

ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ КОЛЛЕГИЯ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

«15» июля 2025 г.

№ 93

г. Москва

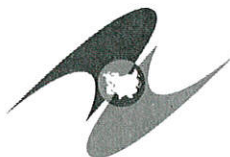
О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «О внесении изменений в Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»

1. Одобрить проект решения Совета Евразийской экономической комиссии «О внесении изменений в Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (прилагается) и представить его для рассмотрения Советом Евразийской экономической комиссии.

2. Настоящее распоряжение вступает в силу с даты его опубликования на официальном сайте Евразийского экономического союза.

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии





ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ СОВЕТ

Р Е Ш Е Н И Е

« » 20 г. № г.

О внесении изменений в Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза

В соответствии со статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и пунктом 83 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, Совет Евразийской экономической комиссии **решил:**

1. Внести в Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79, изменения согласно приложению.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:

От Республики Армения	От Республики Беларусь	От Республики Казахстан	От Кыргызской Республики	От Российской Федерации
--------------------------	---------------------------	----------------------------	-----------------------------	----------------------------

М. Григорян Н. Петкевич С. Жумангарин Д. Амангельдиев А. Оверчук



ПРИЛОЖЕНИЕ
к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

**ИЗМЕНЕНИЯ,
вносимые в Правила надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза**

1. Правила изложить в следующей редакции:

«УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. № 79
(в редакции Решения Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №)

**ПРАВИЛА
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза**

I. Общие положения

Настоящие Правила представляют собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта исследований, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.

Соблюдение положений настоящих Правил служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинской декларацией, принятой на XVIII Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году, и что данные исследования достоверны.

Целью настоящих Правил является установление единого порядка проведения клинических исследований (испытаний) лекарственных средств, что должно способствовать обеспечению функционирования общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (далее – Союз), взаимному признанию данных исследований уполномоченными органами государств – членов Союза (далее – государства-члены), а также признанию результатов исследований проведенных на таможенной территории Союза и за ее пределами.

Нумерация, использованная в разделе II настоящих Правил, соответствует нумерации, применяемой в международной редакции надлежащей клинической практики, в части всех подразделов, за исключением подраздела 1, в котором понятия расположены в алфавитном порядке.

Настоящие Правила подготовлены на основе ICH GCP – Руководства по надлежащей клинической практике, которое является документом E6 (R2) Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для медицинского применения.

Развитие технологий и процессов управления рисками открывает новые возможности повышения эффективности проведения исследований лекарственных препаратов, позволяет сфокусироваться на

наиболее значимых аспектах. Прогресс в области документирования и представления результатов исследований в части перехода от информации на бумажных носителях в формат электронных данных облегчает внедрение современных подходов. Например, централизованный мониторинг в настоящее время может давать больше преимуществ и в большем количестве исследований. Настоящие Правила были дополнены, чтобы способствовать внедрению усовершенствованных и более эффективных подходов к планированию, проведению, контролю, документированию и представлению результатов исследований при сохранении обеспечения защиты субъектов исследования и достоверности результатов исследований. Чтобы улучшить качество и эффективность исследований были обновлены требования к электронным записям и основным документам.

Настоящие Правила связаны с актами органов Союза в сфере проведения клинических исследований.

Учитывая важность поддержания актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств в соответствии с современными международными стандартами, настоящие Правила были дополнены на основе последней редакции Руководства по надлежащей клинической практике ICH E6 (R2).

Настоящие Правила необходимо соблюдать при проведении любых исследований лекарственных препаратов, данные которых представляются в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов.

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 подлежат пересмотру на регулярной основе с учетом опыта их применения в государствах-членах, а также в случае изменения международных норм проведения исследований (с внесением необходимых изменений).

II. Основная часть

1. Определения

Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

1.1. «аудит» (audit) – систематическая и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу клинического исследования, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике и применимым требованиям;

1.2. «благополучие субъектов исследования (пациентов)» (well-being (of the trial subjects (patients))) – физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в исследовании;

1.3. «брошюра исследователя» (investigator's brochure) – сводное изложение клинических и доклинических данных об исследуемом лекарственном препарате, относящихся к его исследованию с участием человека в качестве субъекта исследования;

1.4. «валидация компьютеризированных систем» (validation of computerized systems) – процесс установления и документирования факта, свидетельствующего о том, что требования, предъявляемые к компьютеризированной системе пользователем, постоянно соблюдаются с момента проектирования до вывода компьютеризированной системы из

эксплуатации или перехода на новую компьютеризированную систему. Подход к валидации компьютеризированных систем должен основываться на оценке рисков, которая учитывает назначение компьютеризированной системы и способность этой системы влиять на защиту субъектов и достоверность результатов исследования;

1.5. «дизайн исследования» (study design) – общий план исследования, описание способа проведения исследования в зависимости от отбора и формирования групп субъектов исследования, маскирования данных;

1.6. «договор» (contract) – датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей при проведении исследования, а также при необходимости финансовых вопросов. Основой договора должен служить протокол клинического исследования;

1.7. «доклинические исследования» (nonclinical study) – биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта исследования;

1.8. «документальный след» (audit trail) – документация, позволяющая восстановить ход событий;

1.9. «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 исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры;

1.10. «заверенная копия» (certified copy) – копия (независимо от типа носителя) оригинальной записи, которая, как было подтверждено

(например, датированной подписью или валидированным процессом создания копии), содержит ту же информацию, включая данные, которые описывают контекст, содержание и структуру, что и оригинальная запись;

1.11. «заключение независимого этического комитета (совета по этике, комиссии по вопросам этики)» (opinion (in relation to Independent Ethics Committee (Ethical Council))) – документ в письменной форме, который содержит заключение и (или) рекомендации независимого этического комитета относительно участия человека в исследовании;

1.12. «законный представитель» (legally acceptable representative) – физическое или юридическое лицо либо иной субъект права, имеющие в силу закона право давать согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального субъекта исследования;

1.13. «идентификационный код субъекта» (subject identification code) – уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта исследования в отчетах по нежелательным явлениям и (или) других данных, относящихся к исследованию;

1.14. «индивидуальная регистрационная карта», «ИРК» (Case Report Form, CRF) – документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом клинического исследования и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования;

1.15. «инспекция (проверка)» (inspection) – действие уполномоченного органа, заключающееся в проведении официальной проверки документов, инфраструктуры, записей, соглашений об обеспечении качества и любых других источников, которые

расцениваются уполномоченным органом как относящиеся к исследованию и которые могут быть расположены в исследовательском центре, на объектах спонсора и (или) контрактной исследовательской организации или в других организациях, которые, по мнению уполномоченного органа, требуют инспектирования;

1.16. «информированное согласие» (informed consent) – процесс 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;

1.17. «исследователь» (investigator) – физическое лицо, отвечающее за проведение исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц, исследователем (главным исследователем) является руководитель группы;

1.18. «исследователь-координатор» (coordinating investigator) – исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании;

1.19. «исследователь (медицинская организация)» (investigator (institution)) – исследователь и (или) организация (в зависимости от применимых нормативных требований);

1.20. «исследовательский центр» (trial site) – фактическое место проведения исследования;

1.21. «исследуемый лекарственный препарат» (investigational medicinal product) – лекарственный препарат, который в исследовании подвергается испытанию или применяется для сравнения, включая

плацебо, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат (в случае, если его способ применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию);

1.22. «клиническое исследование» (clinical trial) – любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и (или) фармакологических эффектов исследуемых препаратов, и (или) выявления нежелательных реакций на исследуемые препараты, и (или) изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения из организма человека с целью оценки их безопасности и (или) эффективности;

1.23. «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;

1.24. «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;

1.25. «конфиденциальность» (confidentiality) – сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования;

1.26. «координационный комитет» (coordinating committee) – комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового клинического исследования;

1.27. «медицинская организация» (institution (medical)) – организация здравоохранения (вне зависимости от ее организационно-правовой формы), в которой проводится клиническое исследование;

1.28. «многоцентровое клиническое исследование» (multicentre trial) – клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в 1 исследовательском центре и более чем 1 исследователем;

1.29. «мониторинг» (monitoring) – деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом клинического исследования, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой и применимыми требованиями;

1.30. «надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice; GCP) – свод этических и научных требований к планированию, проведению, реализации, мониторингу, аудиту, документированию, анализу и представлению результатов клинических исследований, обеспечивающих защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и получение в рамках клинического исследования надежных и достоверных данных;

1.31. «нежелательная реакция» (adverse reaction) – относительно предрегистрационного клинического применения нового лекарственного препарата или его применения по новым показаниям, особенно, если терапевтические дозы точно не установлены – все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного препарата. При этом термин «связанная с применением лекарственного препарата» означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным препаратом и нежелательным явлением, то есть взаимосвязь не исключена. Для

зарегистрированных лекарственных препаратов под нежелательной реакцией понимается любая негативная реакция, связанная с применением лекарственного препарата в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций;

1.32. «нежелательное явление» (adverse event) – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта исследования, которому введен лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (например, отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата (вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата);

1.33. «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 для спонсора о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений;

1.34. «независимый этический комитет», «НЭК» (Independent Ethics Committee, IEC) – 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 клинического 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 и порядок работы независимых этических комитетов, а также применимые к ним требования могут различаться в разных государствах-членах, тем не менее НЭК должны функционировать в соответствии с настоящими Правилами;

1.35. «незаинтересованный свидетель» (impartial witness) – физическое лицо, которое непричастно 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 умеют или не способны читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы;

1.36. «непредвиденная нежелательная реакция» (unexpected adverse drug reaction) – нежелательная реакция, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией о лекарственном препарате (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого препарата или с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) либо общей характеристикой лекарственного препарата для зарегистрированного препарата);

1.37. «обеспечение качества» (quality assurance, QA) – совокупность систематических и планомерных действий, целью которых является обеспечение соответствия проводимого исследования, сбора, регистрации и представления данных надлежащей клинической практике и применимым требованиям;

1.38. «одобрение экспертного совета организации» (approval (in relation to Institutional Review Boards)) – заключение, принятое экспертным советом организации, 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 применимыми требованиями;

1.39. «основные документы» (essential documents) – документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных;

1.40. «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 спонсора;

1.41. «отчет об аудите» (audit report) – заключение в письменной форме аудитора спонсора о результатах аудита;

1.42. «отчет о клиническом исследовании» (clinical trial (study) report) – оформленное в письменном виде описание клинического исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта исследования, объединяющее клиническое и статистическое описания, представление данных и их анализ, составленное в соответствии с требованиями согласно приложению № 1 к настоящим Правилам и

подразделом 5 раздела I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, при сопровождении заявления о регистрации;

1.43. «первичная документация», «оригинальные медицинские записи» (original medical record (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);

1.44. «первичные данные» (source data) – информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, о результатах 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);

1.45. «план мониторинга» (monitoring plan) – документ, который описывает стратегию, методы, распределение обязанностей и требования к мониторингу клинического исследования;

1.46. «поправка к протоколу» (protocol amendment) – оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола клинического исследования;

1.47. «препарат сравнения» (comparator (product)) – исследуемый или зарегистрированный лекарственный препарат (активный контроль) либо плацебо, используемые для контроля в клиническом исследовании;

1.48. «применимые требования» (applicable regulatory requirement(s)) – акты, составляющие право Союза и законодательство государств-членов в сфере обращения лекарственных средств, регулирующие проведение клинических исследований;

1.49. «промежуточный отчет о клиническом исследовании» (interim clinical trial (study report)) – отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных;

1.50. «протокол клинического исследования» (protocol) – документ, описывающий цели, дизайн, методологию, статистические методы и организацию исследования. Помимо этого, протокол клинического исследования обычно содержит полученные ранее данные и обоснование исследования, однако эта информация может быть представлена и в других документах, на которые ссылается протокол клинического исследования. Применительно к настоящим Правилам понятие «протокол» включает в себя как все последующие версии протокола, так и поправки к нему;

1.51. «прямой доступ» (direct access) – разрешение на проверку, анализ, верификацию и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования. Лица, имеющие право прямого доступа (например, представители уполномоченных органов государств-членов или уполномоченных органов третьих стран, мониторы и аудиторы спонсора), должны принимать все разумные меры для соблюдения применимых нормативных требований по защите

конфиденциальности информации, позволяющей идентифицировать субъектов, и информации, принадлежащей спонсору;

1.52. «рандомизация» (randomization) – процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность;

1.53. «рутинная клиническая практика» (routine clinical practice) – шаблонные (однотипные) медицинские диагностические и лечебные процедуры, технологии или мероприятия, которые выполняются для данной группы пациентов или данного стандарта оказания медицинской помощи;

