

Проект
по состоянию на 21.11.2014
по результатам видеоконференции г. Москва

**ПРАВИЛА
НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА**

GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
1. Термины и определения	6
2. Принципы надлежащей клинической практики	13
3. Экспертный совет организации/Независимый этический комитет (ЭСО/НЭК).....	14
3.1. Обязанности.....	14
3.2. Состав, функции и порядок работы.....	16
3.3. Процедуры.....	16
3.4. Документация.....	17
4. Исследователь.....	18
4.1. Квалификация и обязательства исследователя.....	18
4.2. Соответствующие ресурсы.....	18
4.3. Оказание медицинской помощи субъектам исследования.....	18
4.4. Контакты с ЭСО/НЭК.....	19
4.5. Соблюдение протокола.....	19
4.6. Исследуемые препараты.....	20
4.7. Рандомизация и раскрытие кода.....	20
4.8. Информированное согласие субъектов исследования.....	20
4.9. Записи и отчеты.....	24
4.10. Отчеты о ходе исследования.....	25
4.11. Ответственность по безопасности.....	25
4.12. Преждевременное прекращение или приостановка исследования.....	26
4.13. Итоговый отчет исследователя.....	26
5. Спонсор.....	27
5.1. Обеспечение качества и контроль качества.....	27
5.2. Контрактная исследовательская организация.....	27
5.3. Медицинская квалификация.....	27
5.4. Дизайн исследования.....	27
5.5. Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации.....	28
5.6. Выбор исследователя.....	29
5.7. Распределение обязанностей.....	30
5.8. Компенсации субъектам и исследователям.....	30
5.9. Финансирование.....	30
5.10. Уведомление уполномоченных органов/подача заявки в уполномоченные органы.....	30
5.11. Подтверждение рассмотрения ЭСО/НЭК.....	31
5.12. Информация об исследуемых препаратах.....	31
5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых препаратов.....	31
5.14. Поставка исследуемых препаратов и правила обращения с ними.....	32
5.15. Доступ к записям.....	33
5.16. Информация, относящаяся к безопасности.....	33
5.17. Сообщения о нежелательных реакциях.....	33
5.18. Мониторинг.....	34
5.19. Аудит.....	37
5.20. Несоблюдение применимых требований.....	37
5.21. Досрочное прекращение или приостановка исследования.....	38
5.22. Отчет о клиническом исследовании.....	38
5.23. Мультицентровые исследования.....	38
6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу	39
6.1. Общая информация.....	39
6.2. Обоснование исследования	39
6.3. Цели и задачи исследования.....	40
6.4. Дизайн исследования.....	40
6.5. Отбор и исключение субъектов.....	40
6.6. Лечение субъектов.....	41
6.7. Оценка эффективности.....	41
6.8. Оценка безопасности.....	41

6.9. Статистика.....	41
6.10. Прямой доступ к первичным данным/документам.....	42
6.11. Контроль качества и обеспечение качества.....	42
6.12. Этические вопросы.....	42
6.13. Работа с данными и ведение записей.....	42
6.14. Финансирование и страхование.....	42
6.15. Публикации.....	42
6.16. Приложения.....	42
7. Брошюра исследователя.....	42
7.1. Введение.....	42
7.2. Общие положения.....	43
7.3. Содержание брошюры исследователя.....	44
8. Перечень основных документов для проведения клинического исследования.....	48
8.1. Введение.....	48
8.2. Перед началом клинической фазы исследования.....	49
8.3. Во время клинической фазы исследования.....	52
8.4. После завершения или прекращения исследования.....	55
9. Приложение 1 Структура и содержание отчета о клиническом исследовании.....	56
1. Титульная страница.....	59
2. Резюме (краткое описание клинического исследования).....	60
3. Содержание отчета по данному клиническому исследованию.....	60
4. Перечень сокращений и определение терминов.....	60
5. Этические вопросы.....	60
6. Исследователи и административная структура исследования.....	61
7. Введение.....	61
8. Цель и задачи исследования.....	62
9. План исследования.....	62
9.1. Общий дизайн и план-описание исследования.....	62
9.2. Обоснование дизайна исследования, в том числе выбора контрольных групп.....	63
9.3. Выбор изучаемой популяции.....	64
9.4. Лечение.....	65
9.5. Данные эффективности и безопасности.....	68
9.6. Контроль качества данных (включая сертификат аудита, если проводился).....	70
9.7. Предусмотренные протоколом статистические методы и определение размера выборки.....	70
9.8. Изменения в ходе проведения исследования или в запланированном анализе.....	72
10. Информация о субъектах исследования.....	72
10.1. Распределение субъектов по группам.....	72
10.2. Отклонения от протокола.....	73
11. Оценка эффективности.....	73
11.1. Группы анализируемых данных.....	73
11.2. Демографические и/или другие исходные характеристики.....	74
11.3. Показатели оценки соблюдения режима лечения.....	75
11.4. Результаты оценки эффективности и таблицы по индивидуальным данным пациентов.....	75
12. Оценка Безопасности.....	82
12.1. Продолжительность воздействия.....	83
12.2. Нежелательные явления.....	84
12.3. Смерть, другие серьезные нежелательные явления, а также серьезные нежелательные реакции.....	87
12.4. Оценка клинико-лабораторных показателей.....	89
12.5. Параметры жизненно важных функций организма, данные объективного исследования и другая информация обследования, которая касается вопросов безопасности.....	92
12.6. Заключение о безопасности.....	92
13. Обсуждение и общее заключение.....	92
14. Таблицы, рисунки, графики, на которые даны ссылки, но которые не вошли в текст отчета...	93

15. Список литературы.....	93
16. Приложения.....	94
Приложение 1.1. Резюме (краткое описание клинического исследования).....	96
Приложение 1.2. Подписи главного исследователя или исследователя-координатора...	98
Приложение 1.3.А. План клинического исследования и график оценки.....	99
Приложение 1.3.Б. Дизайн клинического исследования и график его оценки.....	100
Приложение 1.4.А. Распределение пациентов.....	101
Приложение 1.4.Б. Распределение пациентов.....	102
Приложение 1.5. Список пациентов досрочно выбывших из исследования.....	103
Приложение 1.6. Список пациентов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности.....	104
Приложение 1.7. Количество пациентов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности.....	105
Приложение 1.8. Руководство для раздела 11.4.2. «статистические/аналитические вопросы» и приложения 16.1.9 к отчету.....	106
10. Приложение 2 Перечень существенных поправок к разделам клинического исследования	108
11. Приложение 3 Порядок представления информации по безопасности в ходе клинических исследований.....	111
Приложение 3.1. Требования к составу и содержанию периодического отчета по безопасности исследуемого препарата.....	117

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

Нумерация, использованная в тексте основной части документа, соответствует нумерации международной редакции правил в части всех разделов, за исключением раздела 1, где нумерация приведена в соответствие с алфавитным порядком русскоязычной терминологии.

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

Настоящие правила необходимо соблюдать при проведении клинических исследований, данные которых запланировано представить в уполномоченные органы государств-членов Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС).

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

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

1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящих правилах применяются следующие термины с соответствующими определениями:

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

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

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

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

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

1.6. **документальный след (audit trail):** Документация, позволяющая восстановить ход событий.

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

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

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

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

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

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

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

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

1.14.исследователь (investigator): Физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы. См. также термин «соисследователь» (1.54.).

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

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

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

1.18.исследуемый препарат (investigational product): Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

1.19.клиническое исследование/испытание (clinical trial/study): Любое исследование/испытание, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых препаратов и/или выявления

нежелательных реакций на исследуемые препараты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью выполнения оценки безопасности и/или эффективности.

Термины «клиническое испытание» и «клиническое исследование» являются синонимами. Далее по тексту документа для обеспечения единообразия используется термин «исследование»

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

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

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

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

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

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

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

1.27. 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.

1.28. нежелательное явление (Adverse event) – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования/испытания, которому назначался лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением.

Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (например, отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата.

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

1.30. Независимый этический комитет; НЭК (Independent Ethics Committee; ИЕС): Независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, одобрения/выдачи заключения по протоколу исследования, кандидатурам исследователей, исследовательским центрам, а также материалам и методам, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

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

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

1.32. непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse drug reaction): нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации в действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата либо в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата.

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

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

1.35.организация медицинская (institution (medical)): Медицинская организация вне зависимости от ее организационно-правовой формы, где проводится клиническое исследование, имеющая право на проведение клинических исследований.

1.36.оригинальные медицинские записи (original medical record): См. термин «первичная документация» (1.41.).

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

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

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

1.40.отчет о клиническом исследовании/испытании (clinical trial/study report): Описание в письменной форме клинического исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта, объединяющий клиническое и статистическое описания, представление данных и их анализ (см. приложение 3 настоящих правил).

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

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

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

Поправки, связанные с протоколом клинического исследования/испытания считаются существенными, если они могут повлиять:

- на безопасность или же физическое либо психическое благополучие субъектов;
- на научную ценность исследования/ испытания.

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

1.45.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.

1.46.протокол клинического исследования (protocol): Документ, который описывает цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования. Помимо этого протокол обычно содержит полученные ранее данные и обоснование исследования, однако эта информация может быть представлена и в других документах, на которые ссылается протокол исследования. Применительно к настоящим правилам термин «протокол» подразумевает как сам протокол исследования, так и поправки к нему.

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

1.48.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 нормативными требованиями.

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

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

1.51.серьезное нежелательное явление; СНЯ и/или серьезная нежелательная реакция; СНР (serious adverse event; SAE or serious adverse drug reaction; serious ADR): нежелательная реакция, которая 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.

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

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

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

1.55.спонсор (sponsor): Физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование.

1.56.спонсор-исследователь (sponsor-investigator): Лицо, которое самостоятельно или совместно с другими лицами иницирует 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.

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

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

1.59.уполномоченные органы (regulatory authorities): Органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции. Применительно к настоящему стандарту термин «уполномоченные органы» включает в себя инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции (см. 1.12.). Эти органы также иногда называют компетентными органами.

1.60. уязвимые субъекты исследования (vulnerable subjects): Лица, на чье желание участвовать в клиническом исследовании может оказать чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или иных преимуществ, связанных с участием в исследовании, или санкции вышестоящих в иерархии лиц в случае отказа от участия¹.

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

2. ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

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

2.2. До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения 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 отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.

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

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

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

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

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

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

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

2.12. Производство и хранение исследуемых 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 исследования/поправку(и) к протоколу;
- письменную форму информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;
- описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламные объявления);
- письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам;
- брошюру исследователя;
- известную информацию, касающуюся безопасности;
- информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;
- текущую редакцию резюме исследователя (*curriculum vitae*) и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
- любые 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:

- одобрения/выдачи заключения на проведение исследования;
- требования о внесении изменений, в представленную документацию, до получения одобрения/выдачи заключения на проведение исследования;
- отказа в одобрении/выдаче заключения на проведение исследования;
- отмены/приостановки 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 каждого текущего исследования с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются субъекты исследования, но не реже одного раза в год.

3.1.5. ЭСО/НЭК может потребовать, чтобы субъектам исследования помимо информации, указанной в п. 4.8.10., были предоставлены 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, когда согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель (см. пп. 4.8.12. и 4.8.14.), ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация полностью отражает клинические вопросы и удовлетворяет соответствующим этическим и действующим нормативным требованиям к подобным клиническим исследованиям.

3.1.7. В случае если протокол указывает на невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта исследования или его/ее законного представителя (см. п. 4.8.15.) до момента включения субъекта в исследование (например, при неотложных состояниях), ЭСО/НЭК должен убедиться в том, что предоставленный протокол и/или другая документация полностью отражает клинические вопросы и удовлетворяет соответствующим этическим и действующим нормативным 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 может быть пропорционален их участию в испытании, но должен не зависеть исключительно от того, завершил субъект исследование полностью или нет.

3.1.9. ЭСО/НЭК должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая способы, размер и порядок выплат, отражена в письменной форме информированного согласия

и в любых других предоставляемых субъектам 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 экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования. Рекомендуется включение в состав ЭСО/НЭК:

а) не менее пяти человек;

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

в) по крайней мере, одного 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 список своих 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 нормативным требованиям государств-членов ЕАЭС.

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 нормативными требованиями, для одобрения/выдачи заключения при незначительном изменении(ях) 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 отклонений 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(ов), изменение номера(ов) телефона) (см. 4.5.2.).

3.3.8. Обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЭСО/НЭК:

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

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

в) обо всех непредвиденных серьезных нежелательных лекарственных реакциях;

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

3.3.9. Обязанность ЭСО/НЭК незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю/медицинскому учреждению:

а) о своих решениях/заключениях, касающихся исследования;

б) о причинах принятия решений/заключений;

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

3.4. Документация.

ЭСО/НЭК должен хранить относящуюся к исследованию документацию (в частности, письменные процедуры, списки 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 его процедуры и списки членов.

4. ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

4.1. Квалификация и обязательства исследователя.

4.1.1. Исследователь должен иметь соответствующую квалификацию, образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования. Квалификация исследователя должна соответствовать действующим нормативным 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, изложенным 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 нормативные требования.

4.1.4. Исследователь/медицинская организация должны содействовать проведению мониторинга и аудита спонсором, а также инспекциям уполномоченных органов.

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

4.2. Соответствующие ресурсы.

4.2.1. Исследователь должен быть способен продемонстрировать (например, на основании ретроспективных данных) возможность набора в течение оговоренного периода требуемого количества подходящих субъектов исследования, 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 хорошо 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 должны обеспечить оказание субъекту необходимой медицинской помощи в случае любых связанных с исследованием

нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/медицинское учреждение обязаны информировать субъекта о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.

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

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

4.4. Контакты с ЭСО/НЭК.

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

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

4.4.3. В течение исследования исследователь/медицинское учреждение должны предоставлять ЭСО/НЭК все подлежащие рассмотрению документы.

4.5. Соблюдение протокола.

4.5.1. Исследователь/медицинское учреждение должны 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 должно объяснять и документально оформлять любые отклонения от утвержденного протокола.

4.5.4. Исследователь может отклоняться от протокола или вносить в него изменения для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования без предварительного 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:

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

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 могут/должны 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 и/или аптечный работник (провизор) или иное уполномоченное исследователем/организацией 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 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 (см. пп. 5.13.2. и 5.14.3.) и нормативными 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 должно объяснить каждому субъекту правила применения исследуемых препаратов и через приемлемые интервалы времени (в зависимости от исследования) проверять соблюдение этих инструкций каждым субъектом.

4.7. Рандомизация и раскрытие кода.

Исследователь должен соблюдать предусмотренную в исследовании методику рандомизации, если таковая имеется, и обеспечить раскрытие кода только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен незамедлительно документально оформить и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемых 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 нормативные требования,

придерживаться настоящих правил и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации ВМА. До начала исследования исследователь должен получить письменное одобрение/заключение ЭСО/НЭК письменной формы информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам.

4.8.2. Письменная форма информированного согласия и любые другие письменные материалы, предоставляемые субъектам, следует дополнять/исправлять по мере появления новой важной информации, которая может оказаться существенной для согласия субъекта. Любая дополненная/исправленная письменная форма информированного согласия и любые другие дополненные/исправленные письменные материалы, предоставляемые субъектам, должны быть 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. Ни устная, ни письменная информация, касающаяся исследования, включая письменную форму информированного согласия/информационного листка пациента, не должна содержать формулировок, прямо или косвенно склоняющих субъекта или его законного представителя отказаться от законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, медицинское учреждение, спонсора или их представителей от ответственности за халатность.

