой существенной информации (см. раздел 7 настоящих правил).

5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых продуктов.

5.13.1. Спонсор должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты (включая, в соответствующих случаях, активные препараты сравнения и плацебо) имели характеристики, соответствующие стадии разработки данных продуктов, были произведены в соответствии с применимыми требованиями GMP и, в соответствующих случаях, закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки. Кроме того, маркировка должна соответствовать нормативным требованиям.

5.13.2. Спонсор должен определить для исследуемых продуктов температуру хранения, условия хранения (например, в защищенном от света месте), срок хранения, растворители и процедуры для разведения и восстановления, а также, если таковые предусмотрены, устройства для

введения продукта. Спонсор должен информировать об этих требованиях все вовлеченные стороны (например, мониторов, исследователей, провизоров, лиц, ответственных за хранение).

5.13.3. Исследуемые продукты должны быть упакованы так, чтобы предотвратить их загрязнение и обеспечить их сохранность (пригодность) при транспортировке и хранении.

5.13.4. Для исследований, в которых используется слепой метод, система кодирования исследуемого продукта должна включать в себя механизм, позволяющий, в экстренных случаях, быстро идентифицировать продукт, но, в то же время, не допускающий возможности незаметно раскрыть код.

5.13.5. Если лекарственная форма исследуемого продукта или препарата сравнения на клиническом этапе изучения была существенно изменена, то до использования новой лекарственной формы в клинических исследованиях должны быть получены результаты любых дополнительных исследований данной лекарственной формы продукта (например, стабильности, растворимости, биодоступности), необходимые для оценки того, способны ли данные изменения существенно повлиять на фармакокинетический профиль продукта.

5.14. Поставка исследуемых продуктов и правила обращения с ними.

5.14.1. Спонсор отвечает за поставку исследователю/организации исследуемого продукта.

5.14.2. Спонсор не должен поставлять исследуемый продукт исследователю/организации до тех пор, пока не получит всю требуемую документацию (например, утверждение/одобрение ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и уполномоченных органов).

5.14.3. Письменные процедуры спонсора должны включать в себя инструкции для исследователя/организации по правилам хранения исследуемого продукта и обращения с ним, а также по ведению соответствующей документации. Процедуры должны описывать безопасное получение исследуемого продукта, обращение с ним, его хранение и выдачу, изъятие неиспользованного исследуемого продукта у субъектов и возврат его спонсору (либо иное распоряжение неиспользованным продуктом, если это санкционировано спонсором и соответствует нормативным требованиям).

5.14.4. Спонсор должен:

а) обеспечить своевременную поставку исследуемых продуктов исследователям;

б) документировать поставки, получение, выдачу, возврат и уничтожение (либо иное распоряжение) исследуемых продуктов (см. раздел 8 настоящих правил);

в) иметь систему возврата исследуемого продукта и документирования подобного изъятия (например, отзыва бракованного продукта, возврата продукта после окончания исследования или по истечении срока годности);

г) иметь систему уничтожения (либо иного распоряжения) неиспользованных исследуемых продуктов и документирования подобного уничтожения (либо иного распоряжения).

5.14.5. Спонсор должен:

а) Принять меры по обеспечению стабильности исследуемых продуктов на протяжении всего периода использования.

б) Иметь достаточное количество используемого в исследованиях исследуемого продукта, чтобы подтвердить, в случае необходимости, его соответствие спецификациям, а также вести учет анализов и характеристик образцов продукта из партии. В зависимости от стабильности образцы должны быть сохранены либо до окончания анализа данных по исследованию, либо в течение срока, определенного соответствующими нормативными требованиями, исходя из того, какой период является более длительным.

5.15. Доступ к записям.

5.15.1. Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователя/организации обеспечить прямой доступ к первичным данным/документации для целей мониторинга, аудита, экспертизы ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

5.15.2. Спонсор должен убедиться в том, что каждый субъект дал письменное согласие на прямой доступ к его оригинальным медицинским записям для целей мониторинга, аудита, экспертизы ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

5.16. Информация, относящаяся к безопасности.

5.16.1. Спонсор отвечает за постоянную оценку безопасности исследуемых продуктов.

5.16.2. Спонсор должен незамедлительно уведомить всех занятых в исследовании исследователей/организации, а также уполномоченные органы о полученных данных, которые могут неблагоприятно отразиться на безопасности субъектов, повлиять на проведение исследования либо изменить утверждение/одобрение ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ на продолжение исследования.

5.17. Сообщения о нежелательных реакциях.

5.17.1. Спонсор должен в возможно более короткий срок сообщать всем участвующим в исследовании исследователям/организациям, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, где это требуется, а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.

5.17.2. Такие экспресс-отчеты должны соответствовать нормативным требованиям и приложению 5 настоящих правил.

5.17.3. Спонсор должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого продукта в соответствии с нормативными требованиями.

5.18. Мониторинг.

5.18.1. Цель

Целью мониторинга исследования является проверка того, что:

а) Права и благополучие субъектов защищены.

б) Представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией.

в) Исследование проводится в соответствии с утвержденной текущей версией протокола/поправок, настоящих правил и нормативными требованиями.

5.18.2. Выбор мониторов и их квалификация

а) Мониторы должны назначаться спонсором.

б) Мониторы должны иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или клиническими знаниями, необходимыми для проведения надлежащего мониторинга исследования. Квалификация мониторов должна быть подтверждена документально.

в) Мониторы должны детально знать исследуемые продукты, протокол, письменную форму информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам письменные материалы, СОП спонсора, настоящие правила и нормативные требования.

5.18.3. Объем и содержание мониторинга

Спонсор должен обеспечить надлежащий мониторинг исследований. Спонсор должен определить необходимые объем и содержание мониторинга исходя из целей, задач, методологии, сложности, маскировки, объема и оцениваемых параметров исследования. По общему правилу, с целью мониторинга требуется посещать исследовательские центры до, во время и после окончания исследования. Однако в исключительных случаях спонсор может решить, что мониторинг без визитов в исследовательские центры в сочетании с такими процедурами, как тренинг и проведение совещаний исследователей, предоставление им подробного письменного руководства может гарантированно обеспечить надлежащее проведение исследования в соответствии с настоящими правилами. Статистически определяемые контрольные выборки могут служить приемлемым методом для отбора проверяемых данных.

5.18.4. Обязанности монитора

Монитор, в соответствии с требованиями спонсора, должен обеспечить надлежащее проведение и документальное оформление исследования. С этой целью монитор, когда уместно и необходимо с учетом конкретного исследования и исследовательского центра, выполняет нижеперечисленные действия:

а) Выступает в качестве основного связующего звена между спонсором и исследователем.

б) Проверяет в начале и на протяжении всего исследования адекватность квалификации и ресурсов исследователя (см. пп. 4.1., 4.2., 5.6.), а также достаточность для безопасного и надлежащего проведения исследования имеющихся людских и материальных ресурсов, включая лаборатории, оборудование и персонал.

в) В отношении исследуемых продуктов монитор проверяет следующее:

1) сроки и условия хранения приемлемы и количество достаточно до конца исследования;

2) исследуемые продукты получают только те субъекты, которым он назначен, и в дозах, установленных протоколом;

3) субъектам предоставлены необходимые инструкции по правильному применению исследуемых продуктов, обращению с ними, их хранению и возврату;

4) получение, применение и возврат исследуемых продуктов в исследовательском центре должным образом контролируют и оформляют документально;

5) уничтожение (либо иное распоряжение) неиспользованных исследуемых продуктов в исследовательском центре осуществляют в соответствии с нормативными требованиями и по согласованию со спонсором.