1.54. «сертификат аудита» (audit certificate) – документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита;

1.55. «серьезное нежелательное явление», «серьезная нежелательная реакция» (serious adverse event; SAE or serious adverse drug reaction; serious ADR) – неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного препарата 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 (врожденный порок развития) и сведения о котором представляются в соответствии с пунктом 1.2.1 приложения № 11 к настоящим Правилам;

1.56. «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 субъектов исследования о назначенном им виде лечения, в то время как двойной слепой метод подразумевает неосведомленность в этом субъектов исследования,

исследователей, мониторов и в некоторых случаях лиц, выполняющих статистическую обработку данных;

1.57. «соблюдение требований (применительно к клиническим исследованиям)» (compliance (in relation to trials)) – соответствие всем связанным с клиническим исследованием требованиям, надлежащей клинической практике и иным применимым требованиям;

1.58. «соисследователь (subinvestigator)» – любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и (или) осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре и (или) принимающий важные решения, связанные с исследованием (например, интерн, ординатор, научный сотрудник);

1.59. «спонсор» (sponsor) – физическое или юридическое лицо, отвечающее за инициацию, организацию и обеспечение финансирования клинического исследования;

1.60. «спонсор-исследователь» (sponsor-investigator) – физическое лицо, которое самостоятельно или совместно с другими лицами иницирует и проводит клиническое исследование и под непосредственным руководством которого исследуемый препарат либо назначается, либо выдается субъекту исследования, либо принимается им. Обязанности спонсора-исследователя включают в себя обязанности как спонсора, так и исследователя;

1.61. «стандартные операционные процедуры», «СОП» (standard operating procedures; SOPs) – подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности;

1.62. «субъект (субъект исследования)» (subject (trial subject)) – физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе

группы, получающей исследуемый препарат, либо в составе контрольной группы;

1.63. «уполномоченные органы» (regulatory authorities) – органы государств-членов и третьих стран, обладающие правом осуществлять регулирующие функции, в том числе уполномоченные на рассмотрение представленных им клинических данных, а также проведение инспекции;

1.64. «уязвимые субъекты исследования» (vulnerable subjects) – лица, на желание которых участвовать в клиническом исследовании может оказать чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или иных преимуществ, связанных с участием в исследовании, или санкции вышестоящих лиц в случае отказа от участия. К уязвимым субъектам исследования относятся учащиеся высших и средних медицинских (стоматологических) и фармацевтических учебных заведений, младший персонал клиник и лабораторий, служащие фармацевтических компаний, военнослужащие, заключенные, а также больные, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, малообеспеченные и безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, лица без определенного места жительства, беженцы, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, а также лица, неспособные дать согласие;

1.65. «экспертный совет организации», «ЭСО» (Institutional Review Board, IRB) – независимый орган, состоящий из лиц, работающих в области медицины, науки, а также не имеющих отношения к науке, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования, в том числе путем рассмотрения, утверждения (одобрения) протокола клинического исследования и поправок к нему, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для

получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

2. Принципы надлежащей клинической практики

2.1. Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинской декларацией, принятой на XVIII Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году, и отраженными в настоящих Правилах и применимых требованиях.

2.2. До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения предвидимого (предсказуемого) 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 субъектов исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

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

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

2.6. Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным (одобренным) экспертным советом организации (независимым этическим комитетом (НЭК)).

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

2.8. Все проводящие исследование лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

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

2.10. Всю полученную при проведении клинического исследования информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы обеспечить точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.

Этот принцип применим ко всем записям, предусмотренным настоящими Правилами, вне зависимости от типа используемого носителя.

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

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

2.13. Необходимо внедрить системы с процедурами, которые обеспечивают качество каждого аспекта клинического исследования.

Такие системы должны фокусироваться на тех аспектах клинического исследования, которые обеспечивают защиту субъектов исследования и достоверность его результатов.

3. Экспертный совет организации (независимый этический комитет) (ЭСО (НЭК))

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) должен получить на рассмотрение следующие документы:

- протокол (поправки к протоколу);

- письменную форму информированного согласия 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 представлены субъектам исследования;

- брошюру исследователя;

- известную информацию, касающуюся безопасности;

- информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;

- текущую редакцию резюме исследователя (*curriculum vitae*) и (или) другие материалы, подтверждающие его квалификацию;

- другие документы, которые могут потребоваться ЭСО (НЭК) для выполнения его обязанностей.

ЭСО (НЭК) должен рассмотреть вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования в соответствующие сроки и дать заключение в письменном виде, четко идентифицируя исследование, рассмотренные документы и даты при принятии следующих возможных решений:

одобрение (выдача заключения) на проведение исследования;

требование о внесении изменений в представленную документацию до получения одобрения (выдачи заключения) на проведение исследования;

отказ в одобрении (выдаче заключения) на проведение исследования;

отмена (приостановка) сделанного ранее одобрения (выданного заключения) на проведение исследования.

3.1.3. ЭСО (НЭК) должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании текущей редакции резюме исследователя (*curriculum vitae*) и (или) другой соответствующей документации, запрошенной ЭСО (НЭК).

3.1.4. ЭСО (НЭК) должен периодически рассматривать документацию по каждому текущему исследованию с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются субъекты исследования, но не реже 1 раза в год.

3.1.5. ЭСО (НЭК) может потребовать, чтобы субъектам исследования, помимо информации, указанной в пункте 4.8.10 настоящих Правил, были представлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению ЭСО (НЭК), это необходимо для защиты прав и здоровья субъектов исследования, а также для гарантии их безопасности.

3.1.6. В случае если согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель в

соответствии с пунктами 4.8.12 и 4.8.14 настоящих Правил, ЭСО (НЭК) должен убедиться, что представленный протокол и (или) другая документация соответствуют этическим и другим применимым требованиям к подобным клиническим исследованиям.

3.1.7. В случае если в протоколе указывается на невозможность получения согласия на участие в исследовании от субъекта исследования или его законного представителя в соответствии с пунктом 4.8.15 настоящих Правил до момента включения субъекта в исследование (например, при неотложном состоянии), ЭСО (НЭК) должен убедиться в том, что представленный протокол и (или) другая документация соответствуют этическим и другим применимым требованиям к подобным клиническим исследованиям.

3.1.8. ЭСО (НЭК) рассматривает размер и порядок выплат субъекту исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Размер выплат субъектам исследования должен определять пропорционально их участию в исследовании, но не должен зависеть исключительно от того, завершил субъект исследование полностью или нет.

3.1.9. ЭСО (НЭК) должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая способы, размер и порядок выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и в других предоставляемых субъектам исследования материалах. Должно быть указано, каким образом будет определяться пропорциональность выплат.

3.2. Состав, функции и порядок работы.

3.2.1. В состав ЭСО (НЭК) должно входить достаточное число лиц, обладающих в совокупности необходимой квалификацией и опытом для

рассмотрения и проведения экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования.

Следует предусмотреть включение в состав ЭСО (НЭК):

а) не менее 5 человек;

б) по крайней мере 1 человека, не специализирующегося в области научных исследований (деятельности);

в) по крайней мере 1 человека, не являющегося сотрудником медицинской организации (исследовательского центра), в которой проводится исследование.

Голосовать (выражать мнение относительно исследования) имеют право только те члены ЭСО (НЭК), которые не зависят от исследователя и спонсора данного исследования. ЭСО (НЭК) должен вести список членов с указанием их квалификации.

3.2.2. ЭСО (НЭК) должен осуществлять деятельность в соответствии с документально оформленными рабочими процедурами, документировать результаты своей работы и вести протоколы заседаний. Его деятельность должна соответствовать настоящим Правилам и применимым требованиям законодательства государств-членов.

3.2.3. ЭСО (НЭК) принимает решения на объявленных заседаниях при наличии кворума, определенного рабочими процедурами.

3.2.4. Только члены ЭСО (НЭК), принимавшие непосредственное участие в рассмотрении документации по исследованию и обсуждении, могут участвовать в голосовании (выражать свое мнение) и (или) давать рекомендации.

3.2.5. Исследователь может представлять информацию по любым аспектам исследования, но не может участвовать в прениях или в голосовании (выработке мнения) ЭСО (НЭК).

3.2.6. ЭСО (НЭК), может прибегать к помощи независимых экспертов по специальным вопросам.

3.3. Процедуры.

ЭСО (НЭК) должен разработать, документально оформить и соблюдать стандартные рабочие процедуры, регламентирующие:

3.3.1. Состав (фамилии, имена, отчества (при наличии) и квалификацию членов) ЭСО (НЭК) и учредивший его орган.

3.3.2. Порядок назначения заседаний, оповещения членов ЭСО (НЭК) 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 ускоренного рассмотрения документации в соответствии с применимыми требованиями для одобрения (выдачи заключения) при незначительном изменении в текущих исследованиях, уже получивших одобрение (заключение) ЭСО (НЭК).

3.3.6. Недопустимость включения субъектов в исследование до того, как ЭСО (НЭК) выдаст письменное одобрение (заключение) на проведение исследования.

3.3.7. Недопустимость в соответствии с пунктом 4.5.2 настоящих Правил отклонения от протокола или его изменений без предварительного письменного одобрения (заключения) соответствующих поправок ЭСО (НЭК), за исключением тех случаев, когда изменения направлены на устранение непосредственной угрозы субъектам исследования или когда изменения касаются только административных и материально-технических аспектов исследования (например, смена монитора, изменение номера телефона).

3.3.8. Обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЭСО (НЭК):

а) об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования в соответствии с пунктами 3.3.7, 4.5.2 и 4.5.4 настоящих Правил;

б) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов исследования и (или) существенно влияющих на проведение исследования, в соответствии с пунктом 4.10.2 настоящих Правил;

в) обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях;

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

3.3.9. Обязанность ЭСО (НЭК) незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю (медицинской организации):

а) о своих решениях (заключениях), касающихся исследования;

б) о причинах вынесения решений (заключений);

в) о порядке (процедурах) обжалования решений (заключений).

3.4. Документация.

ЭСО (НЭК) должен хранить относящуюся к исследованию документацию (в частности, письменные процедуры, перечни своих членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и корреспонденцию) в течение не менее 3 лет после завершения исследования и представлять ее по требованию уполномоченных органов. Исследователи, спонсор, уполномоченные органы могут запрашивать у ЭСО (НЭК) информацию о его процедурах и перечни членов.

4. Исследователь

4.1. Квалификация и обязательства исследователя.

4.1.1. Исследователь должен иметь соответствующие квалификацию, образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования. Квалификация исследователя должна соответствовать применимым требованиям и подтверждаться актуальным резюме (*curriculum vitae*) и (или) другими документами, которые могут быть запрошены спонсором, ЭСО (НЭК) и (или) уполномоченными органами.

4.1.2. Исследователь должен внимательно ознакомиться с правилами надлежащего применения исследуемого препарата, изложенными в протоколе, текущей редакции брошюры исследователя, общей характеристике лекарственного препарата и других источниках информации, представленных спонсором.

4.1.3. Исследователь должен знать и соблюдать настоящие Правила и применимые требования.

4.1.4. Исследователь (медицинская организация) должен содействовать проведению спонсором мониторинга и аудита, а также проведению уполномоченными органами инспекций.

4.1.5. Исследователь должен вести перечень 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 определенного периода требуемого количества подходящих субъектов исследования, соответствующих критериям отбора.

4.2.2. Исследователь должен иметь достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение установленного 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 знакомы с протоколом и информацией об исследуемом препарате, а также со своими функциями и обязанностями.

4.2.5. Исследователь должен контролировать деятельность сотрудников или иных лиц, которым он передал те или иные обязанности и функции в рамках проведения исследования в исследовательском центре.

4.2.6. Если исследователь (медицинская организация) прибегает к услугам какого-либо лица для выполнения тех или иных связанных с проведением исследования обязанностей и функций, он должен:

убедиться (получить документальное подтверждение) в том, что данное лицо обладает достаточной квалификацией для выполнения этих обязанностей и функций;

внедрить процедуры, направленные на обеспечение полноты выполнения связанных с проведением исследования обязанностей и функций и целостности полученных данных.

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 (медицинская организация) должен обеспечить оказание субъекту исследования необходимой медицинской помощи в случае возникновения любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь (медицинская организация) обязан информировать субъекта исследования о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.

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

4.3.4. Субъект исследования не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, однако исследователь должен попытаться установить эти причины, соблюдая при этом права субъекта исследования.

4.4. Контакты с ЭСО (НЭК).

