СОВЕТ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕШЕНИЕ
от 3 ноября 2016 г. N 79

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

В соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктом 83 приложения N 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. N 98, и Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. N 108 "О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза" Совет Евразийской экономической комиссии решил:

1. Утвердить прилагаемые Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 10 календарных дней с даты вступления в силу Протокола, подписанного 2 декабря 2015 года, о присоединении Республики Армения к Соглашению о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, но не ранее чем по истечении 10 календарных дней с даты официального опубликования настоящего Решения.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:

От Республики Армения	От Республики Беларусь	От Республики Казахстан	От Кыргызской Республики	От Российской Федерации
В.ГАБРИЕЛЯН	В.МАТЮШЕВСКИЙ	А.МАМИН	О.ПАНКРАТОВ	И.ШУВАЛОВ

Утверждены
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. N 79

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 Хельсинкской декларацией, принятой на XVII сессии Всемирной ассоциации здравоохранения в 1964 году, и что данные исследования достоверны.

Целью настоящих Правил является установление единого порядка проведения клинических исследований (испытаний) (далее - исследований) лекарственных средств, что должно способствовать обеспечению функционирования общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (далее - Союз), взаимному признанию данных клинических исследований (испытаний) уполномоченными органами государств - членов Союза (далее - государства-члены), а также признанию клинических исследований

(испытаний), выполненных на территории Союза и за его пределами.

Нумерация, использованная в тексте разделе II настоящих Правил, соответствует нумерации, применяемой в международной редакции надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP), 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 (Guideline for Good Clinical Practice), которое является документом E6 (R1) версии 4 Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH).

Настоящие Правила необходимо соблюдать при проведении любых клинических исследований (испытаний) данные которых представляются в уполномоченные органы государств-членов.

Принципы, установленные настоящими Правилами, применимы также и к иным 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:

"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, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике и применимым требованиям;

"благополучие субъектов исследования (пациентов)" (well-being (of the trial subjects (patients))) - физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в исследовании;

"брошюра исследователя" (investigator's brochure) - сводное изложение клинических и доклинических данных об исследуемом лекарственном препарате, относящихся к его исследованию у человека;

"дизайн исследования" (study design) - общий план исследования, описание способа проведения исследования в зависимости от отбора и формирования групп субъектов исследования, маскирования данных;

"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 исследования;

"доклинические исследования" (nonclinical study)" - биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта исследования;

"документальный след" (audit trail) - документация, позволяющая восстановить ход событий;

"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;

"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;

"законный представитель" (legally acceptable representative)" - физическое или юридическое лицо либо иной субъект права, которые, в соответствии с законодательством государства-члена, исследовательские центры которого вовлечены в исследование, наделены правом дачи информированного согласия от имени субъекта исследования, являющегося недееспособным или несовершеннолетним;

"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;

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

"инспекция (проверка)" (inspection) - действие уполномоченного органа, заключающееся в проведении официальной проверки документов, инфраструктуры, записей, соглашений по обеспечению 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;

"информированное согласие" (informed consent) - свободное и добровольное волеизъявление субъекта о своем желании участвовать в конкретном исследовании после получения сведений обо всех аспектах этого исследования, значимых для принятия решения субъектом об участии, а в случае с несовершеннолетними и недееспособными субъектами - разрешение или согласие их законных представителей о включении таких субъектов в исследование. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия;

"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;

"исследователь-координатор" (coordinating investigator) - исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании;

"исследователь (медицинское учреждение)" (investigator (institution))" - исследователь и (или) организация (в зависимости от применения понятия);

"исследовательский центр" (trial site) - фактическое место проведения исследования;

"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);

"клиническое исследование (испытание)" (clinical trial) - клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих условий:

назначение субъекту исследования конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой в государстве-члене, исследовательские центры которого принимают участие в данном клиническом исследовании;

решение о назначении исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении субъекта в клиническое изучение;

субъектам исследования, помимо процедур рутинной клинической практики, выполняются дополнительные процедуры диагностики или мониторинга;

"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;

"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;

"координационный комитет" (coordinating committee) - комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового клинического исследования;

"конфиденциальность" (confidentiality) - сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации,

принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования;

"многоцентровое клиническое исследование" (multicentre trial) - клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в 1 исследовательском центре и, более чем 1 исследователем;

"монитор" (monitor) - физическое лицо, назначаемое спонсором или контрактной исследовательской организацией, которое работает совместно с исследователем-координатором или координационным комитетом и контролирует проведение клинического исследования в соответствии с протоколом, оценивает степень его выполнения, оказывает содействие исследователю в анализе, интерпретации и экстраполяции данных;

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

"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;

"нежелательная реакция" (adverse reaction) - непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного средства (исследуемого препарата), предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата (исследуемого препарата);

"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;

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

"независимый этический комитет, НЭК" (Independent Ethics Committee; IEC) - независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, на региональном, национальном или международном уровне), который учрежден в соответствии с законодательством государства-члена, состоит из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, наделен правом давать заключения в целях реализации настоящих Правил (принимая во внимание взгляды неспециалистов, в особенности пациентов и организаций пациентов), а также обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, одобрения (выдачи заключения) протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования. Правовой статус, состав, функции и деятельность 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;

"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 могут читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы;

"непредвиденная нежелательная реакция" (unexpected adverse drug reaction) - нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата либо в брошюре исследователя (для незарегистрированного лекарственного препарата);

"обеспечение качества" (quality assurance; QA) - совокупность систематических и планомерных действий, которые имеют целью обеспечить соответствие проводимого исследования, сбора, регистрации и представления данных надлежащей клинической практике и применимым требованиям;

"одобрение экспертного совета организации" (approval (in relation to Institutional Review Boards))" - заключение, принятое Экспертным советом организации (ЭСО), подтверждающее факт проведения экспертизы клинического исследования и являющееся разрешением на его проведение в данной организации в соответствии с инструкциями ЭСО, нормативными документами медицинской организации, а также надлежащей клинической практикой и применимыми требованиями;

"организация медицинская" (institution (medical)) - учреждение (организация) здравоохранения вне зависимости от ее организационно-правовой формы, в которой проводится клиническое исследование и которая имеет разрешение (лицензию) на медицинскую деятельность, а также обладает правом на проведение клинических исследований;

"основные документы" (essential documents)" - документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных;

"отчет монитора" (monitoring report) - письменный отчет монитора спонсору после каждого визита в исследовательский центр и (или) контакта с исследователями в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) спонсора;

"отчет об аудите" (audit report) - письменное заключение аудитора спонсора о результатах аудита;

"отчет о клиническом исследовании (испытании)" (clinical trial (study report)) - описание в письменной форме клинического исследования, представленное в формате, позволяющем осуществлять легкий поиск, составленное в соответствии с приложением N 1 к настоящим Правилам и разделом 5 части 1 приложения N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссий при сопровождении заявления на регистрацию;

"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, микропленки 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);

"первичные данные" (source data) - вся 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);

"поправка к протоколу" (protocol amendment) - оформленное в письменном виде описание изменений, или сообщение о вносимых изменениях или официальное разъяснение протокола;

"препарат сравнения" (comparator (product)) - исследуемый или зарегистрированный лекарственный препарат (активный контроль) либо плацебо, используемые для контроля в клиническом исследовании;

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

"промежуточный отчет о клиническом исследовании (испытании)" (interim clinical trial (study report)) - отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных;

"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 термин "протокол" подразумевает как все последующие версии протокола клинического исследования, так и поправки к нему;

"прямой доступ" (direct access) - разрешение, выданное руководством исследовательского центра, заинтересованным лицам на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования. Лица, имеющие право прямого доступа (например, представители национальных или иностранных уполномоченных органов, мониторы и аудиторы спонсора), должны принимать все разумные меры для соблюдения применимых требований по защите конфиденциальности информации, позволяющей идентифицировать субъектов исследования, и информации, принадлежащей спонсору;

"рандомизация" (randomization) - процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность;

"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;

"сертификат аудита" (audit certificate) - документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита;

"серьезное нежелательное явление (СНЯ), серьезная нежелательная реакция (СНР)" (serious adverse event; SAE or serious adverse drug reaction; serious ADR) - нежелательное медицинское событие, которое приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний;

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

"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;

"соисследователь (subinvestigator)" - любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре (например, интерн, ординатор, научный сотрудник);

"спонсор" (sponsor) - физическое или юридическое лицо, отвечающее за инициацию, организацию и обеспечение финансирования клинического исследования;

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

"стандартные операционные процедуры, СОП" (standard operating procedures; SOPs) - подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности;

"субъект (субъект исследования)" (subject (trial subject)) - физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе группы, получающей исследуемый препарат, либо в составе контрольной группы;

"уполномоченные органы" (regulatory authorities) - органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции. Применительно к настоящим Правилам к уполномоченным органам относятся инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции. Эти органы также иногда называют компетентными органами;

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

"экспертный совет организации, ЭСО" (Institutional Review Board; IRB) - независимый орган, который состоит из лиц, работающих в области медицины, в том числе научной, а также имеющие не относящиеся к медицине специальности, обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и предоставляет общественную гарантию такой защиты, в том числе путем рассмотрения, одобрения (выдачи заключения) протокола клинического исследования и поправок к нему, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования. Данный термин применяется в отношении клинических исследований, выполненных на территории государств, не имеющих независимых этических комитетов.

2. Принципы надлежащей клинической практики

2.1. Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией, принятой на XVII сессии Всемирной ассоциации здравоохранения 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 (далее - протокол).

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

2.7. Ответственность за оказываемую субъекту 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 в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы обеспечить точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.

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

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 форма 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 предоставлены субъектам исследования;

брошюра исследователя;

известная информация, касающаяся безопасности;

информация 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 вынесении 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 полностью отражают клинические вопросы и соответствует 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 у субъекта исследования или его (ее) 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 полностью отражает клинические вопросы и соответствует 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 может быть пропорционален их участию в испытании, но не должен зависеть исключительно от того, завершил ли 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 любых других предоставляемых субъектам исследования материалах. Должно быть указано, каким образом будет определен размер 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.

Рекомендуется включение в состав ЭСО (НЭК):

не менее 5 человек;

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

по крайней мере 1 человека, не являющегося сотрудником медицинского учреждения (исследовательского

центра), в котором проводится исследование.

Только члены ЭСО (НЭК), не являющиеся сотрудниками исследователя или спонсора исследования и не имеющие личной заинтересованности в проведении конкретного клинического исследования, могут принимать участие в голосовании (обсуждении) вопросов, связанных с проведением клинического исследования. ЭСО (НЭК) должен вести перечень членов с указанием их квалификации.

3.2.2. ЭСО (НЭК) должен осуществлять деятельность в соответствии с документально оформленными рабочими процедурами, документировать свою работу 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 (высказывать свое мнение) и (или) давать рекомендации.

3.2.5. Исследователь может предоставлять 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. Его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган.

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

3.3.3. Порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию.

3.3.4. Периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию.

3.3.5. Порядок 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):

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;

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

обо всех непредвиденных серьезных нежелательных лекарственных реакциях;

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 (медицинскому учреждению):

о своих решениях (заключениях), касающихся исследования;

о причинах принятия решений (заключений);

о порядке (процедурах) обжалования решений (заключений).

3.4. Документация.

ЭСО (НЭК) должен хранить относящуюся к исследованию документацию (в частности, письменные процедуры, перечни 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 предоставлять 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 текущим 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, инструкции по применению препарата и других источниках информации, предоставленных спонсором.

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

4.1.4. Исследователь (медицинское учреждение) должен содействовать проведению спонсором мониторинга и аудита, а также 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 оговоренного периода.

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

4.2.4. Исследователь отвечает за то, чтобы все занятые в клиническом исследовании сотрудники были знакомы с протоколом и информацией об исследуемом препарате, а также со своими функциями и обязанностями.

4.3. Оказание медицинской помощи субъектам исследования.

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

4.3.2. Во время и по завершении участия субъекта в исследовании исследователь (медицинское учреждение) должен обеспечить оказание субъекту исследования необходимой медицинской помощи в случае возникновения любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь (медицинское учреждение) обязан информировать субъекта исследования о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.

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

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

4.4. Контакты с ЭСО (НЭК).

4.4.1. Перед тем как начать исследование, исследователь (медицинское учреждение) 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 предоставить субъектам исследования.

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

4.4.3. В течение исследования исследователь (медицинское учреждение) должен предоставлять ЭСО (НЭК) все подлежащие рассмотрению документы.

4.5. Соблюдение протокола.

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

4.5.2. Исследователь не должен отклоняться от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и документально оформленного одобрения (выдачи 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 объяснять и документально оформлять любые отклонения от утвержденного протокола.

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

ЭСО (НЭК) для рассмотрения и одобрения (выдачи заключения);

спонсору для согласования с ним;

уполномоченным органам при необходимости.

4.6. Исследуемые препараты.

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

4.6.2. Если это разрешено (требуется), исследователь (медицинское учреждение) может (должен) передать некоторые или все обязанности исследователя (медицинского учреждения) по учету исследуемых препаратов в исследовательском центре аптечному работнику (провизору) или иному лицу, подконтрольному исследователю (медицинскому учреждению).

4.6.3. Исследователь (медицинское учреждение), аптечный работник (провизор) или иное уполномоченное исследователем (медицинским учреждением) лицо должны вести учет поставок препаратов в исследовательский центр, их фактического количества в центре, использования каждым субъектом, а также 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, подтверждающие, что субъекты исследования получали исследуемые препараты в дозах, предусмотренных протоколом, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых препаратов, полученным от спонсора.

4.6.4. Исследуемые препараты следует 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, чтобы исследуемые препараты были использованы только в соответствии с утвержденным протоколом.

4.6.6. Исследователь или уполномоченное исследователем (медицинским учреждением) лицо должны объяснить 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 соблюдать предусмотренную в исследовании методику рандомизации, если таковая имеется, и обеспечить раскрытие кода только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен незамедлительно документально оформить и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемых 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, придерживаться настоящих Правил и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации ВМА. До начала исследования исследователь должен получить одобрение (заключение) в письменной форме ЭСО (НЭК) письменной формы информированного согласия и других письменных материалов, предоставляемых субъектам.

4.8.2. Письменную форма информированного согласия и другие письменные материалы, предоставляемые 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, предоставляемые субъектам, должны быть разрешены (одобрены) ЭСО (НЭК) до их использования в исследовании. Субъект или его законный представитель должен быть своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании. Факт передачи этой информации должен быть документально оформлен.

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

4.8.4. Информация, ни в устной или ни в письменной форме, касающаяся исследования, включая письменную форму информированного согласия (информационного листка) пациента, не должна содержать формулировок, прямо или косвенно склоняющих субъекта или его законного представителя отказаться от законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, медицинское учреждение, спонсора или их представителей от ответственности за халатность.

4.8.5. Исследователь или назначенное 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 устная 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, если это потребуется.

4.8.7. Перед получением информированного согласия исследователь или назначенное им лицо должны предоставить субъекту или его законному представителю достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии в нем или отказе от такого участия. Субъект или его законный представитель 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, то в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как субъекту или его законному представителю прочитали и разъяснили письменную форму информированного согласия и другие предоставляемые 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, свидетель должен ее подписать и собственноручно поставить дату. Подписывая письменную форму информированного согласия, свидетель подтверждает, что информация, содержащаяся в указанной форме и всех других письменных материалах, была точно разъяснена и понята субъектом или его законным представителем и что согласие на участие в исследовании дано субъектом или его законным

представителем добровольно.

4.8.10. В ходе разъяснительной беседы, а также в письменной форме информированного согласия (информационном листке) пациента и других письменных материалах, предоставляемых субъектам, должно быть разъяснено следующее:

исследование носит экспериментальный характер;

цель исследования;

варианты лечения в процессе исследования и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения;

процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры;

обязанности субъекта;

аспекты исследования, которые носят экспериментальный характер;

ожидаемые риск или неудобства для субъекта, а также в соответствующих случаях для эмбриона, плода или грудного ребенка;

ожидаемые выгода и (или) польза. Если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, то субъект должен быть поставлен об этом в известность;

иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, их значимые потенциальные выгода и (или) польза, а также риск;

компенсация и (или) лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании;

планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены;

планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании;

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

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;

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;

субъект или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании;

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;

возможные обстоятельства и (или) причины, по которым участие субъекта в исследовании может быть прекращено;

предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании;

приблизительное количество субъектов, которых предполагается включить в исследование.

4.8.11. Перед включением в исследование субъект или его законный представитель должны получить подписанный с указанием даты экземпляр письменной формы информированного согласия и другие предоставляемые субъектам письменные материалы. Во время участия субъекта в исследовании субъект или его законный представитель должен получать подписанные с указанием даты экземпляры всех последующих редакций формы информированного согласия 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 (т.е. исследование, в котором не предполагается непосредственной, с медицинской точки зрения, пользы для субъекта), могут быть включены только субъекты, которые лично дают свое согласие и собственноручно подписывают и датируют письменную форму информированного согласия.

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

цели исследования не могут быть достигнуты посредством исследования с участием субъектов, которые могут дать свое согласие лично;

ожидаемый риск для субъектов незначителен;

негативное воздействие на здоровье субъекта сведено к минимуму и незначительно;

исследование не запрещено законодательством;

для включения таких субъектов должно быть запрошено специальное одобрение (заключение) ЭСО (НЭК), учитывающее этот аспект.

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

4.8.15. При неотложных состояниях, когда до включения в исследование невозможно получить согласие самого субъекта, оно должно быть запрошено у его законного представителя, если таковой присутствует. Если предварительное согласие самого субъекта невозможно и отсутствует его законный представитель, для включения субъекта в исследование должны быть предприняты 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 другое согласие, в соответствии с пунктом 4.8.10 настоящих Правил.

4.9. Документация и отчетность.

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

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

4.9.3. Любые изменения или исправления в ИРК должны быть подписаны, датированы, объяснены (при необходимости) и не должны скрывать первоначальную запись (то есть должен быть сохранен "документальный след"). Это относится к изменениям или исправлениям как на бумажных, так и электронных носителях (в соответствии с подпунктом "о" пункта 5.18.4 настоящих Правил). Спонсор должен предоставить исследователям и (или) их уполномоченным представителям инструкцию о порядке оформления таких исправлений. Спонсор должен иметь письменные процедуры, предусматривающие, что изменения или исправления в ИРК, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

4.9.4. Исследователь (медицинское учреждение) должен вести документацию по исследованию согласно подразделу 8 настоящего раздела Правил и применимым требованиям. Исследователь (медицинское учреждение) 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 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 (медицинского учреждения) 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 (медицинским учреждением).

КонсультантПлюс: примечание.
Нумерация пунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

4.9.8. По запросу монитора, аудитора, ЭСО (НЭК) или уполномоченного органа исследователь (медицинское учреждение) 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 предоставлять 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 риск для субъектов.

4.11. Представление информации по безопасности.

4.11.1. Обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) необходимо немедленно сообщать спонсору, за исключением тех СНЯ, которые в протоколе или в другом документе (например, в брошюре исследователя) определены как не требующие срочного репортирования. После первичного срочного сообщения необходимо в кратчайшие сроки представить подробное письменное сообщение. Первичный и последующие отчеты должны идентифицировать субъектов исследования по присвоенным им уникальным кодам, а не по именам субъектов, персональным идентификационным номерам и (или) адресам. Исследователь должен также соблюдать применимые требования и требования приложения N 11 к настоящим Правилам, определяющие порядок представления сообщений о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях уполномоченным органам и ЭСО (НЭК).

4.11.2. Обо всех нежелательных явлениях и (или) отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом в качестве критических 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) предоставить любую дополнительную информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз).

4.12. Преждевременное прекращение или приостановка исследования.

Если по какой-либо причине исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь (медицинское учреждение) 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 медицинскому учреждению (если применимо) и исследователь (медицинское учреждение) должен незамедлительно проинформировать об этом спонсора и ЭСО (НЭК) и предоставить спонсору и ЭСО (НЭК) подробное объяснение причины приостановки 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 медицинскому учреждению, где применимо, и исследователь (медицинское учреждение) должен незамедлительно проинформировать об этом ЭСО (НЭК) и предоставить ЭСО (НЭК) подробное письменное объяснение причины приостановки 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 медицинскому учреждению (если применимо) и исследователь (медицинское учреждение) должен незамедлительно проинформировать об этом спонсора и предоставить спонсору подробное объяснение причины приостановки или прекращения исследования в письменной форме.

4.13. Итоговый отчет исследователя.

При необходимости по завершении исследования исследователь должен сообщить об этом медицинскому учреждению; исследователь (медицинское учреждение) должен предоставить ЭСО (НЭК) краткий отчет об итогах исследования, а уполномоченным органам - все требуемые отчеты (в том числе в виде сообщения).

5. Спонсор

5.1. Обеспечение качества и контроль качества.

5.1.1. Спонсор отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения и контроля качества с СОП, принятыми в форме письменного документа, которые имеют своей целью обеспечить проведение исследования, сбор, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и применимыми требованиями.

КонсультантПлюс: примечание.
В официальном тексте документа, видимо, допущена опечатка: имеется в виду пункт 1.49, а не пункт 1.48.

5.1.2. Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа (в соответствии с пунктом 1.48 настоящими Правил) во все участвующие в исследовании центры, ко всем первичным данным (документам) и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции национальными и иностранными уполномоченными органами.

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

5.1.4. Договоры между спонсором и исследователем (медицинским учреждением) 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 исследованием обязанностей и функций должна быть документально оформлена.

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

5.2.4. Все, что в 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 по проведению 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 для этой цели могут быть привлечены внешние консультанты.

5.4. Дизайн исследования.

5.4.1. Спонсор должен привлекать квалифицированных лиц (например, биостатистиков, клинических фармакологов, врачей) на всех этапах исследования - от разработки протокола, ИРК и плана статистического анализа до подготовки промежуточного и финального отчетов.

5.4.2. Спонсор должен учитывать требования подраздела 6 настоящего раздела и приложения N 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 (далее - НКМД) для рассмотрения хода клинического исследования, включая рассмотрение данных по безопасности и основных параметрах эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений. НКМД должен иметь операционные процедуры в форме письменных документов 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:

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

иметь СОП по использованию этих систем;

обеспечить работу систем таким образом, чтобы можно было изменять данные и при этом вносимые изменения были бы задокументированы, а ранее введенные данные не были бы удалены (то есть имелся "документальный след");

иметь систему защиты, предотвращающую несанкционированный доступ к данным;

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

обеспечивать адекватное резервное копирование данных;

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

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

5.5.5. Спонсор должен использовать уникальный идентификационный код субъекта (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 по исследованию (в соответствии с подразделом 8 настоящего раздела).

5.5.7. Спонсор должен хранить все относящиеся к нему основные документы по исследованию 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 по исследованию 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 учреждениям) и уполномоченным органам.

5.5.10. Передача прав собственности на данные должна быть доведена до сведения уполномоченных органов в соответствии с применимыми требованиями.

5.5.11. Относящиеся к спонсору основные документы должны храниться не менее 2 лет после утверждения последней заявки на регистрацию 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 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 информировать исследователей (медицинские учреждения) 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 учреждений). 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 (медицинским учреждением) на проведение исследования спонсор должен предоставить исследователю (медицинскому учреждению) протокол и брошюру исследователя в текущей редакции и дать исследователю (медицинскому учреждению) достаточное время для ознакомления с протоколом и предоставленной информацией.

5.6.3. Спонсор должен получить согласие исследователя (медицинского учреждения) на:

проведение исследовании 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);

соблюдение процедуры регистрации (представления) данных;

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

хранение основные документы, связанные с исследованием, до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю (медицинскому учреждению), что эти документы больше не требуются (в соответствии с пунктами 4.9.4 и 5.5.12 настоящих Правил).

Спонсор и исследователь (медицинское учреждение) 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 предусмотрено применимыми требованиями, спонсор должен обеспечить страхование или гарантировать юридическую и финансовую поддержку исследователя (медицинского учреждения) 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 (медицинским учреждением).

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 быть иметь дату и содержать достаточную информацию для идентификации протокола.

Спонсор информирует уполномоченный орган о начале клинических исследований в порядке, установленном законодательством государства-члена.

5.11. Подтверждение рассмотрения ЭСО (НЭК).