г) Проверяет соблюдение исследователем утвержденного протокола и всех утвержденных поправок к нему, если таковые имеются.

д) Проверяет, чтобы письменное информированное согласие каждого субъекта было получено до начала участия в исследовании.

е) Обеспечивает наличие у исследователя текущей редакции брошюры исследователя, всех других документов и материалов, необходимых для проведения исследования надлежащим образом и в соответствии с нормативными требованиями.

ж) Обеспечивает то, чтобы исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, были достаточно информированы об исследовании.

з) Проверяет, что исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, выполняют связанные с исследованием обязанности в соответствии с протоколом и всеми другими письменными соглашениями между спонсором и исследователем/организацией и не передают выполнение своих функций неуполномоченным лицам.

и) Проверяет соблюдение исследователем критериев отбора при включении субъектов исследования.

к) Сообщает о скорости набора субъектов в исследование.

л) Проверяет правильность, полноту и своевременность регистрации данных в первичных и других относящихся к исследованию документах, а также порядок их ведения.

м) Проверяет, что исследователь предоставляет все требуемые отчеты, уведомления, запросы и подобные документы и что они являются правильными, полными, своевременными, разборчивыми, датированы и идентифицируют исследование.

н) Проверяет правильность и полноту данных в ИРК, первичных документах и других относящихся к исследованию записях путем сопоставления их между собой. В особенности, монитор должен проверить следующее:

1) правильность внесения требуемых протоколом данных в ИРК и их соответствие данным в первичной документации;

2) любые изменения дозы и/или терапии четко документально оформляются для каждого субъекта исследования;

3) нежелательные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в ИРК в соответствии с протоколом;

4) пропущенные субъектом визиты, непроведенные анализы и невыполненные обследования ясно отражены в ИРК как таковые;

5) все случаи исключения и выбывания субъектов из исследования зарегистрированы и объяснены в ИРК.

о) Сообщает исследователю о любых допущенных в ИРК ошибках, пропусках и неразборчивых записях. Монитор должен проследить за тем, чтобы соответствующие исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и подписаны самим исследователем либо уполномоченным на подписание за него изменений в ИРК членом исследовательского коллектива. Данные полномочия должны быть закреплены документально.

п) Проверяет соблюдение сроков сообщения о нежелательных явлениях, определенных настоящими правилами, протоколом, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, спонсором и нормативными требованиями.

р) Проверяет ведение исследователем основных документов (см. раздел 8 настоящих правил).

с) Сообщает исследователю об отклонениях от протокола, СОП, настоящих правил и нормативных требований, а также предпринимает необходимые действия с целью предотвратить повторение подобных отклонений.

5.18.5. Процедуры мониторинга

Монитор должен соблюдать письменные СОП спонсора, а также процедуры, специально определенные спонсором для мониторинга конкретного исследования.

5.18.6. Отчет монитора

а) После каждого визита в исследовательский центр или связанного с исследованием контакта монитор должен представить спонсору письменный отчет.

б) Отчеты должны включать в себя дату, наименование центра, имя монитора, имя исследователя или иного лица, с которым состоялся контакт.

в) Отчеты должны содержать краткое описание объектов проверки, сообщение монитора о существенных данных/фактах, отклонениях и недостатках, выводы, описание действий, предпринятых либо планируемых и/или рекомендуемых для обеспечения соблюдения требований протокола, настоящих правил и уполномоченных органов.

г) Проверка спонсором отчета и последующие действия по нему должны быть документально оформлены уполномоченным представителем спонсора.

5.19. Аудит.

При проведении аудита в пределах мер, направленных на обеспечение качества, спонсоры должны учитывать:

5.19.1. Цель

Целью спонсорского аудита, проводимого отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества, является оценка

соответствия проводимого исследования протоколу, СОП, настоящим правилам и нормативным требованиям.

5.19.2. Выбор и квалификация аудиторов

а) Для проведения аудита спонсор должен назначить лиц, независимых от клинических исследований.

б) Спонсор обязан удостовериться в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией, т.е. подготовкой и опытом, для проведения аудита надлежащим образом. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально.

5.19.3. Процедуры аудита

а) Спонсор должен убедиться, что аудит клинических исследований/программ проводится в соответствии с письменными процедурами спонсора, определяющими объект аудита, методы проведения аудита, частоту аудитов, а также форму и содержание отчетов об аудите.

б) Разработанный спонсором план аудита и процедуры аудита исследования должны быть определены значимостью данного исследования для подачи заявок в уполномоченные органы, количеством субъектов, участвующих в исследовании, типом и сложностью исследования, степенью риска для субъектов исследования, а также должны быть приняты во внимание любые выявленные проблемы.

в) Замечания и выводы аудита должны быть оформлены документально.

г) Для сохранения независимости и ценности функции аудита уполномоченные органы не должны в рутинном порядке запрашивать отчеты об аудите. Уполномоченные органы могут обращаться за допуском к отчетам об аудите, если имеются свидетельства серьезного несоответствия настоящим правилам, или в случае судебных разбирательств.

д) Если это требуется соответствующим местным законодательством или подзаконными актами, спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

5.20. Несоблюдение применимых требований.

5.20.1. Несоблюдение протокола, СОП, настоящих правил и/или соответствующих нормативных требований исследователем/организацией или сотрудником спонсора должно вести к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

5.20.2. При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя/организации спонсор должен прекратить участие исследователя/организации в исследовании. Если участие исследователя/организации прекращено в результате серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований, спонсор должен безотлагательно уведомить об этом уполномоченные органы.

5.21. Досрочное прекращение или приостановка исследования.

Если исследование досрочно прекращено или приостановлено, спонсор должен незамедлительно сообщить исследователям/организациям и уполномоченным органам о прекращении или приостановке, а также указать

причины прекращения или приостановки. ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ также должен быть немедленно информирован спонсором или исследователем/организацией (в соответствии с нормативными требованиями), в том числе и о причинах прекращения или приостановки исследования.

5.22. Отчет о клиническом исследовании/испытании.

Независимо от того, было ли исследование завершено по протоколу или прекращено досрочно, спонсор должен обеспечить составление и представление в уполномоченные органы (в соответствии с нормативными требованиями по форме согласно приложению 1 к настоящим правилам) отчетов о клиническом исследовании. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клиническом исследовании, входящих в состав заявки на регистрацию, стандартам руководства ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» (Примечание - Руководство ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» указывает, что в отдельных случаях могут быть приемлемы сокращенные отчеты).

5.23. Многоцентровые исследования.

При многоцентровых исследованиях спонсор должен обеспечить следующее:

5.23.1. Все исследователи проводят исследование в строгом соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, если требуется, с уполномоченными органами и утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

5.23.2. ИРК разработаны таким образом, чтобы собрать все требуемые данные из всех центров, участвующих в многоцентровом исследовании. Тем исследователям, которые собирают дополнительные данные, должны быть также предоставлены дополнительные ИРК, разработанные для сбора дополнительных данных.

5.23.3. Обязанности исследователей-координаторов и других исследователей, а также медицинских организаций документально закреплены до начала исследования.

5.23.4. Всем исследователям предоставлены инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению ИРК.

5.23.5. Связь между исследователями не затруднена.

6. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ

По общему правилу, содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру². Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру/медицинской организации,

² Протокол исследования и отчет о клиническом исследовании/испытании тесно связаны, дополнительная информация содержится в приложении 1 к настоящим правилам

может быть представлена на отдельных страницах протокола или содержаться в отдельном соглашении, а часть приведенной ниже информации может также содержаться в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе, например в брошюре исследователя.