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

4.8.6. Устная и письменная информация об исследовании, 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 должно предоставить субъекту или его законному представителю достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии в нем или отказе от такого участия. Субъект или его законный представитель должен получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

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

4.8.9. Если субъект или его законный представитель не способен читать, то в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как субъекту или его законному представителю прочитали и разъяснили письменную форму информированного согласия и другие предоставляемые субъекту письменные материалы и после того, как субъект или его законный представитель дал устное согласие на участие субъекта в исследовании и, если способен, подписал и собственноручно датировал письменную форму информированного согласия, свидетель должен ее подписать и собственноручно датировать. Подписывая форму согласия, свидетель подтверждает, что информация, содержащаяся в форме согласия/информационном листке пациента и всех других письменных материалах, была точно разъяснена и понята субъектом или его законным представителем и что согласие на участие в исследовании дано субъектом или его законным представителем добровольно.

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

- а) Исследование носит экспериментальный характер.
- б) Цель исследования.
- в) Варианты лечения в процессе исследования и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения.
- г) Процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры.
- д) Обязанности субъекта.
- е) Те аспекты исследования, которые носят экспериментальный характер.
- ж) Ожидаемый риск или неудобства для субъекта, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка.
- з) Ожидаемые выгода и/или польза. Если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, то субъект должен быть поставлен об этом в известность.
- и) Иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, а также их значимые потенциальные выгода и/или польза, а также риск.
- к) Компенсация и/или лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании.
- л) Планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены.
- м) Планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании.

н) Участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод.

о) Мониторы, аудиторы, ЭСО/НЭК и уполномоченные органы в той мере, в какой это допускается законодательством, будут иметь прямой доступ к оригинальным медицинским записям субъекта для проверки процедур и/или данных клинического исследования, не нарушая при этом конфиденциальности данных субъекта, и что субъект или его законный представитель, подписывая письменную форму информированного согласия, дает разрешение на такой доступ.

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

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

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

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

у) Предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании.

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

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

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

4.8.13. Кроме случаев, описанных в п. 4.8.14., в исследование, не связанное с лечением (т.е. исследование, в котором не предполагается непосредственной, с медицинской точки зрения, пользы для субъекта), могут быть включены только субъекты, которые лично дают свое согласие и

собственноручно подписывают и датируют письменную форму информированного согласия.

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

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

б) Ожидаемый риск для субъектов незначителен.

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

г) Исследование не запрещено законодательством.

д) Для включения таких субъектов должно быть запрошено специальное 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, то 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 нормативным требованиям. Субъект или его законный представитель должен быть в кратчайшие сроки поставлен в известность об исследовании, и у него должно быть запрошено согласие на продолжение участия в исследовании, а также другое согласие, как это положено (см. 4.8.10.).

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

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

предусматривающие, что изменения или исправления в ИРК, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

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

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

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

4.9.8. По запросу монитора, аудитора, ЭСО/НЭК или уполномоченного органа исследователь/медицинское учреждение должны 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 (см. п. 3.3.8.) и, в соответствующих случаях, организации о любых изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и/или увеличивающих риск для субъектов.

4.11. 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 нормативные требования и требования приложения 3, 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 как критические для оценки безопасности, необходимо сообщать спонсору в соответствии с требованиями к представлению сообщений о нежелательных явлениях и 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 должны незамедлительно информировать субъектов исследования, обеспечить им соответствующее лечение и наблюдение и, если предусмотрено нормативными требованиями, информировать уполномоченные органы. Кроме того:

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

4.12.2. Если спонсор прекращает или приостанавливает исследование (см. п. 5.21.), исследователь должен незамедлительно сообщить об этом медицинскому учреждению, где применимо, и исследователь/медицинское учреждение должны 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 (см. пп. 3.1.2. и 3.3.9.), исследователь должен сообщить об этом медицинскому учреждению, где применимо, и исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно проинформировать об этом спонсора и предоставить спонсору подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.13. Итоговый отчет исследователя.

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

5. СПОНСОР

5.1. Обеспечение качества и контроль качества.

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

5.1.2. Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа (см. 1.47) 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 всегда лежит на спонсоре. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять меры по обеспечению и контролю качества.

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

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

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

5.3. Медицинская 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. Также см. раздел 6 настоящих правил, приложение 3 настоящих правил.

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

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

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

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

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

б) Иметь СОП по использованию этих систем.

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

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

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

е) Обеспечивать адекватное резервное копирование данных.

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

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

5.5.5. Спонсор должен использовать уникальный идентификационный код субъекта (см. 1.10), позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.

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

5.5.7. Спонсор должен хранить все относящиеся к нему основные документы по исследованию в соответствии с нормативными требованиями тех стран, в которых 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, двух лет с момента официального прекращения разработки или в соответствии с нормативными 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. Любая передача прав собственности на данные должна быть доведена до сведения уполномоченных органов в соответствии с нормативными требованиями.

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

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

5.6. Выбор исследователя.

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

5.6.2. До подписания договора с исследователем/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:

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

б) соблюдать процедуры регистрации/представления данных;

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

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

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

5.7. Распределение обязанностей.

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

5.8. Компенсации субъектам и исследователям.

5.8.1. Если предусмотрено нормативными требованиями, спонсор должен обеспечить страхование или гарантировать юридическую и финансовую поддержку исследователя/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 нормативными требованиями.

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

5.9. Финансирование.

Финансовые аспекты исследования должны быть документально оформлены в виде договора между спонсором и исследователем/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 нормативными требованиями) должен подать в соответствующие органы все требуемые заявки для их рассмотрения, принятия и/или получения разрешения начать исследование (в зависимости от нормативных требований). Все уведомления/заявки должны быть датированы и содержать достаточную информацию для идентификации протокола.

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

5.11. Подтверждение рассмотрения ЭСО/НЭК.

5.11.1. Спонсор должен получить от исследователя/медицинского учреждения:

а) наименование и адрес ЭСО/НЭК исследователя/медицинского учреждения;

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

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

5.11.3. Спонсор должен получить от исследователя/медицинского учреждения документацию и даты любых 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.

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

5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых 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 в соответствии с применимыми требованиями GMP и, в соответствующих случаях, закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки. Кроме того, маркировка должна соответствовать нормативным требованиям.

5.13.2. Спонсор должен определить для исследуемых 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 любых 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 нормативным требованиям).

5.14.4. Спонсор должен:

а) обеспечить своевременную поставку исследуемых препаратов исследователям;

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

в) иметь систему возврата исследуемого препарата и документирования подобного изъятия (например, отзыва бракованного

препарата, возврата препарата после окончания исследования или по истечении срока годности);

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

5.14.5. Спонсор должен:

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

б) 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 соответствующими нормативными 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 письменном 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, где это требуется, а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.

5.17.2. Такие срочные сообщения должны соответствовать нормативным требованиям и приложению 3 настоящих правил.

5.17.3. Спонсор должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все новые данные и периодические отчеты по

безопасности исследуемого препарата в соответствии с нормативными требованиями и приложению 3 настоящих правил.

5.18. Мониторинг.

5.18.1. Цель

Целью мониторинга исследования является проверка того, что:

- а) Права и благополучие субъектов защищены.
- б) Представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией.
- в) Исследование проводится в соответствии с утвержденной текущей версией протокола/поправок, настоящих правил и нормативными требованиями.

5.18.2. Выбор мониторов и их квалификация

- а) Мониторы должны назначаться спонсором.
- б) Мониторы должны иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или клиническими знаниями, необходимыми для проведения надлежащего мониторинга исследования. Квалификация мониторов должна быть подтверждена документально.
- в) Мониторы должны детально знать свойства исследуемых препаратов, протокол, письменную форму информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам письменные материалы, СОП спонсора, настоящие правила и нормативные требования.

5.18.3. Объем и содержание мониторинга

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

5.18.4. Обязанности монитора

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

- а) Выступает в качестве основного связующего звена между спонсором и исследователем.
- б) Убеждается в том, что исследователь обладает должной квалификацией и возможностями для проведения исследования и что они

остаются таковыми во время всего исследования (см. пп. 4.1., 4.2., 5.6.); 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:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

к) Сообщает о скорости набора субъектов в исследование.

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

м) Проверяет, что исследователь предоставляет все требуемые отчеты, уведомления, запросы и подобные документы и что они являются

правильными, полными, своевременными, разборчивыми, датированы и идентифицируют исследование.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.18.5. Процедуры мониторинга

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

5.18.6. Отчет монитора

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

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

в) Отчеты должны содержать краткое описание объектов проверки, сообщение монитора о существенных данных/фактах, отклонениях и

недостатках, выводы, описание действий, предпринятых либо планируемых и/или рекомендуемых для обеспечения соблюдения требований протокола, настоящих правил и уполномоченных органов.

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

5.19. Аудит.

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

5.19.1. Цель

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

5.19.2. Выбор и квалификация аудиторов

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

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

5.19.3. Процедуры аудита

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

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

в) Замечания и выводы аудита должны быть оформлены документально.

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

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

5.20. Несоблюдение применимых требований.

5.20.1. Несоблюдение протокола, СОП, настоящих правил и/или соответствующих нормативных требований исследователем/медицинским

учреждением или сотрудником спонсора должно вести к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

5.20.2. При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя/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, а также указать причины прекращения или приостановки. ЭСО/НЭК также должен быть немедленно информирован спонсором или исследователем/медицинским учреждением (в соответствии с нормативными 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 нормативными требованиями по форме согласно приложению 1 к настоящим правилам) отчетов о клиническом исследовании. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клиническом исследовании, входящих в состав заявки на регистрацию, стандартам руководства ИСН «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» (Примечание - Руководство ИСН «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» указывает, что в отдельных случаях могут быть приемлемы сокращенные отчеты).

5.23. Многоцентровые исследования.

При многоцентровых исследованиях спонсор должен обеспечить следующее:

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

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

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

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

5.23.5. Связь между исследователями не затруднена.

6. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ

По общему правилу, содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру². Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру/медицинской организации, 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(ы) издания. Любая поправка также должна иметь номер поправки и дату.

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

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

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

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

6.1.6. Имя, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача (стоматолога, если применимо), 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 и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование.

6.2. Обоснование исследования.

6.2.1. Название 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, если таковые имеются.

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

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

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

6.2.6. Описание исследуемой популяции.

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

6.3. Цели и задачи исследования.

Детальное описание целей и задач исследования.

6.4. Дизайн исследования.

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

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

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

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

а) рандомизации;

б) слепого метода/маскировки.

6.4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых препаратов. Также 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, при наличии, плацебо и препараты сравнения.

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 пациентам.

в) Процедура замены субъектов, если это предусмотрено.

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

6.6. Лечение субъектов.

6.6.1. Осуществляемое лечение, включая названия всех препаратов, их дозировки, частоту приема, пути/способы введения, а также продолжительность лечения, включая 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 исследования.

6.6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.

6.7. Оценка эффективности.

6.7.1. Перечень параметров эффективности.

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

6.8. Оценка безопасности.

6.8.1. Перечень параметров безопасности.

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

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

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

6.9. Статистические аспекты клинического исследования.

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

6.9.2. Планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая 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. Приложения³.

7. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

7.1. Введение.

Брошюра исследователя (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, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования исходя из соотношения риска и пользы. По этой причине в составлении БИ обычно должен принимать участие медицинский эксперт, но содержание БИ должно быть одобрено специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

³ Поскольку протокол исследования и отчет о клиническом исследовании тесно взаимосвязаны, в качестве источника дополнительной информации следует использовать руководство ICH E3 «Структура и содержание отчета о клиническом исследовании» или Приложение 1 настоящих правил.

Настоящий стандарт определяет минимальный объем информации, которая должна быть включена в БИ, и дает рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем доступной информации будут изменяться в зависимости от стадии разработки исследуемого 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 одного 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 надлежащей клинической практикой новая информация может быть настолько важна, что ее необходимо сообщить исследователям и, возможно, 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 торговые названия, если это не противоречит действующему законодательству и по желанию спонсора) и дата редакции БИ. Рекомендуются указывать номер версии БИ, а также номер и дату предыдущей редакции БИ.

7.2.2. Указание на конфиденциальность

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

7.3. Содержание брошюры исследователя.

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

7.3.1. Оглавление

7.3.2. Краткий обзор

Должно быть представлено краткое резюме (желательно, не превышающее двух 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 названия, 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, если требуется, обоснован состав лекарственной формы, включая дополнительные вещества. Также должны быть предоставлены инструкции по хранению и использованию лекарственных форм.

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными 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 указывают следующее:

Использованные в исследованиях виды животных.

Количество и пол животных в каждой группе.

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

Кратность введения.

Путь введения.

Длительность курса введения.

Информация, относящаяся к системному распределению.

Продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата.

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов:

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

Для большей наглядности данные следует, по возможности, представлять в виде таблиц/списков. Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. Там, где необходимо, должно быть проведено сравнение 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, где возможно, при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в мг/кг.

а) Доклиническая фармакология

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

б) Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных

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

исследуемого препарата и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных.

в) Токсикология

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

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

7.3.6. Опыт применения у человека

Введение

В этом разделе подробно обсуждают известные эффекты исследуемого препарата у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности, должно быть дано краткое описание каждого завершеного клинического исследования. Также должна быть представлена информация о результатах любого использования 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, где это возможно, и/или относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения.
- Субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов).
- Взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи).
- Другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических 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 есть данные),

полученная в ходе проведенных клинических исследований (с участием здоровых добровольцев и/или пациентов). Должна быть представлена интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого 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, основываясь на накопленном опыте 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 с исследовательскими целями.

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 использования или же разрешение на продажу/свидетельство о регистрации было аннулировано.

7.3.7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя

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

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

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического исследования. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого 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 являются те документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение исследования и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и монитором стандартов надлежащей клинической практики и действующих нормативных требований.

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

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

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

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

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

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

8.2. Перед началом клинической фазы исследования.

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

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

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

- внутренний и/или внешний контроль качества или - другие методы подтверждения (где требуется)			
8.2.13. Образцы этикеток на упаковках исследуемых 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 включено 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 и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых препаратов		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 - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально закрепить изменения данных документов, произведенные во время исследования	X	X
8.3.3. Датированное и документально оформленное одобрение/заключение ЭСО/НЭК следующих документов: - поправок к протоколу - новых редакций: - формы информированного согласия - предоставляемых субъектам информационных материалов - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется) - других разрешенных/одобренных документов - результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)	Документально подтвердить факт рассмотрения и одобрения/выдачи заключения ЭСО/НЭК поправок и/или новых редакций. Указываются редакция и дата документа	X	X
8.3.4. Где требуется, разрешение/ одобрение/ уведомление уполномоченных органов для: - поправок к протоколу и других документов	Документально закрепить соответствие нормативным требованиям	X (где требуется)	X

8.3.5. Текущую редакцию резюме исследователя (<i>curriculum vitae</i>) новых исследователей и/или соисследователей	См. п. 8.2.10.	X	X
8.3.6. Изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских/ лабораторных/ технических процедур/тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений тестов, измененных в ходе исследования (см. п. 8.2.11.)	X	X
8.3.7. Изменения в медицинских/ лабораторных/ технических процедурах/ тестах: - сертификация или - аккредитация или - внутренний и/или внешний контроль качества или - другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить, что тесты продолжают отвечать требованиям в течение периода исследования (см. п. 8.2.12.)	X (где требуется)	X
8.3.8. Документация по поставкам исследуемых препаратов и расходных материалов	См. п. 8.2.15.	X	X
8.3.9. Сертификаты анализа новых серий исследуемых препаратов	См. п. 8.2.16.		X
8.3.10. Отчеты мониторов о визитах	Документально закрепить визиты мониторов и их результаты		X
8.3.11. Существенные для исследования переговоры/ переписка (помимо визитов): - переписка - записи встреч - записи телефонных переговоров	Документально закрепить любые соглашения либо существенные переговоры, касающиеся вопросов проведения исследования, его административных аспектов, нарушений протокола, отчетности по нежелательным явлениям	X	X
8.3.12. Подписанные формы информированного согласия / информационного листка пациента	Документально подтвердить, что согласие каждого субъекта получено в соответствии с настоящими правилами и протоколом до начала участия в исследовании. Кроме того, документально закрепить разрешение на прямой доступ (см. п. 8.2.3.)	X	
8.3.13. Первичная документация	Документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу субъекта	X	
8.3.14. Заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК)	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя/медицинской организации зарегистрированных данных	X (копия)	X (оригинал)