4.4.1. Перед тем как начать исследование, исследователь (медицинская организация) должен получить письменное и датированное одобрение (заключение) ЭСО (НЭК) протокола, 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 представить субъектам исследования.

4.4.2. Вместе с другими документами исследователь (медицинская организация) должен представить ЭСО (НЭК) последнюю редакцию брошюры исследователя. Если брошюру исследователя дополняют в ходе исследования, исследователь (медицинская организация) обязан представить ЭСО (НЭК) новую редакцию брошюры исследователя.

4.4.3. В течение исследования исследователь (медицинская организация) должен представлять ЭСО (НЭК) все подлежащие рассмотрению документы.

4.5. Соблюдение протокола.

4.5.1. Исследователь (медицинская организация) должен проводить исследование в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и при необходимости с уполномоченными органами и утвержденным (одобренным) ЭСО (НЭК). В подтверждение договоренности исследователь (медицинская организация) и спонсор подписывают протокол или заключают отдельный договор.

4.5.2. Исследователь не должен отклоняться от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и получения документально оформленного одобрения (заключения) ЭСО (НЭК) относительно поправки к протоколу, 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 должны пояснять 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 одобрения (получения заключения) ЭСО (НЭК). В кратчайшие сроки описание отклонений или изменений с указанием их причин и при необходимости предлагаемые поправки к протоколу должны быть направлены:

- а) ЭСО (НЭК) для рассмотрения и одобрения (выдачи заключения);
- б) спонсору для согласования с ним;
- в) уполномоченным органам при необходимости.

4.6. Исследуемые препараты.

4.6.1. Ответственность за учет исследуемых препаратов в исследовательском центре возложена на исследователя (медицинскую организацию).

4.6.2. Если это разрешено (требуется), исследователь (медицинская организация) может (должен) передать некоторые или все обязанности исследователя (медицинской организации) по учету исследуемых препаратов в исследовательском центре аптечному работнику (провизору) или иному лицу, подконтрольному исследователю (медицинской организации).

4.6.3. Исследователь (медицинская организация), аптечный работник (провизор) или иное уполномоченное исследователем (медицинской организацией) лицо должны вести учет поставок препаратов в исследовательский центр, их фактического количества в центре, использования каждым субъектом, а также учет возврата спонсору либо иного распоряжения неиспользованными препаратами. Записи по учету должны включать в себя даты, количество, номера партий (серий), сроки годности (где применимо) и уникальные коды исследуемых препаратов и субъектов исследования. Исследователь должен вести записи, должным образом подтверждающие, что субъекты исследования получали исследуемые препараты в дозах,

предусмотренных протоколом, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых препаратов, полученных от спонсора.

4.6.4. Исследуемые препараты необходимо хранить в соответствии с инструкциями спонсора согласно пунктам 5.13.2 и 5.14.3 настоящих Правил и применимыми требованиями.

4.6.5. Исследователь должен обеспечить использование исследуемых препаратов в соответствии с утвержденным протоколом.

4.6.6. Исследователь или уполномоченное им лицо должны разъяснять каждому субъекту исследования правила применения исследуемых препаратов и через приемлемые интервалы времени (в зависимости от исследования) проверять соблюдение этих инструкций каждым субъектом исследования.

4.7. Рандомизация и раскрытие кода.

Исследователь должен применять предусмотренную в исследовании методику рандомизации, если таковая имеется, и обеспечивать 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 препаратов (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 применимые требования, требования настоящих Правил и этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации, принятой на XVIII Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году. До начала исследования исследователь должен получить письменное

одобрение (заключение) ЭСО (НЭК) письменной формы информированного согласия и других письменных материалов, представляемых субъектам.

4.8.2. Письменную форму информированного согласия и другие письменные материалы, представляемые субъектам, следует дополнять (исправлять) по мере появления новой информации, которая может оказаться существенной для согласия субъекта. Дополненные (исправленные) письменная форма информированного согласия и другие письменные материалы, представляемые субъекту, должны быть разрешены (одобрены) ЭСО (НЭК) до начала их использования в исследовании. Субъект или его законный представитель должны быть своевременно ознакомлены 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 пациента, не должна содержать формулировок, прямо или косвенно склоняющих субъекта или его законного представителя отказаться от своих законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, медицинскую организацию, спонсора или их представителей от ответственности за халатность.

4.8.5. Исследователь или уполномоченное им лицо должны в полной мере проинформировать субъекта или, если субъект не способен дать информированное согласие, его законного представителя обо всех

значимых аспектах исследования, в том числе ознакомить с информацией об исследовании в письменной форме и одобрением (положительным заключением) ЭСО (НЭК).

4.8.6. Информация об исследовании в устной и письменной форме, включая письменную форму информированного согласия, 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 исследователь или уполномоченное им лицо должны предоставить субъекту или его законному представителю достаточное количество времени и возможность получить более подробную информацию об исследовании для принятия решения об участии в нем или отказе от такого участия. Субъект или его законный представитель должны 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.

4.8.9. Если субъект или его законный представитель не способны читать, во время проведения разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как субъекту или его законному представителю прочитали и разъяснили письменную форму информированного согласия и другие представляемые субъекту письменные материалы и субъект или его законный представитель дал устное согласие на участие субъекта в исследовании и, если способен, подписал с указанием даты письменную форму информированного согласия, незаинтересованный свидетель должен ее подписать и

собственноручно поставить дату. Подписывая письменную форму информированного согласия, незаинтересованный свидетель подтверждает, что информация, содержащаяся в указанной форме и других письменных материалах, была 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. В ходе разъяснительной беседы, а также в письменной форме информированного согласия и других письменных материалах, представляемых 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) аспекты исследования, которые носят экспериментальный характер;
- ж) ожидаемые риск или неудобства для субъекта, а также в соответствующих случаях – для эмбриона, плода или младенца;
- з) ожидаемые выгода и (или) польза. Если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, субъект должен быть поставлен об этом в известность;
- и) иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, их значимые потенциальные выгода и (или) польза, а также риски;
- 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, связанные с его участием в исследовании, если таковые ожидаются;

н) участие субъекта в исследовании является добровольным, он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери выгоды;

о) мониторы, аудиторы, ЭСО (НЭК) и уполномоченные органы в той мере, в какой это допускается законодательством государств-членов, 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 субъект или его законный представитель, подписывая письменную форму информированного согласия, 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 государств-членов. При публикации результатов исследования конфиденциальность данных субъекта будет сохранена;

р) субъект или его законный представитель будут своевременно ознакомлены 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, которых предполагается включить в исследование.

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

4.8.12. Если в клиническом исследовании участвуют субъекты, которые могут быть включены в исследование только на основании согласия их законных представителей (например, несовершеннолетние, пациенты с выраженным слабоумием), субъект должен быть проинформирован об исследовании в соответствии с его способностью понять эту информацию и, если субъект в состоянии, он должен подписать с указанием даты письменную форму информированного согласия.

4.8.13. Кроме случаев, описанных в пункте 4.8.14 настоящих Правил, в исследование, не связанное с лечением (то есть 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.

4.8.14. В исследование, не связанное 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) негативное воздействие на здоровье субъекта сведено к минимуму и незначительно;

г) исследование не запрещено законодательством государства-члена;

д) для включения таких субъектов в исследование запрошено специальное одобрение (заключение) ЭСО (НЭК), учитывающее этот аспект.

Подобные исследования (за исключением обоснованных случаев) должны проводиться с участием субъектов, имеющих заболевания, для лечения которых предназначен исследуемый препарат. Субъекты в таких исследованиях должны находиться под 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, для включения субъекта в исследование должны быть приняты предусмотренные протоколом и (или) другими документами и разрешенные (одобренные) ЭСО (НЭК) меры, направленные на защиту прав, безопасности и

благополучия субъекта, а также обеспечивающие соответствие применимым требованиям. Субъект или его законный представитель должны быть в кратчайшие сроки поставлены в известность об исследовании, и у них должно быть запрошено согласие на продолжение участия в исследовании, а также информированное согласие в соответствии с пунктом 4.8.10 настоящих Правил.

4.9. Документация и отчетность.

4.9.0. Исследователь (медицинская организация) должен вести соответствующим образом составленные и точные первичные документы и записи об исследовании, в которых отражаются все значимые для исследования данные по каждому субъекту исследования в исследовательском центре. Первичные данные должны быть разборчивыми, оригинальными, точными, полными, должны регистрироваться в процессе осуществления наблюдений таким образом, чтобы их можно было атрибутировать. Изменения первичных данных должны быть прослеживаемыми, не должны скрывать первоначально введенные данные и при необходимости подлежат объяснению (например, посредством документального следа).

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

4.9.2. Данные, содержащиеся в индивидуальной регистрационной карте, должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены, имеющиеся расхождения должны быть объяснены.

4.9.3. Любые изменения или исправления в индивидуальной регистрационной карте должны быть подписаны, датированы, объяснены (при необходимости) и не должны скрывать первоначальную запись

(должен быть сохранен документальный след). Это относится к изменениям или исправлениям как на бумажных, так и на электронных носителях (в соответствии с подпунктом «о» пункта 5.18.4 настоящих Правил). Спонсор должен представить исследователю и (или) его уполномоченным представителям инструкцию о порядке оформления таких исправлений. Спонсор должен иметь письменные процедуры, предусматривающие, что изменения или исправления в индивидуальной регистрационной карте, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

4.9.4. Исследователь (медицинская организация) должен вести документацию исследования согласно подразделу 8 настоящего раздела и применимым требованиям. Исследователь (медицинская организация) должен принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

4.9.5. Основные документы должны храниться не менее 2 лет после утверждения последней заявки на регистрацию лекарственного препарата в государстве-члене и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок, или не менее 2 лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого препарата. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено применимыми требованиями или договором со спонсором. Ответственностью спонсора является информирование исследователя (медицинской организации) об истечении срока хранения документации (в соответствии с пунктом 5.5.12 настоящих Правил).

4.9.6. Финансовые аспекты исследования должны быть отражены в договоре между спонсором и исследователем (медицинской организацией).

4.9.7. По запросу монитора, аудитора, ЭСО (НЭК) или уполномоченного органа исследователь (медицинская организация) должен обеспечить прямой доступ ко всем записям, относящимся к исследованию.

4.10. Отчеты о ходе исследования.

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

4.10.2. Исследователь должен незамедлительно представлять письменные отчеты спонсору, ЭСО (НЭК) (в соответствии с пунктом 3.3.8 настоящих Правил) и, в соответствующих случаях, организации о любых изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и (или) увеличивающих степень риска для субъектов.

4.11. Представление информации по безопасности.

4.11.1. Обо всех серьезных нежелательных явлениях необходимо немедленно сообщать спонсору, за исключением тех из них, которые в протоколе или в другом документе (например, в брошюре исследователя) определены как не требующие срочного репортирования. После первичного срочного сообщения необходимо в кратчайшие сроки представить подробное письменное сообщение. Первичное и последующие сообщения должны идентифицировать субъектов исследования по присвоенным им уникальным кодам, а не по именам, персональным идентификационным номерам и (или) адресам субъектов. Исследователь должен также соблюдать применимые требования и

предоставлять информацию о серьезном нежелательном явлении в соответствии с порядком согласно приложению № 11.

4.11.2. Обо всех нежелательных явлениях и (или) отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом в качестве критичных для оценки безопасности, необходимо сообщать спонсору в соответствии с требованиями к представлению сообщений о нежелательных явлениях в сроки, определенные спонсором в протоколе.

4.11.3. При сообщениях о смерти исследователь обязан по запросу спонсора, уполномоченного органа и ЭСО (НЭК) представить дополнительную информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз).

4.12. Преждевременное прекращение или приостановление исследования.

Если по какой-либо причине исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь (медицинская организация) должен незамедлительно информировать субъектов исследования, обеспечить им соответствующие лечение и наблюдение и, если предусмотрено применимыми 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 медицинской организации (если применимо) и исследователь (медицинская организация) должен незамедлительно проинформировать об этом спонсора и ЭСО (НЭК) и представить им подробное объяснение причин приостановления или прекращения исследования в письменной форме.

4.12.2. Если спонсор прекращает или приостанавливает исследование (в соответствии с пунктом 5.21 настоящих Правил),

исследователь должен незамедлительно сообщить об этом медицинской организации (если применимо), и исследователь (медицинская организация) должен незамедлительно проинформировать об этом ЭСО (НЭК) и представить ему подробное письменное объяснение причин приостановления или прекращения исследования.

4.12.3. Если ЭСО (НЭК) окончательно или временно отзывает одобрение (заключение) на проведение исследования (в соответствии с пунктами 3.1.2 и 3.3.9 настоящих Правил), исследователь должен сообщить об этом медицинской организации (если применимо) и исследователь (медицинская организация) должен незамедлительно проинформировать об этом спонсора и представить ему подробное объяснение причины прекращения или приостановления исследования в письменной форме.