6.1. Общая информация.

6.1.1. Название протокола, идентификационный номер протокола и дата. Любая поправка также должна иметь номер поправки и дату.

6.1.2. Наименование/имя и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

6.1.3. Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

6.1.4. Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

6.1.5. Имя и должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.

6.1.6. Имя, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие всех решений медицинского характера (если данное лицо не является исследователем).

6.1.7. Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование.

6.2. Обоснование исследования.

6.2.1. Название и описание исследуемых продуктов.

6.2.2. Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования.

6.2.3. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования, если таковые имеются.

6.2.4. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения.

6.2.5. Указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящими правилами и нормативными требованиями.

6.2.6. Описание исследуемой популяции.

6.2.7. Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

6.3. Цели и задачи исследования.

Детальное описание целей и задач исследования.

6.4. Дизайн исследования.

Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать в себя:

6.4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования.

6.4.2. Описание типа/дизайна проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и графическую схему дизайна исследования, процедур и этапов исследования.

6.4.3. Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности, в том числе:

- а) рандомизации;
- б) слепого метода/маскировки.

6.4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов.

6.4.5. Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

6.4.6. Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом.

6.4.7. Процедуры учета исследуемых продуктов, включая, при наличии, плацебо и препараты сравнения.

6.4.8. Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.

6.4.9. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

6.5. Отбор и исключение субъектов.

6.5.1. Критерии включения субъектов.

6.5.2. Критерии невключения субъектов.

6.5.3. Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого продукта/исследуемого лечения), а также процедуры, определяющие:

а) Когда и как субъектов исключать из исследования/лечения исследуемым продуктом.

б) Какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам.

в) Заменены ли и каким образом выбывшие субъекты.

г) Последующее наблюдение за субъектами, исключенными из лечения исследуемым продуктом/исследуемым лечением.

6.6. Лечение субъектов.

6.6.1. Осуществляемое лечение, включая названия всех продуктов, их дозировки, частоту приема, пути/способы введения, а также продолжительность лечения, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми продуктами.

6.6.2. Лекарства/способы лечения, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и/или во время исследования.

6.6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.

6.7. Оценка эффективности.

6.7.1. Перечень параметров эффективности.

6.7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности.

6.8. Оценка безопасности.

6.8.1. Перечень параметров безопасности.

6.8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности.

6.8.3. Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях.

6.8.4. Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений.

6.9. Статистические аспекты клинического исследования.

6.9.1. Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа.

6.9.2. Планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности исследования.

6.9.3. Применяемый уровень значимости.

6.9.4. Критерии прекращения исследования.

6.9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных.

6.9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и/или финальном отчете об исследовании).

6.9.7. Отбор субъектов для анализа (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки).

6.10. Прямой доступ к первичным данным/документации.

Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей/организаций не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

6.11. Контроль качества и обеспечение качества.

6.12. Этические вопросы.

Описание этических аспектов исследования.

6.13. Работа с данными и ведение записей.

6.14. Финансирование и страхование.

Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

6.15. Публикации результатов клинического исследования.

Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре.

6.16. Приложения.

7. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

7.1. Введение.

Брошюра исследователя (БИ) представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому продукту, которые имеют значение для его изучения с участием человека в качестве субъекта исследования. Назначением БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких как доза, частота/периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. БИ также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению субъектов исследования в течение курса клинического исследования. Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования исходя из соотношения риска и пользы. По этой причине в редактировании БИ обычно должен принимать участие медицинский эксперт, но содержание БИ должно быть одобрено специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

Настоящий стандарт определяет минимальный объем информации, которая должна быть включена в БИ, и дает рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем доступной информации будут изменяться в зависимости от стадии разработки исследуемого продукта. Если исследуемый продукт находится на рынке и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, БИ может быть менее подробной. Где это допускается уполномоченными органами, вместо БИ могут быть использованы материалы, содержащие основную информацию о продукте, листок-вкладыш или информация на этикетке при условии, что альтернативный вариант содержит актуальную, всестороннюю и подробную информацию обо всех характеристиках исследуемого продукта, которые могут быть важны для исследователя. Если зарегистрированный продукт исследуется на предмет нового применения (т.е. по новому показанию), БИ должна быть составлена с учетом нового применения. БИ следует пересматривать не реже одного раза в год и, при необходимости, дополнять в соответствии с письменными процедурами спонсора. В зависимости от стадии разработки продукта и по мере поступления новой значимой информации БИ можно дополнять и более часто. Однако в соответствии с

надлежащей клинической практикой новая информация может быть настолько важна, что ее необходимо сообщить исследователям и, возможно, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и/или уполномоченным органам до ее включения в новую редакцию БИ.

Как правило, спонсор отвечает за предоставление исследователям актуальной редакции БИ, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции БИ соответствующему ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

Если спонсором исследования является исследователь, он должен удостовериться, доступна ли брошюра коммерческого производителя. Если исследуемый продукт предоставляется самим спонсором-исследователем, он должен довести необходимую информацию до сведения занятого в исследовании персонала. Если отсутствует практическая необходимость составления БИ стандартного формата, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен представить минимальный объем актуальной информации, описанной в настоящем стандарте, в расширенном разделе обоснования исследования.

7.2. Общие положения.

БИ должна включать в себя:

7.2.1. Титульный лист

Должны быть указаны наименование спонсора, идентификаторы каждого исследуемого продукта (т.е. номер исследования, химическое или одобренное дженерическое название, а также торговые названия, где разрешено законодательством и по желанию спонсора) и дата редакции БИ. Рекомендуются указывать номер версии БИ, а также номер и дату предыдущей редакции БИ.

7.2.2. Указание на конфиденциальность

По желанию спонсор может включить в БИ уведомление исследователей/получателей о том, что они должны рассматривать БИ как конфиденциальный документ, предназначенный исключительно для ознакомления и использования исследовательским коллективом и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ.

7.3. Содержание брошюры исследователя.

БИ должна иметь следующие разделы, каждый из которых, где подходит, следует сопровождать списком ссылок на литературные источники:

7.3.1. Оглавление

7.3.2. Резюме

Должно быть представлено краткое резюме (желательно, не превышающее двух страниц) доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических свойствах, соответствующей текущей стадии клинической разработки исследуемого продукта.

7.3.3. Введение

В кратком вводном разделе должны быть указаны химическое название (а также дженерическое и торговое названия, если одобрены) исследуемого продукта, все активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый продукт, и место, на которое он в ней претендует (например, преимущества), обоснование для изучения исследуемого продукта, а также его ожидаемые профилактические, терапевтические или диагностические показания. Кроме того, в вводном разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого продукта.

7.3.4. Физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма

Должны быть представлены описание компонентов исследуемого продукта (включая химические и/или структурные формулы), а также краткая справка о его существенных физических, химических и фармацевтических свойствах.

Для обеспечения адекватных мер безопасности в ходе исследования должен быть указан и, если требуется, обоснован состав лекарственной формы, включая дополнительные вещества. Также должны быть предоставлены инструкции по хранению и использованию лекарственных форм.

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными веществами.

7.3.5. Доклинические исследования

Введение

Должны быть представлены в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого продукта. Должны быть описаны использованные методы, представлены полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными эффектами у человека. В зависимости от наличия/доступности информации указывают следующее:

Использованные в исследованиях виды животных.

Количество и пол животных в каждой группе.

Единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг)).

Кратность введения.

Путь введения.