8.3.15. Документирование исправлений в ИРК	Документально закрепить все изменения/ дополнения или исправления, сделанные в ИРК после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.16. Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты	Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты согласно п. 4.11.	X	X
8.3.17. Уведомление спонсором и/или исследователем, медицинской организацией (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО/НЭК о непредвиденных серьезных нежелательных лекарственных реакциях и о 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 пп. 5.17. и 4.11.1. и о другой информации по безопасности в соответствии с пп. 5.16.2. и 4.11.2.	X (где требуется)	X
8.3.18. Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности	Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности в соответствии с п. 5.16.2.	X	X
8.3.19. Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК и уполномоченным органам	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК в соответствии с п. 4.10. и уполномоченным органам в соответствии с п. 5.17.3.	X	X (где требуется)
8.3.20. Журнал скрининга субъектов	Документально закрепить идентификацию субъектов, прошедших перед исследованием скрининг	X	X (где требуется)
8.3.21. Список идентификационных кодов субъектов	Документально подтвердить, что исследователь/ медицинская организация хранят конфиденциальный список имен всех субъектов, которым при включении в исследование были присвоены идентификационные коды. Позволяет исследователю/ организации идентифицировать любого субъекта	X	
8.3.22. Журнал регистрации включения субъектов	Документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам	X	
8.3.23. Учет исследуемого 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 инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и/или исправления в ИРК	X	X
8.3.25. Учет хранящихся образцов биологических жидкостей/тканей (если имеются)	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 8.2. и 8.3., 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, возвращенного субъектами 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 список идентификационных кодов субъектов	Сделать возможной идентификацию всех включенных в исследование субъектов в случае необходимости их последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в течение согласованного срока	X	
8.4.4. Сертификат аудита (если имеется)	Документально закрепить факт проведения аудита		X
8.4.5. 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

9. ПРИЛОЖЕНИЕ 1 СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТА О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ⁴

Настоящая структура отчета о клиническом исследовании является обобщенной. Она пригодна для описания исследования любого терапевтического, профилактического или диагностического средства, проведенного на пациентах (здоровых добровольцах). В структуре отчета производят интегрированное представление клинического и статистического описания результатов, представления и анализа данных в виде единого отчета, включающего таблицы и рисунки в основном тексте, или в конце текста. Приложения к такому отчету включают: протокол, образцы индивидуальных регистрационных карт, информацию, связанную с исследователями, информацию, связанную с исследуемым препаратом/экспериментальным препаратом, включая препараты сравнения, техническую статистическую документацию, соответствующие публикации, списки данных по пациентам и технические статистические данные, такие как выводы, промежуточные расчеты, анализы и заключения на основе компьютерных данных, и т.д. Несмотря на то, что приложение 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, клинико-фармакологическим исследованиям). В зависимости от специфики и значимости таких исследований может составляться менее детализированный отчет.

Настоящее приложение предназначено для оказания помощи спонсорам в составлении отчета, который будет являться полным, лишенным двусмысленности, хорошо сформированным и простым для последующего рассмотрения и оценки. В отчете должно содержаться четкое объяснение того, как были выбраны критические особенности дизайна исследования, и достаточно информации о плане, методе и ходе проведения исследования, чтобы не было никакой двусмысленности в том, как было проведено исследование. В отчете и его приложениях также должно быть достаточно индивидуальных данных пациентов, в том числе демографических и исходных данных, и деталей описаний аналитических методов, чтобы допускать возможность повторного воспроизведения критических статистических анализов, когда если уполномоченные органы выполняют экспертизу отчета считают это необходимым. Кроме того, особенно важно, чтобы все анализы, таблицы и цифры, в тексте или как часть таблицы, имели четкую идентификацию группы пациентов, по которым они были составлены.

В зависимости от процедуры рассмотрения уполномоченными органами, для неконтролируемых исследований или некоторых других

⁴ Основой для разработки данного раздела правил послужил документ ICH Harmonised Tripartite Guideline «Structure and Content of Clinical Study Reports (E3)». Step 4 version, 1995

исследований, непредназначенных для оценки эффективности, могут быть приемлемыми сокращенные отчеты. По контролируемому исследованию безопасности отчет должен быть всегда составлен в полном объеме. Сокращенные отчеты используют обобщенные данные, или являются отчетами, из которых удалены отдельные разделы, не предназначенные для установления эффективности, разделы по неэффективным или неудачным тестам. Аналогичное положение применимо для контролируемых исследований, посвященных изучению показаний для применения препарата, явно несвязанных с теми, по которым подается заявка на регистрацию, а также для преждевременно прекращенных исследований. Тем не менее, в этих случаях должно быть включено полное описание аспектов безопасности. Если представляется сокращенный отчет, в нем должно быть достаточно информации о плане и результатах исследования, чтобы уполномоченный орган мог определить, нужен ли полный отчет. Если возникает какой-либо вопрос относительно того, какие отчеты необходимы, следует получить предварительную консультацию уполномоченных органов.

При подробном описании того, как было проведено исследование, допускается повторение его описания в рабочей версии протокола. Однако, в ряде случаев допускается представлять методику исследования более кратко в виде отдельного раздела. В каждом разделе, описывающем план и ход проведения исследования, особенно важно указать особенности исследования, которые не достаточно полно описаны в протоколе, и определить, каким образом проводимое исследование отличалось от протокола, и обсудить статистические методы и анализы, используемые для обоснования этих отклонений от запланированного протоколом.

Полный интегрированный отчет каждого исследования должен включать максимально подробное изложение отдельных побочных эффектов или аномальных данных лабораторных исследований, но они должны, как правило, пересматриваться в рамках общего анализа безопасности всех имеющихся данных при любой подаче досье.

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

Под перечнями данных, запрашиваемыми в рамках отчета (обычно в виде приложения) – понимают те из них, 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, несмотря на то, что желательно включать как можно больше

переменных в один список, чтобы ограничить объем информации, это не должно приводить к снижению ясности (понятности) представляемых данных. Нельзя допускать, чтобы избыток данных сопровождался чрезмерным использованием символов вместо слов или хорошо понятных (общепринятых профессиональных) сокращений, или приводил к представлению изображений в слишком малом для восприятия масштабе и т.д. В этом случае предпочтительнее составлять несколько списков данных.

Данные должны представляться в отчете с различными уровнями детализации:

- для иллюстрации важных моментов в текст могут быть помещены числовые данные и таблицы общего характера, отображающие наиболее значимые для данного исследования демографические показатели, показатели эффективности и безопасности;
- все прочие сводные показатели, таблицы и перечни демографических данных, показателей эффективности и безопасности должны быть представлены в разделе 14 отчета;
- индивидуальные данные пациентов по отдельным подгруппам должны быть представлены в виде перечней данных в Приложении 16.2 к отчету;
- все индивидуальные данные пациентов (например, архивные списки, которые запрашивают эксперты уполномоченных органов в США), должны приводиться в Приложении 16.4 к отчету.

В любой таблице, графике или перечне данных, расчетные или производные показатели, если они используются, должны быть однозначно и ясно идентифицированы. При этом должно 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 им приводиться 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, могут различаться в разных регионах, и не могут быть описаны здесь в общих чертах в данном документе. Поэтому, при подготовке отчетов необходимо использовать конкретные клинические руководства и обсуждать представление данных и анализ с уполномоченным органом, когда это возможно. В некоторых уполномоченных органах можно получить подробные консультации и руководства по статистическим методикам.

В каждом отчете должны рассматриваться все приведенные ниже разделы (за исключением случаев, когда они совершенно не уместны), хотя определенная последовательность и группировка разделов может меняться, если для какого-то конкретного исследования альтернативный порядок является более логичным. Некоторые данные в приложениях отражают

специальные требования отдельных уполномоченных органов, и должны быть представлены только в соответствующих случаях. При этом может потребоваться адаптировать соответствующим образом нумерацию разделов.

В случае крупномасштабных исследований, некоторые из положений настоящего приложения могут оказаться непрактичными или неуместными. При планировании и при составлении отчетов о таких исследованиях рекомендуется связаться с уполномоченными органами для обсуждения соответствующего формата отчета.

Положения настоящего приложения следует использовать в сочетании с другими документами, регламентирующими проведение клинических исследований и представление результатов о них.

1. ТИТУЛЬНАЯ СТРАНИЦА.

Титульная страница отчета должна содержать следующую информацию.

1.1. Название отчета с указанием:

1.1.1. названия исследуемого препарата;

1.1.2. изучаемого показания к применению, при котором проводилось исследование;

1.1.3. если не указано в названии – 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;

1.1.4. название спонсора;

1.1.5. идентификации протокола (кода или номера);

1.1.6. фазы исследования;

1.1.7. даты начала исследования (даты включения первого пациента или иной даты инициирования), даты окончания исследования или его этапа (дата завершения лечения последнего пациента), даты досрочного завершения исследования (если таковая имеется).

1.2. Фамилии и должности(и) по основному месту работы главного(ых) исследователя(ей) или исследователя(ей)-координатора(ов) или ответственного представителя спонсора.

1.3. Информацию об ответственном лице, подписавшем отчет исследования от лица спонсора (фамилия представителя компании/спонсора подписавшего отчет исследования и ответственного за него). Также в данном разделе, либо в сопроводительном письме указываются фамилии, номера телефона и факса контактных лиц компании-спонсора, ответственных за прием вопросов по данному отчету.

1.4. Положение, которое указывает, что исследование выполнено в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, включая архивирование основных документов.

1.5. Дата отчета (также необходимо указать названия и даты всех более ранних отчетов в рамках данного исследования).

2. РЕЗЮМЕ (КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ).

Должно быть представлено в виде краткого обзора (как правило, ограничивается 3 страницами), в котором суммируется основная информация по исследованию (см. приложение 1.1. далее, как пример формата краткого обзора). Краткий обзор должен включать не только текст и показатели статистической значимости (р-значения), но и числовые данные для иллюстрации результатов.

3. СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТА ПО ДАННОМУ КЛИНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ.

Должно включать номера страниц или другое указание на расположение в отчете каждого раздела, в том числе сводных таблиц, рисунков и графиков; перечень и расположение приложений, таблиц и представленных ИРК.

4. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ.

Должны быть представлены Перечень сокращений и определений специализированных или необычных терминов, а также единиц измерений, используемых в отчете. При первом появлении в тексте сокращенные термины должны прописываться полностью, а их аббревиатура – взята в скобки.

5. ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ.

5.1. Экспертный совет организации/Независимый этический комитет (ЭСО/НЭК).

Должно быть представлено подтверждение того, что протокол исследования и любые поправки к нему были рассмотрены ЭСО/НЭК. Перечень всех ЭСО/НЭК, к которым обращались, следует привести в Приложении 16.1.3 и, следует указать ФИО председателя ЭСО/НЭК, если это требуется уполномоченным органом.

5.2. Проведение исследования в соответствии с этическими принципами

Следует привести подтверждение, что исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации.

5.3. Информация для пациентов и форма информированного согласия.

Должно быть описано, как и когда было получено информированное согласие в отношении набора пациентов (например, при отборе в исследование, предварительном скрининге). В Приложении 16.1.3. должны быть представлены образец письменной информации для пациента (если таковая имеется) 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 учреждения, статистик, центральная лаборатория, контрактная исследовательская организация (КИО), управление поставками в рамках клинических исследований) должны быть кратко описаны в данной части отчета.

В Приложении 16.1.4 к отчету должен быть представлен перечень исследователей и их организаций, их роль (обязанности) в исследовании и их квалификации (резюме или его эквивалент). Также в Приложении 16.1.4 к отчету должен быть представлен аналогичный перечень других лиц, участие которых имеет существенное влияние на проведение исследования. В случае масштабных испытаний с участием большого числа исследователей, вышеуказанная информация может быть сокращена и состоять из общих описаний квалификации лиц, осуществляющих определенные функции в исследовании, с указанием только фамилии, ученой степени и институциональной принадлежности, а также роли каждого исследователя или другого участника.

Перечень должен включать следующую информацию:

а) исследователи;

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

в) автор (авторы) отчета, в том числе ответственный специалист(ы) по биостатистике.

В случаях, когда уполномоченными органами требуются подписи главного исследователя или исследователя-координатора, они должны быть включены в Приложение 16.1.5 (см. образец формы в Приложении 1.2). Если они не требуются, в Приложении 16.1.5 приводится подпись ответственного специалиста от спонсора исследования

7. ВВЕДЕНИЕ.

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

Следует указать и описать любые руководства и документы, которых придерживались в разработке протокола или любые другие соглашения/совещания между спонсором/компанией и уполномоченными органами, которые имеют отношение к данному исследованию.

8. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В данном разделе должна быть представлена информация с изложением общих целей и задач в рамках 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, если это необходимо. Если в других исследованиях используется очень похожий протокол, может быть полезным это указать и описать любые значимые отличия от него. Действующая редакция протокола и любые изменения должны быть включены в качестве Приложения 16.1.1 к отчету, а образец индивидуальной регистрационной карты (только уникальные страницы; т.е. не требуется включение идентичных страниц, относящихся к разным визитам) в виде Приложения 16.1.2. Если какая-либо информация в этом разделе 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;
- уровень и метод обеспечения маскировки данных (например, открытое, двойное слепое исследование, простое слепое исследование, маскировка на этапе оценки данных пациентов и /или врачей-исследователей, в отношении которых маскировка была нарушена);
- вид(ы) контроля (например, плацебо, отсутствие лечения, активный препарат, дозозависимый эффект, ретроспективный контроль) и схема исследования (параллельное, перекрестное);
- метод назначения лечения (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 отображать дизайн графически, в виде блок-схемы, которая включает в себя время проводимых измерений и обследований (см. пример в Приложениях 1.3 А и 1.3 Б);
- 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.

Выбранный вид контроля и использованный дизайн исследования должны быть при необходимости описаны. Ниже приводятся примеры вопросов относительно дизайна исследования, требующие особого обсуждения.

Как правило, рекомендуемые контрольные группы (группы сравнения) – это группы параллельного плацебо-контроля, полного отсутствия терапии, контроля с приемом активного препарата, контроля с приемом иной дозировки изучаемого препарата, и ретроспективным контролем. В дополнение к указанию типа контроля, могут нуждаться в описании другие важные особенности дизайна – например, использование перекрестного дизайна, либо отбор пациентов с определенным предшествующим анамнезом в частности наличие или отсутствие реакции на прием конкретного препарата или определенного класса препаратов. Если рандомизации не была использована, важно объяснить, как другие методы, если таковые применялись, предотвращали возникновение систематической ошибки при отборе пациентов.

В свете конкретного заболевания и изучаемого лечения должны обсуждаться известные или потенциальные проблемы, связанные с выбранным дизайном исследования или контрольной группой. Для перекрестного дизайна, например, среди прочего, необходимо учитывать вероятность спонтанного изменения течения заболевания и переходящих эффектов лечения во время исследования.

Если эффективность препарата должна была быть продемонстрирована путем подтверждения его эквивалентности, т.е. отсутствия установленной степени неполноценности нового лечения по сравнению с эталонным лечением, должны быть учтены особенности, связанные с таким дизайном исследования. В частности, должно быть предоставлено основание, позволяющее считать дизайн исследования пригодным для того, чтобы достоверно различить активную и неактивную терапию. В данном случае, определенную помощь можно получить путем анализа более ранних исследований, аналогичных данному в отношении значимых характеристик дизайна (отбор пациентов, выбор и изучение конечных точек, продолжительность, доза активного контроля, сопутствующая терапия и т.д.), которые показали свою способность установить превосходство активного контроля над плацебо. Также необходимо приводить описание того, как настоящее исследование способно различить эффективную и неэффективную терапию. Например, по возможности идентифицировать реакцию (ответ) на лечение (на основе предшествующих исследований), которая(ый) позволяет четко отличить группу пациентов, получающих терапию от контрольной группы, которая не подвергалась лечению. Такой реакцией может быть изменение измеряемого показателя от базового уровня или другой специфический ответ, такой как темпы выздоровления или коэффициент выживаемости. Достижение такой реакции позволяет подтвердить тот факт, что исследование способно отличить активное лекарственное средство от неактивного препарата. Также должна быть

приведена оценка допустимых границ приемлемой эквивалентности терапии (часто обозначается как «дельта» или диапазон эквивалентности), не пересечение которых исследуемым препаратом следовало показать в рамках исследования.