5.11.1. Спонсор должен получить от исследователя (медицинского учреждения):

сведения о наименовании и адресе ЭСО (НЭК) исследователя (медицинского учреждения);

подтверждение от ЭСО (НЭК) того, что он организован и действует согласно настоящим Правилам и

законодательству соответствующего государства-члена;

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

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

5.11.3. Спонсор должен получить от исследователя (медицинского учреждения) 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 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 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, 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 (медицинскому учреждению) исследуемого препарата.

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

5.14.3. Письменные процедуры спонсора должны включать в себя инструкции для исследователя (медицинского учреждения) 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:

обеспечить своевременную поставку исследуемых препаратов исследователям;

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

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

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

5.14.5. Спонсор должен:

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

иметь достаточное количество используемого в исследованиях исследуемого препарата, чтобы подтвердить в случае 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 по исследованию.

5.15.1. Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином соглашении обязанность исследователя (медицинского учреждения) обеспечить прямой доступ к первичным данным (документации) для целей мониторинга, аудита, экспертизы ЭСО (НЭК), а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

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

5.16. Информация по безопасности.

5.16.1. Спонсор отвечает за постоянную оценку безопасности исследуемых препаратов.

5.16.2. Спонсор должен незамедлительно уведомить всех занятых в исследовании исследователей (медицинские учреждения), 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 более короткий срок сообщать всем участвующим в исследовании исследователям (медицинским учреждениям), 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 приложению N 11 к настоящим Правилам.

5.17.3. Спонсор должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого препарата в соответствии с применимыми требованиями и приложением N 11 к настоящим Правилам.

5.18. Мониторинг.

5.18.1. Цель.

Целью мониторинга исследования является проверка того, что:

права и благополучие субъектов защищены;

представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией;

исследование проводится в соответствии с утвержденной текущей версией протокола (поправок к нему), настоящих Правил и применимыми требованиями.

5.18.2. Выбор мониторов и их квалификация.

Мониторы должны назначаться спонсором.

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.

Мониторы должны детально знать свойства исследуемых препаратов, протокол, письменную форму информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам исследования письменные материалы, СОП 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.

5.18.4. Обязанности монитора.

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

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

б) убеждается в том, что исследователь обладает должной 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), а также персонал соответствуют требованиям к проведению работ безопасно и должным образом на протяжении всего периода исследования;

в) в отношении исследуемых препаратов монитор проверяет следующее:

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

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

субъектам исследования предоставлены 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 осуществляются 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 (медицинским учреждением) и не передавали выполнение своих функций неуполномоченным лицам;

и) проверяет соблюдение исследователем критериев отбора при включении субъектов исследования;

к) сообщает о скорости набора субъектов в исследование;

л) проверяет правильность, полноту и своевременность регистрации данных в первичных и других относящихся к исследованию документах, а также порядок 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 указанными датами и идентифицировали исследование;

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

правильность внесения требуемых протоколом данных в ИРК 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 ИРК в соответствии с протоколом;

пропущенные субъектом визиты, непроведенные анализы и невыполненные обследования ясно указаны в ИРК как пропущенные, непроведенные и невыполненные соответственно;

все случаи исключения и выбывания субъектов из исследования зарегистрированы и объяснены в ИРК;

о) сообщает исследователю о любых допущенных в ИРК ошибках, пропусках и неразборчивых записях. Монитор должен проследить за тем, чтобы соответствующие исправления, добавления или исключения были сделаны с указанием даты, объяснены (при необходимости) и подписаны самим исследователем либо уполномоченным на подписание за него изменений в ИРК членом исследовательского коллектива. Данные полномочия должны быть даны в письменной форме;

п) проверяет соблюдение сроков сообщения о нежелательных явлениях, определенных 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, СОП, настоящих Правил и применимых требований, а также предпринимает необходимые действия для предотвращения повторения подобных отклонений.

5.18.5. Процедуры мониторинга.

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

5.18.6. Отчет монитора.

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

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

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.

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

5.19. Аудит.

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

5.19.1. Цель.

Целью спонсорского аудита, проводимого отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества, является оценка соответствия проводимого исследования протоколу, СОП, настоящим Правилам и применимым требованиям.

5.19.2. Выбор и квалификация аудиторов.

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

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

5.19.3. Процедуры аудита.

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 аудитов, а также форму и содержание отчетов об аудите.

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.

Замечания и выводы аудита должны быть оформлены документально.

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.

Если это требуется соответствующим законодательством государства-члена спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

5.20. Несоблюдение применимых требований.

5.20.1. Несоблюдение протокола, СОП, настоящих Правил и (или) соответствующих применимых требований исследователем (медицинским учреждением) или сотрудником спонсора должно вести к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение соблюдения данных требований.

5.20.2. При выявлении в ходе мониторинга или аудита серьезных и (или) повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя (медицинского учреждения) спонсор должен прекратить участие исследователя (медицинского учреждения) в исследовании. Если участие исследователя (медицинского учреждения) 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 учреждениям) и уполномоченным органам о прекращении или приостановке исследования, а также указать причины этого. ЭСО (НЭК) также должен быть немедленно информирован спонсором или исследователем (медицинским учреждением) (в соответствии с применимыми требованиями), в том числе и 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 и представление в уполномоченные органы (в соответствии с применимыми требованиями по форме приведенной в приложении N 1 к настоящим Правилам) отчетов о клиническом

исследовании. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клиническом исследовании, входящих в состав регистрационного досье, требованиям приложения N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

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. ИРК 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 ИРК, разработанные для сбора дополнительных данных.

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

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

5.23.5. Связь между исследователями не затруднена.

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

По общему правилу, содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру. Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру (медицинской организации), может быть представлена на отдельных страницах протокола или содержаться в отдельном соглашении, а часть приведенной ниже информации может также содержаться в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе (например, в брошюре исследователя).

6.1. Общая информация.

6.1.1. Название протокола, идентификационный номер протокола и дата 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 и должности лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

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

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

6.1.6. Фамилия, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача (в том числе стоматолога), отвечающего за принятие всех решений медицинского (или 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 исследовании 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:

рандомизации;

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 ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

6.5. Отбор и исключение субъектов

6.5.1. Критерии включения субъектов.

6.5.2. Критерии невключения субъектов.

6.5.3. Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого 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 пациента;

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. Публикации результатов клинического исследования.

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

6.16. Приложения к протоколу.

7. Брошюра исследователя

7.1. Введение.

Брошюра исследователя (далее - БИ) 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 БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких как доза, частота (периодичность) доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. БИ также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению субъектов исследования в течение курса клинического исследования. Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной 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 БИ обычно должен принимать участие медицинский эксперт, но содержание БИ должно быть одобрено специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

Настоящие Правила определяют минимальный объем информации, которая должна быть включена в БИ, и дает рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем доступной информации будут изменяться в зависимости от стадии разработки исследуемого препарата. Если исследуемый препарат находится на рынке и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, БИ может быть менее подробной. С разрешения уполномоченных органов вместо БИ 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 (т.е. по новому показанию), БИ должна быть составлена с учетом нового применения. БИ следует пересматривать и исправлять не реже 1 раза в год и при необходимости дополнять в соответствии со стандартными процедурами спонсора. БИ может пересматриваться чаще в зависимости от стадии разработки препарата и по мере поступления новой значимой информации. Однако в соответствии с принципами надлежащей клинической практикой 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 БИ.

Как правило, спонсор отвечает за предоставление исследователям актуальной редакции БИ, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции БИ 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 традиционной БИ неосуществимо, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен включить в протокол исследования раздел, включающий подробно изложенные данные, содержащие минимальный объем текущей информации, предусматриваемые настоящими Правилами.

7.2. Общие положения.

БИ должна включать в себя:

7.2.1. Титульный лист.

Должны быть указаны наименование спонсора, идентификаторы каждого исследуемого препарата (т.е. номер исследования, химическое или утвержденное непатентованное название, а также торговое наименование, если это не противоречит действующему законодательству и по желанию спонсора) и дата редакции БИ. Рекомендуется указывать номер версии БИ, а также номер и дату предыдущей редакции БИ.

7.2.2. Указание на конфиденциальность.

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

7.3. Содержание брошюры исследователя.

БИ 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 (т.е. 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 сенсибилизирующего 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 завершенного 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 следующее (в зависимости от наличия данных):

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 этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого препарата по отдельным показаниям у различных популяций. Также рекомендуется использовать сводные таблицы нежелательных реакций по всем клиническим исследованиям (включая исследования для любых изучавшихся показаний). Должны быть освещены значимые различия в характере (частоте) нежелательных реакций как для различных показаний, так и для различных популяций.

В БИ должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать на основании накопленного опыта применения как исследуемого препарата, так и сходных с ним препаратов. Должны быть также описаны меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании препарата в исследовательских целях.

в) Пострегистрационный опыт применения.

В БИ 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). Также в БИ 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 по различным свойствам 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 (медицинского учреждения) 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 ввиду того, 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 (медицинского учреждения) 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 (медицинского учреждения), так и в офисе спонсора. Исследование можно считать официально завершенным только после того, как монитор проверит файлы исследователя (медицинского учреждения) 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.

8.2. Перед началом клинической фазы исследования

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

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя (медицинской организации)	спонсора
8.2.1. Брошюра исследователя	документально закрепить факт передачи исследователю (медицинской организации) необходимой и актуальной научной информации об исследуемом препарате	X	X
8.2.2. Документы планирования клинического исследования: подписанный протокол подписанные поправки к нему (при наличии) образец ИРК	документально закрепить факт утверждения спонсором и исследователем протокола (поправок) и ИРК	X	X
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. Документально подтвердить, что меры по привлечению субъектов адекватны и отсутствует элемент принуждения		
форма информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы)		X	X
любая другая письменная информация			X	X
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. Страховое 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		

между исследователем (медицинским учреждением) и спонсором		X	X
между исследователем (медицинским учреждением) и контрактной исследовательской организацией		X	X (если требуется)
между спонсором и контрактной исследовательской организацией		X	X
между исследователем (медицинским учреждением) и уполномоченными органами (если требуется)			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		X	X
ИРК (если требуется)			
формы информированного согласия			
любой другой письменной информации, предоставляемой 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 протоколом медицинских (лабораторных, технических) процедур и (или) тестов	документально закрепить нормальный диапазон значений для лабораторных тестов	X	X
8.2.12. Медицинские, (лабораторные, технические) процедуры 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 количественное содержание в них активного вещества (дозировку)		X
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 п. 8.2.20.)		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 п. 8.2.19.)	X	X
8.2.21. Сообщение спонсора о начале клинического исследования в адрес уполномоченного органа	документально подтвердить факт начала клинического исследования	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 (медицинского учреждения)	спонсора
8.3.1. Обновленные версии брошюры исследователя	документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю (медицинской организации) необходимой информации по мере ее поступления	X	X

8.3.2. Любое изменение: протокола (поправок) и ИРК формы информированного согласия любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам 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:	документально подтвердить факт рассмотрения и одобрения (выдачи заключения) ЭСО (НЭК) поправок и (или) новых редакций. Указываются редакция и дата документа	X	X
формы информированного согласия предоставляемых субъектам информационных материалов			
рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется)			
других разрешенных (одобренных) документов			
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	см. пункт 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 (см. пункт 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 (см. пункт 8.2.12 настоящей таблицы)	X (если требуется)	X
8.3.8. Документация по поставкам исследуемых препаратов и расходных материалов	см. пункт 8.2.15 настоящей таблицы	X	X
8.3.9. Сертификаты анализа новых серий исследуемых препаратов	см. пункт 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 (информационного листка) пациента	документально подтвердить, что согласие каждого субъекта получено в соответствии с настоящими Правилами и протоколом до начала участия в исследовании. Кроме того, документально закрепить разрешение на прямой доступ (см. пункт 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 ИРК	документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя (медицинской организации) зарегистрированных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.15. Документирование исправлений в ИРК	документально закрепить все изменения (дополнения) или исправления, сделанные в ИРК после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.16. Уведомление 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 (медицинской организацией) (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО (НЭК) о непредвиденных серьезных нежелательных лекарственных реакциях и другой информации по безопасности	уведомление спонсором и (или) исследователем, (медицинской организацией) (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО (НЭК) о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях в соответствии с подпунктами 5.17 и 4.11.1 настоящих Правил и о другой 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 с пунктами 5.16.2 настоящих Правил	X	X
8.3.19. Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО (НЭК) и уполномоченным органам	промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО (НЭК) в соответствии с пунктами 4.10 настоящих Правил и уполномоченным органам в соответствии с пунктом 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. Позволяет исследователю (организации) идентифицировать любого субъекта	X	

8.3.22. Журнал регистрации включения субъектов	документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам	X	
8.3.23. Учет исследуемого препарата в исследовательском центре	документально закрепить использование исследуемого препарата в соответствии с протоколом	X	X
8.3.24. Лист образцов подписей	документально закрепить образцы подписей и расшифровок подписей всех лиц, уполномоченных вносить данные и (или) исправления в ИРК	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 (медицинского учреждения)	спонсора
8.4.1. Учет исследуемого препарата в исследовательском центре (медицинской организации)	документально закрепить использование исследуемого препарата в соответствии с протоколом. Документально закрепить результаты окончательного подсчета количества исследуемого препарата, полученного исследовательским центром (медицинской организацией), выданного субъектам исследования, возвращенного субъектами исследования и возвращенного спонсору	X	X
8.4.2. Документация по уничтожению исследуемого препарата	документально закрепить факт уничтожения неиспользованных исследуемых препаратов спонсором или в исследовательском центре (медицинской организации)	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 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
8.4.6. Документация по распределению субъектов по группам и раскрытию кодов	возвращается спонсору для документального закрепления имевших место случаев вскрытия кодов		X
8.4.7. Итоговый отчет исследователя, предоставляемый ЭСО (НЭК) (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

Приложение N 1
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
К СТРУКТУРЕ И СОДЕРЖАНИЮ ОТЧЕТА О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

I. Общие положения

Настоящий документ разработан с учетом требований руководства Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения ICH Harmonised Tripartite Guideline "Structure and Content of Clinical Study Reports (E3)" (версия 4, 1995).

Изложенные в настоящем документе требования к структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании (далее - отчет) являются общими и пригодны для описания результатов исследования любого терапевтического, профилактического или диагностического лекарственного средства, проведенного у пациентов (здоровых добровольцев). Клиническое и статистическое описание результатов исследования, представление и анализ данных, полученных в ходе выполнения исследования выполняют в виде единого отчета, включающего таблицы и рисунки в основном тексте отчета или в конце текста отчета. Приложения к такому отчету включают:

протокол;

образцы индивидуальных регистрационных карт;

информацию, связанную с исследователями;

информацию, связанную с исследуемым препаратом (экспериментальным препаратом), включая препараты сравнения (контрольные препараты);

техническую статистическую документацию;

соответствующие публикации;

перечни данных по пациентам;

такие технические статистические данные, как выводы, промежуточные расчеты, анализы и заключения на основе компьютерных данных;

и другие.

Хотя настоящий документ в основном относится к исследованиям эффективности и безопасности, основные принципы составления отчета и его структура могут использоваться при подготовке отчетов по разным видам исследований (например, исследованиям клинической фармакологии). В зависимости от специфики и значимости таких исследований может составляться менее детализированный отчет.

Настоящий документ предназначен для оказания помощи спонсорам в составлении отчета, который будет полным, лишенным двусмысленности, хорошо сформированным и простым для последующего рассмотрения и оценки. В отчете должны содержаться четкое объяснение того, как были выбраны критические особенности дизайна исследования, информация о плане, методе и ходе проведения исследования, чтобы не было никакой двусмысленности в том, как было проведено исследование. В отчете и приложениях к нему также должно содержаться достаточное количество индивидуальных данных пациентов, в том числе демографических и исходных данных, и характеристика аналитических методов, чтобы при необходимости уполномоченный орган (экспертная организация) государства - члена Евразийского экономического союза (далее - государство-член) мог воспроизвести основные виды анализов. Не менее важно в тексте и в приложениях четко указывать конкретные группы пациентов, у которых выполнялись соответствующие анализы, составлялись таблицы и схемы.

В зависимости от политики уполномоченного органа государства-члена в области экспертизы неконтролируемых и иных исследований, не направленных на установление эффективности (за исключением контролируемых исследований, направленных на установление безопасности), в определенной степени неполноценных или прекращенных исследований или исследований, цели которых не связаны с заявляемыми показаниями, допускается представлять сокращенные отчеты, основанные на обобщенных данных или без включения в отчет некоторых разделов. Однако в этих случаях необходимо представить полное описание всех аспектов безопасности. При представлении сокращенного отчета он должен включать достаточно сведений о дизайне и результатах исследования, чтобы уполномоченный орган мог определить необходимость представления полного отчета. Если возникают вопросы о необходимости представления отчетов, следует связаться с уполномоченным органом.

При подробном описании того, как было проведено исследование, допускается повторение его описания из рабочей версии протокола. В ряде случаев, если это связано со стандартностью выполняемой методики, допускается представлять методику исследования более кратко в виде отдельного раздела. В каждом разделе, описывающем план и ход проведения исследования, необходимо указать особенности исследования, которые недостаточно полно описаны в протоколе, определить, каким образом проводимое исследование отличалось от протокола, и обсудить статистические методы и анализы, используемые для обоснования этих отклонений от запланированного протоколом хода исследования.

Полный отчет отдельного клинического исследования должен включать подробное описание индивидуальных нежелательных явлений или лабораторных отклонений, однако данные сведения необходимо повторно рассмотреть при проведении общего анализа безопасности по всем имеющимся отчетам регистрационного досье лекарственного препарата.

В отчете должны содержаться демографические и другие потенциально значимые прогностические характеристики исследуемой популяции, а в случае если исследование достаточно масштабное, должны представляться данные по демографическим (например, возраст, пол, раса, масса тела) и другим показателям подгруппы (например, почечные или печеночные функции), таким образом, чтобы могли быть установлены возможные различия в эффективности или безопасности. Однако, реакция подгруппы пациентов должна рассматриваться в рамках укрупненной базы данных, используемой в общем статистическом анализе.

Под перечнями данных, запрашиваемыми в рамках отчета (обычно как приложение к отчету) - понимают данные, которые необходимы для подтверждения основных (критических) видов статистического анализа. Перечни данных, которые являются частью отчета, должны быть удобными для использования рецензентом, проводящим экспертную оценку отчета. Таким образом, следует включать как можно больше переменных в один список, чтобы ограничить объем информации, но это не должно приводить к снижению ясности (понятности) представляемых данных. Нельзя допускать, чтобы избыток данных сопровождался чрезмерным использованием символов вместо слов и хорошо понятных сокращений (общепринятых профессиональных сокращений) или приводил к представлению изображений в малом для восприятия масштабе и т.д. В этом случае предпочтительнее составлять несколько перечней данных.

Данные должны представляться в отчете с различными уровнями детализации:

числовые данные и таблицы общего характера, отображающие наиболее значимые для данного исследования демографические показатели, показатели эффективности и безопасности могут быть помещены в текст для иллюстрирования важных моментов;

все прочие сводные показатели, таблицы и перечни демографических данных, показателей эффективности и безопасности должны быть представлены в разделе 14 отчета (согласно рубрикации разделов указанной в части II настоящего документа);

индивидуальные данные пациентов по отдельным подгруппам должны быть представлены в виде перечней данных в приложении 16.2 к отчету (согласно рубрикации разделов указанной в части II настоящего документа);

все индивидуальные данные пациентов, должны приводиться в приложении 16.4 к отчету (согласно рубрикации разделов указанной в части II настоящего документа).

В любой таблице, перечне данных или на графике, оценочные (теоретические) и производные показатели, если они используются, должны быть однозначно и ясно идентифицированы. При этом должны приводиться подробные разъяснения того, каким образом были рассчитаны или получены данные значения и какие были сделаны основные предположения.

Приведенные ниже указания являются максимально детализированными и предназначены для напоминания заявителю о максимальном объеме информации, которая должна приводиться им в отчете таким образом, чтобы после ее представления свести к минимуму запросы дополнительных данных. Тем не менее в каждом частном случае требования к представлению и (или) анализу данных могут зависеть от конкретной ситуации, изменяться с течением времени, отличаться в зависимости от класса изучаемых препаратов, различаться в разных регионах, и не могут быть описаны в виде общих требований в настоящем документе. Поэтому при подготовке отчетов необходимо использовать специальные (частные) клинические руководства уполномоченных органов в сфере обращения лекарственных средств и по возможности обсуждать представление данных и анализов с уполномоченным органом. В некоторых уполномоченных органах государств-членов можно получить подробные консультации и руководства по статистическим методикам.

Каждый отчет должен содержать все описанные ниже разделы (за исключением случаев, при которых эти разделы явно не требуются), при этом для сохранения логики конкретного исследования допускается изменение последовательности или группировки разделов отчета. Указание отдельных сведений в приложениях к отчету является требованием некоторых из уполномоченных органов и данные приложения должны представляться при необходимости. Во всех вышеперечисленных случаях следует соответствующим образом исправлять нумерацию разделов отчета.

Некоторые требования настоящего документа в отношении крупномасштабных исследований могут быть невыполнимы или нецелесообразны. При планировании и представлении результатов крупномасштабных исследований следует обратиться в уполномоченный орган и обсудить формат отчета.

Положения настоящего документа следует учитывать совместно с требованиями других документов, регламентирующих проведение клинических исследований и представление результатов о них.

II. Требования к структуре и содержанию отчета

1. Титульная страница

Титульная страница отчета должна содержать следующую информацию:

наименование отчета с указанием наименования исследуемого препарата, изучаемого показания к применению, при котором проводилось исследование;

если не указано в наименовании - краткое описание дизайна (параллельный, перекрестный, слепой, рандомизированный), вида сравнения (плацебо-контроль, активный контроль, контроль "доза-эффект"), продолжительность исследования, дозирование исследуемого препарата и контингент субъектов исследования;

наименование спонсора;

идентификация протокола (код или номер);

фаза исследования;

дата начала исследования (дата включения в исследование первого пациента или иная дата инициирования), дата окончания исследования или его этапа (дата завершения лечения последнего пациента), дата досрочного завершения исследования (при наличии);

фамилии и должности по основному месту работы главного исследователя (главных исследователей) или исследователя-координатора (исследователей-координаторов) или ответственного представителя спонсора;

информация об ответственном лице, подписавшем отчет исследования от лица спонсора (фамилия представителя компании (спонсора), подписавшего отчет и ответственного за этот отчет). Также на титульной странице, либо в сопроводительном письме указываются фамилии, номера телефона и факса контактных лиц компании-спонсора, ответственных за прием вопросов по отчету;

указание о том, что исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией (далее - правила);

дата отчета (также необходимо указать наименования и даты всех более ранних отчетов, подготовленных в рамках проведения данного исследования).

2. Синопсис (краткое описание клинического исследования)

Необходимо представить синопсис (обычно около 3 страниц), обобщающий сведения об исследовании (в соответствии с приложением N 2 к Правилам). Чтобы отразить результаты, синопсис должен включать числовые данные, а не только текст и p-значения.

3. Содержание отчета

Содержание отчета должно включать номера страниц или другое указание на расположение в тексте отчета каждого раздела, в том числе сводных таблиц, рисунков и графиков; перечень и расположение приложений, таблиц и представленных индивидуальных регистрационных карт (далее - ИРК).

4. Перечень сокращений и определения терминов

В отчете должны быть представлены перечень сокращений и определений специализированных или необычных терминов, а также единиц измерений, используемых в отчете. При первом упоминании в тексте сокращенные термины должны прописываться полностью, а их аббревиатуру необходимо взять в скобки.

5. Этические вопросы

5.1. Экспертный совет организации (Независимый этический комитет).

Должно быть представлено подтверждение того, что протокол исследования и любые поправки к нему были рассмотрены Экспертным советом организации (Независимым этическим комитетом) (далее - ЭСО (НЭК)). Перечень всех ЭСО (НЭК), к которым обращались, следует привести в приложении 16.1.3 к отчету (согласно рубрикации разделов указанной в настоящей части документа) и указать фамилию, имя и отчество (при наличии) председателя ЭСО (НЭК), если это требует уполномоченный орган.

5.2. Заявление о проведении исследования в соответствии с этическими принципами.

Следует привести подтверждение, что исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации, принятой XVII сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1964 году.

5.3. Информированное согласие.

Должно быть описано, как и когда было получено информированное согласие у набранных в исследование пациентов (например, при отборе в исследование, предварительном скрининге). В приложении 16.1.3 (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) к отчету должны быть приложены образец письменной информации для пациента (при наличии) и образец формы согласия пациента.