Длительность курса введения.

Информация, относящаяся к системному распределению.

Продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата.

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов:

- характера и частоты фармакологических или токсических эффектов;
- выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов;
- дозозависимости эффектов;
- времени до наступления эффектов;

- обратимости эффектов;
- продолжительности эффектов.

Для большей наглядности данные следует, по возможности, представлять в виде таблиц/списков. Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. Там, где необходимо, должно быть проведено сравнение эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (т.е. необходимо предоставить обсуждение терапевтического индекса). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях, где возможно, при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в мг/кг.

а) Доклиническая фармакология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого продукта и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для изучения иных, не имеющих терапевтической направленности, фармакологических эффектов).

б) Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого продукта в тканях животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого продукта и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных.

в) Токсикология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого продукта, выявленных в исследованиях на животных разных видов. Следует, по возможности, придерживаться нижеприведенной структуры оглавления данного раздела:

- Токсичность при однократном введении.
- Токсичность при многократном введении.
- Канцерогенность.
- Специальные исследования (например, местно-раздражающее и аллергизирующее действие).
- Репродуктивная токсичность.
- Генотоксичность (мутагенность).

7.3.6. Действие у человека

Введение

В этом разделе подробно обсуждают известные эффекты исследуемого продукта у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности, должно быть дано краткое описание каждого завершенного клинического исследования. Также должна быть представлена информация о результатах любого использования исследуемого продукта вне рамок клинических исследований, например сведения, полученные во время пострегистрационного применения продукта.

а) Фармакокинетика и метаболизм у человека

Данный раздел должен содержать краткую информацию, относящуюся к фармакокинетике исследуемого продукта, и включать в себя следующее (в зависимости от наличия данных):

- Фармакокинетику (в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение).

- Биодоступность исследуемого продукта (абсолютную, где это возможно, и/или относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения.

- Субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов).

- Взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи).

- Другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических испытаний фармакокинетических исследований на различных группах).

б) Безопасность и эффективность

Кратко должна быть представлена информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого продукта (и его метаболитов, если есть данные), полученная в ходе проведенных клинических исследований (с участием здоровых добровольцев и/или пациентов). Должна быть представлена интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого продукта по отдельным показаниям у различных популяций. Также рекомендуется использовать сводные таблицы нежелательных реакций по всем клиническим исследованиям (включая исследования для любых изучавшихся показаний). Должны быть освещены значимые различия в характере/частоте нежелательных реакций как для различных показаний, так и для различных популяций.

В БИ должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать, основываясь на накопленном опыте применения как исследуемого продукта, так и сходных с ним продуктов. Должны быть также описаны меры предосторожности или специальные

методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании продукта с исследовательскими целями.

в) Пострегистрационный опыт применения

В БИ должны быть указаны страны, в которых исследуемый продукт уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения продукта, должна быть представлена в обобщенном виде (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции). Также в БИ должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в одобрении/регистрации продукта для коммерческого использования или же разрешение на продажу/свидетельство о регистрации было аннулировано.

7.3.7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя

В этом разделе должно быть представлено обсуждение доклинических и клинических данных и обобщена информация, полученная из разных источников по различным свойствам исследуемого продукта. Таким образом, исследователю предоставляются наиболее информативная интерпретация имеющихся данных, а также выводы о значимости этой информации для последующих клинических исследований.

Должны быть освещены опубликованные работы по сходным продуктам, если таковые имеются. Это позволит исследователю быть готовым к нежелательным реакциям или другим проблемам, которые могут возникнуть в ходе клинических исследований.

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического исследования. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого продукта. Клиническому исследователю также должны быть предоставлены инструкции по диагностике и лечению возможных передозировок и нежелательных реакций, которые основаны на предыдущем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого продукта.

8. ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ ДОКУМЕНТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

8.1. Введение.

Основными документами являются те документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение исследования и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и монитором стандартов надлежащей клинической практики и нормативных требований.

Основные документы также служат большому числу иных важных целей. Своевременное помещение основных документов в файлы исследователя/медицинской организации и спонсора может существенно способствовать успешному выполнению в рамках клинического исследования своих функций исследователем, спонсором и монитором. Кроме того, эти документы обычно являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченных органов как части процесса подтверждения законности проведения исследования и достоверности собранных данных.

Ниже приведен минимальный перечень основных документов. Документы сгруппированы в три раздела в зависимости от стадии клинического исследования, на которой они обычно создаются:

- 1) перед началом клинической фазы исследования (п. 8.2);
- 2) во время клинической фазы исследования (п. 8.3);
- 3) после завершения или преждевременного прекращения исследования (п. 8.4).

В указанных ниже подпунктах раздела 8 указаны цели каждого документа, и место их хранения: в файлах исследователя/организации либо спонсора, либо в обоих местах. Допускается объединение некоторых документов при условии, что отдельные элементы легко идентифицируются.

Файлы исследования должны быть созданы в начале исследования как в месте нахождения исследователя/организации, так и в офисе спонсора. Исследование можно считать завершенным только после того, как монитор проверит файлы и исследователя/организации, и спонсора и подтвердит наличие всех необходимых документов в соответствующих файлах.

Перечисленные в настоящем стандарте документы как по отдельности, так и в совокупности могут быть подвергнуты аудиту спонсора и инспекции/проверки уполномоченных органов и должны быть предъявлены при проведении таковых.

8.2. Перед началом клинической фазы исследования.

На стадии планирования исследования до его формального начала должны быть созданы и помещены в файл следующие документы:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя /медицинской организации	спонсора
8.2.1. Брошюра исследователя	Документально закрепить факт передачи исследователю/медицинской организации необходимой и актуальной научной информации об исследуемом продукте	X	X
8.2.2. Документы планирования клинического исследования/испытания - Подписанный протокол - Подписанные поправки к нему (если таковые имеются) - Образец индивидуальной регистрационной карты (ИРК)	Документально закрепить факт утверждения спонсором и исследователем протокола/поправок и ИРК	X	X
8.2.3. Информация, предоставляемая субъекту исследования - Форма информированного согласия /информационный листок пациента (включая все необходимые разъяснительные материалы) - Любая другая письменная информация - Рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально оформить факт получения информированного согласия Документально подтвердить, что субъектам будет предоставлена соответствующая (с точки зрения содержания и доступности для понимания) письменная информация, помогающая им дать согласие на основе полной информированности Документально подтвердить, что меры по привлечению субъектов адекватны и отсутствует элемент принуждения	X X X	X X
8.2.4. Финансовые аспекты исследования	Документально закрепить финансовое соглашение по исследованию между спонсором и исследователем/ медицинской организацией	X	X
8.2.5. Страхование обязательство (если требуется)	Документально подтвердить, что в случае причинения ущерба, связанного с исследованием, субъектам будет доступна компенсация	X	X
8.2.6. Подписанный договор вовлеченных сторон, например: - между исследователем/ медицинской организацией и спонсором - между исследователем/ медицинской организацией и контрактной исследовательской организацией - между спонсором и контрактной исследовательской	Документально закрепить права, обязанности и отношения сторон	X X	X X