Хорошо известные ограничения ретроспективного контроля (трудность обеспечения сопоставимости получающих лечение групп, неспособность обеспечить маскировку данных лечения/заболевания от исследователей, различия за счет эффекта плацебо и т.д.) требуют особого рассмотрения, тщательного анализа и описания в данной части отчета.

Любые другие особенности дизайна также требуют обсуждения, в том числе наличие или отсутствие периодов отмывки (периода без терапии) и длительность периода лечения, особенно при хронических заболеваниях. Необходимо представить обоснование для выбора дозы и интервала между выбором доз, если они не очевидны. Например, прием один раз в сутки препарата с коротким периодом полуэлиминации, эффект которого тесно связан во времени с его концентрацией в крови обычно не эффективен; если в дизайне исследования используется такой режим дозирования, это должно быть объяснено, например, исходя из фармакодинамического доказательства того, что эффект более продолжителен по сравнению с концентрацией препарата в крови. Должны быть описаны процедуры, используемые для определения эффекта «ускользания» действия препарата в конце интервала между приемами его доз, например, путем измерения эффекта непосредственно перед введением новой дозы. Кроме того, в параллельном исследовании зависимости «доза-эффект», должен быть объяснен выбор линейки доз.

9.3. Выбор изучаемой популяции.

9.3.1. Критерии включения.

Популяция пациентов и критерии отбора, используемые для включения пациентов в исследование, должны быть описаны, и обсуждена пригодность избранной популяции для целей исследования. Должны быть представлены конкретные используемые диагностические критерии, а также конкретные требования к заболеванию (например, определенная степени тяжести и продолжительности заболевания, результаты анализа конкретных лабораторных показателей или рейтинговой(ых) шкалы (шкал), физикального обследования, особенности анамнеза, такие, как 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 или отбора пациентов для той части исследования, в которой применяется исследуемый препарат. Если есть основания полагать, что были дополнительные критерии включения, не определенные в протоколе, должны быть обсуждены их возможные последствия. Например, 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 их обоснование (например, проблемы безопасности, административные причины или непригодность для исследования). Влияние критериев невключения на возможность распространения результатов исследования на всю популяцию в целом должны быть обсуждены в разделе 13 отчета об исследовании, или в обзоре безопасности и эффективности.

9.3.3. Выведение пациентов из исследования или исключение из анализа.

Должны быть описаны запланированные причины исключения пациентов из терапии или из основного наблюдения, если таковые имеются, равно как должны быть 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, в каждом периоде исследования, в том числе, способа введения, дозы и схемы применения.

9.4.2. Описание исследуемого(ых) препарата(ов).

В тексте отчета должно быть приведено краткое описание исследуемого препарата(ов)/экспериментального препарата(ов) (лекарственная форма, дозировка, номер партии(й)). Если использована не одна партия исследуемого препарата/экспериментального препарата, пациенты, получающие препарат из каждой партии, должны быть идентифицированы в Приложении 16.1.6.

Должен быть указан источник получения плацебо и препарата (препаратов) сравнения. Любая модификация препарата (препаратов) сравнения от их обычной коммерческой формы выпуска должна быть отмечена, и должны быть приведены предпринятые меры для обеспечения того, чтобы в результате их биологическая доступность не была изменена.

Для длительных исследований, где применяются исследуемые препараты с ограниченным сроком годности или неполными данными о стабильности, должна быть описана логистика поставок. Любое использование исследуемых препаратов после истечения срока годности следует указывать и идентифицировать получавших их пациентов. Если предъявлялись особые требования к хранению, они также должны быть описаны.

9.4.3. Методы распределения субъектов исследования по группам.

Конкретные методы, используемые для распределения субъектов исследования по терапевтическим группам, например, централизованное распределение, распределение в рамках отдельных учреждений, адаптивное распределение (то есть, распределение на основании ранее полученной оценки или ответа на лечение) должны быть описаны в тексте отчета,

включая любые процедуры стратификации или выбора размера блоков для рандомизации. Любые особенности должны быть объяснены отдельно.

Подробное описание метода рандомизации, включая, описание того, как это было выполнено, должны быть приведены в Приложении 16.1.7 с указанием ссылок на источники, в случае необходимости. Таблица, отражающая коды рандомизации, идентификационный код пациента в исследовании и назначенное лечение, также должны быть представлены в приложении. В многоцентровом исследовании информация должна быть предоставлена по центрам. Должен быть объяснен метод генерирования номеров случайным образом.

Для исследований с ретроспективным контролем важно объяснить, каким образом был выбран конкретный контроль, и какой рассматривался альтернативный ретроспективный контроль, если таковой имелся, и как их результаты были сравнимы 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 описано основание для их выбора (например, данные о предшествующем опыте у людей, и у животных).

9.4.5. Выбор доз, времени и интервала приема препарата(ов) для каждого пациента.

Должны быть описаны порядок подбора (титрования) дозы исследуемого препарата/экспериментального препарата и препарата сравнения для каждого пациента. Эти процедуры могут варьировать от простого случайного назначения выбранного фиксированного режима дозирования препарата до определенной установленной процедуры подбора (титрации) дозы, и до более сложных процедур отбора на основании реакции на препарат (например, когда доза постепенно с интервалами повышается до тех пор, пока не достигается непереносимость препарата, или какой-либо определенный конечный результат). Процедуры обратного титрования (отмены лечения), если таковые имеются, также должны быть описаны.

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

Должны быть описаны любые конкретные инструкции для пациентов о том, когда и как принимать дозу (дозы).

9.4.6. Маскировка данных/«Слепой» метод (если используется).

Должно быть предоставлено описание конкретных процедур, используемых для обеспечения маскировки данных (например, как были маркированы бутылки, использовались ли этикетки, которые раскрывают коды маскировки, запечатанные списки кодов/конверты, приемы двойной имитации). В том числе должны быть описаны обстоятельства, в которых допускалось нарушение маскирования одного или всех пациентов (например, в случае серьезных нежелательных явлений), используемые при этом процедуры, а также перечень лиц, имевших доступ к кодам пациентов. Если исследование позволяло некоторым исследователям оставаться в курсе

проводимого лечения (например, чтобы дать им возможность 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 как по внешнему виду и форме, так и по запаху и вкусу. Должны быть описаны меры по предотвращению нарушения маскировки данных исследования на основании лабораторных измерений, если они были использованы. Если имелся комитет по мониторингу данных с доступом к немаскированным данным, должны быть описаны процедуры, обеспечивающие поддержание общей маскировки исследования. Также должна быть объяснена процедура поддержания маскировки во время проведения промежуточных анализов.

Если маскировка данных была сочтена ненужной, для уменьшения ошибок в некоторых или во всех наблюдениях, это должно быть объяснено; например, использование сфигмоманометра с автоматической установкой шкалы на ноль устраняет возможные ошибки наблюдателя в измерении кровяного давления, а холтеровские записи часто считываются автоматизированными системами, которые предположительно не допускают ошибки наблюдателя. Если маскировка данных считалась желательной, но неосуществимой, следует обсудить причины и последствия этого. Иногда попытка маскировки данных предпринималась, но ее результаты были несовершенны из-за очевидных нежелательных эффектов препаратов, у некоторых пациентов (сухость во рту, брадикардия, лихорадка, реакции в месте инъекции, изменения в лабораторных данных). Такие проблемы или другие потенциальные проблемы должны быть обсуждены, и если были предприняты какие-либо попытки оценить масштабы неудачной маскировки или решить данную проблему (например, измерение некоторых конечных результатов специалистами, не имеющими доступа к информации, которая может раскрыть распределение субъектов исследования по группам лечения), они должны быть описаны.

9.4.7. Предшествующая и сопутствующая терапия.

Должно быть описано, какие препараты или процедуры были разрешены до и во время исследования, было ли, и каким образом было зарегистрировано их использование, 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 либо вследствие взаимодействия разных препаратов, либо 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 документирования 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, должно быть указано расписание дней их оценки (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 два 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.

Обычно частоту и время измерения показателей эффективности и безопасности полезно отображать в графическом виде блок-схемы (см. Приложение 1.3 правил); должны быть показаны номера и время визитов, или же, в качестве альтернативы, можно указывать только время (если указаны только номера визитов данные труднее воспринимать и интерпретировать). Также следует указать здесь все специфические инструкции для пациентов (например, использование ими руководств по приему изучаемых препаратов или использование дневника).

Любые 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 за оценку клинических результатов отвечал кто-то, помимо исследователя (например, заказчик исследования, или привлеченная группа специалистов по расшифровке данных рентгеновского исследования или ЭКГ, верификации у пациента инсульта, острого инфаркта миокарда или внезапной смерти), это лицо или группа должны быть идентифицированы. Процедуры, в том числе средства сохранения маскировки данных, и процедуры централизованной расшифровки инструментальных данных и измерений, должны быть полностью описаны.

Должны быть описаны способы получения данных о нежелательных явлениях (добровольное сообщение, заполнение анкет, или опрос), а также любые использованные специальные рейтинговые шкалы, и любые специально запланированные последующие процедуры, направленные на

устранение нежелательных явлений, или любая запланированная процедура пробного возобновления приема препарата.

Должны быть описаны все использованные оценки нежелательных явлений исследователем, заказчиком или внешней группой, (например, оценка по степени тяжести, или по вероятности того, что они вызваны исследуемым препаратом). Должны указываться критерии таких оценок, если таковые имеются, и четко определены стороны, ответственные за оценку. Если эффективность или безопасность были оценены по категорийной или балльной шкале и т.д., 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 и признанно надежной, точной и значимой (способной различать эффективные и неэффективные препараты), ее надежность, точность и значимость должны быть документально подтверждены. Может быть полезным 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 предыдущие решения уполномоченных органов.

9.5.3. Первичный(е) показатель(и) эффективности.

Должны быть четко определены основные показатели и конечные точки, используемые для определения эффективности. Несмотря на то, что критические показатели эффективности могут казаться очевидными, в случае, если имеется несколько переменных, или, если показатели измеряются повторно, протоколом должны быть определены основные из них, с объяснением, почему они были выбраны. Также может быть определена совокупность значимых данных или другой метод объединения информации, который будет интерпретироваться как доказательство эффективности. Если первичные показатели не определены протоколом, в отчете об исследовании должно поясняться, как выбирались эти критические показатели (например, со ссылкой на публикации, руководства или предыдущие решения уполномоченных органов), и когда они были выбраны (то есть, до или после того, как исследование было завершено и произошло раскрытие его данных). Если порог эффективности определен в протоколе, то это должно быть описано.

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. Контроль 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, если они используются, должна быть представлена, в соответствии с Приложением 16.1.10 к отчету.

Любые меры, принятые в исследовательском центре или централизованно в целях обеспечения использования стандартной терминологии и сбора точных, последовательных, полных и достоверных данных, такие как 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 встречи исследователей, или принимались ли другие шаги для подготовки исследователей и стандартизации работы.

Если спонсор прибегал к процедуре независимой внутренней или внешней аудиторской проверке, это следует отметить здесь и описать в Приложении 16.1.8. к отчету; и в том же приложении должны быть представлены сертификаты аудита, если таковые имеются.

9.7. Предусмотренные протоколом статистические методы и определение размера выборки.

9.7.1. Статистические и аналитические планы.

Должен быть описан выполненный статистический анализ, запланированный в протоколе, и любые изменения, введенные, прежде чем итоговые результаты стали доступны. В этом разделе акцент должен быть сделан на том, какие статистические анализы, сравнения и тесты были запланированы, а не на тех, которые были фактически использованы. Если критические измерения за время исследования выполнялись несколько раз, должны быть указаны все конкретные измерения, запланированные в качестве основы для сравнения исследуемого препарата и контроля (например, среднее значение нескольких измерений, сделанных в течение всего исследования; значения, полученные в определенное время; значения

только по завершившим исследование пациентам, или последние значения в процессе лечения). Аналогично, если возможно использование нескольких аналитических подходов, например, если допускается проведение как оценки изменений показателя по отношению к исходному уровню, так и анализ таблиц дожития, то должен быть конкретно указан запланированный подход. Кроме того, должно быть указано, предполагается ли включение в первичный анализ поправки для анализируемых неосновных переменных (ковариат).

Если имелись какие-либо запланированные причины для исключения из анализа пациентов, по которым получены данные, они должны быть описаны. Если имеются какие-либо подгруппы пациентов, результаты которых должны рассматриваться отдельно, они должны быть указаны. Если при анализе ответов должны были использоваться категориальные показатели (шкалы общей оценки состояния, оценки степени тяжести, оценки степени выраженности), они должны быть правильно определены и описаны.

Следует описать планируемый мониторинг результатов исследования. В случае наличия комитета по мониторингу данных, как в рамках контроля, проводимого спонсором исследования, так и независимо от него, должны быть описаны его состав и рабочие процедуры, а также процедуры для поддержания маскировки данных исследования. Должны быть описаны частота и характер любого запланированного промежуточного анализа, любые конкретные обстоятельства, при которых исследование должно было быть прекращено, и любые статистические корректировки, применяемые вследствие выполнения промежуточных анализов.

9.7.2. Определение объема выборки.

Должны быть представлены запланированный объем выборки и обоснование его выбора, такие как статистические расчеты или ограничения, накладываемые исходя из практических соображений. Методы расчета объема выборки следует представлять вместе со всеми формулами и промежуточными выкладками или указанием источника, где это приведено. Должны быть приведены все исходные значения, используемые в расчетах, а также объяснения, как они были получены. В исследованиях, предназначенных для демонстрации различия между методами лечения, должна быть указана величина клинически значимого отличия, которое исследование призвано определить. При исследовании активным контролем, предназначенном для демонстрации того, что новая терапия, по крайней мере, так же эффективна, как и стандартная терапия, в определении объема выборки следует указать разницу между методами лечения, которая бы рассматривалась, как неприемлемо большая, и которую исследование призвано исключить.

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 т.д.), имевшее место после начала исследования, должно быть описано. Время и причина(ы) такого(их) изменения(ий), процедуры, используемые для принятия решения о внедрении изменения(ий), лицо(а) или группа(ы), ответственные за изменение(ия), а также характер и содержание имеющихся данных (и перечень лиц которым они были доступны) на момент внедрения изменения, также должны быть описаны, вне зависимости от того, было ли изменение задокументировано в качестве официальной поправки к протоколу, или нет (При этом не следует включать изменения, связанные с кадровыми перестановками и решениями). Любые возможные последствия изменения(ий) в части интерпретации результатов исследования должны быть кратко описаны в этом 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. Поэтому 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 (или 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 т.д.). 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. Зачастую, наиболее удобным является представление данных в виде блок-схемы (см. пример в Приложении 1.4 А и 1.4 Б к данному разделу). Также должно быть четко указано, наблюдались ли пациенты в течение всего срока исследования, даже если прием препаратов ими прекращался.

В Приложении 16.2.1 также должен быть перечень всех пациентов, прекративших участие в исследовании после их включения, с разбивкой 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 (где уместно), а также продолжительности лечения до его прекращения. Должно быть указано, были ли демаскированы данные лечения пациента на момент прекращения им лечения. Также может быть полезно включить другую информацию, такую как критические демографические данные (например, возраст, пол, раса), сопутствующая терапия, и основные изменения в его состоянии к моменту прекращения лечения. Образец такого списка см. в Приложении 1.5 к настоящему разделу.

10.2.Отклонения от протокола.