6. Исследователи и административная структура исследования

Административная структура исследования (например, главный исследователь, исследователь-координатор, управляющий комитет, администрация, комитеты мониторинга и оценки данных, участвующие подразделения, специалисты-статистики, центральная лаборатория, контрактная исследовательская организация (далее - КИО), управление поставками в рамках клинических исследований) должна быть кратко описана в этом разделе отчета.

В приложении 16.1.4 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) должны быть представлены перечень исследователей и их организаций, их роль (обязанности) в исследовании, сведения о квалификации исследователей (резюме или эквивалентный ему документ). Также в приложении 16.1.4 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) должен быть представлен аналогичный перечень других лиц, участие которых имеет существенное влияние на проведение исследования. Для масштабных исследований с участием большого количества исследователей вышеуказанные требования можно сократить до общих сведений о квалификации лиц, проводивших исследование, с указанием имени, ученой степени, места работы и роли каждого из исследователей или других участников.

Перечень должен включать следующую информацию:

исследователи;

любое другое лицо, осуществляющее наблюдение за первичными или другими показателями эффективности (например, медсестра, помощник врача, клинический психолог, клинический фармаколог или штатный врач). Необязательно включать в этот перечень лицо, выполняющее в рамках исследования эпизодические обязанности (например, врача, который был вызван в связи с возможной нежелательной реакцией на прием лекарственного препарата или временно заменял кого-то из вышеперечисленных лиц);

автор (авторы) отчета, в том числе ответственный биостатистик (ответственные биостатистики).

В случаях когда уполномоченными органами требуются образцы подписей главного исследователя или исследователя-координатора, их подписи должны быть включены в приложение 16.1.5 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа, в соответствии с формой приложения N 3 к Правилам). Если образцы подписей не требуются, в приложении 16.1.5 к отчету (согласно рубрикации разделов указанной в части II настоящего документа) приводится образец подписи ответственного специалиста спонсора исследования.

7. Введение

Введение должно содержать краткое изложение (как правило, не более 1 страницы) исследования в контексте разработки исследуемого препарата, обсуждение критических особенностей исследования (например, обоснование и цели, целевые группы, лечение, продолжительность, первичные конечные точки).

Необходимо перечислить все документы, на основе которых разрабатывался протокол, или прочие значимые для данного исследования соглашения или договоренности между спонсором (компанией) и уполномоченными органами.

8. Цель и задачи исследования

В данном разделе должна быть представлена информация с изложением общих целей и задач проведенного исследования.

9. План исследования

9.1. Общий дизайн и план-описание исследования.

Общий план исследования и дизайн (конфигурация) исследования (например, параллельный, перекрестный) должны быть описаны кратко, но ясно с использованием графиков и диаграмм (при необходимости). Если в других исследованиях используется похожий протокол, может быть полезным дать ссылку на такой протокол и описать любые значимые отличия от него. Действующая редакция протокола и любые изменения должны быть включены как приложения 16.1.1 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа), а образец ИРК (только уникальные страницы; т.е. без включения идентичных страниц карты, относящихся к разным визитам) в виде приложения 16.1.2 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа). Если какая-либо информация в этом разделе отчета взята из других источников (помимо протокола) их следует указать.

Представленная информация должна включать:

изучаемые методы лечения (конкретные препараты, дозы и процедуры);

исследуемую популяцию пациентов и количество пациентов, которые должны быть включены в исследование;

степень и метод ослепления (маскировки) (например, открытое, двойное слепое, простое слепое, ослепление аналитиков и неослепление пациентов и (или) исследователей);

вид контроля (например, плацебо, отсутствие лечения, активный контроль, контроль "доза-эффект", исторический (ретроспективный)) и конфигурацию исследования (параллельная, перекрестная);

метод распределения субъектов по исследуемым группам (рандомизация, стратификации);

последовательность и продолжительность всех периодов исследования, в том числе периода, предшествующего рандомизации, и периода наблюдения после проведения лечения, периода отмены терапии и периода простого слепого и двойного слепого лечения. Должно быть указано, когда пациенты были рандомизированы. Рекомендуется указать дизайн в виде графической схемы, включающей хронологию проведенных оценок (в соответствии с формами графических схем приложения N 4 к Правилам);

любые комитеты по безопасности, мониторингу данных или специальные руководящие или оценочные комитеты;

любые промежуточные статистические анализы и оценки.

9.2. Обоснование дизайна исследования, в том числе выбора контрольных групп.

Необходимо обосновать вид выбранного контроля и дизайна исследования. Некоторые аспекты дизайна исследования, нуждающиеся в рассмотрении, представлены ниже.

В целом, выделяют следующие конкурентные контрольные группы (группы сравнения):

плацебо-контроль;

контроль с отсутствием лечения;

активный контроль;

подбор дозы;

исторический контроль.

В дополнение к описанию вида контроля, другими ключевыми особенностями дизайна считаются использование перекрестной конфигурации (схемы) и выбор пациентов с определенными состояниями в анамнезе: например, чувствительностью или резистентностью к определенному лекарственному препарату или группе лекарственных препаратов. Если не применялась рандомизация, необходимо объяснить, какие методы использовались для исключения систематической ошибки отбора (systematic selection bias).

Необходимо с позиций изучаемого заболевания или применяемого вида лечения объяснить потенциальные или заранее известные затруднения, обусловленные выбранным дизайном исследования или контрольной группой. Так, для перекрестного дизайна в том числе следует предусмотреть возможность спонтанного изменения течения заболевания в ходе исследования и возникновения эффектов переноса.

Если методом установления эффективности выбрано подтверждение эквивалентности, при котором эффективность нового вида лечения не ниже определенного порога по сравнению с признанным видом лечения (не меньшая эффективность), необходимо рассмотреть возможные затруднения в связи с выбранным дизайном исследования. В частности, необходимо обосновать, что выбранный дизайн способен установить различия между эффективной и неэффективной терапией. Для этого рекомендуется проанализировать подобные, ранее проведенные исследования в контексте ключевых особенностей дизайна (выбор пациентов, конечные точки, длительность, доза препарата, являющегося активным контролем, сопутствующая терапия и др.), подтверждающие стойкую способность выявлять превосходство активного контроля над плацебо. Необходимо описать методы выявления различий между эффективной и неэффективной терапией. Например, наличием эффективности можно считать четкое различие (на основании ранее проведенных исследований) между группой пациентов, получавших лечение и группой пациентов, не получавшей лекарственный препарат. Мерой эффективности может служить изменение значения целевого показателя от исходного уровня или другой критерий, например, количество выздоровлений или выживаемость. Достижение такого результата будет подтверждать способность исследования установить различия между эффективным и неэффективным лекарственными препаратами. Необходимо также обосновать, что в ходе исследования граница не меньшей эффективности (безопасности) (дельта) не была превышена.

Особое обоснование в отчете следует представить в отношении применения исторического контроля, применение которого в исследовании имеет ряд ограничений (сложность обеспечения сопоставимости сравниваемых групп, невозможность "ослепления" исследователей, изменение подходов к лечению или течения заболевания, различия, обусловленные эффектом плацебо).

Некоторые другие особенности дизайна исследования также требуют обоснования, в том числе наличие или отсутствие отмывочного периода и длительность периода лечения, что особенно важно при хронических заболеваниях. Если это не является очевидным, то необходимо также обосновать выбор дозы и интервала дозирования. Например, обычно неэффективен прием 1 раз в сутки лекарственного препарата с коротким периодом полувыведения для которого эффект тесно связан с его концентрацией в плазме. Если в рамках исследования применяется такой режим дозирования, его необходимо обосновать, например, тем, что продолжительность фармакодинамического эффекта превышает длительность нахождения лекарственного препарата в крови. Необходимо описать использованные процедуры, направленные на установление эффекта "ускользания" от действия препарата в конце интервала дозирования, например, определение действия препарата перед приемом очередной дозы. В исследовании доза-эффект с параллельным дизайном необходимо также обосновать выбранный диапазон доз.

9.3. Выбор изучаемой популяции.

9.3.1. Критерии включения. В отчете должны быть описаны популяция пациентов и критерии отбора, используемые для включения пациентов в исследование, и проанализирована пригодность избранной популяции для целей исследования. Должны быть представлены конкретные используемые диагностические критерии, а также конкретные требования к заболеванию (например, определенная степень тяжести и продолжительность заболевания, результаты анализа конкретных лабораторных показателей или рейтинговой шкалы, физикального обследования, особенности анамнеза (неудача или успех предыдущей терапии) или другие потенциальные прогностические факторы и любые возрастные, половые или этнические факторы.

Должны быть описаны критерии отбора и любые дополнительные критерии рандомизации (отбор

пациентов в группу с применением исследуемого препарата). При наличии оснований полагать, что при проведении исследования были дополнительные критерии включения в него, не определенные в протоколе исследования, должны быть обсуждены их возможные последствия. Например, если некоторые исследователи могли исключать или переводить в другие исследования пациентов, которые имели определенные заболевания или определенные исходные характеристики.

9.3.2. Критерии невключения. Должны быть указаны критерии для невключения пациента в исследование на этапе отбора, а также обоснование этих критериев (например, с позиций безопасности, административные причины или непригодность для исследования). Влияние критериев невключения на возможность распространения результатов исследования на всю популяцию в целом должны быть проанализированы в разделе 13 отчета об исследовании (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) или в обзоре безопасности и эффективности модуля 2 регистрационного досье на лекарственный препарат.

9.3.3. Критерии исключения из клинической или аналитической части исследования. Должны быть описаны запланированные причины исключения пациентов из терапии или основного наблюдения (при наличии), а также описаны характер и продолжительность любого запланированного последующего наблюдения для данных пациентов.

9.4. Лечение.

9.4.1. Назначенное лечение. Должны быть описаны точные методы лечения или диагностические средства, применяемые в каждой группе пациентов и периоде исследования, в том числе способы введения, дозы и схемы применения.

9.4.2. Описание исследуемого препарата. В отчете должны быть приведены следующие сведения:

краткое описание исследуемого препарата (экспериментального препарата) (лекарственная форма, дозировка, номер партии). Если использована не 1 серия исследуемого препарата (экспериментального препарата), пациенты, получающие препарат из каждой партии, должны быть идентифицированы в приложении 16.1.6 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа);

источник получения плацебо и препарата сравнения. Модификация препарата сравнения от их обычной коммерческой формы выпуска должна быть указана в отчете, и должны быть приведены предпринятые меры для обеспечения того, чтобы в результате модификации биологическая доступность не была изменена;

логистика поставок для длительных исследований, в которых применяются исследуемые препараты с ограниченным сроком годности или неполными данными о стабильности. Сведения о применении исследуемых препаратов после истечения срока их годности и идентификация получавших их пациентов, а также в случае наличия особых требований к хранению - эти требования к хранению.

9.4.3. Методы распределения субъектов исследования по группам. Методы, используемые для распределения субъектов исследования по терапевтическим группам, например, централизованное распределение, распределение в рамках отдельных учреждений, адаптивное распределение (распределение на основании ранее полученной оценки или ответа на лечение) должны быть описаны в тексте отчета, включая процедуры стратификации или выбора размера блоков для рандомизации. Любые особенности распределения пациентов должны быть проанализированы в отдельной части данного раздела отчета.

Подробное описание метода рандомизации, включая описание метода выполнения, должно быть приведено с указанием ссылок на источники в приложении 16.1.7 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) (при необходимости). Таблица, содержащая коды рандомизации, идентификационный код пациента в исследовании и назначенное лечение, также должна быть представлена в приложении. В многоцентровом исследовании информация в отчете должна быть предоставлена по центрам в отдельности. Должен быть пояснен метод случайного генерирования номеров.

Для исследований с ретроспективным контролем важно объяснить, каким образом был выбран конкретный контроль, какой альтернативный ретроспективный контроль рассматривался (при наличии) и как полученные результаты сравнивались с используемым контролем.

9.4.4. Выбор доз для изучения. Дозы или диапазоны доз, используемые в исследовании, должны быть приведены по всем видам терапии и должно быть описано основание для их выбора (например, данные о предшествующем опыте у людей и животных).

9.4.5. Выбор доз, времени и интервала приема препарата для каждого пациента. Необходимо описать процедуру подбора дозы исследуемого препарата и препарата сравнения (активного контроля) для каждого пациента. Такие процедуры могут заключаться как в простом случайном выборе фиксированной дозы или режима дозирования, так и в особом подборе дозы или подробно разработанном механизме отбора, основанном на индивидуальной реакции пациента, например, если повышение дозы происходит вплоть до максимальной

переносимой дозы или определенного результата. При наличии тактики снижения дозы, ее также необходимо описать.

Сроки дозирования (время суток и интервал) и соотношение дозирования с приемами пищи должны быть описаны, и, если они не были указаны в протоколе, это должно быть отмечено в отчете особо.

Должны быть описаны любые конкретные инструкции для пациентов о времени и способе приема дозы.

9.4.6. Маскировка данных ("слепой" метод) (при наличии). Должно быть предоставлено описание конкретных процедур, используемых для маскировки данных (например, способ маркирования упаковок, использование этикеток, которые раскрывают коды маскировки, запечатанных перечней кодов (конвертов), техники двойной имитации). В том числе должны быть описаны обстоятельства, при которых допускалось нарушение маскирования одного или всех пациентов (например, в случае серьезных нежелательных явлений), используемые при этом процедуры, а также перечень лиц, имеющих доступ к кодам пациентов. Если исследование позволяло отдельным исследователям быть информированными о курсе проводимого лечения (например, для возможности скорректировать режим применения препарата), необходимо объяснить процедуру защиты других исследователей от раскрытия информации.

Должны быть описаны меры, принятые для обеспечения того, чтобы исследуемый препарат и плацебо были неотличимы, и приведены доказательства того, что они были неразличимы по внешнему виду, форме, запаху и вкусу. Должны быть описаны меры по предотвращению нарушения маскировки данных исследования на основании лабораторных измерений (при наличии). При наличии комитета по мониторингу данных с доступом к немаскированным данным должны быть описаны процедуры, обеспечивающие поддержание общей маскировки исследования. Также должна быть пояснена процедура поддержания маскировки во время проведения промежуточных анализов.

Необходимо объяснить, почему для снижения субъективности ослепления некоторых или всех наблюдений не требовалось, например, использование сфигмоманометра со случайным нулем (random-zero) - устраняет возможную исследовательскую субъективность при интерпретации величины артериального давления, а ленты, полученные при холтеровском мониторировании, зачастую расшифровываются автоматически, что, предположительно, позволяет избежать исследовательской субъективности. Если ослепление было желаемым, но невозможным, необходимо объяснить причины отказа от его выполнения и рассмотреть последствия. В некоторых случаях ослепление проводится, но заранее известно о его несовершенстве вследствие очевидных лекарственных реакций по меньшей мере у части пациентов (сухость во рту, брадикардия, лихорадка, реакции в месте введения, изменение лабораторных показателей). Такого рода проблемы или потенциальные затруднения необходимо заранее выявить и описать, предпринимались ли попытки оценить их величину или решить их (например, некоторые измерения могли проводиться лицами, которые не имели прав раскрывать ослепление).

9.4.7. Предшествующая и сопутствующая терапия. Должно быть описано, какие препараты или процедуры были разрешены до и во время исследования, было ли зарегистрировано их использование и каким образом, а также любые другие специфические правила и процедуры, связанные с разрешенной или запрещенной сопутствующей терапией. Должно быть описано, как разрешенная сопутствующая терапия может повлиять на результат вследствие взаимодействия разных препаратов или прямого их воздействия на конечные точки (основные переменные) исследования и как могут быть установлены независимые эффекты сопутствующей и исследуемой терапии.

9.4.8. Меры по обеспечению соблюдения режима лечения. Должны быть описаны меры, принимаемые для обеспечения и фиксации в документах соблюдения режима терапии, например, учет препаратов, дневники пациентов, показатели содержания препарата в крови, моче или других жидкостях организма или мониторинг действия препарата.

9.5. Данные эффективности и безопасности.

9.5.1. Оцениваемые показатели эффективности и безопасности и блок-схема. Должны быть оценены конкретные показатели эффективности и безопасности и проведены лабораторные исследования. При этом должны быть указаны расписание дней оценки этих показателей (дни проведения исследования, время суток, связь с приемами пищи, и критические сроки оценки показателей по отношению к приему исследуемого препарата, например, непосредственно перед следующей дозой, через 2 часа после дозы), методы их измерения, а также лица, ответственные за измерение. Если в составе персонала, выполняющего клинически значимые измерения, произошли изменения, они должны быть указаны.

Частоту и время измерения показателей эффективности и безопасности следует отображать в графическом виде блок-схемы (в соответствии с приложением N 4 к Правилам). Должны быть указаны номера и время визитов, или только время визитов (если указаны только номера визитов данные трудно воспринимать и интерпретировать). Также следует указать все специфические инструкции для пациентов (например, использование ими руководств по приему изучаемых препаратов или использование дневника).

Определения, используемые для характеристики исходов исследования (например, критерии определения

возникновения острого инфаркта миокарда, установление локализации инфаркта, характеристика инсульта как тромботического или геморрагического, различия между транзиторным нарушением мозгового кровообращения и инсультом, установление причины смерти) должны быть подробно объяснены. Любые методы, используемые для стандартизации или сравнения результатов лабораторных исследований или других клинических измерений (например, ЭКГ, рентгенографическое исследование грудной клетки) также должны быть описаны. Это особенно важно в многоцентровых исследованиях.

Если помимо исследователя оценку клинических исходов осуществляли иные лица (например, спонсор или внешняя комиссия оценивали рентгенограммы или ЭКГ или определяли наличие у пациента инсульта, острого инфаркта или внезапной смерти), таких лиц необходимо ясно указать в отчете. Необходимо полностью описать процедуры, включая способы поддержания ослепления и централизованного проведения измерений и интерпретации их результатов.

Должны быть описаны способы получения данных о нежелательных явлениях (добровольное сообщение, заполнение анкет или опрос), а также использованные специальные рейтинговые шкалы и специально запланированные последующие процедуры, направленные на устранение нежелательных явлений, или запланированная процедура пробного возобновления приема препарата.

Должны быть описаны все использованные оценки нежелательных явлений исследователем, спонсором или внешней группой (например, оценка по степени тяжести или по вероятности того, что нежелательные явления вызваны исследуемым препаратом). Должны указываться критерии таких оценок (при наличии) и ясно указаны стороны, ответственные за оценку. Если эффективность или безопасность были оценены по категориальной, балльной шкале и др., должны быть представлены критерии, используемые для присвоения баллов (например, определение баллов на шкале). В многоцентровых исследованиях необходимо указать, каким образом методы были стандартизированы.

9.5.2. Соответствие измерений. Если какая-либо из оценок эффективности или безопасности не была стандартной, то есть не являлась общепринятой, признанно надежной, точной и значимой (способной различать эффективные и неэффективные препараты), ее надежность, точность и значимость должны быть документально подтверждены. Следует описать в данном разделе отчета рассмотренные, но отклоненные альтернативы.

Если в качестве конечной точки исследования использовалась суррогатная конечная точка (лабораторные показания, физикальное измерение или признак, не являющийся прямым показателем клинического результата), это должно быть обосновано, например, со ссылкой на клинические данные, публикации, руководства или решения уполномоченных органов.

9.5.3. Первичные показатели эффективности. Необходимо подробно перечислить первичные показатели и конечные точки, использованные для установления эффективности. Несмотря на то что ключевые показатели эффективности могут казаться очевидными, при наличии множества переменных или при их многократном измерении в протоколе необходимо указать первичные показатели эффективности (с обоснованием их выбора) или определить набор значимых параметров или другой метод группировки информации, который можно интерпретировать как показатель эффективности. Если первичные показатели в протоколе не указаны, в отчете об исследовании необходимо представить объяснения, как эти ключевые показатели были отобраны (например, на основании публикаций, руководств или решений уполномоченных органов) и когда они были выявлены (до или после завершения исследования и снятия ослепления). Необходимо указать, был ли порог эффективности описан в протоколе.

9.5.4. Измерение концентрации лекарства. Любые измеряемые концентрации препарата, а также время и периоды отбора образцов по отношению ко времени применения препарата должны быть описаны. Любая связь применения препарата и отбора проб с приемами пищи, положением тела и возможным эффектом приема сопутствующего лекарства (алкоголя, кофеина, никотина) также должна быть указана. Должны быть описаны вид биологического образца, обработка образцов и метод измерения со ссылкой на опубликованную и (или) внутреннюю валидационную документацию по процедуре исследования для характеристики методологических особенностей. Если в оценке фармакокинетики важными считаются и другие факторы (например, растворимые циркулирующие рецепторы, функция почек или печени), сроки и планы по измерению этих факторов также должны быть указаны.

9.6. Обеспечение качества данных. Должны быть кратко описаны системы обеспечения качества и контроля качества, внедренные для обеспечения качества данных. Если такие системы не использовались, это должно быть указано. Документация по межлабораторным методам стандартизации и процедурам обеспечения качества (при наличии) должна быть представлена в соответствии с приложением 16.1.10 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа).

Любые меры, принятые в исследовательском центре или централизованно в целях обеспечения использования стандартной терминологии и сбора точных, последовательных, полных и достоверных данных, например тренинги, мониторинг исследователей персоналом спонсора исследования, инструктирующие руководства, проверка данных, перекрестные проверки, использование центральной лаборатории для

проведения отдельных анализов, централизованная расшифровка ЭКГ или аудиторская проверка данных, должны быть описаны. Следует отметить, проводились ли конференции для исследователей, или принимались ли другие шаги для подготовки исследователей и стандартизации работы.

Если спонсор использовал процедуры независимой внутренней или внешней аудиторской проверок, это следует указать в данном разделе отчета и описать подробно в приложении 16.1.8 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа). В указанном приложении должны быть представлены сертификаты аудита (при наличии).

9.7. Предусмотренные протоколом статистические методы и определение размера выборки.

9.7.1. Статистический план и план анализа. В протоколе исследования должен быть описан план статистического анализа и все его изменения, произведенные до получения данных об исходах. В настоящем разделе отчета необходимо подробно описать запланированные согласно протоколу исследования, но не реально выполненные анализы, сравнения и статистические тесты. Необходимо указать, проводились ли измерения ключевых показателей более 1 раза, перечислить конкретные измерения (например, среднее значение нескольких измерений в течение всего исследования, значения в определенные временные точки, значения для завершивших исследование субъектов или значения в конце терапии), запланированные как основа для сравнений между исследуемым препаратом и контролем. Сходным образом при наличии более 1 аналитического подхода, например, изменение от исходного значения, анализ наклона кривых, анализ таблиц смертности, необходимо обозначить запланированный подход. Также необходимо указать, была ли предусмотрена в рамках первичного анализа поправка на ковариаты.

Необходимо описать, были ли запланированы основания для исключения из анализа пациентов с собранными данными. Необходимо указать, были ли предусмотрены подгруппы, чьи результаты анализировались отдельно. Если при анализе результатов использовались категориальные шкалы (глобальные оценочные шкалы, степени тяжести, результаты определенной величины), их необходимо четко определить.

Необходимо описать запланированный мониторинг результатов исследований. Если исследованием было предусмотрено участие комитета по мониторингу данных, подконтрольного или неподконтрольного спонсору, необходимо описать его состав и операционные процедуры, а также процедуры, обеспечивающие сохранение ослепления исследования. Необходимо описать частоту и суть запланированного промежуточного анализа, указать все заранее установленные в протоколе исследования обстоятельства, в силу которых исследование должно быть прекращено, а также указать все вносимые по результатам промежуточного анализа статистические коррективы.

9.7.2. Определение размера выборки. Необходимо представить запланированный размер выборки и способ его вычисления, например, статистические расчеты или практические ограничения. Наряду с методами расчета размера выборки необходимо представить обоснование расчетов или ссылки на такое обоснование. Необходимо привести оценки, использованные в расчетах, и объяснения, как эти оценки были получены. В исследованиях, направленных на подтверждение различий между методами лечения, необходимо оговорить величину выявляемой разницы. В исследованиях с положительным контролем, направленных на подтверждение не меньшей эффективности по сравнению со стандартной терапией, определение размера выборки должно включать разницу между сравниваемыми методами, которая считается неприемлемо большой и может быть исключена в рамках запланированного исследования.

9.8. Изменения в ходе проведения исследования или в запланированном анализе.