организацией - между исследователем/ медицинской организацией и уполномоченными органами (если требуется)		X	(если требуется) X X
8.2.7. Датированное и документально оформленное утверждение/ одобрение Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК)/Комиссии по вопросам этики (КВЭ) следующих документов: - протокола и любых поправок - ИРК (если требуется) - формы информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются) - информации о компенсации субъектам (при наличии) - любых иных утвержденных/ одобренных документов	Документально подтвердить, что данное исследование было рассмотрено и утверждено/ одобрено ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ. Указывают номер версии и дату документа	X	X
8.2.8. Состав Экспертного совета организации/ Независимого этического комитета/ Совета по этике/ Комиссии по вопросам этики	Документально закрепить соответствие состава ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ требованиям настоящих правил	X	X (где требуется)
8.2.9. Разрешение/ одобрение протокола/ уведомление о протоколе от уполномоченных органов (где требуется)	Документально подтвердить, что при наличии соответствующих нормативных требований разрешение/ одобрение/ уведомление уполномоченных органов получено до начала исследования	X (где требуется)	X (где требуется)
8.2.10. Curriculum vitae и/или другие документы, подтверждающие квалификацию исследователей и соисследователей	Документально подтвердить квалификацию и пригодность для проведения исследования и/или осуществления медицинского наблюдения за субъектами	X	X
8.2.11. Нормальный диапазон значений для предусмотренных протоколом медицинских/ лабораторных/ технических процедур и/или тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений для лабораторных тестов	X	X
8.2.12. Медицинские/ лабораторные/ технические процедуры/тесты: - сертификация или - аккредитация или	Документально подтвердить пригодность оборудования для проведения требуемых тестов и обеспечения надежности результатов	X (где требуется)	X

- внутренний и/или внешний контроль качества или - другие методы подтверждения (где требуется)			
8.2.13. Образцы этикеток на упаковках исследуемых продуктов	Документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке исследуемого препарата и пригодность инструкций для субъектов		X
8.2.14. Инструкция по обращению с исследуемыми продуктами и расходными материалами (если не включено в протокол или брошюру исследователя)	Документально закрепить инструкции для обеспечения надлежащего хранения, упаковки, распределения и утилизации исследуемых продуктов и расходных материалов	X	X
8.2.15. Учет поставок исследуемых продуктов и расходных материалов	Документально закрепить даты и способ поставки, номера серий исследуемых продуктов и расходных материалов. Позволяет отследить серию продукта, контролировать условия поставки и вести учет	X	X
8.2.16. Сертификаты анализов поставленных исследуемых продуктов	Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых продуктов		X
8.2.17. Процедуры раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом	Документально закрепить процедуру экстренной идентификации маскированного исследуемого продукта без нарушения маскировки для остальных субъектов	X	X (третья сторона, если требуется)
8.2.18. Рандомизационный список	Документально закрепить метод рандомизации субъектов исследования	X	X (третья сторона, если требуется)
8.2.19. Отчет монитора о предварительном визите	Документально подтвердить приемлемость исследовательского центра для данного исследования (может быть объединено с п. 8.2.20.)		X
8.2.20. Отчет монитора о стартовом визите	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и занятого в исследовании персонала с процедурами исследования (может быть объединено с п. 8.2.19.)	X	X
8.2.21. Сообщение медицинской организации о начале клинического исследования/испытания в адрес уполномоченного органа	Документально подтвердить факт начала клинического исследования/испытания	X	

8.3. Во время клинической фазы исследования.

В подтверждение того, что вся необходимая новая информация документально оформляется по мере ее поступления, в дополнение к вышеперечисленным документам, имеющимся в файле, по ходу исследования необходимо добавлять следующие документы:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя /организации	спонсора
8.3.1. Обновленные версии брошюры исследователя	Документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю/медицинской организации необходимой информации по мере ее поступления	X	X
8.3.2. Любое изменение: - протокола/ поправок и ИРК - формы информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально закрепить изменения данных документов, произведенные во время исследования	X	X
8.3.3. Датированное и документально оформленное утверждение/ одобрение ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ следующих документов: - поправок к протоколу - новых редакций: - формы информированного согласия - предоставляемых субъектам материалов - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется) - других утвержденных/ одобренных документов - результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)	Документально подтвердить факт рассмотрения и утверждения/ одобрения ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ поправок и/или новых редакций. Указываются редакция и дата документа	X	X
8.3.4. Где требуется, разрешение/ одобрение/ уведомление уполномоченных органов для: - поправок к протоколу и других документов	Документально закрепить соответствие нормативным требованиям	X (где требуется)	X
8.3.5. Научную биографию (curriculum vitae) новых исследователей и/или соисследователей	См. п. 8.2.10.	X	X
8.3.6. Изменения нормального диапазона значений для	Документально закрепить нормальный диапазон значений тестов,	X	X

предусмотренных протоколом медицинских/ лабораторных/ технических процедур/тестов	измененных в ходе исследования (см. п. 8.2.11.)		
8.3.7. Изменения в медицинских/ лабораторных/ технических процедурах/ тестах: - сертификация или - аккредитация или - внутренний и/или внешний контроль качества или - другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить, что тесты продолжают отвечать требованиям в течение периода исследования (см. п. 8.2.12.)	X (где требуется)	X
8.3.8. Документация по поставкам исследуемых продуктов и расходных материалов	См. п. 8.2.15.	X	X
8.3.9. Сертификаты анализа новых серий исследуемых продуктов	См. п. 8.2.16.		X
8.3.10. Отчеты мониторов о визитах	Документально закрепить визиты мониторов и их результаты		X
8.3.11. Существенные для исследования переговоры/ переписка (помимо визитов): - переписка - записи встреч - записи телефонных переговоров	Документально закрепить любые соглашения либо существенные переговоры, касающиеся вопросов проведения исследования, его административных аспектов, нарушений протокола, отчетности по нежелательным явлениям	X	X
8.3.12. Подписанные формы информированного согласия / информационного листка пациента	Документально подтвердить, что согласие каждого субъекта получено в соответствии с настоящими правилами и протоколом до начала участия в исследовании. Кроме того, документально закрепить разрешение на прямой доступ (см. п. 8.2.3.)	X	
8.3.13. Первичная документация	Документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу субъекта	X	
8.3.14. Заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК)	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя/медицинской организации зарегистрированных данных	X (копия)	X (оригинал)

8.3.15. Документирование исправлений в ИРК	Документально закрепить все изменения/ дополнения или исправления, сделанные в ИРК после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.16. Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты	Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты согласно п. 4.11.	X	X
8.3.17. Уведомление спонсором и/или исследователем, медицинской организацией (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях и о другой информации по безопасности	Уведомление спонсором и/или исследователем/медицинской организацией (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях в соответствии с пп. 5.17. и 4.11.1. и о другой информации по безопасности в соответствии с пп. 5.16.2. и 4.11.2.	X (где требуется)	X
8.3.18. Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности	Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности в соответствии с п. 5.16.2.	X	X
8.3.19. Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и уполномоченным органам	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ в соответствии с п. 4.10. и уполномоченным органам в соответствии с п. 5.17.3.	X	X (где требуется)
8.3.20. Журнал скрининга субъектов	Документально закрепить идентификацию субъектов, прошедших перед исследованием скрининг	X	X (где требуется)
8.3.21. Список идентификационных кодов субъектов	Документально подтвердить, что исследователь/ медицинская организация хранят конфиденциальный список имен всех субъектов, которым при включении в исследование были присвоены идентификационные коды. Позволяет исследователю/ организации идентифицировать любого субъекта	X	
8.3.22. Журнал регистрации включения субъектов	Документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам	X	
8.3.23. Учет исследуемого продукта в исследовательском центре	Документально закрепить использование исследуемого продукта в соответствии с протоколом	X	X
8.3.24. Лист образцов подписей	Документально закрепить образцы подписей и инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и/или исправления в ИРК	X	X
8.3.25. Учет хранящихся образцов биологических	Документально закрепить местонахождение и идентификацию хранящихся	X	X

жидкостей/тканей (если имеются)	образцов в случае необходимости проведения повторных анализов		
---------------------------------	---	--	--

8.4. После завершения или прекращения исследования.