4.13. Итоговый отчет исследователя.

При необходимости после завершения исследования исследователь должен сообщить об этом медицинской организации; исследователь (медицинская организация) должен представить ЭСО (НЭК) краткий отчет об итогах исследования, а уполномоченным органам – все требуемые отчеты (в том числе в виде сообщения).

5. Спонсор

5.0. Управление качеством

Спонсор должен обеспечить функционирование системы управления качеством на всех этапах клинического исследования.

В рамках исследования спонсор должен сделать приоритетными виды деятельности, обеспечивающие безопасность субъектов исследования и достоверность его результатов. Управление качеством включает в себя разработку рациональных протоколов, а также

инструментов и процедур по сбору и обработке данных и информации, являющейся ключевой для принятия решений.

Методы, применяемые для обеспечения и контроля качества, должны быть соразмерны связанному с исследованием риску и важности собираемой информации. Спонсор должен обеспечить практическую выполнимость исследования и должен избегать чрезмерного усложнения процессов, излишних процедур и сбора избыточных данных. Протокол, индивидуальные регистрационные карты и другие документы должны быть ясными, лаконичными и внутренне непротиворечивыми.

Система управления качеством должна быть основана на риск-ориентированном подходе, в соответствии с пунктами 5.0.1 – 5.0.7 настоящих Правил.

5.0.1. Выявление критичных процессов и данных.

Во время разработки протокола спонсор должен выявить процессы и данные, являющиеся критичными с точки зрения защиты субъектов исследования и достоверности получаемых результатов.

5.0.2. Выявление рисков.

Спонсор должен выявить риски для критичных процессов и данных исследования. Риски следует рассматривать как на системном уровне (например, стандартные операционные процедуры, компьютеризованные системы, персонал), так и на уровне конкретного клинического исследования (например, дизайн исследования, сбор данных, процесс получения информированного согласия).

5.0.3. Оценка рисков.

Спонсор должен оценить выявленные риски, сопоставив их с существующими инструментами контроля рисков, принимая во внимание:

- а) вероятность возникновения ошибки;

- б) в какой мере такие ошибки могут быть выявлены;
- в) влияние таких ошибок на защиту субъектов исследования и достоверность его результатов.

5.0.4. Контроль рисков.

Спонсор должен решить, какие риски следует минимизировать и (или) какие риски можно считать допустимыми. Меры, применяемые для минимизации рисков до приемлемого уровня, должны быть пропорциональны значимости риска. Меры по минимизации рисков могут быть включены в протокол при планировании исследования и его проведении, в планы мониторинга, соглашения между сторонами, определяющие распределение обязанностей, системные механизмы, обеспечивающие соблюдение стандартных операционных процедур, а также в тренинг по процедурам и процессам.

Для выявления системных проблем, которые могут повлиять на безопасность субъектов исследования и достоверность его результатов, следует заранее определить пределы допусков по качеству параметров исследования, принимая во внимание медицинские и статистические характеристики переменных, а также статистические аспекты исследования. Выявление отклонений от пределов допусков по качеству параметров исследования должно повлечь за собой оценку необходимости принятия соответствующих мер.

5.0.5. Сообщение о рисках.

Спонсор должен документировать меры по управлению качеством. Спонсор должен доводить меры по управлению качеством до сведения тех, кто вовлечен в соответствующие процессы или затронут ими, чтобы облегчить проведение оценки рисков и ее непрерывное совершенствование в ходе проведения клинического исследования.

5.0.6. Оценка рисков.

Спонсор, используя накопленные знания и опыт, должен периодически оценивать меры по контролю рисков, чтобы убедиться в том, что меры по управлению качеством сохраняют свою эффективность и актуальность.

5.0.7. Сообщение о рисках.

В отчете о клиническом исследовании спонсор должен описать применяемый подход к управлению качеством и обобщить важные отклонения от заранее определенных предельных допусков по качеству параметров клинического исследования, а также принятые меры, направленные на их устранение (в соответствии с пунктом 9.6 приложения № 1 к настоящим Правилам).

5.1. Обеспечение качества и контроль качества.

5.1.1. Спонсор отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения и контроля качества со стандартными операционными процедурами, которые имеют своей целью обеспечить проведение исследования, сбор, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и применимыми требованиями.

5.1.2. Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на представление прямого доступа (в соответствии с пунктом 1.51 настоящих Правил) во все участвующие в исследовании центры, ко всем первичным данным (документам) и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также в целях инспекции уполномоченными органами государств-членов и третьих стран.

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 (медицинской 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 при этом несет спонсор. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять меры по обеспечению и контролю качества.

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

Спонсор должен контролировать все выполняемые от его имени обязанности и функции, связанные с проведением исследования, в том числе обязанности и функции, которые были переданы привлеченной спонсором контрактной исследовательской организацией третьим сторонам в порядке субподряда.

5.2.3. Все связанные с исследованием обязанности и функции, не переданные контрактной исследовательской организации, остаются за спонсором.

5.2.4. Все, что в настоящих Правилах касается спонсора, также применимо к контрактной исследовательской организации в той мере, в которой контрактная исследовательская организация принимает на себя обязанности и функции спонсора в части проведения исследования.

5.3. Медицинская экспертиза.

Спонсор должен назначить обладающий соответствующей медицинской квалификацией персонал, который должен быть всегда доступен для решения связанных с исследованием вопросов медицинского характера. При необходимости могут привлекаться 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, индивидуальной регистрационной карты и плана статистического анализа до подготовки промежуточного и финального отчетов.

5.4.2. Спонсор должен соблюдать требования подраздела 6 настоящего раздела и приложения № 11 к настоящим Правилам.

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 для рассмотрения хода клинического исследования, включая рассмотрение данных по безопасности и об основных параметрах 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 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 к стабильности достижения требуемого результата (валидацию);

Подход к валидации таких систем должен быть основан на оценке рисков с учетом целевого назначения системы и ее потенциального влияния на защиту субъектов исследования и достоверность результатов клинического исследования;

б) иметь стандартные операционные процедуры использования этих систем.

Стандартные операционные процедуры должны включать в себя описание установки, настройки и использования систем. Стандартные операционные процедуры должны описывать валидацию и тестирование функционирования систем, сбор данных и обращение с ними, поддержание работы систем, меры по обеспечению безопасности систем, управление изменениями, резервное копирование и восстановление данных, планирование действий в случае чрезвычайных ситуаций, а также вывод систем из эксплуатации. Обязанности спонсора, исследователя и других сторон в отношении использования компьютеризированных систем должны быть понятными для них, пользователям необходимо провести обучение по использованию этих систем;

в) обеспечить работу систем таким образом, чтобы можно было изменять данные и при этом внесенные изменения были бы

задокументированы, а ранее введенные данные не были бы удалены (остался «документальный след»);

г) иметь систему защиты, предотвращающую несанкционированный доступ к данным;

д) определить перечень лиц, наделенных правом вносить изменения в данные (в соответствии с пунктами 4.1.5 и 4.9.3 настоящих Правил);

е) обеспечивать адекватное резервное копирование данных;

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

з) обеспечивать целостность данных, включая данные, описывающие контекст, содержание и структуру информации. Это особенно важно при внесении таких изменений в компьютеризированные системы, как обновление программного обеспечения или перенос 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 (в соответствии с пунктом 1.11 настоящих Правил), позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.

5.5.6. Спонсор или другие владельцы данных должны хранить все относящиеся к спонсору основные документы исследования (в соответствии с подразделом 8 настоящего раздела).

5.5.7. Спонсор должен хранить все относящиеся к нему основные документы исследования в соответствии с применимыми требованиями

законодательства государств-членов, в которых препарат одобрен и (или) в которые спонсор собирается обратиться за одобрением.

5.5.8. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого препарата (по одному или всем показаниям, путям введения, лекарственным формам), он должен хранить все относящиеся к спонсору основные документы исследования в течение по крайней мере 2 лет с момента официального прекращения разработки или в соответствии с применимыми требованиями.

5.5.9. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого препарата, он должен сообщить об этом всем участвующим в исследовании исследователям (медицинским организациям) и уполномоченным органам.

5.5.10. Передача прав собственности на данные должна быть доведена до сведения соответствующих уполномоченных органов государств-членов и уполномоченных органов третьих стран в соответствии с применимыми требованиями.

5.5.11. Относящиеся к спонсору основные документы должны храниться не менее 2 лет с даты утверждения последней заявки на регистрацию препарата в государстве-члене и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и новые заявки не будут планироваться, или не менее 2 лет с момента официального прекращения клинической фазы разработки исследуемого препарата. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено применимыми требованиями или необходимо спонсору.

5.5.12. Спонсор должен в письменной форме проинформировать исследователей (медицинские организации) о необходимости хранения связанных с исследованием записей, а также письменно известить их, как только необходимости в дальнейшем хранении не будет.

5.6. Выбор исследователя.

5.6.1. Спонсор несет ответственность за выбор исследователей (медицинских организаций). Каждый исследователь должен иметь квалификацию, опыт и ресурсы (в соответствии с пунктами 4.1 и 4.2 настоящих Правил), 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 (медицинской организацией) на проведение исследования спонсор должен представить исследователю (медицинской организации) протокол и брошюру исследователя в текущей редакции и дать исследователю (медицинской организации) достаточное время для ознакомления с протоколом и предоставленной информацией.

5.6.3. Спонсор должен получить согласие исследователя (медицинской организации) на:

а) проведение исследований в соответствии с настоящими Правилами и применимыми требованиями (в соответствии с пунктом 4.1.3 настоящих Правил), а также с протоколом, согласованным со спонсором и разрешенным (одобренным) ЭСО (НЭК) (в соответствии с пунктом 4.5.1 настоящих Правил);

б) соблюдение процедуры регистрации (представления) данных;

в) проведение мониторинга, аудита и инспекций (в соответствии с пунктом 4.1.4 настоящих Правил);

г) хранение основных документов, связанных с исследованием, до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю (медицинской организации), что эти документы больше не требуются (в соответствии с пунктами 4.9.4 и 5.5.12 настоящих Правил).

Спонсор и исследователь (медицинская организация) должны подписать 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 исследования и исследователям.

5.8.1. Если это предусмотрено применимыми требованиями, спонсор должен обеспечить страхование или гарантировать юридическую и финансовую поддержку исследователя (медицинской 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 применимыми требованиями.

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

5.9. Финансирование.

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

5.10. Уведомление уполномоченных органов (подача заявки в уполномоченные органы).

До начала клинического исследования спонсор (или спонсор совместно с исследователем, если это предусмотрено применимыми

требованиями) должен подать в соответствующие органы все требуемые заявки для их рассмотрения, принятия и (или) получения разрешения на проведение исследования (в зависимости от применимых требований). Все уведомления (заявки) должны содержать дату и всю необходимую информацию для идентификации протокола.

5.11. Подтверждение рассмотрения ЭСО (НЭК).

5.11.1. Спонсор должен получить от исследователя (медицинской организации):

а) сведения о наименовании и адресе ЭСО (НЭК) исследователя (медицинской организации);

б) подтверждение от ЭСО (НЭК) того, что он организован и действует в соответствии с настоящими Правилами и законодательством соответствующего государства-члена;

в) документально оформленное одобрение (заключение) ЭСО (НЭК) и по требованию спонсора копию текущей версии протокола, письменной формы информированного согласия и любых других представляемых 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).

5.11.2. Если ЭСО (НЭК) обуславливает выдачу своего одобрения (заключения) внесением изменений в какие-либо документы исследования, например, в протокол, письменную форму информированного согласия или иные представляемые субъектам письменные материалы и (или) другие процедуры, спонсор должен получить от исследователя (медицинской организации) копии измененных документов с указанием даты полученного одобрения

(заключения) ЭСО (НЭК). 5.11.3. Спонсор должен получить от исследователя (медицинской организации) документацию с указанием даты повторных разрешений (одобрений) ЭСО (НЭК), а также решений об отзыве или приостановке ранее выданного одобрения (заключения).

5.12. Информация об исследуемых препаратах.

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 препарата с использованием соответствующих путей введения и доз при соответствующей длительности и в соответствующей популяции субъектов исследования.

5.12.2. Спонсор должен обновлять брошюру исследователя по мере получения новой существенной информации (в соответствии с подразделом 7 настоящего раздела).

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

5.13.1. Спонсор должен обеспечить, чтобы исследуемые препараты (включая в соответствующих случаях активные препараты сравнения и плацебо) имели характеристики, соответствующие стадии разработки данных препаратов, были произведены согласно применимым требованиям надлежащей производственной практики и в соответствующих случаях были закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки. Кроме того, маркировка должна соответствовать применимым требованиям.