Любое изменение в проведении исследования или планируемых анализов (например, исключение какой-либо из сравниваемых групп лечения, изменение критериев включения или дозы препарата, корректировка размера выборки и др.), имевшее место после начала исследования, должно быть описано. Время и причины таких изменений, процедуры, используемые для принятия решения о внедрении изменений, лица или группы лиц, ответственные за изменения, характер и содержание имеющихся данных и перечень лиц, которым они были доступны на дату внедрения изменения, также должны быть описаны вне зависимости от того, было ли изменение задокументировано в качестве официальной поправки к протоколу или нет (В данный раздел не следует включать изменения в части кадровых перестановок и решений). Любые возможные последствия изменений в части интерпретации результатов исследования должны быть кратко описаны в настоящем разделе и более подробно в других соответствующих разделах отчета. В каждом разделе отчета должно быть проведено четкое различие между условиями (процедурами), запланированными в протоколе и в поправках или дополнениях. Считается, что в целом изменения в запланированных анализах данных, введенные до раскрытия маскированных данных, незначительно влияют на интерпретацию результатов исследования. Особенно важно, чтобы время внедрения изменений было четко указано по отношению к времени раскрытия маскированных данных и получения итоговых результатов.

10. Информация о субъектах исследования

10.1. Распределение субъектов по группам.

Следует провести подробный и понятный учет всех пациентов, которые приняли участие в исследовании, при помощи графического или табличного представления данных в тексте отчета. Должно быть указано количество пациентов, которые были рандомизированы, вошли в исследование и завершили каждый его этап (каждую неделю (месяц) исследования), а также причины всех пост-рандомизационных прекращений лечения, сгруппированные по виду лечения и основной причине (выбытие из-под наблюдения, нежелательные явления, несоблюдение режима лечения и др.). Кроме того, в ряде случаев необходимо указать количество пациентов, рассматриваемых (отобранных) для включения в исследование, и привести анализ причин исключения пациентов во время скрининга, если это может помочь прояснить основания набора фактически полученной в исследовании популяции пациентов, применяющих препарат. Как правило, наиболее удобным является представление данных в виде блок-схемы (в соответствии с приложением N 5 к Правилам). Также должно быть ясно указано, наблюдались ли пациенты в течение всего срока исследования, даже если прием препаратов ими прекращался.

В приложении 16.2.1 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) также должен быть перечень всех пациентов, прекративших участие в исследовании после их включения в него, с разделением по исследовательским центрам и группам лечения, с указанием идентификационного кода пациента, конкретной причины прекращения участия в исследовании, проводимого лечения (лекарственный препарат и доза), совокупной принятой дозы (если применимо), а также продолжительности лечения до его прекращения. Должно быть указано, были ли демаскированы данные лечения пациента на дату прекращения им лечения. Также следует включить другую информацию, такую как критические демографические данные (например, возраст, пол, раса), сопутствующая терапия и основные изменения в состоянии пациента на дату прекращения лечения. Образец указанного перечня предусмотрен приложением N 6 к Правилам.

10.2. Отклонения от протокола.

Должны быть описаны все важные (существенные) отклонения, связанные с критериями включения или невключения в исследование, проведением исследования, ведением пациента или оценкой его состояния.

В тексте отчета отклонения от протокола должны быть надлежащим образом обобщены по исследовательским центрам и сгруппированы по различным категориям, таким как:

пациенты, которые приняли участие в исследовании, даже если не удовлетворяют критериям включения;

пациенты, которые стали соответствовать критериям прекращения участия в исследовании во время его проведения, но не прекратили его;

пациенты, которые получили неправильное лечение или дозу препаратов;

пациенты, которые получили неразрешенное сопутствующее лечение.

В приложении 16.2.2 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) должны быть перечислены конкретные пациенты с этими отклонениями от протокола с разделением по центрам для многоцентровых исследований.

11. Оценка эффективности

11.1. Данные, подлежащие анализу.

Необходимо ясно указать, какие именно пациенты были включены в каждый анализ эффективности, например, пациенты, получившие какой-либо из исследуемых препаратов, пациенты с какими-либо данными по эффективности или с определенным минимальным количеством наблюдений, пациенты, завершившие исследование, пациенты, наблюдавшиеся в определенный промежуток времени, пациенты с определенной степенью приверженности и др. Необходимо ясно указать, если это не описано в протоколе исследования, когда (по отношению к снятию ослепления) и как были сформированы критерии включения и невключения проанализированных совокупностей данных. Если первичный анализ, предлагаемый заявителем, основан на ограниченном количестве пациентов, необходимо предпринять попытку установления эффективности с помощью дополнительного анализа с использованием данных всех рандомизированных или включенных иным образом пациентов с любым объемом данных.

В приложении 16.2.3 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо представить табличный список всех пациентов, визитов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности (в соответствии с приложением N 7 к Правилам). Необходимо также в динамике проанализировать причины исключения пациентов, визитов и наблюдений во всех группах лечения (в соответствии с приложением N 8 к Правилам).

11.2. Демографические и другие исходные характеристики.

Необходимо представить групповые данные по важнейшим демографическим и исходным характеристикам пациентов, а также другие факторы, возникшие в ходе исследования, которые могли повлиять на исходы исследования. В разделе 14.1 необходимо представить сопоставимость групп лечения по всем имеющим значение характеристикам с использованием таблиц и графиков. Сначала необходимо описать данные для пациентов, включенных в группы "все пациенты с данными". Далее могут следовать данные по другим группам, включенным в основные анализы, такие как анализ "по протоколу" и другие, например, группы, отобранные по приверженности к лечению, сопутствующему заболеванию (лечению) или демографическим (исходным) характеристикам. При использовании таких групп, необходимо представить данные по дополняющим их исключенным группам. В многоцентровых исследованиях сопоставимость групп по возможности необходимо оценить как внутри одного центра, так и между центрами.

Необходимо представить диаграмму, отражающую взаимосвязь между всей выборкой и каждой анализируемой группой.

Важнейшие переменные зависят от природы заболевания и требований протокола. Как правило, к таким переменным относят:

демографические переменные: возраст, пол, раса;

факторы заболевания:

особые критерии включения (если они не унифицированы), длительность, стадия и тяжесть заболевания и другие виды клинических классификаций и группировок, которые часто используются или имеют прогностическую значимость;

исходные значения основных клинических измерений, проведенных в ходе исследования и принятых в качестве важных показателей прогноза или ответа на лечение;

сопутствующие заболевания в начале исследования, такие как почечная недостаточность, сахарный диабет, сердечная недостаточность;

значимые заболевания в анамнезе;

значимая ранее проводимая терапия заболевания, для лечения которого проводится исследование;

проводимая сопутствующая терапия, даже при изменении режима дозирования в ходе исследования, включая гормональную контрацепцию или заместительную гормональную терапию, прекращенное или измененное лечение вследствие начала исследования;

иные факторы, которые могут повлиять на ответ на лечение (например, масса тела, рениновый статус, содержание антител, метаболический статус);

иные, потенциально значимые переменные (например, курение, потребление алкоголя, особые диеты), а также для женщин - менструальный статус и дата последних менструаций (если применимо, для данного исследования).

В дополнение к таблицам и графикам с данными по указанным исходным переменным в приложении 16.2.4 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо представить табличные данные по имеющим значимость индивидуальным демографическим и исходным характеристикам, включая лабораторные показатели и все сопутствующие лекарственные препараты по каждому рандомизированному пациенту (по видам лечения, а для многоцентровых исследований - по центрам). Несмотря на то что некоторые уполномоченные органы запрашивают все исходные данные в виде таблиц, в приложении к отчету об исследовании необходимо указать только сведения, имеющие наибольшую значимость (как правило, это переменные, перечисленные выше).

11.3. Измерение приверженности лечению.

В приложении 16.2.5 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо обобщить, проанализировать по группам лечения и временным интервалам и представить в табличном виде все измерения приверженности отдельного пациента к исследуемому режиму терапии и определения концентрации лекарственного препарата в жидкостях организма.

11.4. Результаты определения эффективности и сводные таблицы индивидуальных сведений о пациентах.

11.4.1. Анализ эффективности. Необходимо сравнить все группы лечения по всем важным показателям эффективности (изученным первичным и вторичным конечным точкам, всем фармакодинамическим конечным точкам), а также по оценке отношения пользы к риску для каждого пациента, если таковая осуществлялась. В исследованиях, направленных на установление эффективности, необходимо представить результаты всех

запланированных в протоколе анализов и анализа, включающего всех пациентов с исследуемыми данными. В анализе необходимо отразить величину (точечная оценка) различий между группами лечения, связанный с ней доверительный интервал и результаты тестирования гипотезы, если таковая выдвигалась.

Анализы, основанные на непрерывных (например, среднее артериальное давление и балл по шкале депрессии) и категориальных переменных (например, купирование инфекции), могут быть одинаково приемлемы. Как правило, оба из них необходимо представить, если они планировались и по ним имеются доступные данные. Если категории были разработаны впервые (то есть не включены в статистический план), необходимо объяснить предпосылки их создания. Даже если основное внимание уделяется одной переменной (например, в исследовании по артериальному давлению таковой может быть величина артериального давления в положении "лежа на спине" на неделе "x"), необходимо по меньшей мере кратко оценить и другие важные параметры (например, артериальное давление в положении "стоя" и в других временных точках). К тому же по возможности необходимо описать динамику ответа на лечение во времени. Для многоцентровых исследований в целях представления ясной картины анализа по каждому центру, особенно крупному, в отношении важных переменных необходимо представить данные и результаты анализа по каждому центру (при необходимости).

Если важные измерения или оценки исходов эффективности или безопасности осуществлялись более чем одной стороной (например, исследователь и комиссия экспертов могли сделать заключение о наличии или отсутствии у пациента острого инфаркта миокарда), необходимо отразить итоговые различия в оценках с указанием каждого пациента с несогласующимися заключениями. В каждом анализе необходимо четко описать способ оценки.

При многих исследованиях трудно провести границу между показателями эффективности и безопасности (например, летальные исходы в исследовании смертельного заболевания). Большинство указанных далее принципов необходимо применять также при оценке важных показателей безопасности.

11.4.2. Статистические (аналитические) результаты. Для экспертов по клинической и статистической частям исследования в отчете необходимо описать статистический анализ. В приложении 16.1.9 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо представить детализированную документацию по статистическим методам (в соответствии с приложением N 9 к Правилам). Необходимо описать важные элементы анализа, включая использованные методы, поправки на демографические и исходные характеристики или сопутствующую терапию, обращение с выбываниями и отсутствующими данными, поправки на множественные сравнения, особые анализы для многоцентровых исследований и поправки на промежуточный анализ. Необходимо представить сведения о всех изменениях в анализе, произведенных после снятия ослепления.

В дополнение к общему описанию в данном разделе отчета необходимо рассмотреть следующие вопросы (если применимо):

11.4.2.1. Поправки на ковариаты. В отчете необходимо представить объяснения выбора и поправок на демографические и исходные характеристики, сопутствующую терапию и любые другие ковариаты или прогностические факторы. Методы осуществления поправок, результаты анализов и вспомогательные сведения (например, ковариационный анализ, значения регрессии Кокса) необходимо включить в детализированную документацию по статистическим методам. Если ковариаты или методы, использованные в данных анализах, отличаются от запланированных в протоколе, необходимо объяснить имеющиеся различия и представить результаты запланированных анализов (при необходимости). Не являясь частью отдельного отчета об исследовании, сравнение поправок на ковариаты и прогностических факторов между отдельными исследованиями может быть важным в резюме данных клинической эффективности.

11.4.2.2. Обращение с данными выбывших субъектов исследования или отсутствующими данными. Существует несколько факторов, которые могут повлиять на частоту выбываний. К ним относятся: длительность исследования, природа заболевания, эффективность и токсичность исследуемого лекарственного препарата и другие факторы, не относящиеся к терапии. Игнорирование пациентов, выбывших из исследования, и построение выводов исключительно опираясь на пациентов, завершивших исследование, может привести к неправильным выводам. Однако большой объем выбываний, даже включенных в анализ, может ввести в заблуждение, в частности если в одной из групп сравнения было много выбывших пациентов на ранних или причины выбывания обусловлены лечением или его исходами. Несмотря на то что влияние ранних выбываний и в отдельных случаях даже суть ошибки бывает трудно установить, возможное их влияние необходимо проанализировать как можно полнее. Рекомендуется изучить наблюдавшиеся случаи в различные временные точки или, если выбывания были достаточно частыми, выполнить анализы во временной точке, в которой большинство пациентов все еще находилось под наблюдением и когда проявился полный эффект лекарственного препарата. Для оценки такой неполной совокупности данных рекомендуется использовать моделирование.

Необходимо оценить результаты клинического исследования не только для подгруппы пациентов, завершившей исследования, но и для всей рандомизированной популяции пациентов или, по меньшей мере, для той ее части, в отношении которой осуществлялись хоть какие-то измерения. При анализе влияния выбываний

следует учитывать и сравнивать несколько факторов исследуемых групп: причины выбывания, время до выбывания, доля выбывших в исследуемых группах в различные промежутки времени.

Необходимо описать процедуры обращения с отсутствующими данными, например, использование ожидаемых или производных данных. Необходимо представить подробное объяснение, как такие оценки или производные данные были получены и на каких допущениях они основаны.

11.4.2.3. Промежуточный анализ и мониторинг данных. Процесс рассмотрения и анализа данных, полученных в рамках клинического исследования (формально или неформально) может привносить систематические ошибки и (или) увеличивать ошибку I рода. Поэтому необходимо полностью описать все промежуточные анализы, формальные или неформальные, запланированные или ситуативные, осуществлявшиеся любой стороной исследования, представителями спонсора или комиссией по мониторингу данных, даже если группы лечения не были идентифицированы. Следует учитывать необходимость введения статистических поправок вследствие таких анализов. Необходимо описать все инструкции или процедуры, использованные для проведения таких анализов. Протоколы заседаний любой комиссии по мониторингу данных или отчеты по рассмотренным на таких заседаниях данным, особенно если заседания привели к изменениям в протоколе или досрочному прекращению исследования, могут позволить объяснить это и должны быть представлены в приложении 16.1.9 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа). Необходимо описать мониторинг данных, осуществляемый без вскрытия кодов, даже если считается, что такого рода мониторинг не увеличивает ошибку I рода.

11.4.2.4. Многоцентровые исследования. Многоцентровое исследование - это исследование, проводимое по единому протоколу, включающее несколько исследовательских центров (например, клиник, поликлиник, больниц), в котором собранные данные анализируются как единое целое (в отличии от последующего решения о совмещении данных или результатов отдельных исследований). Необходимо представить результаты по каждому центру. По возможности, например, если в центрах удовлетворительное количество пациентов в целях повышения ценности такого анализа, необходимо установить наличие качественной или количественной зависимости между исследуемыми группами из разных центров. Необходимо описать и объяснить все резко отклоняющиеся или противоположные результаты между центрами, учитывая различия в проведении исследования, характеристиках пациентов или клинических базах. Сравнение групп должно включать в себя анализы, которые позволяют выявить различия между центрами в отношении ответа групп на лечение. По возможности необходимо представить демографические, исходные и итоговые (результат изменения исходных) данные, а также данные эффективности по каждому центру, даже если комбинированный анализ является первичным.

11.4.2.5. Множественные сравнения (множественность). По мере увеличения количества проведенных тестов на значимость (количества сравнений) увеличивается число ложноположительных результатов. При наличии более 1 первичной конечной точки (переменная исхода) более 1 анализа конкретной конечной точки или множества исследуемых групп или подгрупп обследованных пациентов, в статистическом анализе необходимо отразить эту множественность, представить статистическую поправку для предотвращения увеличения ошибки I рода или привести объяснения, почему такая поправка не была предусмотрена.

11.4.2.6. Использование подгруппы пациентов, у которых показана эффективность. Необходимо особо проанализировать влияние выбывших из анализа пациентов с имеющимися данными вследствие низкой приверженности, пропуска визитов, несоответствия требованиям исследования или других причин. Как указано выше, используя все имеющиеся данные, необходимо провести анализ всех исследований, целью которых являлось установление эффективности, даже если такой анализ не предусмотрен заявителем в качестве первичного. Рекомендуется подтвердить надежность основных выводов исследования на примере альтернативной анализируемой популяции пациентов. Любые значительные расхождения, возникающие вследствие изменения популяции пациентов для анализа, должны быть подробно объяснены.

11.4.2.7. Исследования эквивалентности с активным контролем. Если исследование с активным контролем направлено на подтверждение эквивалентности (то есть отсутствие заранее установленной величины различий) между исследуемым препаратом и активным контролем (препаратом сравнения), в анализе необходимо отразить доверительный интервал для этого сравнения между двумя лекарственными препаратами по важнейшим конечным точкам и отношение этого интервала к заранее оговоренной степени меньшей эффективности (безопасности), которая считается неприемлемой (требования к описанию основных условий использования активного контроля в исследованиях эквивалентности указаны в разделе 9.2 настоящего документа).

11.4.2.8. Изучение подгрупп. Если позволяет размер выборки, включенной в исследование, необходимо проанализировать подгруппы, сформированные по важным демографическим и исходным характеристикам, на наличие неожиданно высоких или низких ответов и представить в отчете соответствующие результаты анализа, например, сравнение влияния возраста, пола, расы, степени тяжести заболевания, прогностических факторов, анамнеза предыдущего лечения лекарственными препаратами того же класса и др. Если выдвигалась гипотеза о наличии различий между некоторыми подгруппами, гипотеза и ее проверка должны быть частью статистического анализа.

11.4.3. Сводные таблицы данных индивидуальных эффектов. В дополнение к таблицам и графикам данных по группам в таблицах необходимо представить сведения об индивидуальных ответах и прочие имеющие значимость для исследования сведения. Уполномоченные органы вправе требовать данные по всем пациентам в виде архивных таблиц по каждому пациенту. Требования к содержанию отчета могут варьироваться от исследования к исследованию и от одного класса лекарственных препаратов к другому, поэтому заявитель должен определить, по возможности после консультации с уполномоченным органом, какую именно информацию включить в приложение отчета об исследовании. В отчете об исследовании необходимо отразить, какие данные включены в качестве приложения, и какие данные представлены в более подробных архивных таблицах по отдельным пациентам, если это требуется уполномоченным органом, и какие данные доступны по запросу.

В контролируемых исследованиях, в которых важнейшие измерения и оценки эффективности (например, посевы крови и мочи, функциональные исследования легких, частота приступов стенокардии или общие оценки) периодически повторяются, перечни данных для каждого пациента, прилагаемых к отчету, должны включать в себя: идентификатор пациента, все измеренные и наблюдавшиеся значения важнейших показателей, включая исходные, с указанием времени проведения измерений (например, день терапии и время суток, если это имеет важное значение), лекарственный препарат (дозу) (при необходимости в мг/кг), все определения приверженности и всю сопутствующую терапию на момент определения (оценки) или близкий к нему промежуток времени. Если кроме повторных оценок в исследовании проводились также сравнения ответивших и не ответивших на лечение пациентов (бактериологическое излечение или неудача), их необходимо описать. В дополнение к описанию важнейших измерений в таблицах необходимо указать сведения о том, был ли пациент включен в анализ эффективности (и в который из них, если их было несколько), сведения о приверженности пациента к лечению (при наличии), ссылку на соответствующие ИРК, если они включены в отчет. Также целесообразно указать важные исходные сведения, такие как пол, возраст, масса тела, исследуемое заболевание (если в исследование включены пациенты с различными заболеваниями), его стадия и тяжесть. При оценке эффективности исходные значения важнейших измерений обычно указываются в качестве нулевых.

Описанные табличные данные необходимо представить в приложении 16.2.6 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа), вместо того, чтобы включать в него более объемные таблицы по индивидуальным регистрационным картам, требуемым некоторыми уполномоченными органами, поскольку они представляют собой базовые данные по эффективности, на основании которых строятся обобщенные таблицы. Однако такого рода громоздкие таблицы могут быть неудобны для анализа при проведении экспертизы, и предпочтительнее, чтобы в отчете были представлены имеющие практический интерес. Например, если в отчете сообщается о проведении множества измерений, таблицы отдельных пациентов с важнейшими измерениями будут полезны для контроля индивидуальных результатов исследования, в которых ответ каждого пациента обобщен в одной строке таблицы или небольшом количестве строк таблицы.

11.4.4. Зависимость между дозой препарата, его концентрацией и эффектом. Если доза у каждого пациента может варьироваться, необходимо описать фактически полученные пациентом дозы и отразить в табличных данных все величины доз, назначенные в рамках исследования. Несмотря на то что в исследованиях, не направленных на изучение зависимости доза-эффект, возможность выявить зависимость между дозой и эффектом ограничена, необходимо проанализировать доступные данные на предмет наличия такой зависимости. При изучении зависимости доза-эффект рекомендуется вычислить дозу в мг/кг массы тела или мг/$м^2$ площади поверхности тела.

Сведения о концентрации лекарственного препарата (при наличии) необходимо отразить в табличных данных приложения 16.2.5 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа), включая указание фармакокинетических параметров и, по возможности, во взаимосвязи с клиническим ответом.

Более подробные принципы дизайна и анализа исследований, направленных на выявление зависимости доза-эффект или концентрации-эффект представлены в методических рекомендациях по проведению клинических исследований с целью подбора дозы лекарственных препаратов.

11.4.5. Лекарственные взаимодействия и влияние сопутствующих заболеваний. Необходимо указать на наличие всякой предполагаемой зависимости между ответом и сопутствующей терапией или предыдущими или текущими сопутствующими заболеваниями.

11.4.6. Представление данных по каждому пациенту. Несмотря на то что данные по каждому пациенту обычно отражаются в таблицах, в некоторых случаях рекомендуется составлять профили показателей по отдельным пациентам в других форматах, например, в виде графиков. Это помогает проанализировать значение конкретных параметров во времени, дозу лекарственного препарата за этот же период и время наступления определенных явлений (например, нежелательных явлений или смены сопутствующей терапии). Если в основном анализе использованы усредненные групповые данные, такого рода "извлечение индивидуальных данных" имеет небольшое значение. Однако если индивидуальные ответы являются важной частью анализа, такие данные могут быть полезны.

11.4.7. Заключение об эффективности.

Необходимо как можно полнее представить в отчете важные выводы об эффективности лекарственного препарата, включая описание первичных и вторичных конечных точек, с использованием запланированных и альтернативных статистических подходов и результатов поискового анализа.

12. Оценка безопасности

Анализ данных безопасности следует провести в три этапа. На первом этапе в целях определения степени безопасности, которую можно оценить в рамках исследования, необходимо изучить величину экспозиции (доза, длительность, количество пациентов). На втором этапе необходимо указать нежелательные явления, изменения лабораторных и других показателей, сгруппированные по какому-либо определенному признаку, между сравниваемыми группами и проанализированные при необходимости с учетом факторов, которые могут повлиять на частоту нежелательных реакций (явлений) (таких как временная зависимость, зависимость от демографических характеристик, доза или концентрация лекарственного препарата и др.). Необходимо указать серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления (обычно с тщательным обследованием пациентов) которые досрочно прекратили участие в исследовании вследствие нежелательных явлений независимо от того, были ли они обусловлены приемом лекарственного препарата или нет, или скончались.

При этом термин "серьезные нежелательные явления" рассматривается в значении, установленном правилами, а термин "прочие значимые нежелательные явления" обозначает выраженные гематологические и другие лабораторные нарушения и всякие нежелательные явления, которые приводят к вмешательству, включая отмену лекарственной терапии, снижение дозы или назначение дополнительной терапии.

В последующих разделах необходимо проанализировать и представить следующие сведения:

обобщенные данные с использованием таблиц и графиков, представляемых в основной части отчета;

перечни данных по отдельным пациентам;

комментарии к явлениям, представляющим особый интерес для данного исследования.

Во всех таблицах и анализах необходимо представить сведения о явлениях, обусловленных исследуемым лекарственным препаратом или контролем.

12.1. Величина экспозиции.

Необходимо охарактеризовать величину экспозиции исследуемого лекарственного препарата, а также активного контроля и плацебо с указанием количества пациентов, подвергшихся экспозиции, ее длительности и воздействующей дозы.