После завершения или прекращения исследования все документы, перечисленные в 8.2. и 8.3., должны содержаться в файле исследования вместе с нижеуказанными документами:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя /организации	спонсора
8.4.1. Учет исследуемого продукта в исследовательском центре/медицинской организации	Документально закрепить использование исследуемого продукта в соответствии с протоколом. Документально закрепить результаты окончательного подсчета количества исследуемого продукта, полученного исследовательским центром/ медицинской организацией, выданного субъектам, возвращенного субъектами и возвращенного спонсору	X	X
8.4.2. Документация по уничтожению исследуемого продукта	Документально закрепить факт уничтожения неиспользованных исследуемых продуктов спонсором или в исследовательском центре/ медицинской организации	X (если уничтожен в клиническом центре)	X
8.4.3. Итоговый список идентификационных кодов субъектов	Сделать возможной идентификацию всех включенных в исследование субъектов в случае необходимости их последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в течение согласованного срока	X	
8.4.4. Сертификат аудита (если имеется)	Документально закрепить факт проведения аудита		X
8.4.5. Отчет монитора о завершающем визите	Документально закрепить окончание всех мероприятий исследования, необходимых для завершающего визита, и наличие копий основных документов в соответствующих файлах		X
8.4.6. Документация по распределению субъектов по группам и раскрытию кодов	Возвращается спонсору для документального закрепления имевших место случаев вскрытия кодов		X
8.4.7. Итоговый отчет исследователя, предоставляемый ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ (если требуется) и уполномоченным органам (где применимо)	Документально закрепить завершение исследования	X	
8.4.8. Отчет о клиническом исследовании	Документально закрепить результаты исследования и их интерпретацию	X (если применимо)	X

9. ПРИЛОЖЕНИЕ 1 СТРУКТУРА ОТЧЕТА О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ/ИСПЫТАНИИ

Настоящая структура отчета о клиническом исследовании/испытании является обобщенной. Она пригодна для описания испытания любого терапевтического, профилактического или диагностического средства, проведенного на пациентах (здоровых добровольцах). В структуре отчета должны быть собраны клиническое и статистическое описание, анализ данных, которые сопровождаются таблицами и рисунками в основном тексте или после него. Кроме того, в приложениях предоставляются сведения об испытуемых и детальная статистическая информация. Основные принципы составления отчета и его структуру можно использовать для разных видов испытаний (например, клинико-фармакологические испытания). Отчет о клиническом исследовании/испытании в зависимости от вида и фазы клинического исследования/испытания включает следующие разделы.

1. Титульная страница.
 - 1.1. Название отчета с указанием:
 - 1.1.1. названия лекарственного средства;
 - 1.1.2. идентификации исследования/испытания;
 - 1.1.3. если не указано в названии – краткое описание дизайна, сравнения, продолжительность исследования/испытания, дозирование лекарственного средства и контингент субъектов исследования/испытания;
 - 1.1.4. название спонсора;
 - 1.1.5. идентификации протокола;
 - 1.1.6. вид/фаза;
 - 1.1.7. даты начала, даты окончания исследования/испытания или его этапа;
 - 1.1.8. положение, которое указывает, что испытание выполнено в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики;
 - 1.1.9. даты отчета.
 - 1.2. Фамилия ответственного или координирующего исследователя/руководителя медицинской организации или ответственного представителя спонсора.
2. Резюме (краткого описания клинического исследования/испытания с числовыми данными для иллюстрации результатов).
3. Содержание отчета (включая перечень и расположение приложений, таблиц и представленных ИРФ).
4. Перечень сокращений и определение терминов.
5. Этические вопросы.
6. Исследователи и административная структура исследования/испытания (название, местонахождение, телефон для контакта).
7. Введение.
8. Цель и задачи исследования/испытания.
9. План исследования/испытания.

9.1. Общий план (дизайн) и план-описание исследования/испытания; схематическое изображение этапов и процедур исследования/испытания.

9.2. Обоснование плана (дизайна) исследования/испытания, в том числе выбор контрольных групп.

9.3. Выбор популяции, которая изучается:

9.3.1. критерии включения;

9.3.2. критерии невключения;

9.3.3. выведение испытуемых из исследования/испытания или исключение из анализа.

9.4. Лечение:

9.4.1. назначенное лечение;

9.4.2. идентификация лекарственных средств, которые исследуются;

9.4.3. методы распределения испытуемых по группам (рандомизация);

9.4.4. выбор доз для изучения;

9.4.5. выбор доз и времени приема лекарственного средства для каждого испытуемого;

9.4.6. «слепой» метод (если используется);

9.4.7. предшествующая и сопутствующая терапия;

9.4.8. соблюдение испытуемым режима лечения.

9.5. Данные эффективности и безопасности (оценка и график определения показателей эффективности и безопасности).

9.6. Данные относительно гарантии качества (сертификат аудита, если проводился).

9.7. Запланированные в протоколе статистические методы.

9.8. Изменения относительно запланированного проведения исследования/испытания или анализа.

10. Информация о субъектах исследования/испытания.

10.1. Распределение субъектов по группам.

10.2. Отклонения от протокола.

11. Оценка эффективности.

11.1. Ряды данных, которые анализируются.

11.2. Демографические и/или другие исходные характеристики.

11.3. Показатели относительно соблюдения субъектами исследования/испытания режима лечения.

11.4. Результаты оценки эффективности и составление таблиц данных по каждому пациенту:

11.4.1. анализ эффективности;

11.4.2. статистические/аналитические вопросы;

11.4.3. предоставление в таблицах данных индивидуальной реакции субъектов на лечение;

11.4.4. доза, концентрация лекарственного средства и их взаимосвязь с реакцией пациента на лекарственное средство;

11.4.5. взаимодействие лекарство-лекарство, лекарство-заболевание (если изучалось);

11.4.6. выводы относительно эффективности.

12. Определение безопасности.

12.1. Нежелательные реакции:

12.1.1. краткое резюме о нежелательных реакциях;

12.1.2. предоставление информации о нежелательных реакциях;

12.1.3. анализ нежелательных реакций;

12.1.4. списки нежелательных реакций, которые наблюдались у всех пациентов.

12.2. Смерть, другие серьезные нежелательные явления, а также серьезные нежелательные реакции.

12.3. Оценка клинико-лабораторных показателей:

12.3.1. перечень индивидуальных лабораторных показателей субъектов и значение каждого патологически измененного лабораторного показателя;

12.3.2. оценка каждого показателя лабораторных исследований;

12.3.3. лабораторные величины за весь период исследования;

12.3.4. индивидуальные изменения показателей у больных;

12.3.5. индивидуальные клинически значимые патологические отклонения показателей.

12.4. Параметры жизненно важных функций организма, данные объективного исследования и другая информация обследования, которая касается вопросов безопасности.

12.5. Заключение о безопасности.

13. Обсуждение и общее заключение.

14. Таблицы, рисунки, графики, на которые даны ссылки, но которые не вошли в текст отчета.

14.1. Демографические данные (обобщенные рисунки, таблицы).

14.2. Данные по эффективности (обобщенные рисунки, таблицы).

14.3. Данные по безопасности (обобщенные рисунки, таблицы):

14.3.1. предоставление данных о нежелательных явлениях;

14.3.2. перечень случаев относительно серьезных нежелательных явлений;

14.3.3. описание случаев тяжелых нежелательных явлений;

14.3.4. перечень патологически измененных показателей лабораторных исследований (по каждому испытуемому).