Должны быть описаны все важные 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 неправильную дозу препаратов;
- пациенты, которые получили неразрешенное сопутствующее лечение.

В Приложении 16.2.2 должны быть перечислены конкретные пациенты с этими отклонениями от протокола, с разбивкой по центрам для многоцентровых исследований.

11. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ.

11.1.Группы анализируемых данных.

Должно быть точно указано, какие именно пациенты были включены в каждый анализ эффективности, например, все пациенты, получающие любой исследуемый препарат; все пациенты независимо от количества визитов для оценки эффективности или с определенным минимальным числом таких визитов; только пациенты, завершившие исследование; все пациенты находившиеся под наблюдением в течение определенного промежутка времени; только пациенты с заданной степенью соблюдения режима лечения, и т.д. Должно быть четко и однозначно указано, если это не определено в протоколе исследования, когда (по отношению к раскрытию маскировки данных исследования), и как были разработаны критерии включения/невключения анализируемых подгрупп. В любом исследовании, предназначенном для установления эффективности, в случае, если первичный анализ, выполненный спонсором, основан на уменьшенной

подгруппе пациентов, должен быть проведен дополнительный анализ с использованием данных от всех рандомизированных (или иным образом включенных в исследование) пациентов с любыми результатами, полученными в ходе лечения.

В Приложении 16.2.3 (см. образец в Приложении 1.6 к настоящему разделу) должен быть приведен табличный список всех пациентов, визитов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности. Причины исключения также должны быть проанализированы в динамике всех пациентов, получавших лечение (см. образец в Приложении 1.7 к настоящему разделу).

11.2. Демографические и/или другие исходные характеристики.

В этом разделе должны быть представлены данные по важным демографическим и исходным характеристикам пациентов в группах, а также другие факторы, возникающие во время исследования, которые могли бы повлиять на эффект лечения, а также должна быть представлена сопоставимость групп лечения по всем значимым характеристикам с помощью таблиц или графиков в разделе 14.1 отчета. Вначале должны быть приведены данные по выборке пациентов, вошедших в анализ как пациенты, имеющие данные». Затем могут следовать данные по другим группам, используемые в основном анализе, например, в анализе пациентов пролеченных «в соответствии с протоколом» (*per-protocol*) или другие анализы, например, группы, определяемые по характеристикам соблюдения режима лечения, сопутствующих заболеваний /терапии, или демографическим/исходным характеристикам.

Когда используются такие группы, также должны быть показаны данные по дополнительно исключенной группе. В многоцентровом исследовании в соответствующих случаях, сопоставимость следует оценивать по исследовательскому центру, и центры должны быть сравнены между собой.

Должна быть представлена диаграмма, показывающая связь между всей выборкой и любыми другими подгруппами анализа.

В каждом случае важные (значимые) переменные зависят от конкретной природы заболевания и от протокола, но, как правило, включают в себя:

- демографические показатели
 - возраст;
 - пол;
 - раса.
- факторы заболевания
 - конкретные критерии включения в исследование (если они не унифицированы), продолжительность, стадия и степень тяжести заболевания, альтернативные клинические классификации, разбивка по группам в целом или по известной прогностической значимости;

- базовые значения измерения критических клинических показателей, осуществленных в ходе исследования, или установленных как важные показатели прогноза или ответа на терапию;
- сопутствующее заболевание в начале исследования, например, почечная недостаточность, диабет, сердечная недостаточность;
- важные предшествующие заболевания;
- важная предшествующая терапия заболевания, изучаемого в исследовании;
- сохраняющееся сопутствующее лечение, даже если доза препаратов была изменена в ходе исследования, в том числе прием оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии; отказ от предшествующего лечения при вступлении в период исследования (или его изменение в начале исследования);
- другие факторы, которые могут повлиять на эффект лечения (например, вес, уровень ренина, уровень антител, метаболический статус);
- другие, вероятно важные показатели (например, курение, потребление алкоголя, специальные диеты) а, для женщин, менструальный статус и дата последней менструации, если это важно для исследования.

В дополнение к таблицам и графикам, представляющим данные групп по этим базовым показателям, в Приложении 16.2.4 должны быть представлены соответствующие исходные демографические данные отдельных пациентов, в том числе, лабораторные показатели, и все сопутствующие препараты для всех рандомизированных пациентов (с разбивкой по методу лечения и центрам для многоцентровых исследований) в табличных списках по пациентам. Несмотря на то, что в отдельных случаях, уполномоченные органы могут потребовать представления всех исходных данных, в виде в дополнительных таблиц, приложение к отчету по исследованию должно ограничиваться только наиболее значимыми данными, чаще всего – именно всеми вышеперечисленными показателями.

11.3. Показатели оценки соблюдения режима лечения.

Любые оценки соблюдения отдельными пациентами режима лечения в рамках исследования и концентрации препарата в биологических жидкостях организма должны быть обобщены, проанализированы по группам лечения и временному интервалу приема, и приведены в Приложении 16.2.5 в виде таблицы.

11.4. Результаты оценки эффективности и таблицы по индивидуальным данным пациентов.

11.4.1. Анализ эффективности.

Группы лечения следует сравнить по всем важным показателям эффективности (первичные и вторичные конечные точки; любые изучаемые

фармакодинамические конечные точки), а также по оценке(ам) «польза/риск» у каждого пациента, где они применимы. В целом, результаты всех анализов, предусмотренных в протоколе, и анализ, включающий всех пациентов с данными, собранными в период исследования, должен проводиться в исследованиях, предназначенных для установления эффективности. Анализ должен показать степень (точечная оценка) различия между методами лечения, связанный с этой степенью доверительный интервал, и результаты статистической проверки гипотез, где это применимо.

Анализы, основанные на непрерывных переменных (например, среднее артериальное давление или балл депрессии по шкале оценки) и категориальные оценки (например, излечение инфекции) могут быть одинаково допустимы (валидны); как правило, в отчете должны быть представлены обе оценки, если они были запланированы и доступны. Если категориальные переменные (шкалы) созданы заново (то есть, они отсутствуют в первоначальном статистическом плане), основания их введения и разработки должны быть объяснены. Даже если основное внимание направлено на одну переменную (например, в исследовании артериального давления – «уровень АД в положении лежа на спине на неделе X»), должны быть оценены, хотя бы кратко, другие значимые показатели (например, «АД в положении стоя» и «АД в другие определенные моменты времени»). Кроме того, если это возможно, должна быть указана продолжительность эффекта. В многоцентровом исследовании, в случае необходимости, должно быть включено представление и анализ данных по отдельным центрам исследования, чтобы клинически значимые переменные позволяли составить четкую картину результатов, полученных в каждом центре исследования, особенно в более крупных из них.

Если результаты оценки каких-либо критических измерений или оценки эффективности и безопасности были получены от более чем одной участвующей стороны (например, и исследователь, и экспертный комитет могли сделать свое заключение по поводу того, имелся ли у пациента острый инфаркт миокарда), должны быть представлены данные по общему числу расхождений оценок, и должен быть указан каждый пациент, имеющий такие разрозненные оценки. Используемые оценки должны быть четко идентифицированы во всех анализах.

Во многих случаях, трудно выделить конечные точки по эффективности и безопасности (например, изменения смертности при исследовании потенциально летального заболевания). При этом, должен быть предпринят ряд мер, рассматриваемых ниже, для надлежащего обеспечения критических мер безопасности.

11.4.2. Статистические/аналитические вопросы.

Применяемый в отчете статистический анализ должен быть описан в тексте отчета для экспертов, выполняющих оценку клинической и статистической части отчета, с одновременным подробным изложением статистических методов, представленным в Приложении 16.1.9 к отчету (см. Приложение 1.9). Должны быть описаны важные особенности анализа, в том

числе конкретные использованные методы, корректировки, внесенные в демографические и базовые показатели или сопутствующую терапию, порядок обработки данных по выбывшим пациентам и недостающим данным, введенные поправки на множественные сравнения, специальные анализы многоцентровых исследований и поправки на промежуточные анализы. Должны быть указаны также любые изменения в анализе, сделанные после маскировки данных исследования. В дополнение к общим вопросам должны быть отражены следующие аспекты исследования (если применимо):

11.4.2.1. Поправки на независимые переменные (ковариаты).

В отчете должен быть объяснен выбор поправок и использованные поправки на демографические показатели или показатели исходного состояния пациентов, сопутствующую терапию, или любые другие независимые переменные или прогностические факторы, а в подробную документацию по статистическим методам должно быть включено описание методов корректировки, результаты анализов и подтверждающая информация (например, результаты ковариационного анализа или регрессии в модели Кокса). Если сами ковариаты или методы, используемые в этих анализах отличались от тех, которые запланированы в протоколе, различия должны быть объяснены и, где это возможно и целесообразно, также должны быть представлены результаты запланированных анализов. Сравнения ковариативных корректировок и прогностических факторов по отдельным исследованиям могут быть использованы как дополнительный анализ в резюме данных по клинической эффективности, несмотря на то, что это не входит в отчет по отдельному исследованию.

11.4.2.2. Работа с выбывшими из исследования пациентами или недостающей информацией.

Имеется несколько факторов, которые могут повлиять на частоту выбывания пациентов из исследования. К ним относятся продолжительность исследования, характер заболевания, эффективность и токсичность исследуемого препарата и другие факторы, которые не связаны с терапией. Исключение из рассмотрения пациентов, которые выбыли из исследования, и выводы, основанные только на пациентах, завершивших исследование, могут вводить в заблуждение. Однако, большое количество выбывших, даже если они включены в анализ, может привести к появлению систематической ошибки, особенно если имеется большее количество выбывших только в одной группе лечения, или причинами выбывания являются само лечение или связанные с ним результаты. Несмотря на то, что последствия раннего выбывания, а иногда даже направление ошибки в оценке, может быть трудно определить, возможные последствия этого следует проанализировать как можно более полно. Может быть полезно изучать наблюдаемые случаи в различные моменты времени, или, если выбывание происходит очень часто, особое внимание уделить анализу в те моменты времени, когда большинство пациентов все еще находились под наблюдением, и когда наблюдался полный эффект препарата. Также может быть полезным исследовать методы, моделирующие подходы при оценке таких неполных наборов данных.

Результаты клинического исследования следует оценивать не только по группе пациентов, завершивших исследование, но и по всей популяции рандомизированных пациентов, по крайней мере, по той части, у которой получены какие-либо измерения в ходе исследования. Должны быть рассмотрены и сравнены несколько факторов по группам лечения при анализе последствий выбывания: причины выбывания, время выбывания и доля выбывания среди групп лечения в различные моменты времени.

Должны быть описаны методы работы с недостающими данными, например, использование расчетных или полученных данных. Должно быть представлено подробное описание того, как были сделаны такие оценки или выводы, и какие были сделаны основополагающие допущения.

11.4.2.3. Промежуточные анализы и мониторинг данных.

Процесс изучения и анализа данных, накапливающихся в клиническом испытании, формально или неформально, может привести к систематической ошибке и/или повышению вероятности ошибки I рода. Таким образом, все промежуточные анализы, формальные или неформальные, запланированные или специальные, проведенные любым участником исследования, сотрудником спонсора, или группы мониторинга данных, должны быть описаны в полном объеме, даже если группы лечения еще не были окончательно идентифицированы. Должен быть решен вопрос необходимости статистической корректировки из-за таких анализов. Должны быть описаны все рабочие инструкции или процедуры, используемые для такого анализа. Могут быть полезны протоколы заседаний любой группы по мониторингу данных и любые отчеты с данными, просматриваемые на этих собраниях (в частности, на собрании, которое повлекло изменение протокола или досрочное прекращение исследования), которые должны быть представлены в Приложении 16.1.9 к отчету. Мониторинг данных без раскрытия маскировки кодов лечения, также должен быть описан, даже если считается, что такой мониторинг не повышает вероятность ошибки I рода.

11.4.2.4. Многоцентровые исследования.

Многоцентровое исследование (см. п. 1.24) – это единое исследование, проводимое по единому протоколу, с участием нескольких центров (например, поликлиники, медицинского центра, больницы), где собранные данные предназначаются для анализа в целом (в отличие от решения комбинировать данные или результаты разных исследований уже после их завершения). Результаты, полученные отдельным центром, должны быть представлены в отчете без анализа, однако, в случае необходимости, например, когда центры имеют достаточное количество пациентов, чтобы сделать такой анализ потенциально ценным, следует изучить возможность оценки качественной или количественной взаимосвязи эффектов лечения в центре. Любые крайние значения результатов или противоположные результаты среди центров должны быть выделены и обсуждены отдельно, с анализом таких причин как влияние на эти результаты различий в проведении исследований, особенностях пациентов или клинических условий. Сравнение методов лечения должно включать анализы, которые

допускают различия в результатах разных центров относительно общей эффективности. Несмотря на то, что совместный анализ является основным, если это уместно, демографические, исходные данные и первые результаты контрольного обследования, а также данные об эффективности, должны быть представлены по каждому центру.

11.4.2.5. Множественное сравнение/Множественность.

Количество ложноположительных результатов увеличивается по мере увеличения числа проведенных проверок достоверности (количества сравнений). Если в исследовании предусмотрено более одной основной конечной точки (выходных параметров), более одного анализа каждой конкретной конечной точки или если экспериментальных групп было несколько, а также, если изучались подгруппы в популяции пациентов, статистический анализ должен отражать, что эти факторы учитываются, и следует либо объяснять статистическую корректировку, используемую для критериев определения ошибки I рода, либо излагать причины, почему это было сочтено ненужным.

11.4.2.6. Использование в анализе пациентов только из «подгруппы с достижением эффективности».

Особое внимание должно быть уделено последствиям выбывания пациентов с доступными для анализа данными из-за несоблюдения режима лечения, пропущенных визитов, несоответствия требованиям протокола, или по любой другой причине. Как отмечалось выше, анализ с использованием всех имеющихся данных следует проводить во всех исследованиях, предназначенных для установления эффективности, даже в случае, если заявитель не предлагал данный анализ в качестве первичного. В целом, целесообразно продемонстрировать надежность основных выводов исследования в отношении альтернативных вариантов популяции пациентов, отобранной для анализа. Любые существенные различия, вытекающие из выбора популяции пациентов для анализа, должны быть предметом открытого обсуждения.

11.4.2.7. Исследования с активным контролем, предназначенные для того чтобы показать эквивалентность.

Если исследование с активным контролем предназначено для того, чтобы показать эквивалентность (т.е. отсутствие разницы, не укладывающейся в допустимые границы диапазона соответствия) между исследуемым препаратом/экспериментальным препаратом и препаратом сравнения, статистический анализ должен установить доверительный интервал для каждого сравнения двух средств по критическим конечным точкам и определить насколько приемлемым является его отношение к заранее установленным границам диапазона соответствия. (Важные особенности применения активного контроля при исследованиях с дизайном изучения эквивалентности см. 9.2).

11.4.2.8. Исследование подгрупп.

Если позволяет размер выборки исследования, важные демографические или исходные показатели в подгруппах (например, сравнение эффектов в зависимости от возраста, пола или расы, по степени

тяжести или прогностическим группам, по истории предыдущего лечения препаратом того же класса и т.д.) должны быть проанализированы на предмет необычно сильной или слабой реакции, с представлением полученных результатов. Если эти анализы не проводились, потому что исследование было на слишком малой выборке, это следует особо отметить. Эти анализы не предназначены для «спасения» результатов исследования, но могут предложить гипотезы, достойные рассмотрения в последующих исследованиях, или могут быть полезными для улучшения информации по маркировке препарата, отбору пациентов для лечения, подбору дозы, и т.д. При наличии предварительной гипотезы о различном эффекте в определенных подгруппах, эта гипотеза и ее оценка должны быть частью запланированного статистического анализа.

11.4.3. Представление в таблицах данных индивидуальной реакции субъектов на лечение.