12.1.1. Длительность. Длительность экспозиции какой-либо дозы может быть выражена медианой или средним значением, также рекомендуется указать количество пациентов, подвергшихся воздействию за определенный промежуток времени, например, 1 день и менее, от 2 дней до 1 недели, от 1 недели до 1 месяца, от 1 до 6 месяцев и др. Количество пациентов, подвергшихся экспозиции исследуемого лекарственного препарата, необходимо распределить по возрасту, полу, расовой принадлежности и другим имеющим значение параметрам, таким как заболевание (если в исследование включены пациенты с различными заболеваниями), его тяжесть, сопутствующая патология.

12.1.2. Доза. Необходимо представить среднее значение или медиану использованной в исследовании дозы и количество пациентов, которым она была назначена, дозу, экспозиции которой пациенты подвергались наиболее длительно, или среднюю суточную дозу. Рекомендуется представлять комбинированную информацию доза-длительность, например, количество пациентов, наиболее часто подвергавшихся экспозиции используемой дозой в течение заданного периода времени, максимальной дозе, максимально рекомендуемой дозе и др. В некоторых случаях важна кумулятивная доза. Величину дозы в зависимости от обстоятельств можно выразить в виде фактической суточной дозы, в мг/кг или в мг/м^2. Всех пациентов, подвергшихся экспозиции различными дозами, необходимо сгруппировать по возрасту, полу, расовой принадлежности и другим имеющим значение параметрам.

12.1.3. Концентрация лекарственного препарата. При наличии данных о концентрации лекарственного препарата (например, концентрации во время определенного явления, максимальной плазменной концентрации, площади под кривой "концентрация-время") последняя может оказаться полезной для выявления связи между нежелательным явлением или изменением лабораторных показателей и применением исследуемого лекарственного препарата у отдельных пациентов. Данная информация представляется в приложении 16.2.5 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа).

Предполагается, что все пациенты, включенные в исследование и получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата, будут включены в анализ безопасности. Если указанное условие не выполняется, необходимо

представить соответствующие объяснения.

12.2. Нежелательные явления.

12.2.1. Краткое резюме по нежелательным явлениям. Необходимо представить краткое резюме всех нежелательных явлений, зарегистрированных в ходе исследования (с представлением в других разделах детализированных таблиц и анализов). В такие таблицы и анализы необходимо включить явления, обусловленные как исследуемым лекарственным препаратом, так и контролем.

12.2.2. Представление данных о нежелательных явлениях. В сводных таблицах, приведенных в разделе 14.3.1 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо отразить все нежелательные явления, возникшие после начала применения исследуемых лекарственных препаратов (включая явления вероятно обусловленные самим заболеванием или сопутствующей патологией, если только с уполномоченным органом заранее не было достигнуто соглашение об отнесении оговоренных явлений к обусловленным заболеванием). Таблицы должны включать в себя сведения об изменении витальных параметров и любые изменения лабораторных показателей, которые рассматриваются как серьезные нежелательные явления или прочие значимые нежелательные явления.

В большинстве случаев в таких таблицах следует отразить признаки и симптомы, возникшие в ходе лечения (признаки и симптомы, которые не были зарегистрированы до начала исследования или усугубились в течение исследования, если они имели место до его начала).

В таблице следует перечислить все нежелательные явления, количество пациентов в каждой группе лечения, в которой возникли нежелательные явления, и частоту их возникновения. Если лечение носит циклический характер, например, противоопухолевая химиотерапия, такие результаты следует представлять для каждого цикла отдельно. Нежелательные явления необходимо сгруппировать по системам органов. Затем, если использовалась система градации степени тяжести (например, легкая, средней степени, тяжелая), каждое явление допускается охарактеризовать с этой точки зрения. В таблицах также допускается распределить нежелательные явления по степени причинно-следственной связи, например, возможно обусловлены и не обусловлены, или использовать другую шкалу, например, не связаны или возможно, вероятно, определенно связаны. Даже при использовании оценки причинно-следственной связи в таблицы следует включить все нежелательные явления вне зависимости от степени взаимосвязи с принимаемым лекарственным препаратом, включая явления, которые считаются проявлением интеркуррентных заболеваний. Последующие анализы исследования или сводной базы данных безопасности могут помочь выявить нежелательные явления, которые обусловлены или не обусловлены исследуемым лекарственным препаратом. Поэтому для анализа и оценки данных, приведенных в таких таблицах необходимо идентифицировать каждого пациента, у которого возникло рассматриваемое нежелательное явление. Ниже представлен пример такой таблицы.

Пример таблицы

Нежелательные явления: количество наблюдений
и частота, с идентификацией пациента

Группа лечения	X					N = 50			
	Легкие		Средней степени		Тяжелые		Итого		Всего
	С <*>	НС	С	НС	С	НС	С	НС	С + НС
Система органов A	6 (12%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	12 (24%)	4 (8%)	
Явление 1	N 11 <**>	N 21	N 31	N 41	N 51	N 61			
	N 12	N 22	N 32		N 52				
	N 13		N 33		N 53				
	N 14								
	N 15								
	N 16								
Явление 1	...	...	...		...	...	...	...	

Примечание: <*> С - связаны, НС - не связаны. Градация "связаны" может быть расширена, например на "определенно", "возможно", "вероятно".

<**> Идентификационный номер пациента.

В дополнение к таким подробным таблицам, представляемым в разделе 14.3.1 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа), в основной части отчета необходимо представить

дополнительную сводную таблицу, в которой сравнивались бы исследуемая и контрольная группы без указания идентификационных номеров пациентов, ограничивающуюся частыми нежелательными явлениями (например, теми, которые возникали не менее чем у 1% пациентов группы).

Чтобы установить истинную частоту нежелательных явлений, при их описании необходимо не только отразить оригинальное определение, данное исследователем, но и попытаться сгруппировать связанные явления (явления, которые возможно представляют собой один и тот же феномен). Одним из таких способов является использование стандартного словаря нежелательных реакций (явлений).

12.2.3. Анализ нежелательных явлений. В целях сравнения исследуемой группы и группы контроля необходимо использовать базовые сведения о частоте нежелательных явлений, которые были проанализированы в разделе 12.2.2 отчета и сведения по которым были представлены в разделе 14.3.1 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа). Для такого анализа следует объединить все явления независимо от тяжести и причинно-следственной обусловленности с целью более простого параллельного сопоставления сравниваемых групп. Несмотря на то что обычно такой анализ проводят при целостном анализе безопасности, если позволяют размер исследования и его дизайн, рекомендуется изучить более частые нежелательные явления, которые подозреваются как обусловленные лечением, на предмет их возникновения в зависимости от дозы (в том числе в мг/кг или мг/м^2), режима дозирования, длительности лечения, общей дозы, демографических характеристик, таких как возраст, пол, раса и иных исходных признаков (например, функции почек), исходов эффективности и концентрации лекарственного препарата. Также рекомендуется изучить время возникновения нежелательных явлений и их длительность. Основываясь на результатах исследований или фармакологических свойствах исследуемого лекарственного препарата, дополнительно допускается проводить ряд других анализов.

Проведение тщательной статистической оценки каждого нежелательного явления не требуется. При первичном представлении и изучении данных можно выявить, что значительная часть явлений не обусловлена демографическими и прочими исходными параметрами. Если исследование выполнено на небольшой популяции субъектов, а количество явлений относительное небольшое, бывает достаточным ограничиться анализом сравнения групп лечения и контроля.

При определенных обстоятельствах по сравнению с представлением общей частоты нежелательных явлений более информативным является использование таблиц смертности или других анализов подобного рода. При цикличности лечения, например, при противоопухолевой химиотерапии, рекомендуется провести анализ результатов в рамках каждого отдельного цикла.

12.2.4. Перечень нежелательных явлений по каждому пациенту. В приложении 16.2.7 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо перечислить все нежелательные явления по каждому пациенту, включая одно и то же явление, возникшее несколько раз, с указанием как стандартного принятого термина, так и использованного исследователем оригинального термина. Перечень составляется по каждому исследователю и изучаемой группе лечения и должен включать в себя следующие сведения:

идентификатор пациента;

возраст, раса, пол, масса тела (рост - если имеет значение);

расположение ИРК в отчете (при наличии);

нежелательное явление (стандартный принятый термин, оригинальный термин);

длительность нежелательного явления;

тяжесть (например, легкая, средней степени, тяжелая);

серьезность (серьезное или несерьезное);

предпринятые меры (без вмешательства, снижение дозы, прекращение лечения, назначение дополнительной терапии и др.);

исходы (например, в формате CIOMS);

оценка причинно-следственной связи (например, связана или не связана). Используя табличный формат или другим образом необходимо описать алгоритм ее проведения;

дата возникновения или дата визита, на котором было выявлено нежелательное явление;

время возникновения нежелательного явления по отношению к последней принятой дозе исследуемого лекарственного препарата (если применимо);

терапия на момент возникновения или недавно проведенную терапию;

величина дозы исследуемого лекарственного препарата в абсолютном выражении, в мг/кг или мг/м^2 в момент возникновения явления;

концентрация лекарственного препарата (если известна);

длительность лечения исследуемым лекарственным препаратом;

сопутствующая терапию во время исследования.

В начале перечня или на каждой странице (более предпочтительный вариант) необходимо расшифровать все аббревиатуры и условные сокращения.

12.3. Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления.

Необходимо уделить особое внимание летальным исходам, прочим серьезным нежелательным явлениям и другим значимым нежелательным явлениям.

12.3.1. Перечень летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений. В отношении нижеуказанных явлений необходимо представить перечни, содержащие информацию, описанную в разделе 12.2.4 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа).

12.3.1.1. Летальные исходы. В разделе 14.3.2 отчета по каждому пациенту необходимо перечислить все летальные исходы, зарегистрированные в ходе исследования, включая период наблюдения по завершении терапии, а также летальные исходы, возникшие вследствие процесса, начатого во время исследования.

12.3.1.2. Прочие серьезные нежелательные явления. В разделе 14.3.2 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо представить все серьезные нежелательные явления (помимо летальных исходов, но включая серьезные нежелательные явления, связанные во времени или предшествующие смерти). В перечень необходимо включить лабораторные нарушения, патологически измененные жизненно важные показатели и патологические данные осмотра, расцененные как серьезные нежелательные явления.

12.3.1.3. Другие значимые нежелательные явления. В разделе 14.3.2 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо представить выраженные гематологические и прочие лабораторные нарушения (помимо явлений, подпадающих под определение серьезных нежелательных явлений) и другие события, которые привели к вмешательству, включая отмену терапии исследуемым лекарственным препаратом, снижению дозы или значительной дополнительной сопутствующей терапии, которые не подпадают под определение серьезных нежелательных явлений.

12.3.2. Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений. Необходимо представить краткое описание каждого летального исхода, каждого прочего серьезного нежелательного явления, а также других значимых нежелательных явлений, которые расценены как имеющие особый интерес вследствие их клинической значимости. В зависимости от количества такие описания необходимо представить либо в основной части отчета, либо в разделе 14.3.3 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа). Явления, которые однозначно не связаны с исследуемым лекарственным препаратом, допускается не описывать или описать очень кратко. Как правило, описание должно содержать следующие сведения:

характер и выраженность явления;

течение заболевания, приведшее к явлению, с указанием времени введения исследуемого лекарственного препарата;

значимые лабораторные показатели;

отменялся ли лекарственный препарат и когда;

контрмеры;

находки на вскрытии;

мнение исследователя и спонсора (при необходимости) в отношении причинно-следственной связи.

Дополнительно необходимо представить следующие сведения:

идентификатор пациента;

возраст и пол пациента;

общее клиническое состояние пациента (при необходимости);

заболевание, на основании которого пациент был включен в исследование (если для всех пациентов оно совпадает, его не указывают), с указанием его длительности (текущего эпизода);

значимые сопутствующие и (или) перенесенные заболевания с указанием времени их возникновения и длительности;

значимая сопутствующая и (или) предшествующая медикаментозная терапия с указанием режимов дозирования;

назначенный исследуемый лекарственный препарат, доза (если она отличалась от пациента к пациенту) и длительность его применения.

12.3.3. Анализ и обсуждение летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений. Необходимо во взаимосвязи с безопасностью исследуемого лекарственного препарата оценить значимость летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений, приведших к отмене исследуемого лекарственного препарата, снижению его дозы или применению вспомогательной терапии. Необходимо особо проанализировать, не является ли какое-либо из этих явлений ранее непредвиденным важным нежелательным явлением исследуемого лекарственного препарата. В отношении серьезных нежелательных явлений это обстоятельство играет особо важную роль. В целях выявления зависимости явлений от времени применения исследуемого лекарственного препарата и оценки риска во времени рекомендуется использовать таблицы смертности или подобные анализы.

12.4. Оценка лабораторных показателей.

12.4.1. Перечень индивидуальных лабораторных данных по каждому пациенту (представленный в разделе 16.2.8 отчета) и отклонений лабораторных данных от нормы (представленный в разделе 14.3.4 отчета). По требованию уполномоченных органов результаты всех имеющих отношение к безопасности лабораторных исследований должны быть доступны в виде табличных перечней в следующем формате: каждый ряд данных относится к визиту пациента, в течение которого осуществлялись лабораторные исследования, в котором пациенты сгруппированы по исследователю (в случае если в исследовании было несколько исследователей) и группе лечения; каждый столбец включает в себя важные демографические данные, сведения о дозе лекарственного препарата и результаты лабораторных исследований. Поскольку не все исследования могут уместиться в 1 таблице, их необходимо логически сгруппировать (гематологические исследования, биохимия печени, электролиты, анализы мочи и др.). Необходимо с помощью подчеркивания, заключения в скобки или иным образом выделить все отклоняющиеся от нормы значения. Если того требует уполномоченный орган, перечень необходимо представлять не в отчете, а как отдельную часть регистрационного досье лекарственного препарата, либо этот перечень должен быть наготове в случае запроса.

Пример таблицы

Перечень лабораторных измерений

Пациент	Время	Возраст	Пол	Раса	Масса тела	Доза	Лабораторные тесты		
							АЛТ	АСТ	ЩФ
N 1	T_0	70	м	E	70 кг	400 мг	V_1 <*>	V_5	V_9
	T_1						V_2	V_6	V_{10}
	T_2						V_3	V_7	V_{11}
	T_3						V_4	V_8	V_{12}
N 2	T_{10}	65	ж	H	50 кг	300 мг	V_{13}	V_{16}	V_{19}
	T_{21}						V_{14}	V_{17}	V_{20}
	T_{32}						V_{15}	V_{18}	V_{21}

Примечание: <*> V_n - значение лабораторного параметра.

Для уполномоченных органов в разделе 14.3.4 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа), используя вышеописанный формат, необходимо представить перечень всех

лабораторных отклонений по каждому пациенту. По лабораторным отклонениям, имеющим особую значимость (лабораторные отклонения, имеющие потенциальную клиническую значимость), следует представлять дополнительные сведения, например, нормальные значения до и после отклонений, значения, взаимосвязанных лабораторных показателей. В некоторых случаях желательно исключить определенные лабораторные отклонения из последующего анализа. Например, изолированные не повторяющиеся небольшие отклонения некоторых лабораторных параметров (например, концентрация мочевой кислоты или электролитов) или случайные низкие значения некоторых лабораторных исследований (например, активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, содержания азота мочевины крови и др.) можно расценить как вероятно клинически незначимые и исключить. Однако любые подобные решения необходимо четко обосновать, а в представленном (доступном для представления по запросу уполномоченного органа) полном перечне значений необходимо указать каждое лабораторное отклонение.

12.4.2. Оценка каждого лабораторного показателя. Необходимая оценка лабораторных значений должна определяться полученными результатами, однако, в целом, в отчете необходимо представить результаты проведения нижеописанного анализа. В отношении каждого лабораторного исследования необходимо провести сравнение между исследуемой и контрольной группами (если это применимо и позволяет размер исследования). В дополнение в анализе необходимо указать диапазон нормальных значений каждого лабораторного показателя.

12.4.2.1. Динамика лабораторных показателей во времени. По каждому параметру в каждый период времени на протяжении всего исследования (например, при каждом визите) необходимо указать в отчете следующие данные: значения группового среднего или медианы, размах значений, количество пациентов с отклоняющимися от нормы значениями или с отклоняющимися на определенную величину значениями (например, 2-кратно превышающими верхнюю границу нормы, в 5 раз выше границы нормы, при этом необходимо обосновать такой выбор). Допускается использовать графики.

12.4.2.2. Индивидуальные изменения. Необходимо представить анализ индивидуальных лабораторных изменений по каждой исследуемой группе. Для этого допускается использовать разные подходы, включая:

таблицы сдвигов - таблицы, отражающие количество пациентов, находящихся ниже, в пределах или выше нормальных значений показателя через определенные промежутки времени;

таблицы, содержащие информацию о количестве или доле пациентов с изменением лабораторного показателя на заранее установленную величину через определенные промежутки времени. Например, для азота мочевины крови могло быть принято решение о необходимости его описания, если изменение превышает 10 мг/дл. По этому параметру необходимо было бы представить количество пациентов с изменением, не превышающим или превышающим данную границу, на одном визите или более, обычно пациентов группируют отдельно в зависимости от исходного значения азота мочевины крови (нормального или повышенного). Возможным преимуществом такого способа представления по сравнению с таблицами сдвигов является способность выявить изменения определенной величины, даже если конечное значение является нормальным;

график, сопоставляющий исходное значение и значения лабораторных параметров, наблюдаемых в ходе лечения по каждому пациенту, в виде точки, характеризующейся 2 координатами: по оси абсцисс - исходные значения лабораторных показателей, а по оси ординат - значения этих же показателей во времени (после курса лечения). Если изменений не происходит, точка, представляющая каждого пациента, будет находиться на линии 45 градусов. Общий сдвиг графика в сторону высоких значений проявится в виде скопления точек (кластера) над линией 45 градусов. Поскольку такой способ представления обычно отражает только 1 временную точку для 1 группы, с целью интерпретации данных потребуются серии таких графиков во времени для исследуемой и контрольной групп. С другой стороны, указанный способ представления позволяет отразить исходное и наиболее отклоняющееся значения. Он легко выявляет резко отклоняющиеся значения (для таких значений рекомендуется указывать идентификаторы пациентов).

12.4.2.3. Клинически значимые индивидуальные отклонения. Необходимо проанализировать клинически изменения, определенные заявителем как значимые. В разделах 12.3.2 и 14.3.3 отчета (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа) необходимо представить описание каждого пациента, чьи лабораторные отклонения были расценены как серьезное нежелательное явление и в некоторых случаях - как прочее значимое нежелательное явление. При использовании шкалы степени токсичности (например, ВОЗ, шкала Национального института рака США) необходимо независимо от степени тяжести охарактеризовать изменения, квалифицированные как тяжелые. По каждому параметру необходимо представить анализ клинически значимых изменений и краткое описание отмены терапии по результатам лабораторных измерений. Необходимо оценить значимость изменений и их причинно-следственную связь с исследуемой терапией, например, с помощью анализа таких признаков, как зависимость от дозы, концентрации лекарственного препарата, исчезновение в течение терапии, положительная реакция на отмену, положительная реакция на возобновление и характер сопутствующей терапии.

12.5. Жизненно важные показатели, данные объективных исследований и прочие наблюдения, затрагивающие безопасность. Подобно лабораторным параметрам необходимо проанализировать и представить сведения о жизненно важных показателях, прочих данных объективных исследований и других наблюдениях,

затрагивающих безопасность. Если имеются доказательства наличия фармакологического эффекта, необходимо установить всякую зависимость от дозы или концентрации лекарственного препарата или взаимосвязь с характеристиками пациента (например, заболеванием, демографическими данными, сопутствующей терапией), а также описать клиническую значимость наблюдений. Необходимо при анализе в отчете уделить особое внимание изменениям, которые не были отнесены к переменным эффективности, и тем самым расцененным как нежелательные явления.

12.6. Заключение о безопасности.

Необходимо проанализировать общую безопасность исследуемого лекарственного препарата, подробно проанализировав явления, возникшие вследствие изменения дозы, необходимости сопутствующей терапии, серьезным нежелательным явлениям, явлениям, возникшим в ответ на отмену терапии, и летальным исходам. Необходимо выявить всех пациентов или их группы, подверженных повышенному риску, подробно проанализировав тех из них, которые являются потенциально уязвимыми или могут быть представлены небольшим числом субъектов (например, дети, беременные, ослабленные пожилые лица, пациенты со значительными нарушения метаболизма и выведения лекарственных препаратов и др.). Необходимо описать последствия оценки безопасности возможного применения лекарственного препарата.

13. Обсуждение и общее заключение

Должны быть кратко изложены и обсуждены результаты оценки эффективности и безопасности, соотношения польза-риск со ссылкой на таблицы, рисунки и соответствующие разделы отчета (при необходимости). Данный раздел не должен представлять собой простое цитирование описания данных или вводить новые данные.

Обсуждение и выводы должны ясно охарактеризовать все полученные в ходе исследования новые или непредвиденные данные, прокомментировать их значимость и обсудить все потенциальные проблемы, например, противоречия между взаимосвязанными тестами. Клиническая значимость и важность результатов также должны быть обсуждены исходя из других имеющихся данных. Должны быть указаны все специфические преимущества или специальные предостережения, необходимые как для отдельных пациентов, так и для групп риска, а также любые последствия для проведения будущих исследований. В качестве альтернативного варианта, результаты таких обсуждений могут быть включены в резюме по безопасности и эффективности в состав регистрационного досье (интегрированное резюме).

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

Рисунки должны использоваться для графического отображения важных результатов или для пояснения результатов, которые сложны для восприятия в форме таблиц.

Важные демографические данные, а также данные по эффективности и безопасности должны быть представлены в сводных рисунках и таблицах в тексте отчета. Если это невозможно сделать по каким-либо причинами, например, из-за размеров или их количества, их необходимо представить в данном разделе отчета с указанием перекрестных ссылок на текст, а также вспомогательные или дополнительные рисунки, таблицы или перечни.

В данном разделе отчета о клиническом исследовании может быть представлена следующая информация:

14.1. Демографические данные (сводные рисунки, таблицы).

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

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

предоставление данных о нежелательных явлениях;

перечень случаев смерти, других серьезных и значимых нежелательных явлений;

описание случаев смерти, других серьезных и некоторых других значимых нежелательных явлений;

перечень отклоняющихся от нормы показателей лабораторных исследований (по каждому пациенту).

15. Список литературы

Должен быть предоставлен список научных статей из литературы, имеющей отношение к оценке результатов исследования. Копии важных публикаций должны быть представлены в приложениях 16.1.11 и 16.1.12 к отчету (согласно рубрикации разделов отчета, указанной в настоящей части документа). Ссылки на литературу должны быть предоставлены в соответствии с международными стандартами (Ванкуверская

декларация 1979 г. "Единые требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы"), межгосударственным стандартом ГОСТ 7.1-2003 ("Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления") или системой, применяемой в реферативном журнале "Chemical Abstracts".

16. Приложения

В данном разделе должен быть представлен перечень всех приложений, представленных в отчете по исследованию. В случае получения разрешения со стороны уполномоченного органа нет необходимости предоставлять некоторые приложения в отчете, но они должны быть готовы к предоставлению по требованию. Заявитель должен ясно обозначить приложения, которые будут представлены с отчетом. Для того, чтобы приложения были доступны по требованию, следует обеспечить их окончательное утверждение ко времени предоставления отчета в уполномоченный орган.

Приложения к отчету располагаются в следующем порядке и нумеруются по следующей рубрикации:

16.1. Информация об исследовании:

16.1.1. протокол и поправки к протоколу;

16.1.2. образец индивидуальной регистрационной карты;

16.1.3. перечень ЭСО (НЭК), образцы письменной информации для пациентов и формы информированного согласия;

16.1.4. перечень и характеристики исследователей, а также других ответственных лиц исследования, включая краткое резюме (1 страница) либо эквивалентное описание обучения и опыта работы, имеющего отношение к проведению клинического исследования;

16.1.5. подписи главных исследователей, исследователей-координаторов или ответственного представителя спонсора - в зависимости от требований уполномоченного органа;

16.1.6. в случае использования в исследовании более 1 серии исследуемого препарата - перечни кодов пациентов, получавших препараты разных серий;

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

16.1.8. сертификаты аудита (если проводились);

16.1.9. документация по статистическим методам;

16.1.10. документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества (если применялись);

16.1.11. публикации, базирующиеся на данном исследовании;

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

16.2. Перечень данных по субъектам исследования:

16.2.1. перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования;

16.2.2. отклонения от протокола;

16.2.3. пациенты, которых исключили из анализа эффективности;

16.2.4. демографические данные;

16.2.5. соблюдение режима лечения ("комплайенс") и (или) данные о концентрации лекарственного средства (при наличии);

16.2.6. индивидуальные данные относительно эффективности;

16.2.7. перечень нежелательных явлений (по каждому субъекту);

16.2.8. перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований пациентов, если требуется уполномоченным органом.