5.13.2. Спонсор должен определить для исследуемых препаратов 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 препарата. Спонсор должен информировать об этих требованиях все вовлеченные стороны (например, мониторов, исследователей, провизоров, лиц, ответственных за хранение).

5.13.3. Исследуемые препараты 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 препарата должна включать в себя механизм, позволяющий в экстренных случаях быстро идентифицировать препарат, но в то же время не допускающий возможности незаметно раскрыть код.

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

5.14. Поставка исследуемых препаратов и правила обращения с ними.

5.14.1. Спонсор отвечает за поставку исследователю (медицинской организации) исследуемого препарата.

5.14.2. Спонсор не должен поставлять исследуемый препарат исследователю (медицинской организации) до тех пор, пока не получит всю требуемую документацию (например, одобрение (заключение) ЭСО (НЭК) и уполномоченных органов).

5.14.3. Спонсор должен убедиться и (или) обеспечить, что письменные процедуры включают в себя инструкции для исследователя (медицинской организации) по правилам хранения исследуемого препарата и обращения с ним, а также по ведению соответствующей документации. Процедуры должны описывать безопасное получение исследуемого препарата, обращение с ним, его хранение и выдачу, изъятие неиспользованного исследуемого препарата у субъектов и возврат его спонсору (либо иное распоряжение неиспользованным препаратом, если это санкционировано спонсором и соответствует применимым требованиям).

5.14.4. Спонсор должен:

а) обеспечить своевременную поставку исследуемых препаратов исследователям;

б) документировать поставки, получение, выдачу, возврат и уничтожение исследуемых препаратов (либо иное распоряжение) (в соответствии с подразделом 8 настоящего раздела);

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

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

5.14.5. Спонсор должен:

а) принять меры по обеспечению стабильности исследуемых препаратов на протяжении всего периода их использования;

б) иметь достаточное количество используемого в исследованиях исследуемого препарата, чтобы подтвердить при необходимости его

соответствие спецификациям, а также вести учет анализов и характеристик образцов препарата из партии. В зависимости от стабильности образцы должны быть сохранены либо до окончания анализа данных по исследованию, либо в течение срока, определенного применимыми требованиями, исходя из того, какой период является более длительным.

5.15. Доступ к документации исследования.

5.15.1. Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином соглашении обязанность исследователя (медицинской организации) обеспечить прямой доступ к первичным данным (документации) для проведения мониторинга, аудита и экспертизы ЭСО (НЭК), а также инспекции уполномоченными органами.

5.15.2. Спонсор должен убедиться в том, что каждый субъект дал письменное согласие на прямой доступ к его оригинальным медицинским записям для проведения мониторинга, аудита и экспертизы ЭСО (НЭК), а также инспекций уполномоченными органами.

5.16. Информация по безопасности.

5.16.1. Спонсор отвечает за постоянную оценку безопасности исследуемых препаратов.

5.16.2. Спонсор должен незамедлительно уведомить всех участвующих в исследовании исследователей (медицинские организации), а также уполномоченные органы о полученных данных, которые могут неблагоприятно отразиться на безопасности субъектов, повлиять на проведение исследования либо изменить одобрение (заключение) ЭСО (НЭК) на продолжение исследования.

5.17. Сообщения о нежелательных реакциях.

5.17.1. Спонсор должен в возможно короткий срок сообщать всем участвующим в исследовании исследователям (медицинским

организациям), ЭСО (НЭК) (при необходимости), а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.

5.17.2. Такие срочные сообщения должны соответствовать применимым требованиям и положения приложения № 11 к настоящим Правилам.

5.17.3. Спонсор должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все обновления информации по безопасности, и периодические отчеты по безопасности исследуемого препарата в соответствии с применимыми требованиями и приложением № 11 к настоящим Правилам.

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 к нему), настоящими Правилами и применимыми 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 свойства исследуемых препаратов, протокол, письменную форму информированного согласия и

все другие представляемые субъектам исследования письменные материалы, стандартные операционные процедуры спонсора, настоящие Правила и применимые 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 проведения исследования, во время его проведения и после его окончания. Однако в исключительных случаях спонсор может решить, что мониторинг без посещения исследовательских центров 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.

Спонсор должен разработать систематизированный подход к мониторингу клинических исследований на основе оценки приоритетов и рисков. Гибкость в отношении объема и характера мониторинга, описанная в настоящем разделе, позволяет использовать различные подходы к совершенствованию эффективности и результативности мониторинга. Спонсор может выбрать мониторинг с посещением исследовательских центров (далее – выездной мониторинг), комбинацию выездного мониторинга и централизованного мониторинга или, если это обосновано, только централизованный мониторинг. Спонсор должен

задокументировать обоснование выбранной стратегии мониторинга (например, в плане мониторинга).

Выездной мониторинг осуществляется в исследовательских центрах, в которых проводится исследование. Централизованный мониторинг представляет собой удаленную оценку собираемых данных, своевременно выполняемую квалифицированными и должным образом обученными лицами (например, специалистами по управлению данными, биостатистиками).

Централизованный мониторинг обеспечивает дополнительные мониторинговые возможности, которые способны дополнить мониторинг с посещением исследовательских центров и сократить его объем и (или) частоту его проведения, а также помогает найти различие между надежными и потенциально ненадежными данными.

Оценка собираемых в ходе централизованного мониторинга данных, которая может включать в себя статистический анализ, может использоваться для:

- а) выявления отсутствующих и несогласующихся данных, выбросов данных, непредвиденного отсутствия вариабельности и отклонений от протокола;

- б) проверки таких тенденций изменения данных, как диапазоны, согласованность и вариабельность данных в центрах и между ними;

- в) обнаружения систематических и значимых ошибок при сборе и представлении данных в центре и между центрами, а также потенциального манипулирования данными и проблем с целостностью данных;

- г) анализа характеристик и индикаторов работы центра;

- д) отбора центров и (или) процессов для прицельного мониторинга с посещением исследовательских центров.

5.18.4. Обязанности монитора.

Монитор в соответствии с требованиями спонсора должен обеспечить надлежащее проведение и документальное оформление исследования. С этой целью монитор с учетом конкретного исследования и исследовательского центра при необходимости:

а) выступает в качестве основного связующего звена между спонсором и исследователем;

б) убеждается в том, что исследователь обладает необходимой квалификацией и возможностями для проведения исследования и остается таковым на протяжении всего периода исследования (в соответствии с пунктами 4.1, 4.2 и 5.6 настоящих Правил), что помещения, отведенные для проведения исследования (включая лаборатории и оборудование) и персонал соответствуют требованиям к проведению работ безопасно и должным образом на протяжении всего исследования;

в) в отношении исследуемых препаратов монитор проверяет следующее:

сроки и условия хранения исследуемых препаратов приемлемы и их количество является достаточным до конца исследования;

исследуемые препараты получают только те субъекты, которым он назначен, в дозах, установленных протоколом;

субъектам представляются необходимые инструкции по правильному применению исследуемых препаратов, обращению с ними, их хранению и возврату;

получение, применение и возврат исследуемых препаратов в исследовательском центре должным образом контролируется и оформляется документально;

уничтожение неиспользованных исследуемых препаратов либо иное распоряжение ими в исследовательском центре осуществляется в соответствии с применимыми 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 его участия в исследовании;

е) обеспечивает наличие у исследователя текущей редакции брошюры исследователя, других документов и материалов, необходимых для проведения исследования надлежащим образом и в соответствии с применимыми требованиями;

ж) обеспечивает, чтобы исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, были достаточно информированы об исследовании;

з) проверяет, чтобы исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, выполняли связанные с исследованием обязанности в соответствии с протоколом и всеми другими письменными соглашениями между спонсором и исследователем (медицинской организацией) и не передавали свои функции неуполномоченным лицам;

и) проверяет соблюдение исследователем критериев отбора для включения субъектов в исследование;

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 ведения таких документов;

м) проверяет, чтобы исследователь представлял все требуемые отчеты, уведомления, запросы и подобные документы, и чтобы такие

документы были правильными, полными, своевременными, разборчивыми, с указанием дат и идентифицировали исследование;

н) проверяет правильность и полноту данных в индивидуальных регистрационных картах, первичных документах и других относящихся к исследованию записях путем сопоставления их между собой. В особенности монитор должен проверять следующее:

правильность внесения требуемых протоколом данных в индивидуальную регистрационную карту и их соответствие данным первичной документации;

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

нежелательные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в индивидуальной регистрационной карте в соответствии с протоколом;

пропущенные субъектом визиты, непроведенные анализы и невыполненные обследования ясно указаны в индивидуальной регистрационной карте как пропущенные, непроведенные и невыполненные соответственно;

все случаи исключения и выбывания субъектов из исследования были зарегистрированы и объяснены в индивидуальной регистрационной карте;

о) сообщает исследователю о любых допущенных в индивидуальной регистрационной карте ошибках, пропусках и неразборчивых записях. Монитор должен проследить за тем, чтобы соответствующие исправления, добавления или исключения были сделаны с указанием даты, объяснены (при необходимости) и подписаны самим исследователем либо уполномоченным на подписание за него изменений в индивидуальной регистрационной карте членом

исследовательского коллектива. Данные полномочия должны быть даны в письменной форме;

п) проверяет соблюдение срока направления сообщения о нежелательных явлениях, определенного настоящими Правилами, протоколом, ЭСО (НЭК), спонсором и применимыми требованиями;

р) проверяет ведение исследователем основных документов (в соответствии с подразделом 8 настоящего раздела);

с) сообщает исследователю об отклонениях от протокола, стандартных операционных процедур, положений настоящих Правил и применимых требований, а также предпринимает необходимые действия для предотвращения повторения подобных отклонений.

5.18.5. Процедуры мониторинга.

Монитор должен соблюдать письменные стандартные операционные процедуры 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, 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;

д) отчеты о выездном мониторинге и (или) централизованном мониторинге необходимо своевременно представлять спонсору (включая соответствующий менеджмент и персонал, ответственный за исследование и контроль за центром) для проверки и последующего контроля. Результаты мониторинговой деятельности необходимо подробно документировать для обеспечения возможности проверки соблюдения плана мониторинга. Отчетность о централизованном мониторинге должна быть регулярной и может быть независима от мониторинговых визитов в центры.

5.18.7. План мониторинга.

Спонсор должен разработать план мониторинга с учетом рисков, специфичных для защиты субъектов и целостности данных в клиническом исследовании. План должен описывать стратегию мониторинга, распределение между всеми сторонами обязанностей по мониторингу, применяемые методы мониторинга и обоснование их использования. План также должен подробно описывать мониторинг критических данных и процессов, а также четко выделять аспекты, не являющиеся рутинной клинической практикой и требующие дополнительного обучения персонала. В плане мониторинга должны содержаться ссылки на применимые правила и процедуры спонсора.

5.19. Аудит.

При проведении аудита в рамках мер, направленных на обеспечение качества, спонсоры должны учитывать следующее.

5.19.1. Цель.

Целью спонсорского аудита, проводимого отдельно и независимо от рутинных функций мониторинга и контроля качества, является оценка соответствия проводимого исследования протоколу, стандартным операционным процедурам, настоящим Правилам и применимым 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, необходимыми для проведения аудита надлежащим образом. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально.

5.19.3. Процедуры аудита:

а) спонсор должен убедиться в том, что аудит клинических исследований (программ) проводится в соответствии с письменными процедурами спонсора, определяющими объект аудита, методы проведения аудита, частоту проведения аудита, а также форму и содержание отчетов об аудите;

б) при разработке спонсором плана аудита и процедуры аудита исследования должны учитываться значимость данного исследования для подачи заявок в уполномоченные органы, количество субъектов, участвующих в исследовании, тип и сложность исследования, степень 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 запрашивать отчеты об аудите, если имеются свидетельства серьезного несоответствия настоящим Правилам или в случае судебных разбирательств;

д) если это требуется соответствующим законодательством государства-члена, спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

5.20. Несоблюдение применимых требований.

5.20.1. Несоблюдение протокола, стандартных операционных процедур, настоящих Правил и (или) соответствующих применимых требований исследователем (медицинской организацией) или сотрудником спонсора должно вести к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение соблюдения данных требований;

Если выявлено несоблюдение требований, указанных в абзаце первом настоящего пункта, существенно влияющее или способное существенно повлиять на защиту субъектов или достоверность результатов исследования, спонсор обязан провести анализ причин для установления первопричины и предпринять соответствующие корректирующие и предупреждающие действия.