В дополнение к таблицам и графикам, представляющим данные по группам, в таблицах также должны быть представлены данные индивидуальных эффектов и другая соответствующая информация по исследованию. Некоторые уполномоченные органы могут потребовать представления всех индивидуальных данных в таблицах архивных описаний клинических случаев. Информация, которую следует включать в отчет, варьируется в зависимости от исследования, и в зависимости от класса препаратов, и заявителю нужно решить, если возможно, после консультации с уполномоченным органом, что включать в приложения к отчету по исследованию. В отчете по исследованию следует указать, какой материал включен в качестве приложения, что включено в более подробные таблицы архивных описаний клинических случаев, если этого требует уполномоченный орган, и что доступно по запросу.

По контролируемому исследованию, в котором критические измерения или оценка эффективности (например, гемокультура или посевы мочи, проверка функции легких, частота возникновения стенокардии, или иные оценки общего состояния) повторяются с определенными интервалами, перечни данных, сопровождающих отчет, должны включать, по каждому пациенту: его идентификационный код, все показатели или наблюдаемые значения критических измерений, в том числе измерений исходного уровня, с обозначением времени в ходе исследования (например, дни проведения терапии и время суток, если это уместно), когда были сделаны эти измерения, принятый препарат/доза на тот момент (если уместно, в мг/кг), любые показатели соблюдения режима лечения, а также любое сопутствующее лечение во время выполнения измерений или накануне проведения измерения или оценки. Если, кроме повторных оценок состояния пациентов, в исследование была использована оценка числа лиц, ответивших и не ответивших на лечение (например, число лиц с микробиологически подтвержденной элиминацией возбудителя или ее отсутствием), она также должна быть включена в отчет. В дополнение к важным измерениям эффективности, в таблицах следует отметить, был ли пациент включен в оценку эффективности (и в какую из оценок, если их было несколько), нужно предоставить информацию о соблюдении пациентом

режима лечения, если она собиралась, и дать ссылку на местонахождение индивидуальной регистрационной карты пациента, если она включена в состав приложений к отчету. Также полезна следующая важная исходная информация: возраст, пол, вес, заболевание, по поводу которого проводится лечение (если в исследовании их несколько), и стадия заболевания или степень тяжести. Исходные значения критических показателей обычно включаются как значения в нулевой момент временной шкалы по каждому параметру эффективности.

Описываемые сводные таблицы обычно включаются в виде Приложения 16.2.6 к отчету по исследованию; иногда в более подробных таблицах описаний клинических случаев, если это требуется уполномоченными органами, поскольку они представляют основные данные по эффективности, поддерживающие сводные таблицы. Такие подробные сводки могут быть чересчур громоздкими для рассмотрения, однако, в этом случае предполагается, что материал может быть разработан и представлен в более наглядной форме. Например, если сообщается большое количество показателей, то для обзора результатов по каждому пациенту лучше составлять сводные таблицы по наиболее важным показателям (например, значение артериального давления на определенных визитах может быть более важным, чем на других визитах), при этом реакция каждого пациента обобщается в одной строке, или в меньшем количестве строк.

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

Если доза лекарственных средств у каждого пациента может варьироваться, фактические дозы, полученные пациентами, должны быть указаны, а дозы каждого пациента должны быть сведены в таблицу. Несмотря на то, что исследования, не предназначенные для исследования влияния величины дозы на эффект, могут иметь ограниченную возможность представления данных о влиянии дозы на эффективность, доступные данные должны быть проанализированы с целью получения любой полезной информации о данном аспекте. При рассмотрении реакции на величину дозы, может быть целесообразно указывать дозу в мг/кг массы тела или мг/м² поверхности тела.

Информация о концентрации препарата, если имеется, должна быть также сведена в таблицу (Приложение 16.2.5 к отчету), проанализирована с точки зрения фармакокинетики и, по возможности, ее связи с возникающей реакцией (эффектом).

Более подробные руководящие указания по дизайну и анализу исследований, посвященных изучению зависимости «доза-эффект» или «доза-концентрация», можно найти в Руководстве ИСН «Информация по изучению зависимости «доза-эффект» для обеспечения регистрации лекарственного препарата».

11.4.5. Взаимодействие «лекарство-лекарство», «лекарство-заболевание».

Любая очевидная связь между реакцией (эффектом) и сопутствующей терапией, а также между реакцией и предшествующим и/или сопутствующим заболеванием должна быть описана.

11.4.6. Проявления у конкретных пациентов.

Хотя данные отдельного пациента обычно могут отображаться в табличных списках, в ряде случаев полезно представлять индивидуальные профили пациентов в других форматах, таких как графики. Они могут, например, показывать значения конкретного параметра(ов) в течение времени, дозу принятого препарата за определенный период, а также время появления конкретных событий (например, побочный эффект или изменение в сопутствующей терапии). Когда основной анализ выполняется по средним значениям в группах, такого рода «извлечения из медицинской карты» могут несут существенными; однако, если основной частью анализа является анализ индивидуальных реакций, они могут быть весьма ценными.

11.4.7. Выводы относительно эффективности.

Данный раздел включает краткое описание важных заключений относительно эффективности, исходя из первичных и вторичных конечных точек, предварительно запланированных и альтернативных статистических подходов, а также результатов предварительных (пробных) анализов.

12. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ.

Анализ данных по безопасности может быть рассмотрен на трех уровнях. Во-первых, должна быть оценена мера воздействия (доза, продолжительность, количество пациентов) для определения степени, в которой безопасность может быть установлена из данного исследования. Во-вторых, должны быть определены, рационально классифицированы и сравнены в исследуемых группах пациентов наиболее распространенные побочные явления, изменения лабораторных испытаний и т.д., а в случае необходимости, они могут быть также проанализированы в части факторов, которые могли оказывать влияние на частоту нежелательных реакций/явлений, таких как зависимость от времени, взаимосвязь с демографическими показателями, дозой или концентрацией лекарственного средства и т.д. Наконец, серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления должны быть охарактеризованы, как правило, путем тщательного анализа пациентов, которые преждевременно выбыли из исследования из-за нежелательных явлений или умерли, независимо от того связано ли это с действием лекарства.

Согласно настоящим правилам термин «серьезные нежелательные явления» рассматривается в значении п. 1.51 основной части, а термин «другие значимые нежелательные явления» понимается как гематологические и другие лабораторные отклонения, и любые неблагоприятные явления, приводящие к медицинскому вмешательству, в том числе отмене лекарственной терапии, уменьшению дозы или назначению дополнительной сопутствующей терапии.

В следующих разделах обсуждаются три вида анализа и представления для:

- 1) обобщенных данных, часто с использованием таблиц и графиков, размещенных в основной части отчета
- 2) перечисления индивидуальных данных по пациентам, и

3) описания явлений, представляющих особый интерес.

Явления, связанные как с исследуемым препаратом, так и с контрольным препаратом, должны быть отображены во всех таблицах и анализах.

12.1. Продолжительность воздействия.

Степень воздействия исследуемых препаратов/экспериментальных препаратов (равно как активного контроля и плацебо) должна быть характеризована по количеству пациентов, подвергающихся воздействию, продолжительности и дозы воздействия.

- *Продолжительность:* Продолжительность воздействия по отношению к любой дозе может быть выражена как медиана или средняя величина, при этом также необходимо указать число пациентов, подвергающихся воздействию в течение определенного периода времени (например, один день или менее; от 2 дней до одной недели; от одной недели до одного месяца; от одного месяца до полугода и т.д.). Пациенты, подвергшиеся воздействию исследуемых препаратов/экспериментальных препаратов в различные временные интервалы, также должны быть разбиты по возрасту, полу, и расовым подгруппам, а также любым другим соответствующим подгруппам, таким как вид заболевания (если изучалась более, чем одна нозология), тяжести заболевания, сопутствующему заболеванию.
- *Доза:* должна быть приведена применяемая средняя или медианная доза и число пациентов, подвергшихся воздействию указанной величины суточной дозы; в качестве величины применяемой суточной дозы могут быть выбраны максимальная когда-либо принятая пациентом доза, доза с наибольшей продолжительностью приема в течение исследования или усредненная доза по данному пациенту. Часто полезным является представление комбинированной информации о дозе и продолжительности ее приема в виде: числа пациентов, подвергающихся воздействию данной дозы за определенный срок (например, в течение одного месяца) для наиболее распространенной в исследовании дозы, а также показателя наибольшей принятой дозы, максимальной рекомендуемой дозы и т.д. В некоторых случаях, может быть допустимо указание курсовой дозы. Дозировка может быть указана в виде фактической суточной дозы или удельной дозы в мг/кг или мг/м² исходя из соображений целесообразности. Пациенты, подвергающиеся различным дозам должны быть разбиты по возрасту, полу, и расовым подгруппам, а также другим соответствующим подгруппам.
- *Концентрация лекарства:* Информация по концентрации лекарственного средства, если таковая имеется, (например, концентрация в момент оценки эффекта, максимальная концентрация в плазме, площадь под фармакокинетической кривой), может быть использована для установления корреляции с нежелательными

явлениями или изменениями лабораторных показателей. (Приложение 16.2.5. к отчету).

Предполагается, что все пациенты, отобранные для лечения и получившие по крайней мере одну дозу препарата, включены в анализ безопасности; если это не так, в отчете должно быть предоставлено разъяснение.

12.2. Нежелательные явления.

12.2.1. Краткое резюме о нежелательных явлениях.

В данном разделе должны быть описаны в кратком виде обобщенные данные по нежелательным явлениям в исследовании и подкреплены в последующем более подробными таблицами и анализами. Явления, связанные как с исследуемыми препаратами, так и препаратами сравнения, должны быть отображены во всех таблицах и анализах.

12.2.2. Предоставление информации о нежелательных явлениях.

Все нежелательные явления, возникшие после начала лечения в рамках исследования (включая как явления, вероятно связанные с основным заболеванием, так и представляющие собой проявления сопутствующих заболеваний) должны быть отображены в итоговых таблицах (раздел 14.3.1. отчета), если только нет предварительной договоренности с уполномоченными органами, осуществляющими экспертизу будущего отчета, о том, для определенных явлений, связанных с основным заболеванием, этого не требуется. В таблицах должны быть указаны изменения основных показателей жизненно важных функций и любые изменения лабораторных показателей, которые рассматриваются как серьезные нежелательные явления или другие значимые нежелательные явления.

В большинстве случаев, в таких таблицах также полезным будет определить «симптомы и признаки, требующие неотложной помощи» (симптомы, которые отсутствовали у пациента исходно, а также симптомы, имевшие место на момент включения в исследование, но прогрессирующие в ходе его проведения).

Таблицы должны включать нежелательные явления, число пациентов в каждой группе лечения, у которых возникло это явление и частота его возникновения. Если лечение носит циклический характер, например, химиотерапия во время онкологических заболеваний, полезно отдельно регистрировать результаты по каждому циклу. Нежелательные явления должны быть сгруппированы по системам органов. Каждый эффект может быть разделен на определенные степени тяжести (например, легкая, средняя, тяжелая степень), если такая классификация использовалась. Нежелательные явления также могут быть разделены в таблицах на те, которые возможно, связаны с употреблением лекарственных препаратов, и те, которые, не связаны с этим, или можно использовать альтернативные классификации причинно-следственной связи (например, отсутствие связи, сомнительная, возможная, вероятная или достоверная связь). Даже если используется данная система оценки причинно-следственной связи, в таблицах должны быть указаны все нежелательные явления, независимо от того имеют ли они

связь с лекарственным препаратом или нет, включая явления, представляющие собой проявления сопутствующих заболеваний. Последующий анализ исследования или общая база данных о безопасности могут быть полезными при определении нежелательных явлений, которые связаны или не связаны с лекарственным препаратом. Таким образом, должно быть возможно проводить анализ и оценку данных в этих таблицах, для того, чтобы идентифицировать каждого пациента с нежелательными явлениями. Пример такого табличного представления данных показан ниже.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ: КОЛИЧЕСТВО НАБЛЮДЕНИЙ И ЧАСТОТА, С ИДЕНТИФИКАЦИЕЙ ПАЦИЕНТА

Группа лечения X

N=50

	Легкая		Средняя		Тяжелая		Итого		Итого R+NR
	R	NR*	R	NR	R	NR	R	NR	
Система органов А	6 (12%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	12 (24%)	4 (8%)	
Эффект 1	N11**	N21	N31	N41	N51	N61			
	N12	N22	N32		N52				
	N13		N33		N53				
	N14								
	N15								
	N16								
Эффект 2									

*NR – не связанные; R – связанные с приемом, могут быть разделены на возможные, вероятные и достоверные

**Идентификационный номер пациента

В дополнение к таким подробным таблицам, приведенным в разделе 14.3.1 отчета, в тексте отчета должна быть предусмотрена дополнительная сводная таблица относительно сравнения изучаемой и контрольной группы без идентификационных номеров пациентов, которая ограничивается представлением данных относительно наиболее распространенных нежелательных явлений (например, тех, которые составляют не менее 1% исследуемой группы).

При представлении нежелательных явлений важно привести определения терминов, которыми руководствовался исследователь и попытаться сгруппировать сходные явления (т.е. симптомы, которые, вероятно, представляют проявление одного и того же нежелательного явления) так, чтобы отразить истинную частоту возникновения нежелательного действия исследуемого препарата. Один из методов,

который позволяет обеспечить достижение такого результата – использование стандартных словарей нежелательных реакций/явлений.

12.2.3. Анализ нежелательных явлений.

Основной показатель частоты нежелательных явлений, описанный в разделе 12.2.2 (и представленный в разделе 14.3.1) отчета, должен быть использован для сравнения частоты их возникновения в изучаемой и контрольной группах. В рамках данного анализа рекомендуется объединить нежелательные явления по степени тяжести и классу причинно-следственной связи, что приведет к упрощенному наглядному сравнению групп лечения. Кроме того, если размер выборки и дизайн исследования позволяют, несмотря на то, что это лучше делать в полном анализе безопасности, может быть полезным исследование наиболее распространенных нежелательных явлений, связанных с лекарственными препаратами на предмет их взаимосвязи с дозировкой в мг/кг или мг/м², режимом дозирования, продолжительностью лечения, курсовой дозой, демографическими показателями, такими как возраст, пол, раса, другими исходными характеристиками, такими как состояние почек, с результатами оценки эффективности и с концентрацией лекарственного средства. Также может быть полезно рассмотреть время начала и продолжительность нежелательных явлений. Также могут быть проведены различные дополнительные анализы по взаимосвязи с результатами исследования или фармакологическими особенностями исследуемых препаратов.

Не требуется, чтобы каждое нежелательное явление подвергалось строгой статистической оценке. Особенно, если при первичном анализе установлено, что взаимосвязь с демографическими и другими исходными характеристиками популяции отсутствует. Если исследование небольшое и если число явлений является относительно небольшим, может быть достаточным ограничиться только анализом сравнения их частоты в группах лечения и контроля.

При определенных обстоятельствах, таблица продолжительности жизни или аналогичные исследования могут быть более информативными, чем отчетность о самих нежелательных явлениях. При циклическом лечении, например, химиотерапия при онкологических заболеваниях, может быть полезным проводить анализ отдельно по каждому циклу.

12.2.4. Списки нежелательных явлений, по каждому пациенту.

Все нежелательные явления у каждого пациента, в том числе одни и те же явления, произошедшие несколько раз, должны быть перечислены в приложении 16.2.7 к отчету, с указанием как стандартных терминов, так и оригинальных терминов, используемых исследователем. Этот перечень должен быть подготовлен по каждому исследователю (исследовательскому центру) и каждой исследуемой группе и должен включать:

- Идентификационный код пациента.
- Возраст, раса, пол, вес (рост, при необходимости).
- Местонахождение ИРК, если это предусмотрено.
- Нежелательное явление (стандартный и репортируемый термин).