16.3. Индивидуальные регистрационные карты (ИРК).

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

16.3.2. другие ИРК, представленные на рассмотрение.

16.4. Перечень данных по каждому субъекту исследования.

Приложение N 2
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ФОРМА СИНОПСИСА
(КРАТКОГО ОПИСАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Наименование спонсора (компании):	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата	Том:	
Наименование активного ингредиента:	Страница:	
Название исследования:		
Исследователи:		
Исследовательский центр:		
Публикация (ссылка):		
Исследуемый период (года): (дата начала набора) (дата последнего визита)	Фаза разработки препарата:	
Цели:		
Методология:		
Число пациентов (запланированное и проанализированное):		
Диагноз и основные критерии для включения:		
Исследуемый препарат, доза и способ применения, номер серии:		
Наименование спонсора (компании):	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)
Наименование готового препарата	Том:	
Наименование активного ингредиента:	Страница:	
Продолжительность лечения:		
Препарат сравнения, доза и способ применения, номер серии:		
Критерии оценки: Эффективность:		
Безопасность:		
Статистические методы:		

КРАТКИЙ ОБЗОР - ВЫВОДЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ:
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ:
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:
Дата отчета:

Приложение N 3
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ФОРМА СТРАНИЦЫ
ПОДПИСИ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ
ИЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ-КООРДИНАТОРА

ПОДПИСЬ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ
ИЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ-КООРДИНАТОРА
ИЛИ ОТВЕТСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
СПЕЦИАЛИСТА СПОНСОРА

_____

НАЗВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:	.....
ИСПОЛНИТЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:	.....

Я прочитал настоящий отчет и, основываясь на моем знании данного исследования, настоящим подтверждаю, что в нем правильно изложены процедуры проведения исследования и его результаты.

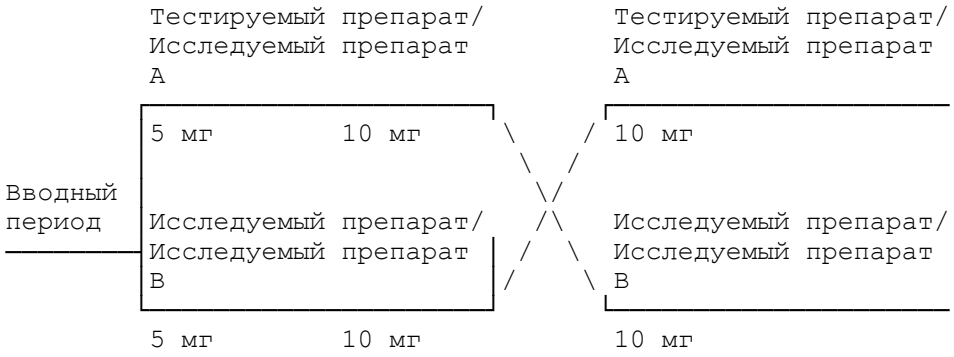
ИССЛЕДОВАТЕЛЬ: _____		ПОДПИСЬ	_____	
ИЛИ ОТВЕТСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ СПЕЦИАЛИСТ СПОНСОРА				
ВЛАДЕЛЕЦ ОТЧЕТА:	_____		_____	
			_____	
ДАТА:	_____			

Приложение N 4
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ФОРМЫ ПЛАНА И ДИЗАЙНА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

I. План клинического исследования и график его оценки

ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ	A	B		C	
		B1	B2	C1	C2



Недели	-2	(-3)	0	3	6	9	12
Визит		1	2	3	4	5	6
Тест с физической нагрузкой 24 ч		X <1>	X <2>	X	X	X	X
Медицинский анамнез		X					
Физикальное обследование		X					X
ЭКГ		X					X
Лабораторные исследования		X					X
Нежелательные явления			X	X	X	X	X

<1> 14 - 20 дней после визита 1.

<2> 1 - 7 дней после первого дня теста с физической нагрузкой.

II. Дизайн клинического исследования и график его оценки

(форма)

						Двойное слепое							
						Плацебо							
			Простое слепое										
	Скрининг		Плацебо период			Доза 1							
	1	2	3	4	Р								11
Визит													
	(7 дн)	(7 дн)	(7 дн)	(7 дн)		Доза 2						(14 дн)	
												10	
						Доза 3							
						(7 дн)	(7 дн)	(7 дн)	(7 дн)				
					5		6		7		8	9	

(форма)

Оценка	Скрининг	Вводный	Исходный	Лечение				Наблюдение		
Неделя	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Информированное согласие	X									
Анамнез	X									
Физикальное обследование	X									X
Эффективность:										
Первичная переменная	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Вторичные переменные	X	X	X	X		X			X	X
Безопасность:										

Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Лабораторные тесты	X	X	X			X		X	X	
Масса тела	X		X						X	X

Приложение N 5
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ФОРМЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Пример 1

Распределение пациентов

				N = 1.724 всего пациентов получало лечение в двойном слепом дизайне															
N = 340 режим A				N = режим B				N = режим C				N = режим D				N = режим E			
N = 281 завер шило		N = 59 выб ыло		N = завер шило		N = выб ыло		N = заверш ило		N = выб ыло		N = завер шило		N = выбы ло		N = завер шило		N = выбы ло	
нежелательное явление (20) недостаточная эффективность (1) потеряны для наблюдения (6) другие медицинские причины (5) другие немедицинские причины (5) нарушен протокол (10) решение пациента (12)				нежелательное явление (19) недостаточная эффективность (2) потеряны для наблюдения (8) другие медицинские причины (8) другие немедицинские причины (4) нарушен протокол (10) решение пациента (10)				нежелательное явление (26) недостаточная эффективность (1) потеряны для наблюдения (7) другие медицинские причины (4) другие немедицинские причины (6) нарушен протокол (3) решение пациента (25)				нежелательное явление (24) недостаточная эффективность (1) потеряны для наблюдения (6) другие медицинские причины (8) другие немедицинские причины (7) нарушен протокол (6) решение пациента (27)				нежелательное явление (42) недостаточная эффективность (0) потеряны для наблюдения (6) другие медицинские причины (14) другие немедицинские причины (1) нарушен протокол (14) решение пациента (15)			
								N = 1.361											
Пациенты, завершившие исследование																			

Пример 2

Распределение пациентов

	N = 2670 скринировано пациентов		

		N = 1732 рандомизировано пациентов		N = 938 причины выбытия при скрининге: _____ (300) _____ (271) _____
N = 8 не получали никакого лечения, причины: _____ (2) _____ (4) _____ (2)		N = 1724 пациенты, получавшие лечение в двойном слепом дизайне		
	N = режим A		N = режим B	N = режим C
N = завершило		N = выбыло		
нежелательное явление (20) неудовлетворительный ответ (32) др..... др.....				

Приложение N 6
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ФОРМА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПЕРЕЧНЯ ПАЦИЕНТОВ, ДОСРОЧНО ПРЕКРАТИВШИХ ПРИЕМ ПРЕПАРАТА

Исследование N
(Идентификация набора данных)

Перечень пациентов, досрочно прекративших прием препарата

Центр:

Лечение	Пациент N	Пол	Возраст	Последний визит	Длительность	Доза	Сопутствующее лечение	Причины прекращения
Исследуемый препарат (экспериментальный препарат)								Нежелательная реакция <*> - - Неэффективность препарата
Препарат сравнения								
Плацебо								

(Повторить для других центров)

Примечание: <*> Специфическая реакция, явившаяся причиной прекращения приема.

Приложение N 7
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ФОРМА ПЕРЕЧНЯ
ПАЦИЕНТОВ И НАБЛЮДЕНИЙ, ИСКЛЮЧЕННЫХ
ИЗ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Исследование N
(Идентификация набора данных)

Перечень пациентов и наблюдений,
исключенных из анализа эффективности

Центр:

Лечение	Пациент N	Пол	Возраст	Исключен из наблюдения	Причины прекращения
Исследуемый препарат (экспериментальный препарат)					
Препарат сравнения					
Плацебо					

(Повторить для других центров)

Справочные таблицы

Краткое обобщение:

Приложение N 8
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ФОРМА УЧЕТА
ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ И НАБЛЮДЕНИЙ, ИСКЛЮЧЕННЫХ
ИЗ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Исследование N
(Идентификация набора данных)

Число пациентов и наблюдений,
исключенных из анализа эффективности

Исследуемый препарат (экспериментальный препарат)	N =
Неделя	

Причина		1		2		4		8
_____		_____		_____		_____		_____
_____		_____		_____		_____		_____
_____		_____		_____		_____		_____
_____		_____		_____		_____		_____
_____		_____		_____		_____		_____
_____		_____		_____		_____		_____
_____		_____		_____		_____		_____
_____		_____		_____		_____		_____
Итого _____		_____		_____		_____		_____

Аналогичные таблицы должны быть подготовлены для других групп лечения.

Приложение N 9
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
К РАЗДЕЛУ 11.4.2 "СТАТИСТИЧЕСКИЕ (АНАЛИТИЧЕСКИЕ) ВОПРОСЫ"
ОТЧЕТА О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ И ПРИЛОЖЕНИЯ 16.1.9
К ОТЧЕТУ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

I. Статистический анализ

1. В приложении необходимо представить подробное описание статистического анализа каждой первичной переменной эффективности. Минимальные требования к детализированному отчету:

а) статистическая модель, лежащая в основе анализа. Она подлежит точному и полному описанию, при необходимости со ссылками на литературу;

б) формулировка исследуемого клинического предположения, выраженная в конкретных статистических терминах, например, в форме нулевой и альтернативной гипотез;

в) статистические методы, использованные для оценки эффекта, построения доверительных интервалов и др. В соответствующих случаях необходимо указывать ссылки на литературу;

г) допущения, лежащие в основе статистических методов. Необходимо, насколько это позволяют статистические выкладки, показать, что данные удовлетворяют ключевым допущениям, особенно при необходимости подтверждения обоснованности заключений. Если заявителем проведены обширные статистические анализы, необходимо рассмотреть степень их соответствия запланированным до получения результатов исследования, и, если они не соответствуют друг другу, необходимо описать, каким образом при построении выводов в целях исключения субъективной ошибки (субъективности) были выбраны конкретные виды анализа. Это особенно важно для анализов подгрупп, поскольку если они не были запланированы, подобные анализы, как правило, не обеспечивают надежных оснований для однозначных выводов. При этом:

если данные о событиях подвергались преобразованию, следует представить обоснование необходимости преобразования данных, а также интерпретацию оценок эффектов лечения, основанных на преобразованных данных;

обсуждение правильности выбора статистических процедур и обоснованность статистических заключений будут являться отправной точкой для статистика уполномоченного органа при определении необходимости повторного анализа данных;

д) критерий значимости, выборочное распределение критерия значимости при справедливости нулевой гипотезы, значения критерия значимости, уровень значимости (т.е. p-значение) и промежуточные сводные данные в формате, позволяющем статистику уполномоченного органа быстро и легко верифицировать результаты анализа. Необходимо указать, являются ли p-значения одно- или двусторонними. Необходимо представить обоснования использования односторонних критериев;

е) анализ, основанный на применении критерия Стьюдента (t-критерий) должен содержать значения t-статистики, связанные с ней степени свободы, p-значение, величины двух выборок (групп), среднее и дисперсию каждой из выборок, объединенную оценку дисперсии. Документация многоцентровых исследований,

проанализированная с помощью дисперсионного анализа должна включать следующие минимальные сведения: таблицу дисперсионного анализа с выделением центров, лекарственных препаратов, эффекта взаимодействия этих факторов, остаточную и общую дисперсии. Для исследований с перекрестным дизайном документация должна включать сведения о последовательностях включения пациентов, пациентах внутри последовательностей, исходных значениях в начале каждого периода, отмывке и длительности отмывки, выпадениях в течение каждого периода, лекарственных препаратах, периодах, дисперсии, обусловленной взаимодействием этих факторов (лекарственных препаратов и периодов), остаточной и общей дисперсиях. Для каждого источника изменчивости, исключая общую дисперсию, в таблице необходимо указать степени свободы, сумму квадратов, среднее квадратичное, соответствующий критерий F, p-значение и среднее значение суммы квадратов;

ж) в каждый момент наблюдений промежуточные сводные данные должны отражать демографические характеристики и данные, содержащие ответы на лечение (усредненные или сгруппированные иным образом) по каждой комбинации "центр-вид лечения" (или другому элементу дизайна, например, последовательности).

II. Формат и содержание требуемой информации, подаваемой
по запросу эксперта-статистика уполномоченного органа

2. В отчете каждого контролируемого клинического исследования необходимо указывать перечни данных (табличные) о пациентах, использованных спонсором в статистических анализах, и таблицы, подтверждающие выводы и основные находки. Эти перечни данных требуются статистику уполномоченного органа, поэтому уполномоченные органы вправе запросить у спонсора представить эти перечни в электронном виде.

Приложение N 10
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ПЕРЕЧЕНЬ
ПОПРАВОК К РАЗДЕЛАМ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, КОТОРЫЕ
РАССМАТРИВАЮТСЯ КАК СУЩЕСТВЕННЫЕ

1. В случае внесения изменений в разделы протокола клинического исследования спонсор для рассмотрения поправки в качестве существенной дает оценку значимости поправки в отношении риска и ожидаемой пользы для пациента исследования, а также научной ценности исследования.

2. Поправки к разделам клинического исследования считаются существенными, если они могут повлиять на:

а) безопасность или физическое либо психическое благополучие пациента;

б) научную ценность исследования.

3. Существенными поправками к разделам клинического исследования могут являться следующие изменения <1>.

<1> Прочие изменения к разделам клинического исследования считаются несущественными.

4. Изменения в протоколе исследования (испытания):

цель исследования;

дизайн исследования;

информированное согласие;

процедура отбора субъектов (пациентов);

показатели эффективности;

схема забора биологических образцов;

добавление или исключение тестов или показателей;

количество субъектов (пациентов);

возрастной диапазон субъектов (пациентов);

критерии включения;

критерии невключения;

мониторинг безопасности;

продолжительность применения исследуемого препарата;

изменение дозирования исследуемого препарата;

изменение препарата сравнения;

статистический анализ.

5. Изменения, связанные с организацией клинического исследования:

замена ответственного исследователя или привлечение новых ответственных исследователей;

замена исследователя-координатора;

замена исследовательского центра (медицинской организации) или добавление дополнительных исследовательских центров (медицинских организаций);

замена спонсора или официального представителя спонсора;

замена контрактной исследовательской организации, ответственной за выполнение важных задач в рамках исследования;

изменение условий завершения исследования.

6. Изменения, связанные с исследуемым препаратом:

материала первичной упаковки;

производителя действующего вещества;

производственного процесса действующего вещества;

спецификаций действующего вещества;

производства исследуемого препарата;

спецификации исследуемого препарата;

спецификаций вспомогательных веществ, которые способны повлиять на действие лекарственного препарата;

срока хранения, включая период применения после первого вскрытия и (или) разведения;

существенных изменений состава исследуемого препарата;

условий хранения;

методик исследований активной субстанции;

методик исследований исследуемого препарата;

методик исследований нефармакопейных вспомогательных веществ.

7. Изменения, связанные с данными доклинических исследований и сопровождающиеся изменением оценки соотношения польза-риск. Поправки данных доклинических фармакологических и токсикологических исследований в отношении текущих клинических исследований, которые сопровождаются изменением оценки соотношения польза-риск, в том числе в отношении:

результатов новых фармакологических исследований;

новой интерпретации существующих фармакологических исследований;

результатов новых токсикологических исследований;

новой интерпретации существующих токсикологических исследований;

результатов новых исследований лекарственных взаимодействий.

8. Изменения, связанные с данными клинических исследований и сопровождающиеся изменением оценки соотношения польза-риск. Поправки в клиническом исследовании, а также поправки данных, отображающих опыт применения препарата у человека, которые являются важными для текущих исследований и сопровождаются изменением оценки соотношения польза-риск. Например, в отношении:

безопасности, связанной с клиническим исследованием или опытом применения исследуемого лекарственного препарата у человека;

результатов новых клинических фармакологических исследований;

новой интерпретации существующих клинических фармакологических исследований;

результатов новых клинических исследований;

новой интерпретации существующих данных клинических исследований;

новых данных по опыту применения исследуемого препарата у человека;

новой интерпретации существующих данных по опыту применения исследуемого препарата у человека.

9. Порядок рассмотрения регуляторными органами поправок к разделам клинического исследования определяется требованиями в соответствии с национальным законодательством государств - членов Евразийского экономического союза.

Приложение N 11
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

1.1. Организация системы письменных стандартных процедур.

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

1.2. Срок представления информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях.

1.2.1. Спонсор должен представлять информацию обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях (СННР) на исследуемый препарат, выявленных в ходе клинических исследований, одобренных к проведению в государстве - члене Евразийского экономического союза (далее - Союз) в уполномоченный орган государства - члена Союза, на территории которого проводится клиническое исследование исследуемого препарата, и Экспертный совет организации (Независимый этический комитет) (далее - ЭСО (НЭК)) соответствующих клинических центров в соответствии с процедурами ЭСО (НЭК):

не позднее 7 календарных дней с даты получения информации о выявлении СННР, в случае если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни;

не позднее 15 календарных дней с даты получения информации о выявлении СННР для остальных серьезных непредвиденных нежелательных реакций.

1.2.2. В случае отсутствия у спонсора полной информации на дату представления срочного сообщения о случае смерти или развитии жизнеугрожающего состояния спонсором предпринимаются меры по получению полной информации, которая представляется в форме последующего 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 и плацебо.

1.3. Требования к информации о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

1.3.1. Требуемая минимальная информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

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

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

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

результат оценки причинно-следственной связи;

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

номер протокола исследования.

1.3.2. Полная информация о серьезной непредвиденной нежелательной реакции.

Следует обеспечить последующий сбор и представление полной информации о случае серьезной непредвиденной нежелательной реакции, которая должна соответствовать требованиям руководства Международной конференции по гармонизации "Управление данными по безопасности - элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций" E2B.

1.4. Справочная информация по безопасности.

1.4.1. Справочная информация по безопасности исследуемого препарата.

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

1.4.2. Справочная информация по безопасности зарегистрированного лекарственного препарата.

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

1.5. Представление иной информации по безопасности.

Спонсор должен в течение 15 календарных дней с даты получения информации представить в уполномоченный орган государства - члена Союза и ЭСО (НЭК) соответствующих исследовательских центров в соответствии с процедурами ЭСО (НЭК) иную информацию по безопасности, которая может изменять оценку соотношения польза-риск исследуемого препарата либо служить основанием для изменений в рекомендациях по его назначению, а также основанием 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, таких как:

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

отсутствие эффективности исследуемого препарата, применяемого при патологии, представляющей угрозу для жизни;

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 другой стране (странах), обусловленные изменением в оценке безопасности аналогичного исследуемого препарата;

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

г) о рекомендациях комитета по независимой оценке результатов клинического исследования в отношении оценки безопасности исследуемого препарата.

1.6. Форма представления информации по безопасности.

1.6.1. Форма представления информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств - членов Союза и ЭСО (НЭК).

Информация о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях представляется в уполномоченные органы государств - членов Союза и ЭСО (НЭК) спонсором в форме сообщения о нежелательной реакции. Формат сообщений должен соответствовать руководству Международной конференции по гармонизации "Управление данными по безопасности - элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций" E2B.

1.6.2. Форма представления информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях исследователям.

Информация о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях представляется исследователям в обобщенном виде в форме перечисления с кратким описанием нежелательных реакций за период, продолжительность которого должна определяться профилем безопасности исследуемого препарата и количеством выявляемых серьезных неожиданных нежелательных реакций. Данный перечень должен сопровождаться кратким заключением по текущей оценке профиля безопасности за отчетный период.

1.6.3. Форма представления иной информации по безопасности.

Иная информация по безопасности в соответствии с пунктом 1.5 настоящего приложения представляется в уполномоченные органы государств - членов Союза и ЭСО (НЭК) спонсором в письменном виде с указанием названия клинического исследования, номера протокола исследования и краткого описания новой информации по безопасности.

1.7. Область распространения требования по представлению информации по безопасности.

1.7.1. Требования по представлению информации по выявленным серьезным непредвиденным нежелательным реакциям и иной информации по безопасности исследуемого препарата в соответствии с подпунктами 1.2 - 1.5 настоящего приложения распространяются в отношении клинических исследований, одобренных к проведению на территории государства - члена Союза на все исследовательские центры, в которых спонсором либо его партнером на договорной основе выполняется клиническое исследование исследуемого препарата, включая исследовательские центры, расположенные не на территории государств - членов Союза.

1.7.2. Требования по представлению информации по выявленным серьезным непредвиденным нежелательным реакциям в соответствии с подпунктом 1.2 настоящего приложения распространяются на выполняемые спонсором либо его партнером на договорной основе клинические исследования, одобренные на территории государства - члена Союза, в которых исследуемый препарат включает одно и то же действующее вещество, вне зависимости от лекарственной формы, дозировки, режима дозирования и показаний к применению.

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

Информацию о серьезных нежелательных реакциях, которые выявлены 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 спонсору следует представлять в уполномоченные органы государств - членов Союза или соответствующим держателям регистрационных удостоверений в соответствии с законодательством этих государств - членов Союза.

1.9. Раскрытие рандомизационного кода.

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

В случае получения сообщения о нежелательном явлении, которое оценивается как серьезная непредвиденная нежелательная реакция, спонсором выполняется раскрытие рандомизационного кода непосредственно по субъекту исследования, у которого развилась данная нежелательная реакция. Спонсором выполняется требования в соответствии с подпунктом 1.2 настоящего приложения по срочному представлению информации о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции в уполномоченный орган государства - члена Союза с учетом результатов раскрытия кода рандомизации. При этом спонсором может сохраняться ослепление по таким случаям для лиц, ответственных за дальнейшее проведение клинического исследования (например, мониторов, исследователей), а также ответственных за обработку данных. Информация по нежелательным реакциям с раскрытием рандомизационных кодов субъектов исследования должна быть доступна лицам, ответственным за выполнение требований по представлению информации о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств - членов Союза, представителям уполномоченных органов государств - членов Союза; членам ЭСО (НЭК), членам Комитета по независимой оценке результатов клинического исследования или иным лицам, ответственным за выполнение постоянной оценки безопасности в ходе проведения клинического исследования. Для исследователей раскрытие рандомизационного кода в ходе выполнения клинического исследования выполняется только в случае, если это представляется необходимым для обеспечения безопасности субъекта исследования.

1.9.2. Результаты раскрытия рандомизационного кода соответствующим образом отражаются в базах данных спонсора и уполномоченных органов государств - членов Союза. Обновление 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 случаях 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 этих либо подобных случаях спонсору при получении одобрения протокола клинического исследования следует по согласованию с уполномоченным органом государства - члена Союза определить, какие серьезные явления, обусловленные течением основного заболевания, не будут подлежать систематическому раскрытию рандомизационных кодов и срочному представлению информации в уполномоченный орган государства - члена Союза. В этих случаях обязательным являются назначение и обеспечение функционирования Комитета по независимой оценке результатов клинического исследования с целью выполнения постоянной оценки и анализа данных по безопасности выполняемого клинического исследования и определения рекомендаций для спонсора в части возможности дальнейшего проведения клинического исследования, внесения изменений в протокол исследования или остановки клинического исследования.

Ежегодное представление информации по безопасности.

Спонсор в течение всего срока клинического исследования должен ежегодно представлять в уполномоченный орган государства - члена Союза, на территории которого проводится клиническое исследование исследуемого препарата, периодический отчет (периодические отчеты) по безопасности исследуемого препарата, содержание которого (которых) должно отвечать требованиям, приведенным в приложении N 12 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза.

Информация по периодическому отчету по безопасности исследуемого препарата представляется в ЭСО (НЭК) в форме краткого изложения основного содержания отчета с приложением структурированного перечня серьезных нежелательных реакций согласно приложению N 12 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза.

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

нежелательных реакциях

2.1. Представление информации по безопасности спонсору

2.1.1. Исследователь 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.

После представления срочного сообщения о серьезном нежелательном явлении исследователь должен представить спонсору детальное сообщение с подробной информацией по серьезному нежелательному явлению, позволяющей спонсору сделать оценку необходимости пересмотра соотношения польза-риск клинического исследования.