5.20.2. При выявлении в ходе мониторинга или аудита серьезных и (или) повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя (медицинской организации) спонсор должен прекратить участие исследователя (медицинской организации) в исследовании. Если участие исследователя (медицинской 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 (медицинским организациям) и уполномоченным органам о прекращении или приостановке исследования, а также указать причину. ЭСО (НЭК) также должен быть немедленно информирован спонсором или исследователем (медицинской организацией) (в соответствии с применимыми требованиями), в том числе о причинах прекращения или приостановки исследования.

5.22. Отчет о клиническом исследовании.

Независимо от того, было ли исследование завершено по протоколу или прекращено досрочно, спонсор должен обеспечить составление (в соответствии с приложением № 1 к настоящим Правилам) и представление в уполномоченные органы отчетов о клиническом исследовании. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клиническом исследовании, входящих в состав регистрационного досье требованиям, предусмотренным приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

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 при необходимости с уполномоченными органами и разрешенным (одобренным) ЭСО (НЭК).

5.23.2. Индивидуальная регистрационная карта разработана 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 индивидуальные регистрационные карты, разработанные для сбора дополнительных данных.

5.23.3. Обязанности исследователей-координаторов и других исследователей 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 индивидуальной регистрационной карты.

5.23.5. Связь между исследователями не затруднена.

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

По общему правилу, содержание протокола должно иметь указанную ниже структуру. Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру, 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 указаны в протоколе (например, в брошюре исследователя).

6.1. Общая информация.

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

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

6.1.3. Фамилии, имена, отчества (при наличии) и должности лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

6.1.4. Фамилия, имя, отчество (при наличии), должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

6.1.5. Фамилии, имена, отчества (при наличии) и должности исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.

6.1.6. Фамилия, имя, отчество (при наличии), должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача (в том числе стоматолога), отвечающего за принятие всех решений медицинского (стоматологического) характера в конкретном исследовательском центре (если данное лицо не является исследователем).

6.1.7. Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских, а также технических служб и (или) организаций, вовлеченных в исследование.

6.2. Обоснование исследования.

6.2.1. Наименование и описание исследуемых препаратов.

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 (при наличии).

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

6.2.5. Указание на то, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и применимыми требованиями.

6.2.6. Описание исследуемой популяции субъектов исследования.

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 ходе исследования данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать в себя следующее.

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 схематическое изображение 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 препаратов (включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых препаратов).

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 препаратов, включая плацебо и препараты сравнения (при наличии).

6.4.8. Хранение рандомизационных кодов лечения и процедуры их раскрытия.

6.4.9. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте (без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

6.5. Отбор и исключение субъектов из исследования.

6.5.1. Критерии включения субъектов в исследование.

6.5.2. Критерии невключения субъектов в исследование.

6.5.3. Критерии исключения субъектов из исследования (основания прекращения применения исследуемого препарата (исследуемого лечения)), а также процедуры, определяющие:

а) когда и как субъектов исключать из исследования (лечения исследуемым препаратом);

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

в) процедура замены субъектов, если это предусмотрено;

г) последующее наблюдение за субъектами исследования, исключенными из лечения исследуемым препаратом (исследуемым лечением).

6.6. Лечение субъектов исследования.

6.6.1. Осуществляемое лечение, включая наименования всех препаратов, их дозировки, частоту приема, пути (способы введения), а также продолжительность лечения, в том числе периоды последующего наблюдения для каждой группы субъектов (по группам лечения исследуемым препаратом, группам исследуемого лечения, группам исследования).

6.6.2. Лекарственные препараты (виды терапии), применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время проведения исследования.

6.6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами исследования.

6.7. Оценка эффективности.

6.7.1. Перечень параметров эффективности.

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

6.8. Оценка безопасности.

6.8.1. Перечень параметров безопасности.

6.8.2. Методы и сроки проведения 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 исследования после возникновения нежелательных явлений.

6.9. Статистические аспекты клинического исследования.

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

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

6.9.3. Применяемый уровень значимости.

6.9.4. Критерии прекращения исследования.

6.9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и фальсифицированных 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) заключительном 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 аспекты.

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. Политика в отношении публикаций.

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

6.16. Приложения к протоколу.

7. Брошюра исследователя

7.1. Введение.

Брошюра исследователя представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому препарату, которые имеют значение для его изучения с участием человека в качестве субъекта исследования. Назначением брошюры исследователя является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, в том числе о дозе, частоте (периодичности) доз, способах введения, а также процедуре мониторинга безопасности. Брошюра исследователя также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению субъектов исследования в течение курса клинического исследования. Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования исходя из соотношения польза-риск. По этой причине в составлении брошюры исследователя обычно должен принимать участие

медицинский эксперт, но содержание брошюры исследователя должно быть одобрено специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

Настоящие Правила определяют минимальный объем информации, которая должна быть включена в брошюру исследователя, и дают рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем доступной информации будут изменяться в зависимости от стадии разработки исследуемого препарата. Если исследуемый препарат находится на рынке и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, брошюра исследователя может быть менее подробной. С разрешения уполномоченных органов вместо брошюры исследователя могут быть использованы материалы, содержащие основную информацию о препарате, листок-вкладыш или информация на этикетке при условии, что альтернативный вариант содержит актуальную, всестороннюю и подробную информацию обо всех характеристиках исследуемого препарата, которые могут быть важны для исследователя. Если находящийся в свободной продаже лекарственный препарат исследуется на предмет нового применения (по новому показанию), брошюра исследователя должна быть составлена с учетом нового применения. Брошюру исследователя следует пересматривать не реже 1 раза в год и при необходимости исправлять и дополнять в соответствии со стандартными процедурами спонсора. Брошюра исследователя может пересматриваться чаще в зависимости от стадии разработки препарата и по мере поступления новой значимой информации. Однако в соответствии с принципами надлежащей клинической практики новая информация может быть настолько важна, что ее необходимо сообщить исследователям и при необходимости ЭСО (НЭК) и (или)

уполномоченным органам до ее включения в новую редакцию брошюры исследователя.

Как правило, спонсор отвечает за предоставление исследователям актуальной редакции брошюры исследователя, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции брошюры исследователя соответствующему ЭСО (НЭК).

Если спонсором исследования является исследователь, он должен рассматривать возможность получения брошюры от изготовителя препарата. Если исследуемый препарат предоставляется самим спонсором-исследователем, он должен довести необходимую информацию до сведения занятого в исследовании персонала. В тех случаях, когда составление брошюры исследователя стандартного формата нецелесообразно, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен включить в протокол раздел, включающий подробно изложенные данные, содержащие минимальный объем текущей информации, предусматриваемый настоящими Правилами.

7.2. Общие положения.

Брошюра исследователя должна включать в себя:

7.2.1. Титульный лист.

Должны быть указаны наименование спонсора, идентификаторы каждого исследуемого препарата (номер исследования, химическое или утвержденное непатентованное название, и торговое наименование, если это не противоречит действующему законодательству, а также желанию спонсора) и дата редакции брошюры исследователя. Указывается номер версии брошюры исследователя, номер и дата предыдущей редакции брошюры исследователя.

7.2.2. Указание на конфиденциальность.

По желанию спонсор может включить в брошюру исследователя уведомление исследователей (получателей) о том, что они должны рассматривать брошюру исследователя как конфиденциальный документ, предназначенный исключительно для ознакомления и использования исследовательским коллективом и ЭСО (НЭК).

7.3. Содержание брошюры исследователя.

Брошюра исследователя должна иметь следующие разделы, каждый из которых (где применимо) следует сопровождать перечнем ссылок на литературные источники.

7.3.1. Оглавление.

7.3.2. Краткий обзор.

Должно быть представлено краткое резюме (желательно не превышающее 2 страниц) доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических свойствах, информации о клиническом применении, соответствующей текущей стадии клинической разработки исследуемого препарата.

7.3.3. Введение.

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

7.3.4. Физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма.

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

Для обеспечения адекватных мер безопасности в ходе исследования должен быть указан и при необходимости 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 соединениями.

7.3.5. Доклинические исследования.

Введение.

Должны быть представлены в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого препарата. Должны быть описаны использованные методы, представлены полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными или непредвиденными эффектами у человека. В зависимости от наличия (доступности) информации указывается 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 (перечней). 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. При необходимости должно быть проведено сравнение результатов исследования эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (необходимо определить терапевтический индекс). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях по возможности 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 препарата и по возможности 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 фармакологических эффектов, не имеющих терапевтической направленности).

б) Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных.

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого препарата в тканях животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого препарата 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 препарата, 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 действие, исследование сенсibilизирующего действия);

репродуктивная токсичность;

генотоксичность (мутагенность).

7.3.6. Опыт применения у человека.

Введение.

В этом разделе подробно обсуждаются известные эффекты исследуемого препарата 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 завершеного клинического исследования. Также должна быть представлена информация о результатах любого применения исследуемого препарата вне рамок клинических исследований (например, сведения, полученные во время пострегистрационного применения препарата).

а) Фармакокинетика и метаболизм у человека.

Данный раздел должен содержать краткую информацию, относящуюся к фармакокинетике исследуемого препарата, и включать в себя следующие данные при наличии:

фармакокинетика (в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение);

биодоступность исследуемого препарата (абсолютную по возможности и (или) относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения;

субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов);

взаимодействие (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи);

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

б) Безопасность и эффективность.

Кратко должна быть представлена информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого препарата (и его метаболитов, если имеются данные) и полученная в ходе проведенных клинических исследований (с участием здоровых добровольцев и (или) пациентов). Должна быть представлена интерпретация информации. В случае если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого препарата по отдельным показаниям у различных популяций. Также следует использовать сводные таблицы, содержащие информацию о нежелательных реакциях 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 брошюре исследователя должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать на основании накопленного опыта применения как исследуемого препарата, так и сходных с ним препаратов. Также должны быть описаны меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании препарата в исследовательских целях.

в) Пострегистрационный опыт применения.

В брошюре исследователя должны быть указаны страны, в которых исследуемый препарат уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения препарата, должна быть представлена в обобщенном виде (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции). Кроме того, в брошюре исследователя должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в одобрении (регистрации) препарата для коммерческого применения или разрешение на продажу (регистрационное удостоверение) 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 в отношении различных свойств исследуемого препарата. Таким образом, исследователю предоставляются наиболее информативная интерпретация имеющихся данных, а также выводы о значимости этой информации для последующих клинических исследований.

Должны быть кратко описаны опубликованные работы по сходным препаратам, если такие препараты 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 препарата. 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 препарата.

8. Перечень основных документов клинического исследования

8.1. Введение.

Основными документами клинического исследования являются документы, которые позволяют (по отдельности или в совокупности) оценить проведение исследования и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и монитором принципов надлежащей клинической практики и применимых требований.

Основные документы используются также в иных целях. Своевременное помещение основных документов в файлы исследователя (медицинской организации) и спонсора может 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 в связи с тем, что они являются частью процесса подтверждения законности проведения исследования и достоверности собранных данных.

Ниже приведен минимальный перечень основных документов. Документы сгруппированы в 3 раздела в зависимости от стадии клинического исследования, во время которой они обычно создаются:

1) перед началом клинической фазы исследования (в соответствии с пунктом 8.2 настоящих Правил);

2) во время клинической фазы исследования (в соответствии с пунктом 8.3 настоящих Правил);

3) после завершения или преждевременного прекращения исследования (в соответствии с пунктом 8.4 настоящих Правил).

В указанных ниже подпунктах подраздела 8 настоящего раздела указаны цели каждого документа и место их хранения (в файлах исследователя (медицинской организации) и (или) спонсора). Допускается объединение некоторых документов при условии, что отдельные элементы легко идентифицируются.

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

Перечисленные в настоящих Правилах документы как по отдельности, так и в совокупности могут быть подвергнуты аудиту спонсора и инспекции (проверке) уполномоченными органами и должны быть предъявлены при проведении аудита или инспекции.

Спонсор и исследователь (медицинская организация) обязаны вести документацию о местоположении (месте хранения) имеющихся у них основных документов клинического исследования, включая первичную документацию. Система хранения, используемая во время исследования и для целей архивации (независимо от типа используемого носителя), должна обеспечивать возможность идентификации, прослеживаемость истории версий, поиск и извлечение документов.

Состав основных документов исследования надлежит дополнять либо допускается сокращать (если это обосновано до начала исследования), основываясь на важности и значимости конкретных документов для исследования.

Спонсор обязан убедиться в том, что исследователь контролирует данные индивидуальной регистрационной карты, переданные спонсору, и располагает постоянным доступом к ним. Спонсор не вправе устанавливать исключительный контроль над этими данными.