- Продолжительность нежелательного явления.
- Степень тяжести (например, легкая, умеренная, тяжелая).
- Серьезность (серьезное/несерьезное).
- Предпринятые действия (не проводились, уменьшение дозы, лечение отменено, назначено специфическое лечение, пр.).
- Исход (например, формат CIOMS).
- Оценка причинно-следственной связи (например, связано/не связано). Каким образом это было определено следует описать в таблице или в другом месте.
- Дата начала или дата визита в клинику, когда было обнаружено нежелательное явление.
- Сроки наступления нежелательного явления по отношению к последней дозе исследуемого препарата (если применимо).
- Получаемое в ходе исследования лечение в момент проявления нежелательного явления или последнее лечение, применяемое накануне проявления нежелательного явления.
- Полная доза исследуемого препарата/экспериментального препарата в абсолютном выражении, в мг/кг или в мг/м² в момент проявления нежелательного явления.
- Концентрация препарата в биологической жидкости (если известно).
- Продолжительность лечения исследуемым препаратом.
- Сопутствующее лечение во время исследования.

Любые сокращения и коды должны быть понятно разъяснены в начале списка или, что более предпочтительно, на каждой странице.

12.3.Смерть, другие серьезные нежелательные явления, а также другие значимые нежелательные явления.

В данном разделе следует описать летальный исход, другие серьезные нежелательные явления, а также другие значимые нежелательные явления, которые требуют особого внимания.

12.3.1. Перечень смертельных случаев, других серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений.

Перечень, содержащий ту же информацию, как это описано выше для раздела 12.2.4 к отчету, должен быть предоставлен для следующих явлений.

12.3.1.1.Смертельные случаи.

В разделе 14.3.2. отчета должно быть приведено описание всех смертельных случаев по каждому пациенту, произошедших как во время исследования, включая последующий период наблюдения после лечения, так и явившихся результатом изменений, начавшихся во время исследования.

12.3.1.2.Другие серьезные нежелательные явления.

Все серьезные нежелательные явления (кроме смертельных случаев, но включая серьезные нежелательные явления, связанные во времени со смертью или предшествующие смерти) должны быть перечислены в разделе 14.3.2 отчета. Перечень должен включать отклонения лабораторных показателей от нормы,

отклонения показателей жизненно важных функций и отклонения физического состояния, которые рассматриваются как серьезные нежелательные явления.

12.3.1.3. Другие значимые нежелательные явления.

Значимые гематологические и другие отклонения лабораторных показателей (кроме тех, которые соответствуют определению «серьезные») и любые явления, приведшие к медицинскому вмешательству, в том числе приостановлению лечения исследуемым препаратом, уменьшению дозы или применению существенной сопутствующей терапии, но за исключением тех, которые представлены как серьезные нежелательные явления, также должны быть перечислены в разделе 14.3.2 отчета.

12.3.2. Описание случаев смерти, других серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений.

Должно быть представлено краткое описание, поясняющее каждый смертельный случай, другие серьезные нежелательные явления, а также другие значимые нежелательные явления, которые представляют особый интерес в связи с их клинической значимостью. Данные описания могут быть размещены либо в тексте отчета или в разделе 14.3.3 отчета, в зависимости от их количества. Явления, которые никак не связаны с исследуемым препаратом могут быть пропущены или описаны очень кратко. В целом, описание должно включать следующее:

- характер и интенсивность явлений, клинические особенности, приведшие к развитию явления с указанием временной взаимосвязи с приемом исследуемого препарата/экспериментального препарата;
- соответствующие лабораторные показатели, сведения о том была ли прекращена терапия и когда это было сделано;
- меры предпринятые для купирования явления; данные аутопсии; мнение исследователя о наличии причинной взаимосвязи, и мнение спонсора о наличии причинной взаимосвязи, если это уместно.

Кроме того, должна быть включена следующая информация:

- Идентификационный код пациента.
- Возраст и пол пациента; общее клиническое состояние пациента, если это необходимо.
- Заболевание, по поводу которого проводилось лечение (если все пациенты имели одинаковую нозологию, это не является обязательным) с указанием длительности заболевания (или обострения).
- Сопутствующие/предшествующие заболевания с подробным описанием их возникновения/продолжительности.
- Сопутствующая/предшествующая терапия с подробным указанием дозировок лекарственных препаратов.
- Применяемый исследуемый препарат/экспериментальный препарат, его доза, если она различается у пациентов, а также продолжительность применения.

12.3.3. Анализ и обсуждение смертельных случаев, других серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений.

Значение смертельных случаев, других серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений, приведших к прекращению участия в клиническом исследовании, уменьшению дозы или назначению сопутствующей терапии, должно быть проанализировано с точки зрения безопасности исследуемого препарата. Особое внимание должно быть уделено тому, может ли любое из этих явлений представлять ранее не ожидаемый важный нежелательный эффект исследуемого препарата/экспериментального препарата. Для серьезных нежелательных явлений, представляющих особую важность, может быть полезным использовать таблицы дожития или аналогичные анализы для наглядного отображения их взаимосвязи со временем приема исследуемого препарата и оценки изменения их риска с течением времени.

12.4. Оценка клинико-лабораторных показателей.

12.4.1. Перечень индивидуальных лабораторных показателей субъектов (16.2.8.) и значение каждого патологически измененного лабораторного показателя.

В тех случаях, когда это требуют уполномоченные органы, результаты всех лабораторных исследований, связанных с безопасностью, должны быть доступны в виде табличных списков используя следующий шаблон представления: в каждой строке отражаются визиты пациента, на которых было проведено лабораторное исследование, с группировкой пациентов по исследователям (если их больше одного) и группе лечения, в столбцах указывают значимые демографические данные, данные о дозе лекарственного препарата, и результаты лабораторных исследований. Поскольку не все тесты могут быть отображены в одной таблице, они должны быть логически сгруппированы (гематологические тесты, биохимические исследования функции печени, электролиты, анализ мочи и т. д.). Патологические значения должны быть выделены, например, подчеркиванием, скобками и т.д. Эти списки должны быть представлены как часть регистрационного досье, если это требуется, или быть доступны по требованию экспертов уполномоченных органов.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ

Пациент	Время	Возраст	Пол	Раса	Вес	Доза	Лабораторные тесты		
							SGOT	SGPT	AP.....X
№ 1	T0	70	м	W	70 кг	400 мг	V1*	V5	V9
	T1						V2	V6	V10
	T2						V3	V7	V11
	T3						V4	V8	V12
№ 2	T10	65	ж	B	50 кг	300 мг	V13	V16	V19
	T21						V14	V17	V20
	T32						V15	V18	V21

* Vn – значение отдельного теста

Для всех уполномоченных органов, должен быть доступен перечень с указанием по каждому пациенту всех лабораторных показателей, с отклонениями от нормы в разделе 14.3.4 отчета, используя вышеприведенный формат. В отношении отклонений лабораторных показателей, представляющих особый интерес (данные потенциально клинически важны), также может быть полезным предоставить дополнительные данные, такие как показатели нормы, значения до и после появления патологических отклонений и значения взаимосвязанных с ними иных лабораторных исследований. В некоторых случаях может быть желательным исключить определенные отклонения из дальнейшего анализа. Например единичные данные, неповторяющиеся данные, небольшие отклонения отдельных тестов (например, мочевой кислоты или электролитов) или случайные низкие значения некоторых тестов (например, трансаминаз, щелочной фосфатазы, азота мочевины крови и т.д.) могут быть определены как клинически незначимые и исключены. Такие решения в любом случае должны быть четко разъяснены, при этом следует отметить каждое отклонение в полном списке значений, который прилагается к отчету (или представляется по запросу) экспертам уполномоченных органов.

12.4.2. Оценка каждого показателя лабораторных исследований.

Необходимость оценки лабораторных показателей должна быть определена в конкретном случае исходя из анализа результатов наблюдений, но, обычно, всегда должен проводиться последующий анализ данных. Для каждого анализа, по мере необходимости, следует провести сравнение между группой лечения и контрольной группой и сопоставить с размером выборки. Кроме того, должны быть приведены обычные диапазоны лабораторной нормы для каждого анализа.

12.4.2.1. Лабораторные показатели за весь период исследования.

По каждому параметру в определенный момент времени на протяжении исследования (например, при каждом посещении) должно быть указано следующее: среднеарифметическое значение в группе или медиана, диапазон значений, а также число пациентов с патологическими значениями или с такими патологическими значениями, которые превышают установленный порог (например, превышение верхней границы нормы в два раза, в пять раз; при этом вариант выбора порога должен быть объяснен). Может быть использовано графическое представление данных.

12.4.2.2. Индивидуальные изменения показателей у пациентов.

Должен быть представлен анализ индивидуальных изменений по пациентам в каждой из групп лечения. Могут быть использованы различные подходы, в том числе:

- I. «Сводная таблица динамики лабораторных показателей» – Эти таблицы показывают число пациентов, которые имеют низкие, нормальные и высокие показатели на исходном уровне и затем, на выбранном промежутке времени.
- II. Таблицы, показывающие число или процентное соотношение пациентов, которые имеют изменения в значении заданного диапазона на отдельных временных интервалах. Например, для

азота мочевины крови (АМК), может быть принято решение, что изменение должно быть зафиксировано, только если оно превышает порог в 10 мг/дл АМК. Для этого параметра, число пациентов, имеющих показатели меньше или больше этого порога, должно быть указано для каждого визита или суммарно по всем визитам; обычно пациенты при этом группируются в отдельные выборки в зависимости от исходного уровня АМК (норма или выше нормы). Вероятным преимуществом такого отображения данных по сравнению со сводными таблицами, является то, что могут быть отмечены изменения определенного размера, даже если итоговое значение не отклонено от нормы.

Ш. График сравнения исходного значения со значениями лабораторных измерений в процессе лечения по каждому пациенту. При этом точка каждого пациента характеризуется 2 координатами: по оси абсцисс – исходные значения лабораторных показателей, а по оси ординат – конечные значения этих же показателей после курса лечения. Если изменения показателей отсутствуют, то все точки пациентов будут располагаться на линии, расположенной под углом 45° . При сдвиге показателей в сторону повышения будет формироваться кластер точек выше линии 45° . Так как данная система представления данных показывает их изменение только в определенный момент времени для определенного вида лечения, то для интерпретации необходимо представление временных рядов данных графиков для группы лечения и контроля. В качестве альтернативы при данной системе отображения данных каждая точка может характеризоваться исходным значением и самым экстремальным наблюдаемым значением в процессе лечения. Данные системы отображения данных удобны для демонстрации резко отклоняющихся значений (при этом, полезным будет включить идентификационный код пациента для резко отклоняющихся значений).

12.4.2.3. Индивидуальные клинически значимые патологические отклонения показателей.

Должны быть обсуждены клинически значимые отклонения от нормы (определенные спонсором). В разделах 12.3.2 или 14.3.3 отчета должно быть представлено описание каждого пациента, чьи лабораторные отклонения, и рассматриваются как серьезные нежелательные явления, и в некоторых случаях, как другие значимые нежелательные явления. При использовании шкалы оценки токсического действия (например, ВОЗ, Национального института рака США), изменения, классифицируемые как тяжелые, должны быть обсуждены независимо от степени их серьезности. По каждому параметру должен быть предоставлен анализ клинически значимых изменений наряду с решением о досрочном завершении терапии из-за лабораторных измерений. Должна быть определена значимость изменений и их взаимосвязь с лечением. Например, необходимо провести анализ таких особенностей как взаимосвязь с дозой, концентрацией лекарственного средства, исчезновение отклонений при

продолжении терапии, положительная реакция на возобновление приема препарата и характер сопутствующей терапии.

12.5. Параметры жизненно важных функций организма, данные объективного исследования и другие наблюдения, имеющие отношение к вопросам безопасности.

Основные показатели состояния организма, данные физикального обследования и другие наблюдения, имеющие отношение к безопасности, должны быть проанализированы и представлены аналогично изменениям лабораторных данных. Если есть данные подтверждающие взаимосвязь с действием лекарства, принятой дозой, зависимостью «концентрация-эффект» или с иными факторами, характеризующими пациента (например, нозологией, демографическими факторами, сопутствующей терапией), то они должны быть определены, а их клиническое значение описано. Особое внимание должно быть уделено изменениям, не рассматриваемым как факторы эффективности и тем, которые рассматриваются как нежелательные явления.

12.6. Заключение о безопасности.

Должна быть дана общая оценка безопасности исследуемого препарата(ов)/экспериментального препарата(ов), уделяя особое внимание явлениям, приведшим к изменению дозы или потребовавшим сопутствующей терапии, серьезным нежелательным явлениям, событиям, приводящим к досрочному выбытию пациентов, и смертельным случаям. Должны быть определены пациенты или группы пациентов с повышенным риском, и особое внимание следует уделить потенциально уязвимым пациентам, которые могут присутствовать в небольших количествах, например, дети, беременные женщины, ослабленные пожилые люди, люди с выраженными отклонениями метаболизма лекарственных веществ или экскреции и т.д. Должно быть описано значение оценки безопасности препарата в отношении о возможностей его применения.

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 предшествующие разделы отчета, если это необходимо. 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 в свете 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. Как

альтернативный вариант, 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 таблицах.

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 причинам, например, из-за размеров или их количества, то их необходимо представить в данном разделе, с указанием перекрестных ссылок на текст, а также вспомогательные или дополнительные рисунки, таблицы или списки.

В данном разделе основного 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

14.3.1. предоставление данных о нежелательных явлениях;

14.3.2. перечень случаев смерти, других серьезных и значимых нежелательных явлений;

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

14.3.4. 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 к отчету (16.1.11 и 16.1.12). Ссылки на литературу должны быть предоставлены в соответствии с международными принятыми стандартами Ванкуверской Декларации 1979 г. «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»,⁵ межгосударственным стандартом ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.» или системой, применяемой в реферативном журнале «Chemical Abstracts».

⁵ Vancouver Declaration on «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», 5th ed., 1997.

16. ПРИЛОЖЕНИЯ.

В данном разделе должен быть представлен полный список 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 отчетом⁶.

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 и других ответственных лиц исследования, включая краткое (1 стр.) резюме либо эквивалентное описание обучения и опыта работы, имеющего отношение к проведению клинического исследования;

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

16.1.6. в случае использования в исследовании более одной 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. список 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 («комплаенс») и/или данные о концентрации лекарственного средства (если имеются);

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.

⁶ Для того, чтобы приложения были доступны по требованию, они должны быть окончательно утверждены ко времени предоставления документов.