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

2.2. Представление информации по безопасности
в уполномоченные органы государств - членов Союза

Дополнительные требования по представлению информации о выявленных серьезных нежелательных реакциях на исследуемый препарат, не рассмотренные в рамках настоящего приложения, определяются законодательством государства - члена Союза.

Приложение N 12
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ К ПЕРИОДИЧЕСКОМУ ОТЧЕТУ ПО БЕЗОПАСНОСТИ РАЗРАБАТЫВАЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. Определения

Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"важный идентифицированный риск", "важный потенциальный риск (important identified risk and important potential risk)" - идентифицированный или потенциальный риск, который может оказать влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата или иметь последствия для общественного здравоохранения;

"дата окончания сбора данных (data lock point)" - дата завершения сбора данных для включения в периодический отчет по безопасности исследуемого препарата;

"завершенное клиническое исследование (completed clinical trial)" - клиническое исследование, по результатам которого составлен итоговый отчет клинического исследования;

"идентифицированный риск (identified risk)" - нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом;

"интервенционное клиническое исследование (interventional clinical trial)" - клиническое исследование, в котором субъектам исследования выполняется проспективное назначение одного или нескольких медицинских вмешательств (например, профилактическое вмешательство, назначение лекарственных препаратов, выполнение хирургических вмешательств, поведенческая терапия и т.п.) с целью оценки влияния данных вмешательств на показатели состояния здоровья;

"исследуемый препарат (investigational drug)" - препарат, находящийся в разработке фармацевтической компанией. В рамках настоящего Приложения данный термин имеет более узкое значение по сравнению с используемым в тексте Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и не включает препараты сравнения и плацебо;

"международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата", МДОРЛП (development international birth date) - дата первого одобрения для проведения интервенционного клинического исследования в

любой из стран мира;

"нежелательные явления, представляющие особый интерес (adverse event of special interest)" - нежелательное явление, имеющее особый научный и медицинский интерес применительно к исследуемому препарату или исследовательской программе спонсора, которое может потребовать непрерывного мониторинга и незамедлительного информирования спонсора со стороны исследователя. Данные нежелательные явления могут потребовать дальнейшего изучения с целью надлежащей характеристики и оценки. В зависимости от характера нежелательного явления, представляющего особый интерес, может потребоваться срочное представление информации от спонсора третьей стороной (например, уполномоченным органам государств - членов Евразийского экономического Союза);

"неинтервенционное клиническое исследование (non-interventional clinical study)" - исследование (испытание), которое соответствует следующим требованиям:

лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;

решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;

к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы;

"ожидаемая эффективность (польза)" (anticipated efficacy (benefit)) - эффективность (польза), которая еще не была установлена для исследуемого продукта, но ожидается исходя из имеющихся знаний об эффективности (пользе) данного класса лекарственных препаратов либо данных предшествующих клинических или доклинических исследований;

"программа клинической разработки (clinical development programme)" - совокупность клинических исследований одного и того же исследуемого препарата, вне зависимости от показаний к назначению и лекарственной формы;

"продолжающееся клиническое исследование (ongoing clinical trial)" - клиническое исследование с начавшимся включением субъектов исследования, вне зависимости от его приостановки или завершения анализа, по результатам которого не подготовлен заключительный отчет;

"потенциальный риск (potential risk)" - нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для подозрений по наличию взаимосвязи с лекарственным препаратом, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена;

"регистр (registry)" - совокупность данных по пациентам, характеризующимся каким-либо одинаковым признаком (признаками). Данный признак может представлять собой заболевание (регистр по заболеванию) или специфическое воздействие лекарственного препарата (лекарственный регистр). Регистр направлен на проспективный сбор определенной совокупности данных по пациентам с использованием стандартизованного опросника. (Лекарственные регистры направлены на сбор данных на протяжении определенного времени по популяции, подвергающейся воздействию изучаемого лекарственного препарата, и (или) по определенной популяции. Пациенты могут быть включены в когортное исследование для сбора данных о нежелательных явлениях с применением стандартизированного опросника (стандартизированных опросников). Регистры могут быть полезными для усиления сигнала, особенно для редких нежелательных реакций);

"сигнал (signal)" - информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением или совокупностью взаимосвязанных нежелательных явлений, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала;

"спонсор-исследователь (sponsor-investigator)" - физическое лицо, которое инициирует и выполняет клиническое исследование самостоятельно либо с иными исследователями и под непосредственным руководством которого выполняются назначение, выдача или применение исследуемого препарата субъектами исследования. В обязанности спонсора-исследователя входят обязанности как спонсора, так и исследователя.

2. Общие положения

Периодический анализ информации по безопасности при клинической разработке исследуемого препарата имеет решающее значение для непрерывной оценки риска субъектов исследования. Важно обеспечивать регулярное информирование уполномоченных органов государств - членов Евразийского экономического союза (далее соответственно - уполномоченные органы, государства-члены, Союз) и иных заинтересованных сторон (например, Экспертного совета организации (Независимый этический комитет) (далее - ЭСО (НЭК))) о результатах данного анализа и получения данных в отношении профиля безопасности исследуемого препарата,

а также уведомления о действиях, принятых в отношении возникающих вопросов по безопасности. Периодический отчет по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата (далее - РООБ) является стандартом для периодической отчетности по разрабатываемым (исследуемым) препаратам (включая зарегистрированные препараты, по которым продолжается выполнение разработки) для государств-членов.

Основной целью РООБ является представление исчерпывающего и глубокого ежегодного обзора и оценки информации по безопасности исследуемого препарата, которая была собрана на протяжении отчетного периода вне зависимости от его регистрационного статуса посредством:

оценки возможных отличий полученной за отчетный период спонсором информации по безопасности от предшествующих знаний по профилю безопасности исследуемого продукта;

описания новых выявленных аспектов профиля безопасности, которые могут оказать влияние на обеспечение безопасности субъектов исследования;

обобщения данных по текущей оценке и управлению идентифицированными и потенциальными рисками;

представления обновления по состоянию клинического изучения (программы разработки) и результатов исследования.

РООБ должен быть лаконичным и представлять уполномоченным органам государств-членов информацию, позволяющую подтвердить обеспечение спонсором надлежащего мониторинга и оценки данных по профилю безопасности исследуемого препарата. В РООБ подлежат отражению все новые аспекты профиля безопасности, выявленные за отчетный период. РООБ не должен использоваться в целях первичного уведомления о значимых новых данных по безопасности либо в качестве способа выявления новых аспектов профиля безопасности.

Основной включаемой в РООБ информацией являются данные и результаты клинических исследований лекарственных препаратов и биологических веществ, вне зависимости от их регистрационного статуса. В случае продолжения клинического изучения после регистрации лекарственного препарата, РООБ включает также данные пострегистрационных исследований. РООБ направлен на оценку исследуемого (разрабатываемого) препарата, информация по препаратам сравнения и плацебо включается в него только в случае, если это имеет отношение к безопасности субъектов исследования.

В РООБ включается информация по безопасности, получаемая в ходе всех продолжающихся клинических исследований и иных исследований, выполняемых или завершенных спонсором на протяжении отчетного периода, в том числе:

клинические исследования разрабатываемого (исследуемого) препарата (фармакологические исследования у человека, терапевтические поисковые исследования и терапевтические подтверждающие исследования (фазы I - III));

клинические исследования зарегистрированного лекарственного препарата по одобренным показаниям (исследование терапевтического применения (фаза IV));

терапевтическое применение исследуемого препарата (например, в рамках расширенного доступа, индивидуального доступа и иных);

клинические исследования, проводимые для поддержки изменений процесса производства лекарственного средства.

РООБ также включает в себя иные данные, которые являются значимыми в отношении безопасности разрабатываемого (исследуемого) препарата, в том числе следующие данные:

наблюдательных и эпидемиологических исследований;

доклинических исследований (токсикологических исследований и исследований in vitro);

других РООБ, которые имеют отношение к исследуемому препарату;

производственных и микробиологических изменений;

недавно опубликованные в медицинской литературе;

клинических исследований, по результатам которых была выявлена недостаточная эффективность, что могло оказать непосредственное влияние на безопасность субъектов исследования (например, ухудшение основного заболевания в случае серьезной или жизнеугрожающей патологии);

иных источников данных по безопасности аналогичного терапевтического класса;

клинических исследований, проведенных партнерами спонсора по разработке, если это предусмотрено договорами.

3. Общие принципы

3.1. Единый РООБ для действующего вещества

С целью обеспечения исчерпывающего анализа и представления данных по безопасности исследуемого препарата спонсор должен представлять единый РООБ, включающий данные по всем лекарственным формам и дозировкам, показаниям к назначению, исследуемым популяциям (когда возможно). В случае, если это не представляется возможным (например, когда данные недоступны спонсору), следует представить соответствующее объяснение во вводной части отчета.

Если в разработке исследуемого препарата участвуют несколько спонсоров, в частности при выполнении совместной разработки или на основании иных договоров, ими может быть представлен единый РООБ.

3.2. Периодичность представления РООБ и дата окончания сбора данных

Начало годового периода по представлению отчета определяется в соответствии с международной датой одобрения разрабатываемого лекарственного препарата (далее - МДОРЛП). Месяц и дата МДОРЛП являются датой начала отсчета годового периода для подачи РООБ.

В случае проведения первого клинического исследования на территории страны, в которой отсутствует официальная процедура одобрения клинического исследования, соответствующая дата, связанная с началом первого клинического исследования, должна быть назначена спонсором. Для всех стран, в которых выполняются клинические исследования исследуемого препарата, поддерживается и используется единая МДОРЛП при подготовке РООБ.

Датой окончания сбора данных РООБ является последний день отчетного периода, составляющего 1 год. Для удобства выполнения административных процедур по желанию спонсора датой окончания сбора данных может быть определен последний день месяца, предшествующего МДОРЛП.

В случае продолжения выполнения программы клинической разработки лекарственного препарата на территории государства-члена после его государственной регистрации, в соответствии с требованиями законодательства государств-членов должны представляться как РООБ, так и периодические обновляемые отчеты по безопасности исследуемого препарата (далее - ПООБ). По желанию спонсора РООБ может быть подготовлен исходя из международной даты регистрации (далее - МДР), используемой в ПООБ, что позволит синхронизировать даты подачи обоих периодических отчетов. В случае синхронизации дат подачи РООБ и ПООБ, отчетный период для следующего периодического отчета по безопасности исследуемого препарата не должен превышать один год.

РООБ должен представляться всем уполномоченным органам государств-членов, на территории которых проводятся клинические исследования (испытания) исследуемого препарата, не позднее 60 календарных дней с даты окончания сбора данных.

3.3. Продолжительность подачи РООБ

Продолжительность подачи РООБ определяется требованиями законодательства государства-члена. Если в государстве-члене или в другом государстве либо в отдельном регионе в соответствии с требованиями соответствующего законодательства прекращается подача РООБ, спонсору следует сделать указание, что заключительный РООБ является последним ежегодным отчетом для исследуемого препарата в данном государстве-члене (другом государстве, отдельном регионе). Спонсору также следует сделать указание о наличии продолжающихся клинических исследований в других странах.

3.4. Ответственность за подготовку и представление РООБ

3.4.1. Ответственность спонсора

Спонсор клинического исследования является ответственным за подготовку, содержание и подачу РООБ. Спонсор имеет право делегировать выполнение работ по подготовке РООБ третьей стороне (например, контрактной исследовательской организации).

Если спонсор не имеет доступа к информации, включаемой в определенные разделы РООБ (например, спонсор-исследователь может не располагать информацией по аспектам производственного процесса, данным доклинических исследований, информацией по регистрации лекарственного препарата), должно быть сделано соответствующее указание в РООБ.

3.4.2. Ответственность нескольких сторон

В случае выполнения клинического исследования или программы разработки несколькими спонсорами стороны должны организовать подготовку единого РООБ (если возможно). Данное требование распространяется при наличии у спонсора договоров по совместной разработке или лицензионных договоров с одной или более сторонами либо в случае выполнения отдельных клинических исследований или программы разработки лекарственного препарата с вовлечением государственных и частных организаций, деловых партнеров или иных сторон. В этих случаях спонсор должен располагать письменными соглашениями, определяющими порядок обмена данными и детальное распределение обязанностей по подготовке и представлению РООБ.

Если представление единого РООБ невозможно, спонсоры могут прийти к соглашению о подаче отдельных РООБ на один и тот же разрабатываемый препарат. Данная ситуация может возникнуть, когда различные стороны исследуют разрабатываемый препарат по разным показаниям, или способам введения, или с использованием различных лекарственных форм. В каждом случае в РООБ должно быть приведено обоснование представления отдельных отчетов.

3.4.3. РООБ для комбинированной терапии

Поскольку клиническая разработка комбинированной терапии сопряжена с рядом потенциальных сложностей, настоящие Правила не могут предусмотреть все возможные аспекты. Спонсору следует определить наиболее приемлемый вариант подготовки РООБ на основании оценки ряда факторов, включая популяцию пациентов, показания к назначению, лекарственную форму и т.д., а также условия проведения клинических исследований и законодательство государств - членов Союза. В отчете должно быть приведено обоснование выбранного подхода.

Как правило, по клиническим исследованиям фиксированных комбинаций представляется единый РООБ (то есть при назначении как минимум 2 действующих веществ в фиксированной дозе в одной лекарственной форме). Если спонсор проводит клинические исследования отдельных компонентов, входящих в состав фиксированной комбинации, отдельные РООБ должны представляться для каждого компонента. Имеющие отношение данные из каждого РООБ должны быть обобщены в соответствующем разделе других РООБ (см. подраздел 4.11.5 настоящих Требований).

Для исследований, которые включают в себя многокомпонентную терапию, то есть комбинации лекарственных средств не являются фиксированными) спонсор может подготовить один из следующих отчетов:

а) РООБ для комбинированной терапии,

б) РООБ(ы) для одного или более индивидуальных компонентов (в данном случае информация по клиническим исследованиям многокомпонентной терапии может быть включена в РООБ на один или все компоненты).

Примеры стратегии подготовки РООБ
для комбинированной терапии

Комбинированная терапия, назначаемая в клинических исследованиях	РООБ
исследуемый препарат (A) + зарегистрированный(ые) лекарственный(ые) препарат(ы) (X, Y, Z)	единый РООБ на комбинированную терапию (A + X + Y + Z) или
	РООБ на исследуемый препарат (A), включающий данные по комбинированной терапии
два исследуемых препарата (A) + (B)	единый РООБ на комбинированную терапию (A + B) или два отдельных РООБ на (A) и (B), в каждый из которых включаются данные по комбинированной терапии
два (или более) зарегистрированных лекарственных препарата в качестве исследуемой комбинации (X, Y, Z)	единый РООБ на комбинированную терапию (X + Y + Z)

3.5. Справочная информация по безопасности

В целях определения соответствия получаемой на протяжении отчетного периода информации по

безопасности имеющимся данным по профилю безопасности исследуемого препарата используется действующая на начало отчетного периода брошюра исследователя. В соответствующем разделе РООБ (см. подраздел 4.10.1 настоящих Требований) указываются номер версии и дата брошюры исследователя, которая используется в качестве справочной информации по безопасности. В случаях если согласно законодательству государств - членов Союза брошюра исследователя не требуется, в качестве справочной информации по безопасности может быть использована соответствующая инструкция по медицинскому применению.

Как правило, в качестве справочной информации по безопасности используется один документ. При определенных обстоятельствах в РООБ может использоваться более 1 документа в качестве справочной информации по безопасности (например, в случаях подготовки РООБ для исследуемого препарата, который применялся как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии).

Если на протяжении отчетного периода выполнялся пересмотр брошюры исследователя и она не представлялась ранее в соответствующий уполномоченный орган, спонсор должен представить копию текущей версии брошюры исследователя в качестве приложения к РООБ.

4. Требования к составу и содержанию периодического отчета по безопасности исследуемого препарата (РООБ)

4.1. Титульная страница

Титульная страница должна содержать порядковый номер РООБ, наименование исследуемого препарата, отчетный период, дату составления отчета, название и адрес спонсора, заявление о конфиденциальности информации, содержащейся в РООБ, и предостережение, что РООБ может содержать данные с раскрытыми кодами рандомизации.

4.2. Краткое изложение основного РООБ

Краткое изложение вместе с титульной страницей может служить самостоятельным документом, подходящим для подачи в ЭСО (НЭК) в государствах-членах (где требуется). В краткое изложение должна быть включена краткая информация по наиболее важным данным, включенным в отчет:

номер отчета и отчетный период, краткая характеристика исследуемого препарата (механизм действия, фармакотерапевтический класс, показания к применению, способ введения, режим дозирования, лекарственные формы);

оценка количества субъектов исследования, подвергшихся воздействию исследуемого препарата;

регистрационный статус с указанием количества стран (если лекарственный препарат зарегистрирован);

краткое изложение обобщенной оценки профиля безопасности (см. раздел 4.21 настоящих Требований);

краткое изложение важных рисков (см. раздел 4.22 настоящих Требований);

меры, принятые в связи с данными по безопасности, включая существенные изменения в брошюре исследователя;

заключение (выводы).

4.3. Оглавление

Раздел должен содержать оглавление РООБ.

4.4. Введение

Во введении указывается следующая информация:

МДОРЛП или МДР (если применимо);

отчетный период и порядковый номер РООБ;

характеристика исследуемого препарата (механизм действия, фармакотерапевтический класс, способ введения, режим дозирования, лекарственные формы);

краткое описание показаний к применению и исследуемых популяций;

краткое описание характера и временной направленности клинических исследований, включенных в отчет (например, все клинические исследования исследуемого препарата;

клинические исследования по определенному показанию; исследования комбинированной терапии);

краткое описание и пояснения в отношении какой-либо информации, которая не была включена в отчет (например, непредставление части информации по безопасности партнерами по разработке исследуемого препарата);

обоснование представления нескольких РООБ для одного исследуемого препарата (если применимо).

4.5. Регистрационный статус в мире

В данном разделе должно быть представлено краткое изложение состояния по регистрационному статусу (если применимо), включая МДР, зарегистрированные показания (зарегистрированное показание) к применению, одобренные дозы, соответствующие страны.

4.6. Меры, принятые за отчетный период в связи с данными по безопасности

Данный раздел должен включать описание принятых за отчетный период спонсором, уполномоченными органами, независимым комитетом по мониторингу данных, ЭСО (НЭК) в целях безопасности мер, которые оказали влияние на проведение определенного клинического исследования (исследований) или на программу клинической разработки в целом. В разделе должны быть указаны основания для принятия мер, а также возможные изменения по ранее принятым мерам (например, возобновление клинического исследования после его приостановки). В целях безопасности могут быть приняты меры:

отказ со стороны уполномоченных органов или ЭСО (НЭК) в разрешении проведения клинического исследования по этическим основаниям или аспектам безопасности;

частичная (полная) приостановка или преждевременное прекращение клинического исследования по причине получения новых данных по безопасности или недостаточной эффективности исследуемого препарата;

отзыв исследуемого препарата или препарата сравнения;

отказ в государственной регистрации по исследуемым показаниям к применению, включая добровольный отзыв заявления на проведение государственной регистрации;

введение мер по управлению рисками (внесение поправок в протокол в связи с аспектами безопасности или эффективности исследуемого препарата, включая изменение режима дозирования, критериев включения (невключения), введение дополнительного мониторинга, ограничение длительности воздействия, ограничение исследуемой популяции или показаний к применению;

изменение информированного согласия;

изменение состава препарата;

введение уполномоченными органами дополнительных требований по представлению информации по безопасности;

подготовка дополнительной информации для исследователей и медицинских работников;

планирование новых исследований по изучению аспектов профиля безопасности).

При наличии государственной регистрации в данный раздел также включаются следующие меры в отношении зарегистрированного лекарственного препарата:

отказ со стороны уполномоченных органов в подтверждении регистрации;

приостановка регистрации или отзыв с рынка;

принятие уполномоченными органами мер по управлению рисками (существенные ограничения в обращении;

существенные изменения в инструкции по медицинскому применению, которые могут повлиять на программу клинической разработки;

подготовка дополнительной информации и другие меры минимизации риска;

назначение уполномоченными органами дополнительных пострегистрационных исследований или иных исследований по оценке аспектов профиля безопасности, включая доклинические исследования).

В данный раздел также включаются запросы уполномоченных органов, которые вводят определенные ограничения в отношении текущей или планируемой программы разработки исследуемого препарата (например, требование проведения длительных доклинических исследований до начала долгосрочных клинических исследований, запрос о представлении специфических данных по безопасности до начала педиатрического исследования).

Данная информация представляется в форме обобщенного перечня с указанием обновлений (если применимо).

4.7. Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности исследуемого препарата

Данный раздел включает в себя перечень изменений, которые были внесены за отчетный период в брошюру исследователя или иную справочную информацию по безопасности в связи с новыми аспектами профиля безопасности исследуемого препарата. Данные изменения могут касаться, например, изменений критериев невключения, противопоказаний, мер предосторожности и особых указаний, перечня серьезных нежелательных реакций и нежелательных явлений, представляющих особый интерес, лекарственных взаимодействий, а также важные данные, полученные в ходе доклинических исследований. Подробная информация по данным изменениям должна быть представлена в соответствующих разделах РООБ.

4.8. Перечень продолжающихся и завершенных в отчетном периоде клинических исследований

Данный раздел включает в себя краткую информацию по продолжающимся и завершенным в отчетном периоде клиническим исследованиям с представлением в приложении к периодическому отчету (в табличной форме) детальной информации по следующим разделам:

идентификационный номер и фаза исследования;

статус выполнения (продолжающееся исследование - клиническое исследование началось);

клиническое исследование началось, но в настоящее время приостановлено;

клиническое исследование завершено, но отчет по клиническому исследованию еще не закончен;

завершенное исследование - отчет по клиническому исследованию закончен);

государства-члены, в которых расположен как минимум один исследовательский центр;

краткое название исследования;

дизайн исследования (неконтролируемое, контролируемое, открытое, простое слепое, двойное слепое, в параллельных группах, с перекрестным дизайном и т.д., включая разделение на группы лечения);

дозы и режим дозирования исследуемого препарата и препарата (препаратов) сравнения;

характеристика исследуемой популяции (возраст, пол, показания к применению, особые группы субъектов (пациентов) (например, пациенты с нарушением функции почек или пациенты с резистентностью к лечению));

дата начала клинического исследования (по определению спонсора) (например, первый визит первого включенного субъекта (пациента) исследования);

планируемый объем включения;

оценка кумулятивного числа пациентов (субъектов) исследования, получивших лечение в каждой лечебной группе (если применимо). В данном разделе должны быть приведены данные по фактическому количеству включенных субъектов исследования в открытых или завершенных клинических исследованиях и (или) оценка, основанная на способе рандомизации для слепых исследований.

4.9. Оценка количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата

Данный раздел РООБ должен содержать информацию об общем количестве субъектов, подвергшихся воздействию (кумулятивному воздействию) в клинических исследованиях (см. подраздел 4.9.1 настоящих Требований) и при терапевтическом применении (см. подраздел 4.9.2 настоящих Требований). Требования по представлению информации в данном разделе включают в себя следующее:

а) данные должны быть представлены в табличной форме;

б) при наличие существенных различий между клиническими исследованиями в отношении исследуемой дозы, способа введения, исследуемой популяции данные в таблице должны быть соответствующим образом описаны либо представлены в виде отдельных таблиц;

в) если сводные таблицы серьезных нежелательных явлений представлены отдельно по каждому исследуемому показанию, данные по оценке воздействия (кумулятивного воздействия) должны быть также сгруппированы по исследуемым показаниям;

г) при наличии существенных расхождений по времени кумулятивного воздействия между клиническими исследованиями или исследуемым препаратом и препаратом (препаратами) сравнения данные по оценке воздействия рекомендуется представлять в условных единицах "субъект - промежуток времени" (человеко-день, человеко-месяц или человеко-годах);

д) данные по воздействию на здоровых добровольцев (в особенности при изучении однократного назначения) могут представляться отдельно ввиду их меньшей значимости для оценки профиля безопасности;

е) для зарегистрированных лекарственных препаратов, которые находятся в программе клинической разработки, может быть использован менее точный подход в оценке кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований в случае многолетнего терапевтического применения и (или) применения по многочисленным показаниям (спонсор должен комментировать такие случаи).