15. Список литературы.

16. Приложения.

16.1. Информация об исследовании/испытании:

16.1.1. протокол и поправки к протоколу;

16.1.2. образец индивидуальной регистрационной формы;

16.1.3. страницы с указанием этических моментов и вывод ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ, образцы письменной информации для пациентов и формы информированного согласия;

16.1.4. перечень и характеристики исследователей и других ответственных лиц;

16.1.5. подписи ответственного исследователя или руководителя клинического исследования/испытания;

16.1.6. аналитическая документация - сертификаты анализа лекарственного средства, которое исследуется;

16.1.7. схема рандомизации и коды (идентификация пациентов и назначенное лечение);

16.1.8. сертификаты аудита (если проводились);

16.1.9. документация по статистическим методам;

16.1.10. документация по лабораторной стандартизации методов и обеспечения качества процедур, если применялись;

16.1.11. публикации, базирующиеся на данном испытании;

16.1.12. важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете.

16.2. Перечень данных о субъектах исследования/испытания:

16.2.1. субъекты, которые выбыли из исследования/испытания;

16.2.2. отклонения от протокола;

16.2.3. субъекты, которых исключили из анализа эффективности;

16.2.4. демографические данные;

16.2.5. соблюдение режима лечения и/или данные о концентрации лекарственного средства (если имеются);

16.2.6. индивидуальные данные относительно эффективности;

16.2.7. перечень побочных явлений (по всем испытуемым);

16.2.8. перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований у испытуемых, если требует регуляторный уполномоченный орган.

16.3. Индивидуальные регистрационные формы (ИРФ).

16.3.1. ИРФ по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений;

16.3.2. другие ИРФ, представленные на рассмотрение.

16.4. Перечень данных по каждому субъекту испытания.

10. ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ПЕРЕЧЕНЬ СУЩЕСТВЕННЫХ ПОПРАВОК К РАЗДЕЛАМ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ/ИСПЫТАНИЯ

1. Поправки к материалам клинического исследования/испытания считаются существенными, если они могут повлиять:

- 1.1. на безопасность или же физическое либо психическое благополучие пациента;
- 1.2. на научную ценность испытания;
- 1.3. на процедуру проведения испытания или управления им;
- 1.4. на качество или безопасность любого исследуемого лекарственного препарата, который используется в исследовании/испытании, а также, если предлагают смену ответственного исследователя на клинической базе или дополнительное включение в испытание нового клинического центра.

2. Описанные ниже заголовки разделов материалов клинического испытания являются теми аспектами, которые могут требовать внесение изменений и о которых необходимо сообщать как о существенных. Могут быть и другие аспекты исследования/испытания, поправки к которым отвечают критериям существенных³.

3. Поправки, связанные с протоколом:

- 3.1. цель исследования;
- 3.2. дизайн исследования;
- 3.3. информированное согласие/информационный листок согласия;
- 3.4. процедура набора пациентов;
- 3.5. показатели эффективности;
- 3.6. график отбора проб для лабораторных тестов;
- 3.7. добавление или исключение тестов или показателей;
- 3.8. количество испытуемых;
- 3.9. возрастной диапазон испытуемых;
- 3.10. критерии включения;
- 3.11. критерии невключения;
- 3.12. мониторинг безопасности;
- 3.13. продолжительность применения исследуемого лекарственного средства;
- 3.14. изменение дозирования исследуемого лекарственного средства;
- 3.15. изменение лекарственного препарата сравнения;
- 3.16. статистический анализ.

4. Поправки, связанные с организацией клинического исследования/испытания:

- 4.1. замена ответственного исследователя или привлечение новых ответственных исследователей;
- 4.2. замена исследователя-координатора;

³ Прочие поправки к разделам клинического исследования/испытания считаются несущественными.

4.3. замена клинического центра или включение дополнительного клинического центра;

4.4. замена спонсора или официального представителя спонсора;

4.5. замена контрактной исследовательской организации, ответственной за выполнение важных задач в рамках исследования/испытания;

4.6. изменение определения относительно завершения исследования/испытания.

5. Поправки, связанные с исследуемым лекарственным средством. Поправки данных о качестве исследуемого лекарственного препарата, которые касаются:

5.1. поправки названия или кода исследуемого лекарственного средства;

5.2. материала первичной упаковки;

5.3. производителя действующего вещества;

5.4. производственного процесса действующего вещества;

5.5. спецификаций действующего вещества;

5.6. производства лекарственного средства;

5.7. спецификации лекарственного средства;

5.8. спецификаций вспомогательных веществ в тех случаях, которые способны повлиять на действие лекарственного средства;

5.9. срока хранения, включая хранение после первого раскрытия и разведения;

5.10. существенных изменений состава лекарственного средства;

5.11. условий хранения;

5.12. методик исследований активной субстанции;

5.13. методик исследований лекарственного средства;

5.14. методик исследований нефармакопейных вспомогательных веществ.

6. Поправки данных доклинических фармакологических и токсикологических исследований в случаях, которые касаются текущих клинических исследований/испытаний и сопровождаются изменением оценки соотношения риск/польза. Например, в отношении:

6.1. результатов новых фармакологических исследований;

6.2. новой интерпретации существующих фармакологических исследований;

6.3. результатов новых токсикологических исследований;

6.4. новой интерпретации существующих токсикологических исследований;

6.5. результатов новых исследований лекарственных взаимодействий.

7. Поправки в клиническом исследовании/испытании, а также данных, отображающих опыт применения препарата у человека, которые являются важными для текущих исследований/испытаний и сопровождаются изменением оценки соотношения риск/польза. Например, в отношении:

7.1. безопасности, связанной с клиническим исследованием/испытанием или опытом применения исследуемого лекарственного препарата у человека;

7.2. результатов новых клинических фармакологических исследований;

7.3. новой интерпретации существующих клинических фармакологических исследований;

7.4. результатов новых клинических испытаний;

7.5. новой интерпретации существующих данных клинических испытаний;

7.6. новых данных по опыту применения исследуемого лекарственного средства у человека;

7.7. новой интерпретации существующих данных по опыту применения исследуемого лекарственного средства у человека.

11. ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ПОРЯДОК ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ЭКСПРЕСС-ОТЧЕТОВ О ВЫЯВЛЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ/ИСПЫТАНИЙ

1. Обязанности спонсора по порядку предоставления информации о выявленных в ходе клинического испытания побочных реакциях:

1.1. Спонсор несет ответственность за оценку безопасности исследуемого препарата в ходе клинического испытания.

1.2. Спонсор несет ответственность за незамедлительное информирование всех имеющих отношение к клиническому исследованию/испытанию исследователей/исследовательских центров/медицинских организаций, ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ и уполномоченных органов обо всех полученных данных, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность испытуемых, проведение испытания или изменить положительное решение ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ относительно продолжения испытания.

1.3. Спонсор несет ответственность за организацию системы письменных стандартных процедур в целях обеспечения требуемого уровня стандартов качества в выполнении функций документирования, сбора данных, валидации, оценки, архивирования и репортирования.

1.4. Спонсор должен представлять информацию обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в уполномоченный орган и НЭК/СЭ/КВЭ в срок до 7 календарных дней от даты выявления (либо получения информации о выявлении), в случае если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни, и в срок до 15 календарных дней для остальных серьезных нежелательных реакций.