Если вместо оригиналов документов используются их копии (например, первичных документов, индивидуальной регистрационной карты), они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к заверенным копиям.

Исследователь (медицинская организация) обязан осуществлять контроль за всеми основными документами и записями, созданными им до, во время и после исследования.

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 необходимой и актуальной научной информации об исследуемом препарате	X	X
8.2.2. Документы планирования	документально закрепить факт утверждения спонсором	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
клинического исследования: подписанный протокол, подписанные поправки к нему (при наличии), образец индивидуальной регистрационной карты	и исследователем протокола (поправок) и индивидуальной регистрационной карты		
8.2.3. Информация, предоставляемая субъекту исследования:	документально оформить факт получения информированного согласия, документально подтвердить, что субъектам исследования будет предоставлена соответствующая (с точки зрения содержания и доступности для понимания) письменная информация, которая поможет им с учетом полной информированности дать согласие.	X	X
- форма информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы);	Документально подтвердить, что меры по привлечению субъектов адекватны и отсутствует элемент принуждения	X	X
- любая другая письменная информация;			
- рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если используются)		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 исследования будет доступна компенсация	X	X
8.2.6. Подписанный договор вовлеченных сторон, например:	документально закрепить права, обязанности и отношения сторон		

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
- между исследователем (медицинской организацией) и спонсором		X	X
- между исследователем (медицинской организацией) и контрактной исследовательской организацией		X	X (если требуется)
- между спонсором и контрактной исследовательской организацией			X
- между исследователем (медицинской организацией) и уполномоченными органами (если требуется)		X	X
8.2.7. Датированное и документально оформленное одобрение (заключение) ЭСО (НЭК), Комиссией по вопросам этики (КВЭ) следующих документов:	документально подтвердить, что данное исследование было рассмотрено и разрешено (одобрено) ЭСО (НЭК). Указывается номер версии и дата документа		
- протокола и любых поправок к нему; - индивидуальной регистрационной карты (если требуется); - формы информированного согласия; - любой другой письменной информации, представляемой		X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
субъектам исследования; - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются); - информации о компенсации субъектам исследования (при наличии); - любых иных разрешенных (одобренных) документов			
8.2.8. Состав ЭСО (НЭК), Совета по этике, КВЭ	документально закрепить соответствие состава ЭСО (НЭК) требованиям настоящих Правил	X	X (если требуется)
8.2.9. Разрешение (одобрение протокола, уведомление о протоколе) от уполномоченных органов (если требуется)	документально подтвердить, что при наличии соответствующих применимых требований разрешение (одобрение, уведомление) уполномоченных органов получено до начала исследования	X (если требуется)	X (если требуется)
8.2.10. Текущая редакция резюме исследования (curriculum vitae) и другие документы, подтверждающие квалификацию исследователей и соисследователей	документально подтвердить квалификацию и пригодность для проведения исследования и (или) осуществления медицинского наблюдения за субъектами исследования	X	X
8.2.11. Нормальный диапазон значений для предусмотренных	документально закрепить нормальный диапазон	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
протоколом медицинских (лабораторных, технических) процедур и (или) тестов	значений для лабораторных тестов		
8.2.12. Медицинские, (лабораторные, технические) процедуры и (или) тесты, – сертификация, аккредитация, внутренний и (или) внешний контроль качества или другие методы подтверждения (если требуется)	документально подтвердить пригодность оборудования для проведения требуемых тестов и обеспечения надежности результатов	X (если требуется)	X
8.2.13. Образцы этикеток на упаковках исследуемых препаратов	документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке исследуемого препарата и пригодность инструкций для субъектов		X
8.2.14. Инструкция по обращению с исследуемыми препаратами и расходными материалами (если не включена в протокол или брошюру исследователя)	документально закрепить инструкции для обеспечения надлежащего хранения, упаковки, распределения и утилизации исследуемых препаратов и расходных материалов	X	X
8.2.15. Учет поставок исследуемых препаратов и расходных материалов	документально закрепить даты и способ поставки, номера серий исследуемых препаратов и расходных материалов. Позволяет отследить серию препарата, контролировать условия поставки и вести учет	X	X
8.2.16. Сертификаты анализов поставленных исследуемых препаратов	документально подтвердить подлинность, чистоту исследуемых препаратов и		X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
количественное содержание в них активного вещества (дозировку)			
8.2.17. Процедуры раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом	документально закрепить процедуру экстренной идентификации маскированного исследуемого препарата без нарушения маскировки для остальных субъектов	X	X (третья сторона, если требуется)
8.2.18. Рандомизационный список	документально закрепить метод рандомизации субъектов исследования		X (третья сторона, если требуется)
8.2.19. Отчет монитора о выборе исследовательского центра	документально подтвердить приемлемость исследовательского центра для данного исследования (может быть объединено с пунктом 8.2.20 настоящей таблицы)		X
8.2.20. Отчет монитора о готовности исследовательского центра	документально подтвердить факт ознакомления исследователя и занятого в исследовании персонала с процедурами исследования (может быть объединено с пунктом 8.2.19 настоящей таблицы)	X	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 (медицинской организации)	спонсора
8.3.1. Обновленные версии брошюры исследователя	документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю необходимой информации по мере ее поступления	X	X
8.3.2. Любое изменение: - протокола (поправок) и индивидуальной регистрационной карты; - формы информированного согласия; - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам исследования; - 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 одобрение (заключение) ЭСО (НЭК) следующих документов: - поправок к протоколу; - новых редакций: - формы информированного согласия; - предоставляемых субъектам информационных материалов; - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется); - других разрешенных (одобренных) документов;	документально подтвердить факт рассмотрения и одобрения (выдачи заключения) ЭСО (НЭК) поправок и (или) новых редакций. Указываются редакция и дата документа	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
- результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)			
8.3.4. Разрешение (одобрение, уведомление) уполномоченных органов для внесения поправок в протокол и другие документы (при необходимости)	документально закрепить соответствие применимым требованиям	X (если требуется)	X
8.3.5. Текущую редакцию резюме исследователя (curriculum vitae) новых исследователей и (или) соисследователей	в соответствии с пунктом 8.2.10 настоящей таблицы	X	X
8.3.6. Изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских (лабораторных, технических) процедур и (или) тестов	документально закрепить нормальный диапазон значений тестов, измененных в ходе исследования (в соответствии с пунктом 8.2.11 настоящей таблицы)	X	X
8.3.7. Изменения в медицинских (лабораторных, технических) процедурах и (или) тестах: - сертификация; - аккредитация; - внутренний и (или) внешний контроль качества; - или другие методы подтверждения (где требуется)	документально подтвердить, что тесты продолжают отвечать требованиям в течение периода исследования (в соответствии с пунктом 8.2.12 настоящей таблицы)	X (если требуется)	X
8.3.8. Документация по поставкам исследуемых препаратов и расходных материалов	в соответствии с пунктом 8.2.15 настоящей таблицы	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
8.3.9. Сертификаты анализа новых серий исследуемых препаратов	в соответствии с пунктом 8.2.16 настоящей таблицы		X
8.3.10. Отчеты мониторов о визитах	документально закрепить визиты мониторов и результаты таких визитов		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 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 (в соответствии с пунктом 8.2.3 настоящей таблицы)	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	документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными	X (копия)	X (оригинал)

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
индивидуальные регистрационные карты	сотрудниками исследователя зарегистрированных данных		
8.3.15. Документирование исправлений в индивидуальных регистрационных картах	документально закрепить все изменения (дополнения) или исправления, сделанные в индивидуальных регистрационных картах после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.16. Уведомление исследователем спонсора о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты	уведомление исследователем спонсора о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты согласно пункту 4.11 настоящих Правил	X	X
8.3.17. Уведомление спонсором и (или) исследователем (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО (НЭК) о серьезных непредвиденных нежелательных лекарственных реакциях и об иной информации по безопасности	уведомление спонсором и (или) исследователем (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО (НЭК) о серьезных непредвиденных нежелательных лекарственных реакциях в соответствии с подпунктами 5.17 и 4.11.1 настоящих Правил и об иной информации по безопасности в соответствии с подпунктами 5.16.2 и 4.11.2 настоящих Правил	X (если требуется)	X
8.3.18. Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности	сообщение спонсором исследователю информации по безопасности в соответствии	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
	с пунктами 5.16.2 настоящих Правил		
8.3.19. Промежуточные или годовые отчеты, представляемые ЭСО (НЭК) и уполномоченным органам	промежуточные или годовые отчеты в соответствии с пунктами 4.10 и 5.17.3 настоящих Правил	X	X (если требуется)
8.3.20. Журнал скрининга субъектов	документально закрепить идентификацию субъектов, прошедших перед исследованием скрининг	X	X (если требуется)
8.3.21. Перечень идентификационных кодов субъектов	документально подтвердить, что исследователь (медицинская организация) хранит конфиденциальный перечень имен всех субъектов, которым при включении в исследование были присвоены идентификационные коды. Указанный перечень позволяет исследователю (медицинской 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 препарата в исследовательском центре	документально закрепить использование исследуемого препарата в соответствии с протоколом	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
8.3.24. Лист образцов подписей	документально оформить образцы подписей и расшифровок подписей всех лиц, уполномоченных вносить данные и (или) исправления в индивидуальную регистрационную карту	X	X
8.3.25. Учет хранящихся образцов биологических жидкостей (тканей) (при наличии)	документально закрепить местонахождение и идентификацию хранящихся образцов (в случае необходимости проведения повторных анализов)	X	X

8.4. После завершения или досрочного прекращения исследования

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

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
8.4.1. Учет исследуемого препарата в исследовательском центре	документально закрепить использование исследуемого препарата в соответствии с протоколом. Документально закрепить результаты окончательного подсчета	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора

количества исследуемого
препарата, полученного
исследовательским
центром, выданного
субъектам исследования,
возвращенного
субъектами исследования
и возвращенного
спонсору

8.4.2. Документация по
уничтожению исследуемого
препарата

документально закрепить
факт уничтожения
неиспользованных
исследуемых препаратов
спонсором или в
исследовательском
центре

X
(если
уничтожен в
клиническом
центре)

X

8.4.3. Итоговый перечень
идентификационных кодов
субъектов

сделать возможной
идентификацию всех
включенных в
исследование субъектов в
случае необходимости их
последующего
наблюдения.

X

перечень
идентификационных
кодов субъектов должен
храниться с соблюдением
требований
конфиденциальности в
течение согласованного
срока

8.4.4. Сертификат аудита
(при наличии)

документально закрепить
факт проведения аудита

X

8.4.5. Итоговый отчет
монитора о завершении
исследования в
исследовательском центре

документально закрепить
окончание всех
мероприятий
исследования,
необходимых для
завершающего визита, и
наличие копий основных
документов в
соответствующих файлах

X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
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, представляемый ЭСО (НЭК) (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

2. В предложении втором абзаца первого пункта 9.4.3 приложения № 1 к указанным Правилам слово «учреждений» заменить словами «медицинских организаций».

3. Приложение № 11 к указанным Правилам изложить в следующей редакции:

«ПРИЛОЖЕНИЕ № 11

к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ПОРЯДОК

представления информации по безопасности в ходе проведения клинических исследований

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

1.1. Организация системы письменных стандартных процедур.

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

1.2. Представление информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в уполномоченный орган государства – члена Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз).

1.2.1. Спонсор должен представлять информацию обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях на исследуемый препарат, выявленных в ходе клинических исследований, одобренных к проведению в государстве-члене, на территории которого проводится клиническое исследование:

незамедлительно, но не позднее 7 календарных дней с даты получения информации о выявлении серьезной непредвиденной нежелательной реакции, в случае если она привела к смерти или представляла угрозу для жизни;

не позднее 15 календарных дней с даты получения информации о выявлении серьезной непредвиденной нежелательной реакции для остальных серьезных непредвиденных нежелательных реакций.

Решение о целесообразности срочного информирования (экспресс-отчетности) в других ситуациях (например, в случаях важных с медицинской точки зрения событий, которые не представляют собой непосредственную угрозу для жизни пациента, не приводят к смерти или

госпитализации, но подвергают пациента риску или требуют вмешательства для предотвращения одного из исходов, приведенных в определении) принимается на основе медицинской и научной оценки. Такие случаи обычно также следует считать серьезными нежелательными явлениями.

1.2.2. При отсутствии полной информации на дату представления срочного сообщения о случае смерти или развитии жизнеугрожающего состояния спонсором предпринимаются меры по представлению полной информации в форме дополнительного срочного сообщения о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции не позднее 8 календарных дней с даты представления первичного сообщения.