4.9.1. Обобщенная оценка количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата в ходе выполнения программы клинической разработки

Данный подраздел должен включать в себя (в табличной форме) следующую информацию:

общее число субъектов в продолжающихся и завершенных клинических исследованиях;

количество субъектов клинических исследований, получивших исследуемый препарат, плацебо и (или) препараты сравнения, начиная с МДОРЛП (в случае слепых продолжающихся исследований число субъектов оценивается исходя из используемого метода рандомизации);

кумулятивное количество субъектов клинических исследований, подвергшихся воздействию исследуемого препарата по возрастным группам, полу, расовой принадлежности (при наличии данных);

демографические характеристики по отдельным исследованиям особой важности (например, ключевые исследования III фазы).

В данном подразделе приводится указание и обоснование использованного метода (методов) оценки обобщенного (кумулятивного) воздействия, а также ограничения данного метода.

4.9.2. Оценка воздействия при пострегистрационном применении лекарственного препарата

В случае если исследуемый препарат зарегистрирован на территории какой-либо страны (стран), спонсором должны быть включены в отчет данные по оценке обобщенного (кумулятивного) воздействия на пациентов по результатам пострегистрационного применения, основанные на данных последнего ПООБ или иных источниках данных с указанием и обоснованием использованного метода (методов) оценки воздействия.

4.10. Данные в виде структурированных перечней и обобщенных (кумулятивных) таблиц

Данный раздел РООБ должен содержать структурированные перечни серьезных нежелательных реакций, зарегистрированных спонсором за отчетный период, и обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были зарегистрированы спонсором с МДОРЛП, то есть таблицы должны включать в себя все серьезные нежелательные явления (далее - СНЯ), а не только СНР для исследуемого препарата и препаратов сравнения. Источником данных в перечнях и таблицах с раскрытыми рандомизационными кодами могут быть завершенные клинические исследования, а также индивидуальные случаи, в которых было выполнено раскрытие кода рандомизации по причинам, обусловленным безопасностью субъекта исследования. Спонсоры не должны раскрывать рандомизационные коды с целью подготовки РООБ.

По усмотрению спонсора для облегчения восприятия и понимания информации в разделе может использоваться графическое отображение определенных аспектов данных по нежелательным реакциям.

В целом таблицы СНЯ должны включать в себя только те термины, которые были использованы для классификации серьезности нежелательных явлений; таблицы не должны включать несерьезные нежелательные явления.

Определенные нежелательные явления могут быть исключены из структурированных перечней и обобщенных табличных данных, однако по всем сделанным исключениям должны быть даны объяснения в отчете. К числу таких нежелательных явлений относятся, например, нежелательные явления, определяемые протоколом клинического исследования как не требующие сбора и ввода данных в базу данных по безопасности, а также являющиеся составляющими конечных точек оценки эффективности (например, летальные исходы, обусловленные прогрессированием основного заболевания, в клинических исследованиях с участием пациентов со злокачественными новообразованиями).

4.10.1. Справочная информация

В данном подразделе указываются версия (версии) использованного для кодирования терминологического словаря и название документа с номером его версии, который использовался в качестве справочной информации по безопасности для определения предвиденности при составлении табличных данных, где это требуется в соответствии с законодательством государств-членов.

4.10.2. Структурированный перечень серьезных нежелательных реакций за отчетный период

В данном подразделе приводится краткое описание принципа включения серьезных нежелательных реакций в перечень, сами перечни серьезных нежелательных реакций, зарегистрированных при проведении клинических исследований за отчетный период, приводятся в приложении к РООБ. Не следует использовать этот раздел для анализа серьезных нежелательных реакций или выводов. Структурированные перечни должны представлять информацию по всем серьезным нежелательным реакциям (по ослепленным случаям и случаям с раскрытым кодом лечения) из клинических исследований спонсора в отчетный период. Данные в перечнях должны быть сгруппированы сначала по клиническим исследованиям и затем по органо-функциональным классам.

Случаи по каждому отдельному субъекту исследования (если возможно) должны включаться в структурированные перечни единожды вне зависимости от количества терминов серьезных нежелательных реакций, включенных в описание случая. Если у субъекта исследования развилось более одной серьезной нежелательной реакции, они должны быть перечислены в описании одного случая под названием наиболее серьезной нежелательной реакции (жалобы, симптома или диагноза) согласно оценке спонсора. Если у субъекта исследования развились различные серьезные нежелательные реакции в разное время на протяжении клинического исследования (например, с интервалом более недели), данные серьезные нежелательные реакции должны быть перечислены отдельно и субъект может быть включен в структурированный перечень более одного раза.

Информация по серьезным нежелательным реакциям в структурированных перечнях должна включать следующие данные:

идентификационный номер клинического исследования;

идентификационный номер субъекта исследования;

идентификационный номер сообщения о серьезной нежелательной реакции по базе данных спонсора;

государство, в котором выявлена серьезная нежелательная реакция;

возраст и пол субъекта исследования;

указание группы лечения или указание, что данные ослепленные, если не выполнялось раскрытие рандомизационного кода;

доза и длительность назначения исследуемого препарата, а также (при необходимости) лекарственная форма и способ введения;

дата начала и (или) время от начала приема до развития серьезной нежелательной реакции; даты начала и окончания назначения исследуемого препарата и (или) оценка продолжительности лечения;

название (описание) серьезной нежелательной реакции (при использовании MedDRA следует указывать предпочтительный термин);

исход серьезной нежелательной реакции (например, разрешилось, летальный исход, улучшение, разрешилось с остаточными явлениями, неизвестно), следует указывать исход НР у пациента, в случае нескольких нежелательных реакций указывается наихудший исход;

комментарии (например, оценка причинно-следственной взаимосвязи в случае расхождения во мнениях спонсора и исследователя, сопутствующие лекарственные препараты, если подозревается их прямая связь с

нежелательной реакцией или лекарственное взаимодействие, показания, по которым назначался подозреваемый лекарственный препарат (препараты), результаты отмены и повторного назначения исследуемого препарата при наличии таких сведений) (если применимо).

Обобщенная информация о выявленных серьезных нежелательных реакциях должна включать данные слепых и открытых клинических исследований.

4.10.3. Обобщенные (кумулятивные) табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях

В данном подразделе делается отсылка к приложению с обобщенными (кумулятивными) табличными данными по выявленным серьезным нежелательным явлениям, полученными спонсором клинических исследований за период от МДОРЛП до даты окончания сбора данных текущего РООБ. В случае отсутствия какой-либо части данных указывается причина такого отсутствия. Обобщенные (кумулятивные) табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях приводятся в приложении и формируются с разделением по органо-функциональным классам, исследуемым препаратам, а также по препаратам сравнения. Данные могут быть сгруппированы по отдельным протоколам исследований, показаниям, способам введения или иным категориям (если целесообразно). Обобщенная информация о выявленных серьезных нежелательных явлениях должна включать данные слепых и открытых клинических исследований.

4.11. Важные данные, полученные в ходе клинических исследований за отчетный период

4.11.1. Завершенные клинические исследования

В данном подразделе РООБ в обобщенном виде спонсором приводится краткая информация по новым клинически важным данным, полученным по результатам завершившихся за отчетный период клинических исследований. Информация может включать в себя данные, которые подтвердили либо опровергли ранее выявленные важные аспекты профиля безопасности, а также данные по выявленным новым сигналам по безопасности.

4.11.2. Продолжающиеся клинические исследования

В данном подразделе РООБ в обобщенном виде спонсором приводится краткая информация по клинически важным данным, выявленным в ходе проведения еще не завершившихся клинических исследований (например, при проведении промежуточного анализа данных или в результате раскрытия рандомизационных кодов при развитии нежелательных реакций). Информация может включать данные, которые подтвердили либо опровергли ранее выявленные важные аспекты профиля безопасности, а также данные по выявленным новым сигналам по безопасности.

4.11.3. Длительное последующее наблюдение

В данный подраздел должна быть включена информация (если применимо) о результатах длительного последующего наблюдения за субъектами исследования после завершения участия в клиническом исследовании. После завершения программы разработки длительное последующее наблюдение может оставаться единственным продолжающимся видом деятельности, в ходе которого получается информация для РООБ. В этом случае только в данном подразделе РООБ будет представляться новая информация.

4.11.4. Иное терапевтическое применение исследуемого препарата

В данный подраздел включаются клинически важные данные по безопасности, которые были получены при проведении спонсором специальных протоколов исследований, в ходе которых выполняется организованный сбор и представление информации о нежелательных реакциях (например, в рамках расширенного доступа, индивидуального доступа и иных).

4.11.5. Новые данные по безопасности комбинированной терапии

Если исследуемый препарат разрабатывается так же, как компонент фиксированной комбинации или многокомпонентных режимов терапии, в данном подразделе РООБ по отдельному компоненту приводятся данные по важной информации по безопасности, полученной при оценке назначения исследуемого препарата в составе комбинации лекарственных препаратов. Если РООБ составляется для комбинированной терапии или фиксированной комбинации, в этот подраздел следует включать информацию по безопасности, полученную из исследований отдельных компонентов.

4.12. Данные по безопасности, полученные в ходе

неинтервенционных исследований

В данный раздел должна быть включена обобщающая информация по безопасности, полученная спонсором за отчетный период в результате проведения неинтервенционных исследований (например, наблюдательных исследований, эпидемиологических исследований, регистров и программ активного мониторинга).

4.13. Данные по безопасности, полученные в ходе других клинических исследований

В данный раздел должна быть включена обобщающая информация по безопасности, полученная спонсором за отчетный период в результате проведения иных исследований (например, анализа сводных данных или мета-анализа рандомизированных клинических исследований, данных по безопасности, предоставленных партнерами по разработке исследуемого препарата либо исследователями, являющимися инициаторами проведения клинического исследования).

4.14. Данные по безопасности, полученные в ходе пострегистрационного применения

В случае если исследуемый препарат зарегистрирован на территории какого-либо государства, в разделе представляется краткая обобщенная информация по основным данным по безопасности, которые были получены в ходе пострегистрационного применения и стали доступны спонсору в отчетном периоде. Особое внимание следует уделить тем данным, которые явились основанием для внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению, брошюру исследователя, информированное согласие или план управления рисками. Данные по безопасности в настоящем разделе должны включать в себя результаты применения как в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, так и по незарегистрированным показаниям (применение "вне инструкции"), результаты ошибок назначения, случаи передозировки, развития зависимости, применения у особых групп пациентов (например, у беременных женщин).

4.15. Данные доклинических исследований

В данном разделе должны быть приведены обобщенные данные по наиболее важным сведениям по безопасности, полученным за отчетный период по результатам проведенных или продолжающихся доклинических исследований in vivo и in vitro (например, исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности, иммунотоксичности). Оценка влияния доклинических данных на клиническую безопасность должна быть отражена выполнена в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата периодического отчета (см. раздел 4.21 настоящих Требований).

4.16. Литературные данные

В данном разделе в обобщенном виде должны быть приведены новые, а также важные данные по безопасности, имеющие отношение к исследуемому препарату, которые опубликованы в научной литературе, включены в неопубликованные монографии, были представлены на научных конференциях, либо опубликованы в виде абстрактов и стали доступны спонсору в отчетный период. Данный раздел должен включать в себя данные клинических и доклинических исследований, а также (если применимо) данные по соединениям аналогичного класса. Спонсор должен представлять копии абстрактов по данному разделу (если возможно).

4.17. Другие РООБ

Спонсор должен представлять единый РООБ. Если спонсор готовит несколько РООБ для одного исследуемого препарата (например, по различным показаниям, программам разработки, лекарственным формам), в данном разделе приводится в обобщенном виде важная информация по безопасности из других РООБ, если она еще не представлена в других разделах настоящего РООБ. В разделе представляются обобщенные данные за отчетный период по значимой информации по безопасности, включенной в РООБ, предоставленной другими спонсорами, выполняющими клинические исследования того же исследуемого препарата (при их наличии).

4.18. Данные по недостаточной терапевтической эффективности

В данном разделе суммируются данные, которые свидетельствуют о недостаточной эффективности исследуемого препарата либо его меньшей эффективности по сравнению с используемой для лечения серьезных и жизнеугрожающих заболеваний терапией (например, большее количество нежелательных сердечно-сосудистых явлений в исследовании нового антиагрегантного средства при лечении острого коронарного синдрома) и могут отражать повышенный риск для субъектов исследования.

4.19. Иные данные по безопасности, выявленные в ходе клинических исследований

В данном разделе может приводиться дополнительная информация по безопасности, например:

4.19.1. Обобщенные (кумулятивные) табличные данные
по серьезным нежелательным реакциям

В данном подразделе приводится информация по всем серьезным нежелательным реакциям путем указания общего количества серьезных нежелательных реакций:

по органо-функциональному классу;

по терминологическим наименованиям нежелательных реакций;

по группе лечения (если применимо).

Следует выделить непредвиденные нежелательные реакции.

4.19.2. Перечень субъектов клинических исследований,
которые умерли в течение отчетного периода

В данном подразделе приводится информация по субъектам исследований, которые умерли в ходе проведения клинических исследований, включающая в себя следующие данные: идентификационный номер случая летального исхода, назначенное лечение (может сохраняться ослепление), причина смерти по каждому субъекту исследования. Все аспекты профиля безопасности, определяемые по результату обзора данных по летальным исходам, должны быть надлежащим образом отражены в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РООБ (см. раздел 4.21 настоящих Требований).

4.19.3. Перечень субъектов клинических
исследований, которые были исключены из клинических
исследований в связи с развитием нежелательных явлений
в течение отчетного периода

В данном подразделе приводится информация по субъектам исследований, которые были исключены из исследований в связи с развитием нежелательных явлений в течение отчетного периода вне зависимости от установления взаимосвязи с назначением исследуемого препарата. Все аспекты профиля безопасности, определяемые по результату обзора данных по выбытию из клинических исследований, должны быть надлежащим образом отражены в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РООБ (см. раздел 4.21 настоящих Требований).

4.19.4. Существенные поправки в протоколы клинических
исследований фазы I

В данном подразделе должны быть описаны существенные изменения в протоколах клинических исследований фазы I, сделанные на протяжении отчетного периода, если они ранее не представлялись как поправки к протоколу.

4.19.5. Существенные изменения процесса производства

Данный подраздел должен включать в себя краткое описание существенных изменений процесса производства или микробиологических изменений (если такие имелись), произошедших за отчетный период, с отражением оценки их потенциального влияния на аспекты профиля безопасности в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РООБ (см. раздел 4.21 настоящих Требований).

4.19.6. Описание общего исследовательского плана
на предстоящий год (если применимо)

В данном подразделе приводится краткое описание исследовательского плана, заменяющего план исследования за предшествующий год.

4.20. Данные, полученные после даты окончания сбора
данных РООБ

Данный раздел должен включать обобщенную информацию по потенциально важным данным по безопасности, которые были выявлены после даты окончания сбора данных, но в период подготовки данного РООБ. Потенциально важные данные включают в себя (но не ограничиваются) клинически значимыми новыми сообщениями, важные данные по последующему наблюдению, важные данные доклинических исследований, любые меры, принятые спонсором, уполномоченными органами или независимым комитетом по мониторингу

данных в связи с изменениями профиля безопасности. Сведения, включенные в данный раздел, должны быть учтены в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РООБ (см. раздел 4.21 настоящих Требований).

4.21. Обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого препарата

В данном разделе должна быть приведена обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого препарата с объединенным анализом всех имеющих к нему отношение новых клинических, доклинических, эпидемиологических данных, полученных на протяжении отчетного периода, с сопоставлением с прежними сведениями по профилю безопасности исследуемого препарата. Для зарегистрированных лекарственных препаратов оценка включает в себя клинически значимые данные пострегистрационного мониторинга. В данном разделе не должна дублироваться информация, включенная в предыдущие разделы отчета, но должна быть дана интерпретация новой информации по безопасности и оценка ее влияния на исследуемую популяцию и программу разработки исследуемого препарата. Должна быть дана (если применимо) отдельная оценка по направлениям терапевтического применения, путям введения, лекарственным формам и (или) показаниям к применению.

4.21.1. Оценка рисков

При оценке риска особое внимание должно быть уделено интерпретации данных по новым идентифицированным проблемам по безопасности или значимой новой информации по безопасности. Должна быть представлена оценка следующих аспектов профиля безопасности (если применимо):

а) новые выявленные аспекты профиля безопасности:

детальное описание нежелательных явлений или реакций;

связанные с применением исследуемого препарата изменения лабораторных параметров;

факторы риска;

взаимосвязь с дозами и продолжительностью лечения;

обратимость осложнений;

факторы, которые могут быть полезны для прогнозирования или предотвращения нежелательных реакций;

б) значимые изменения в характеристике ранее зарегистрированных нежелательных реакций (например, повышение ожидаемой частоты или степени тяжести, утяжеление исходов, установление групп риска развития осложнений);

в) симптомы, жалобы, лабораторные изменения, характерные для таких новых или ранее идентифицированных клинически значимых видов токсичности, как гепатотоксичность, кардиотоксичность (включая удлинение интервала QT и результаты специальных исследований QT/QTc), миелотоксичность, нефротоксичность, легочная токсичность, нейротоксичность, иммуногенность и реакции гиперчувствительности;

г) летальные исходы нежелательных явлений;

д) остановка клинического исследования по причине развития нежелательных явлений, включая изменения лабораторных параметров или результатов обследований;

е) взаимодействия с лекарственными препаратами и иные взаимодействия;

ж) важные данные по безопасности, полученные в доклинических исследованиях;

з) аспекты производственного процесса, которые могут оказать влияние на профиль безопасности;

и) недостаточная терапевтическая эффективность, если она представляет дополнительный риск для субъектов клинического исследования;

к) наличие дополнительного риска для таких особых популяционных групп, как пожилые пациенты, дети, пациенты с нарушением функции печени или почек, либо иные группы риска (например, субъекты с медленным или быстрым метаболизмом);

л) воздействие в период беременности и лактации и его исходы;

м) аспекты безопасности при длительном применении;

н) данные по клинически значимым ошибкам применения лекарственного препарата;

о) данные по отсутствию приверженности пациентов лечению;

п) случаи передозировки и ее коррекции;

р) случаи неправильного употребления и злоупотребления;

с) аспекты безопасности, связанные с процедурами, предусмотренными протоколом клинического исследования (например, бронхоскопия, биопсия, установка центрального венозного катетера), либо с проведением или дизайном клинического исследования (например, недостаточный мониторинг субъектов исследования, слишком длительный период без активной терапии);

т) потенциальный риск значимых новых данных по безопасности, выявленных для другого соединения аналогичного класса.

4.21.2. Оценка соотношения польза-риск

В подразделе должно быть представлено краткое заключение по оценке соотношения совокупного риска, установленного по результатам анализа обобщенных (кумулятивных) данных по безопасности, и ожидаемой эффективности (пользы). Следует сделать указание, насколько изменилась оценка соотношения польза-риск исследуемого препарата по сравнению с предшествующим отчетом по безопасности. Данный подраздел не предназначен для детальной оценки соотношения польза-риск исследуемого препарата.

4.22. Обобщенная информация о важных рисках

В данном разделе должна быть представлена краткая обобщенная информация о важных идентифицированных и потенциальных рисках в форме перечня. К числу важных рисков относятся, например, риски, которые могут привести к дополнительному внесению мер предосторожности, особых указаний или противопоказаний в инструкцию по медицинскому применению. Данные риски могут включать, например, характерные для определенной молекулярной структуры токсические эффекты или проблемы по безопасности, выявленные по результатам накопления данных доклинических и клинических исследований. Каждый риск должен подвергаться ежегодной переоценке с анализом всех имеющихся на текущий момент объединенных данных и знаний, при этом особое внимание следует уделять новым данным по безопасности, полученным за отчетный период. Степень детализации описания может зависеть от стадии разработки лекарственного препарата: на ранних стадиях разработки в обобщенную информацию по важным рискам может включаться описание индивидуальных случаев, на более поздних этапах, по мере накопления знаний, информация по рискам может носить менее детализированный характер.

Риски, которые были полностью описаны или отвергнуты, должны оставаться в обзоре в виде краткого описания (например, находки из токсикологических исследований или ранних клинических исследований, которые не были подтверждены более поздними клиническими данными).

Информация по данному разделу может быть представлена в форме описания или таблиц.

4.23. Заключение (выводы)

Заключение должно содержать краткое описание всех изменений в имеющихся знаниях по эффективности и безопасности исследуемого препарата, которые произошли за отчетный период и повлияли на оценку, сделанную в предшествующем отчете по безопасности. Заключение должно включать указание действий, которые были предприняты или планируются с целью надлежащего отражения выявленных новых аспектов профиля безопасности в программе клинической разработки исследуемого препарата.

4.24. Приложения к отчету

РООБ должен содержать следующие приложения:

брошюра исследователя;

кумулятивная таблица существенных запросов со стороны уполномоченного органа;

статус выполнения продолжающихся и завершенных клинических исследований;

кумулятивные таблицы по демографическим данным;

структурированные перечни по серьезным нежелательным реакциям, выявленным за отчетный период;

кумулятивные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях;

синопсис (если применимо).

РООБ может содержать следующие приложения:

кумулятивные табличные данные по всем серьезным нежелательным реакциям;

перечень субъектов клинических исследований, которые умерли в течение отчетного периода;

перечень субъектов клинических исследований, которые были исключены из клинических исследований в течение отчетного периода;

существенные изменения протоколов клинических исследований I фазы;

существенные изменения процесса производства;

описание общего плана исследований на предстоящий год (если применимо).

Примеры таблиц перечней данных по клиническим исследованиям

Таблица 1

Статус продолжающихся и завершенных
клинических исследований

Обзор продолжающихся клинических исследований

_____
(исследуемый препарат)

Идентификационный номер клинического исследования	Фаза	Страна	Название исследования	Дизайн исследования	Режим дозирования	Исследуемая популяция	Первый визит первого пациента	Планируемое включение	Воздействие на субъектов исследования <*>

<*> На основании общего количества субъектов исследования по состоянию на _____ и применяемой схемы рандомизации.
(дата)

Таблица 2

Обзор завершенных за отчетный период исследований

_____
(исследуемый препарат)

Идентификационный номер клинического исследования	Фаза	Страна	Название исследования	Дизайн исследования	Режим дозирования	Исследуемая популяция	Воздействие на субъектов (пациентов) по группам лечения (М/Ж)

Таблица 3

Оценка общего количества субъектов,
подвергшихся воздействию исследуемого препарата (оценка
кумулятивного воздействия), на основании фактических данных
из завершенных клинических исследований и оценки по методу
рандомизации из продолжающихся клинических исследований

Лечение	Число субъектов
Лекарственный препарат	
Препарат сравнения	
Плацебо	

Таблица 4

Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата (оценка кумулятивного воздействия), на основании данных завершенных клинических исследований по возрасту и полу <*>

	Число субъектов		
Возрастная группа	Мужчины	Женщины	Итого

<*> Данные завершенных клинических исследований по состоянию на _____.
(дата)

Таблица 5

Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, (оценка кумулятивного воздействия) на основании данных завершенных клинических исследований по расовой принадлежности

Раса	Число субъектов исследования
Азиатская	
Африканская	
Европейская	
Иная	
Неизвестно	
Итого	

Таблица 6

Примеры таблиц обобщенных данных о серьезных нежелательных реакциях (СНР)

Структурированный перечень серьезных нежелательных реакций

ИН <*> клинического исследования	ИН <*> сообщения о СНР <**> (ИН <*> субъекта исследования)	Страна Возраст Пол	Описание СНР	Исход	Дата начала реакции <***> Период от начала приема до начала реакции	Подозреваемый лекарственный (исследуемый препарат)	Суточная доза Способ введения Лекарственная форма	Даты начала и окончания лечения Продолжительность лечения	Комментарии
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

<*> ИН - идентификационный номер.

<**> Исследование (центр, пациент).

<***> Только для первичных сообщений о СНР.

Таблица 7

Примеры обобщенных (кумулятивных) табличных данных
по серьезным нежелательным явлениям

Обобщенная (кумулятивная) таблица по серьезным
нежелательным явлениям

Органо-функциональный класс	Общее количество по состоянию до 31 декабря 2015 года			
Предпочтительный термин	(Название исследуемого препарата)	Ослепленный препарат	Препарат сравнения	Плацебо
Исследования	18	4	7	2
Повышение активности аланинаминотрансферазы	9	2	4	1
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	9	2	3	1
Нарушения со стороны нервной системы	2	2	4	7
Синкопальное состояние	2	2	4	7