1.5. Спонсор должен в срок до 15 календарных дней представить в уполномоченный орган и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ иную информацию по безопасности, которая может изменять оценку соотношения риск/польза испытуемого препарата либо служить основанием для изменений в рекомендациях по его назначению, а также основанием для пересмотра возможности дальнейшего проведения исследования/испытания:

1.5.1. о превышении ожидаемой частоты и изменении характера ожидаемых серьезных нежелательных реакций;

1.5.2. о серьезных неожиданных нежелательных реакциях, развившихся у пациента после окончания исследования/испытания;

1.5.3. о новых данных, связанных с проведением клинического исследования/испытания или с разработкой испытуемого препарата, которые могут повлиять на безопасность пациентов, таких как:

- серьезные нежелательные реакции, связанные с процедурой проведения исследования/испытания, на основании которой требуется внесение изменений в протокол проведения исследования/испытания;

- отсутствие эффективности исследуемого препарата, применяемого при патологии, представляющей угрозу для жизни;
- новые важные данные по безопасности, полученные в ходе недавно завершившихся исследований на животных (выявленный канцерогенный эффект и аналогичные по тяжести и важности эффекты);
- преждевременное прекращение или приостановка исследования/испытания в другой стране (странах), обусловленные изменением в оценке безопасности аналогичного испытуемого препарата;
- иные данные по безопасности, которые изменяют соотношение риск-польза для субъектов испытания;

1.5.4. о рекомендациях Комитета по независимой оценке результатов клинического исследования/испытания в отношении оценки безопасности исследуемого препарата.

1.6. В случае отсутствия у спонсора полной информации на дату представления экспресс-отчета, спонсором должны быть предприняты все меры по получению полной информации, которая представляется в форме дополнительного сообщения (экспресс-отчета) о выявленной серьезной неожиданной нежелательной реакции, согласно законодательству государства-члена Таможенного союза .

1.7. Минимальная информация при представлении в установленные сроки первичного экспресс-отчета о выявленной неожиданной нежелательной реакции включает указание подозреваемого испытуемого препарата; идентификационный код пациента, у которого развилась нежелательная реакция; описание нежелательной реакции, для которой было установлено наличие причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата; источник получения информации о нежелательной реакции; идентификационный номер сообщения о нежелательной реакции, присвоенный спонсором; номер протокола испытания.

1.8. Информация о серьезных неожиданных нежелательных реакциях представляется в уполномоченные органы и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ спонсором в форме Извещения о подозреваемой нежелательной реакции на лекарственное средство, согласно национальному законодательству государства-члена Таможенного союза.

1.9. Спонсор в течение всего срока клинического исследования/испытания должен представлять в уполномоченный регуляторный орган ежегодные отчеты по безопасности исследуемого лекарственного средства, которые должны содержать следующую информацию:

1.9.1. анализ соотношения риск-польза для субъектов исследования/испытания с описанием и оценкой всех полученных в ходе исследования/испытания данных по безопасности, которые могут изменять

соотношение риск-польза исследуемого препарата для субъектов исследования/испытания:

а) краткое описание новых данных по безопасности испытуемых препаратов, а также других лекарственных средств, назначаемых в ходе исследования/испытания.

Под новыми данными по безопасности следует понимать сведения, которые на начало отчетного периода не отражались в имеющейся информации о лекарственном средстве (брошюре исследователя - в случае незарегистрированного испытуемого лекарственного средства или инструкции по медицинскому применению, в случае, если оно зарегистрировано).

б) заключения и/или рекомендации Комитета по независимой оценке результатов испытания с соответствующими комментариями;

в) анализ случаев исключения из исследования/испытания пациентов, обусловленных параметрами безопасности лекарственного средства;

г) данные по безопасности испытуемого препарата, полученные из других источников (продолжающиеся исследования на животных и другие источники);

д) оценка профиля безопасности исследуемого препарата по следующим аспектам (в случае наличия соответствующих сведений): зависимость побочных реакций от дозы и продолжительности назначения исследуемого препарата; обратимость побочных реакций; превышение ожидаемой частоты развития побочных реакций; случаи передозировок и их лечение; лекарственные взаимодействия и другие факторы риска; особенности профиля безопасности для особых групп пациентов (пожилые пациенты, дети, пациенты групп риска); результаты применения во время беременности и кормления грудью; развитие зависимости; риск, связанный с несоответствием качества испытуемого препарата требованиям нормативной документации; риски, связанные с диагностическими или исследовательскими процедурами исследования/испытания;

е) анализ влияния всей полученной информации на профиль безопасности исследуемого препарата с предложением мер минимизации риска в случае их выявления и обоснованием наличия либо отсутствия необходимости внесения изменений в протокол исследования/испытания;

ж) вывод по изменению оценки соотношения риск/польза испытуемого препарата за отчетный период.

1.9.2. сведения об индивидуальных случаях, выявленных в ходе исследования/испытания серьезных нежелательных реакций с указанием идентификационных данных протокола исследования/испытания; идентификационных данных субъекта исследования/испытания; идентификационного номера сообщения о серьезной нежелательной реакции по базе данных спонсора; страны выявления серьезной нежелательной реакции; возраста и пола субъекта исследования/испытания; суточной дозы исследуемого препарата; даты развития нежелательной реакции; даты начала и окончания

приема исследуемого препарата (либо продолжительности приема); описания серьезной нежелательной реакции; исхода нежелательной реакции; данных по оценке нежелательной реакции (оценка причинно-следственной взаимосвязи, возможная роль сопутствующих лекарственных средств и патологии в развитии побочной реакции, результаты отмены и повторного назначения испытуемого препарата при наличии таковых сведений, результаты раскрытия индивидуальных рандомизационных кодов по случаям неожиданных серьезных нежелательных реакций);

1.9.3. обобщенную информацию о выявленных в ходе клинического испытания серьезных нежелательных реакциях, с суммированием числа серьезных нежелательных реакций по органо-функциональным классам и по Международной терминологии нежелательных реакций ВОЗ по каждой группе субъектов испытания.

1.10. В случае развития у субъекта исследования/испытания неожиданной серьезной нежелательной реакции, спонсор по требованию уполномоченного органа должен предоставить результаты раскрытия индивидуального рандомизационного кода данного субъекта исследования/испытания.

2. Обязанности исследователя/медицинской организации по порядку предоставления информации о выявленных в ходе клинического исследования/испытания нежелательных реакциях со стороны исследователя медицинской организации:

2.1. Исследователь/медицинская организация должен незамедлительно, в срок не более 48 часов от даты выявления (либо получения информации о выявлении), представить в уполномоченный орган и ЭСО/НЭК/СЭ/КВЭ информацию обо всех серьезных нежелательных реакциях, развившихся у субъектов исследования/испытания.

2.2. Исследователь/медицинская организация должен незамедлительно, в срок не более 48 часов от даты выявления (либо получения информации о выявлении), представить спонсору информацию обо всех серьезных нежелательных явлениях, кроме тех серьезных нежелательных явлений, которые определены в протоколе или в другом документе (например, в брошюре исследователя), как не требующие немедленного уведомления.

2.3. Информация о нежелательных реакциях представляется исследователем по почте или с использованием факсимильной связи в форме Извещения о подозреваемой нежелательной реакции на лекарственное средство, согласно национальному законодательству государства-члена Таможенного союза.

2.4. Дополнительно к сообщению о смертельных исходах исследователь должен по требованию уполномоченного органа предоставить любую дополнительную информацию (например, отчеты о вскрытии и заключительные медицинские отчеты после их надлежащего оформления в соответствии с требованиями национального законодательства государства-члена Таможенного союза.