1.2.3. В случае получения спонсором новой значимой информации по выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции данная информация должна быть представлена в форме последующего сообщения в течение 15 календарных дней с даты ее получения.

1.2.4. Требования по представлению информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях распространяются на исследуемый препарат, включая препарат сравнения. Эти требования не распространяются на плацебо, за исключением случаев выявления серьезной непредвиденной нежелательной реакции, для которых установлена причинно-следственная связь с применением плацебо.

1.2.5. Период представления информации, указанной в пунктах 1.2.1 – 1.2.3 настоящего Порядка, исчисляется с даты получения разрешения на проведение клинического исследования в государстве-члене и заканчивается после даты последнего визита последнего субъекта исследования в государстве-члене, на территории которого проводится исследование исследуемого препарата.

1.3. Требования к предоставлению информации о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

1.3.1. Требуемая минимальная информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

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

указание подозреваемого исследуемого препарата, идентификационный код субъекта исследования, у которого развилась нежелательная реакция;

описание нежелательной реакции или ее исхода, которые определены как серьезные и непредвиденные и для которых предполагается наличие причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата;

результат оценки причинно-следственной связи;

источник получения информации о нежелательной реакции, идентификационный номер сообщения о нежелательной реакции, присвоенный спонсором;

номер протокола клинического исследования.

1.3.2. Полная информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

Следует обеспечить последующие сбор и представление полной информации о случае серьезной непредвиденной нежелательной реакции, которая должна соответствовать требованиям руководства Международного Совета по гармонизации E2B «Управление данными по безопасности: элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций».

1.4. Справочная информация по безопасности.

1.4.1. Справочная информация по безопасности незарегистрированного исследуемого препарата.

В целях определения предвиденности выявленной в ходе проведения клинического исследования серьезной нежелательной реакции на исследуемый препарат используется действующая на дату выявления серьезной нежелательной реакции версия брошюры исследователя.

1.4.2. Справочная информация по безопасности зарегистрированного исследуемого лекарственного препарата.

В целях определения предвиденности выявленной в ходе проведения клинического исследования серьезной нежелательной реакции на исследуемый препарат, который зарегистрирован на территории страны выявления серьезной нежелательной реакции, используется действующая на дату выявления серьезной нежелательной реакции версия общей характеристики лекарственного препарата или ее аналог в других государствах либо действующая на указанную дату версия брошюры исследователя.

1.5. Представление спонсором иной информации по безопасности.

Спонсор в течение 15 календарных дней с даты получения иной информации по безопасности должен представить в уполномоченный орган государства-члена, исследователям и в экспертный совет организации ЭСО (НЭК) соответствующих исследовательских центров иную информацию по безопасности, которая может изменить оценку соотношения «польза – риск» исследуемого препарата либо служить основанием для изменений в рекомендациях по его назначению, а также для пересмотра возможности дальнейшего проведения исследования:

а) о клинически значимом превышении ожидаемой частоты и изменении характера ожидаемых серьезных нежелательных реакций;

б) о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, развившихся у пациента после завершения его участия в клиническом исследовании;

в) о новых данных, связанных с проведением клинического исследования или с разработкой исследуемого препарата, которые могут повлиять на безопасность пациентов, включая:

серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой проведения исследования, на основании которых требуется внесение изменений в протокол проведения исследования;

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 в другом государстве (государствах), обусловленные изменением в оценке безопасности аналогичного исследуемого препарата;

иные данные по безопасности, которые изменяют соотношение «польза-риск» для субъектов исследования;

г) о рекомендациях независимого комитета по мониторингу данных в отношении оценки безопасности исследуемого препарата.

Представление иной информации по безопасности в ЭСО (НЭК) соответствующих исследовательских центров в срок, указанный в абзаце первом настоящего пункта, может осуществляться спонсором посредством обеспечения передачи данной информации исследователем в ЭСО (НЭК) соответствующего исследовательского центра.

1.6. Форма представления спонсором информации по безопасности.

1.6.1. Форма представления спонсором информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов.

Информация о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в соответствии с пунктом 1.2 настоящего порядка представляется спонсором в форме сообщения о нежелательной реакции. Формат сообщений должен соответствовать руководству Международного Совета по гармонизации E2B «Управление данными по безопасности: элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций». При формировании содержания индивидуального сообщения должна использоваться терминология Медицинского словаря терминов нормативной правовой деятельности (MedDRA). При этом в сообщении должны использоваться термины нижнего уровня (LLT).

1.6.2. Форма представления спонсором информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях исследователям и в ЭСО (НЭК).

1.6.2.1. Информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции представляется предпочтительно в обобщенном виде в форме перечня нежелательных реакций за период, продолжительность которого должна определяться профилем безопасности исследуемого препарата и количеством выявляемых серьезных непредвиденных нежелательных реакций. Данный перечень должен сопровождаться кратким заключением по текущей оценке профиля безопасности за данный период. В случаях невозможности представления информации в обобщенном виде или в случае необходимости допускается представление информации в форме срочного сообщения о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

1.6.2.2. Представление информации о серьезной непредвиденной нежелательной реакции в ЭСО (НЭК) соответствующих исследовательских центров может осуществляться спонсором посредством обеспечения передачи данной информации исследователем соответствующего исследовательского центра в ЭСО (НЭК) соответствующего исследовательского центра, в соответствии с пунктами 3.3.8 и 4.10.2 Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

1.6.2.3. Период представления информации, указанной в пунктах 1.6.2.1 – 1.6.2.2 настоящего порядка, начинается не позднее момента открытия исследовательского центра и заканчивается после последнего визита последнего субъекта исследования в исследовательском центре, в котором проводится исследование.

1.6.3. Форма представления спонсором иной информации по безопасности.

Иная информация по безопасности в соответствии с пунктом 1.5 настоящего порядка представляется спонсором в письменном виде с указанием наименования клинического исследования, номера протокола исследования и краткого описания новой информации по безопасности.

1.7. Область распространения требования по представлению серьезных непредвиденных нежелательных реакций.

Требования пунктов 1.2 – 1.4 и 1.6 настоящего порядка распространяются на все серьезные непредвиденные нежелательные реакции, выявленные в исследовательских центрах, расположенных на территории Союза и других государств, где спонсором либо его партнером проводится исследование, одобренное на территории государства-члена, а также на реакции, выявленные в клинических

исследованиях с применением данного действующего вещества, не зависимо от лекарственной формы, дозировки, режима дозирования и показаний к применению, проводимых спонсором либо его партнером.

1.8. Серьезные нежелательные реакции, не связанные с исследуемым препаратом.

Информацию о серьезных нежелательных реакциях, выявленных при проведении клинического исследования, для которых определяется взаимосвязь с зарегистрированными лекарственными препаратами, не являющимися исследуемыми препаратами и назначаемыми в качестве сопутствующей терапии, при отсутствии реакции взаимодействия с исследуемым препаратом исследователю следует представлять в уполномоченные органы государств-членов или держателю регистрационного удостоверения зарегистрированного лекарственного препарата в соответствии с актами органов Союза по фармаконадзору.

1.9. Раскрытие рандомизационного кода.

1.9.1. Требования по раскрытию рандомизационного кода в случае серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

Раскрытие рандомизационного кода в случае получения сообщения о нежелательном явлении, которое оценивается как серьезная непредвиденная нежелательная реакция, выполняется только по субъекту исследования, у которого развилась данная нежелательная реакция. В соответствии с подпунктом 1.2 настоящего порядка спонсору необходимо незамедлительно представить информацию о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции в уполномоченный орган государства-члена с учетом результатов раскрытия кода рандомизации. При этом спонсором должно сохраняться ослепление в таких случаях для лиц, ответственных за дальнейшее проведение клинического исследования (таких как руководители, мониторы,

исследователи), а также лиц, ответственных за анализ данных и интерпретацию результатов после завершения исследования (таких как персонал отдела биометрии). Информация по нежелательным реакциям с раскрытием рандомизационных кодов субъектов исследования может быть доступна только лицам, ответственным за выполнение требований по представлению информации о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов, в ЭСО (НЭК) и независимые комитеты по мониторингу данных или иным лицам, ответственным за выполнение постоянной оценки безопасности в ходе проведения клинического исследования. Для исследователей раскрытие рандомизационного кода в ходе выполнения клинического исследования выполняется только в случае, если это представляется необходимым для обеспечения безопасности субъекта исследования.

1.9.2. Результаты раскрытия рандомизационного кода отражаются в базах данных спонсора и уполномоченных органов государств-членов. Актуализация информации по безопасности в брошюре исследователя выполняется на основании анализа данных с раскрытым кодом лечения.

1.9.3. Особые популяции.

При проведении клинических исследований с участием популяции, для которой характерен высокий уровень осложнений и смертности, в случае, если конечные точки по оценке эффективности могут являться одновременно серьезными непредвиденными нежелательными реакциями либо когда смерть или иной серьезный неблагоприятный исход может являться конечной точкой по оценке эффективности исследуемого препарата, достоверность результатов клинического исследования может быть нарушена при систематическом раскрытии рандомизационных кодов. В таких случаях спонсору при получении одобрения протокола клинического исследования следует по

согласованию с уполномоченным органом государства-члена определить, какие серьезные нежелательные явления, обусловленные течением основного заболевания, не будут подлежать систематическому раскрытию рандомизационных кодов и срочному представлению информации в уполномоченный орган государства-члена. В этих случаях обязательным являются назначение и обеспечение функционирования независимого комитета по мониторингу данных для выполнения постоянной оценки и анализа данных по безопасности выполняемого клинического исследования и определения рекомендаций для спонсора в части возможности дальнейшего проведения клинического исследования, внесения изменений в протокол исследования или остановки клинического исследования.

1.9.4. Ежегодное представление информации по безопасности.

Спонсор в течение всего срока проведения исследования должен ежегодно представлять в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого проводится исследование лекарственного препарата, периодический отчет (периодические отчеты) по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата, содержание которого (которых) должно отвечать требованиям, приведенным в приложении № 12 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Не требуется в обязательном порядке представлять периодические отчеты по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата в клинических исследованиях, продолжительность которых составляет менее 1 года.

В ЭСО (НЭК) спонсором представляется либо периодический отчет по безопасности разрабатываемого препарата, либо краткое изложение основного содержания отчета. В последнем случае структурированный перечень серьезных нежелательных реакций согласно приложению № 12

к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза представляется спонсором на основании запроса ЭСО (НЭК).

2. Обязанности исследователя по представлению информации о выявленных в ходе исследования нежелательных явлениях спонсору

2.1. Исследователь должен незамедлительно, в течение 24 часов с даты выявления (либо получения информации о выявлении) представить спонсору информацию в отношении серьезных нежелательных явлений, кроме тех, которые определены в протоколе или в другом документе (например, в брошюре исследователя), как не требующие немедленного уведомления.

2.2. После представления срочного сообщения о серьезном нежелательном явлении исследователь должен представить спонсору сообщение с подробной информацией о серьезном нежелательном явлении, позволяющей спонсору сделать оценку необходимости пересмотра соотношения «польза – риск» клинического исследования.

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

4. В приложении № 12 к указанным Правилам:

а) в абзаце одиннадцатом раздела 1 слова «инструкцией по медицинскому применению» заменить словами «общей характеристикой лекарственного препарата»;

б) в абзаце первом подраздела 3.5 слова «инструкция по медицинскому применению» заменить словами «общая характеристика лекарственного препарата»;

в) в разделе 4:

в наименовании раздела слова «и содержанию» заменить словами «, содержанию и форме подачи»;

в наименовании подраздела 4.2 слово «основного» исключить;

в абзаце шестнадцатом подраздела 4.6 слова «инструкции по медицинскому применению» заменить словами «общей характеристике лекарственного препарата»;

последнее предложение подраздела 4.14 изложить в следующей редакции: «Данные по безопасности в настоящем подразделе могут включать в себя результаты применения как в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению так и не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению (результаты ошибок назначения, случаи передозировки, развития зависимости, применения у особых групп пациентов (например, у беременных женщин)).»;

в предложении втором подраздела 4.22 слова «инструкцию по медицинскому применению» заменить словами «общую характеристику лекарственного препарата»;

г) дополнить подразделом 4.25 следующего содержания:

**«4.25. Форма подачи периодического отчета
по безопасности исследуемого препарата**

Периодический отчет по безопасности исследуемого препарата подлежит подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска

на русском или английском языке с обязательным переводом на русский язык следующих разделов: краткое изложение и заключение (выводы). По запросу уполномоченного органа государства-члена заявитель обязан в течение 30 календарных дней со дня получения такого запроса представить перевод на русский язык других разделов периодического отчета по безопасности исследуемого препарата.».