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 1.1. РЕЗЮМЕ (КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Наименование спонсора/компании:	Отдельная Таблица исследования, относящаяся к части Досье	<i>(Поле используется только национальными уполномоченными органами)</i>
Наименование готового препарата	Том:	
Наименование активного ингредиента:	Страница:	
Название исследования:		
Исследователи:		
Исследовательский центр(ы):		
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:		
Продолжительность лечения:		
Препарат сравнения, доза и способ применения, номер серии:		

Наименование спонсора/компании:	Отдельная Таблица исследования, относящаяся к части Досье	<i>(Поле используется только национальными уполномоченными органами)</i>	
Наименование готового препарата:			Том:
Наименование активного ингредиента:			Страница:
Критерии оценки: Эффективность: Безопасность:			
Статистические методы:			
КРАТКИЙ ОБЗОР – ВЫВОДЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ: ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дата отчета:			

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1.2. ПОДПИСИ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ ИЛИ
ИССЛЕДОВАТЕЛЯ-КООРДИНАТОРА**

**ПОДПИСЬ(И) ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ
ИЛИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ-КООРДИНАТОРА
ИЛИ ОТВЕТСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО СПЕЦИАЛИСТА СО
СТОРОНЫ СПОНСОРА**

НАЗВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

ИСПОЛНИТЕЛЬ(И) ИССЛЕДОВАНИЯ:

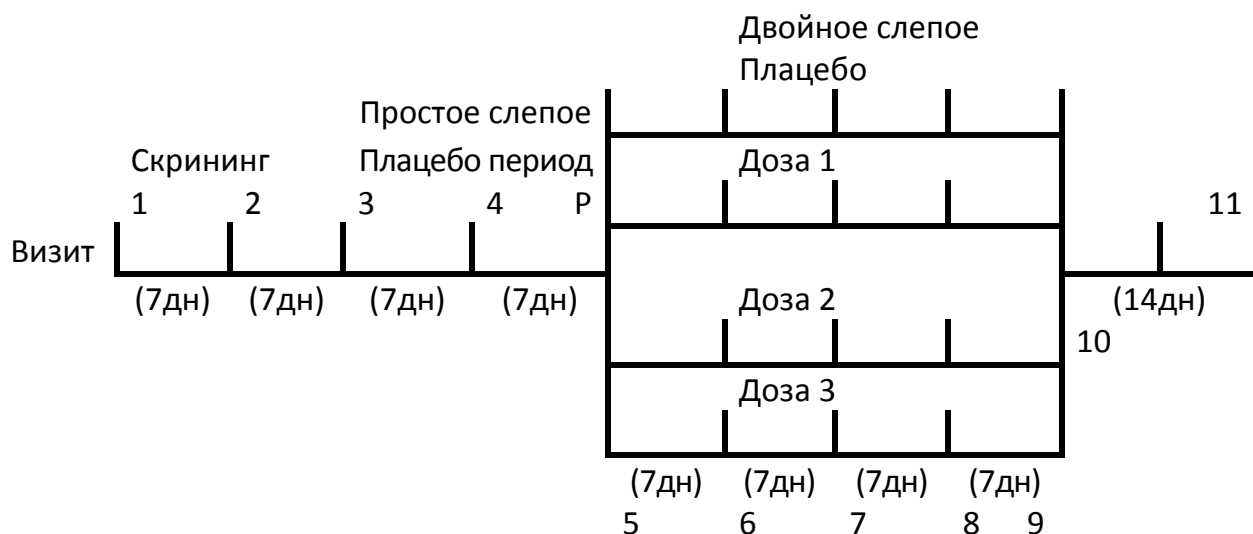
Я прочитал настоящий отчет и, основываясь на моем знании данного исследования, настоящим подтверждаю, что в нем правильно изложены процедуры проведения и результаты исследования.

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ: _____ ПОДПИСЬ(И) _____
ИЛИ ОТВЕТСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ СПЕЦИАЛИСТ
СПОНСОРА

ВЛАДЕЛЕЦ ОТЧЕТА: _____

ДАТА: _____

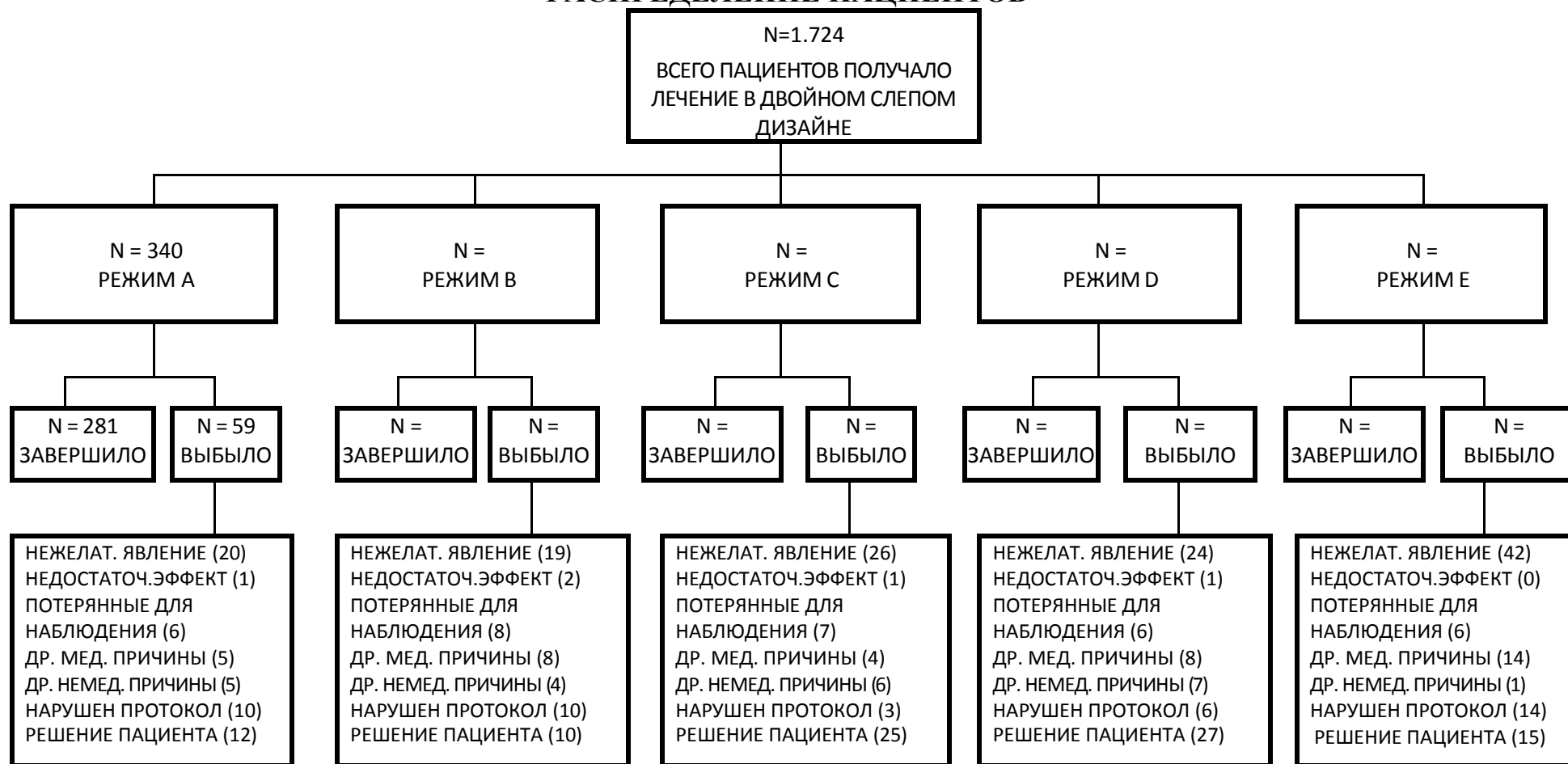
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.3.Б. ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ГРАФИК ЕГО ОЦЕНКИ



Оценка	Скрининг	Вводный	Исходный	Лечение				Наблюдение		
Неделя	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Инф. согласие	X									
Анамнез	X									
Физик.обслед.	X									X
Эффективность:										
Первич. перем.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Вторич. перем.	X	X	X	X		X			X	X
Безопасность:										
Нежелат. явлен.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Лаборат. тесты	X	X	X			X		X	X	
Масса тела	X		X						X	X

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.4.А. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

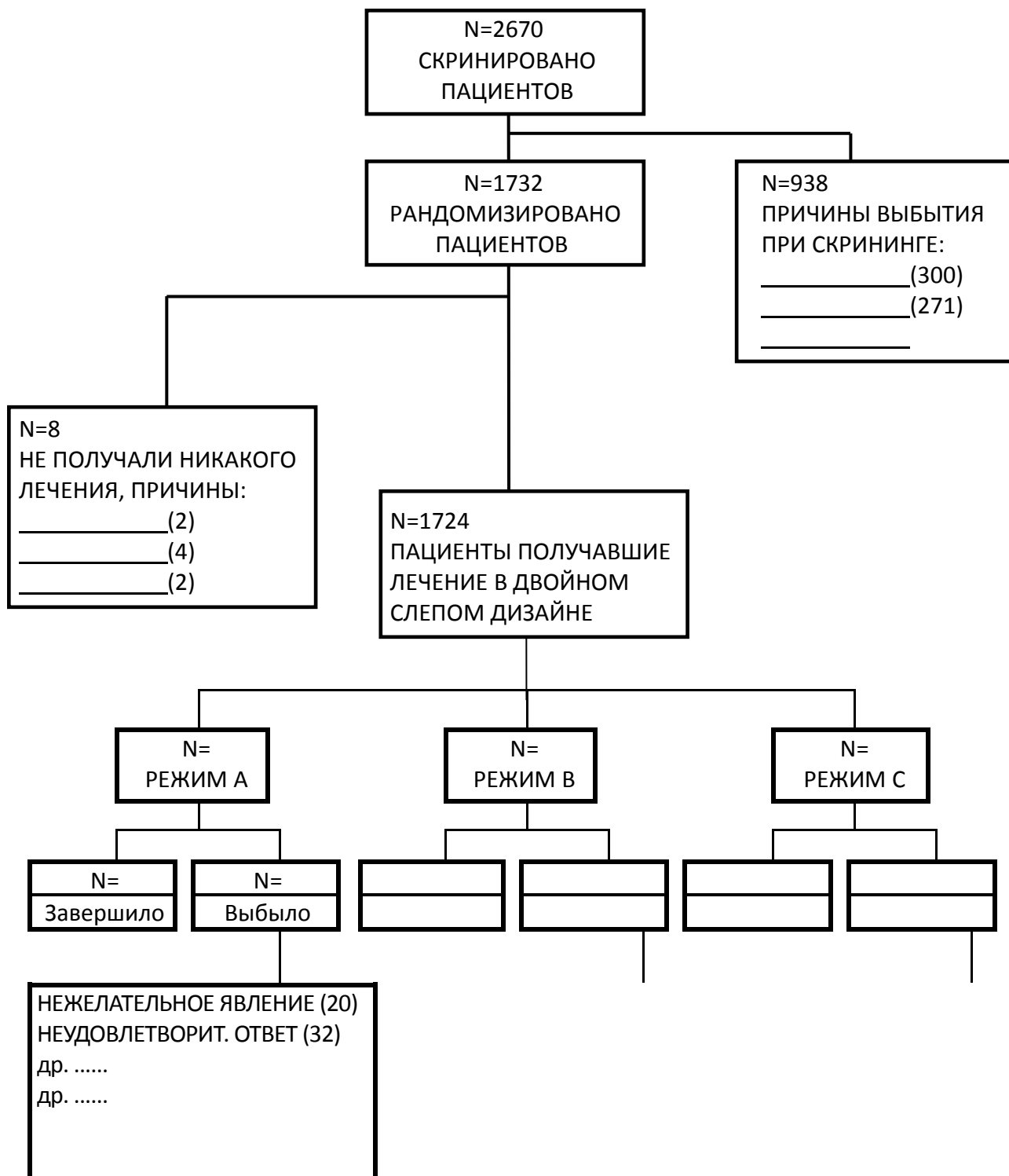


N=1,361

ПАЦИЕНТЫ, ЗАВЕРШИВШИЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.4.Б. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ



ПРИЛОЖЕНИЕ 1.5. СПИСОК ПАЦИЕНТОВ, ДОСТОЧНО ПРЕКРАТИВШИХ ПРИЕМ ПРЕПАРАТА

ИССЛЕДОВАНИЕ № (Идентификация набора данных) СПИСОК ПАЦИЕНТОВ, ДОСРОЧНО ВЫБЫВШИХ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

Центр:

Лечение

Пациент №

Пол

Возраст

Последний
визит

Длительность

Доза

Сопутствующее
лечение

Причины
прекращения

Исследуемый препарат/экспериментальный препарат

Нежелательная
реакция*

-
-
-

Неэффективность
препарата

Лечение

Пациент №

Пол

Возраст

Последний
визит

Длительность

Доза

Сопутствующее
лечение

Причины
прекращения

Препарат сравнения

Лечение

Пациент №

Пол

Возраст

Последний
визит

Длительность

Доза

Сопутствующее
лечение

Причины
прекращения

Плацебо

**Специфическая реакция, явившаяся причиной прекращения приема*

(Повторить для других центров)

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1.6. СПИСОК ПАЦИЕНТОВ И НАБЛЮДЕНИЙ,
ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ**

**ИССЛЕДОВАНИЕ №
(Идентификация набора данных)**

**СПИСОК ПАЦИЕНТОВ И НАБЛЮДЕНИЙ, ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ
АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Центр:

<u>Лечение</u>	<u>Пациент №</u>	<u>Пол</u>	<u>Возраст</u>	<u>Исключен из наблюдения</u>	<u>Причины прекращения</u>
----------------	------------------	------------	----------------	-----------------------------------	--------------------------------

Исследуемый препарат/экспериментальный препарат

<u>Лечение</u>	<u>Пациент №</u>	<u>Пол</u>	<u>Возраст</u>	<u>Исключен из наблюдения</u>	<u>Причины прекращения</u>
----------------	------------------	------------	----------------	-----------------------------------	--------------------------------

Препарат сравнения

<u>Лечение</u>	<u>Пациент №</u>	<u>Пол</u>	<u>Возраст</u>	<u>Исключен из наблюдения</u>	<u>Причины прекращения</u>
----------------	------------------	------------	----------------	-----------------------------------	--------------------------------

Плацебо

(Повторить для других центров)

Справочные таблицы

Краткое обобщение:

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1.7. КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ И НАБЛЮДЕНИЙ,
ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ**

**ИССЛЕДОВАНИЕ №
(Идентификация набора данных)**

**ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ, ИСКЛЮЧЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗА
ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Исследуемый препарат/экспериментальный препарат	Неделя				N =
	1	2	4	8	
Причина					
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
Итого	_____	_____	_____	_____	_____

Аналогичные таблицы должны быть подготовлены для других групп лечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.8. РУКОВОДСТВО ДЛЯ РАЗДЕЛА 11.4.2. «СТАТИСТИЧЕСКИЕ/АНАЛИТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ» И ПРИЛОЖЕНИЯ 16.1.9 К ОТЧЕТУ

А. Статистические аспекты

В приложении должна быть представлена подробная информация о статистическом анализе, выполненном по каждой первичной переменной эффективности. Отчетные данные должны включать по крайней мере следующую информацию:

- a) Статистическая модель, лежащая в основе анализа, должна быть описана точно и полно с использованием ссылок, если это необходимо.
- b) Формулировка проверяемого клинического предположения, сформулированная в точных статистических терминах, например, в виде нулевой и альтернативной гипотезы.
- c) Статистические методы, применяемые для оценки эффективности, расчета доверительных интервалов, и пр. В случае необходимости может быть приведен список литературы.
- d) Допущения, лежащие в основе статистических методов. Следует показать насколько статистически обосновано то, что данные удовлетворяют основным предположениям, особенно если необходимо подтвердить обоснование сделанного вывода. Если большая часть статистического анализа выполнена спонсором, необходимо отразить, какие виды анализа были запланированы до получения данных исследования и, если таковых не было, следует указать как удалось предотвратить системные ошибки в выборе конкретного анализа, используемого как основание для оценки выводов. Особенно это важно в случае любого анализа подгрупп, поскольку, если такие анализы заранее не запланированы, они обычно не обеспечивают адекватной основы для окончательных выводов.
 - (i) В случае если было выполнено преобразование данных, необходимо предоставить обоснование выбора вида преобразования данных наряду с интерпретацией оценки эффективности лечения, основанного на преобразованных данных.
 - (ii) Обсуждение целесообразности выбора статистической процедуры и достоверности статистических выводов поможет эксперту уполномоченного органа по оценке статистической части отчета принять решение о том, требуется ли воспроизводить анализ данных для проверки.
- e) Тестовая статистика, лежащая в основе критерия, выборочное распределение тестовой статистики по нулевой гипотезе, значение тестовой статистики, уровень значимости (т.е., р-значение), и промежуточные итоговые данные должны быть представлены в формате, который позволит эксперту уполномоченного органа по оценке статистической части отчета быстро и качественно проверить результаты анализов. Должно быть указано какие значения критерия значимости (р-значения) – односторонние или двусторонние выбраны для анализа. При этом должно быть предоставлено

обоснование для использования одностороннего критерия.

Например, в отчете с использованием двустороннего t-критерия должны быть приведены значения t-статистики, связанных с ним степеней свободы, р-значения, размер каждой из двух сравниваемых выборок, значения среднего и дисперсии для каждой из выборок и суммарной оценки общей дисперсии. В отчете по мультицентровому исследованию с использованием техники дисперсионного анализа должны быть приведены, как минимум, таблица дисперсионного анализа с показателями для центра, лечения, их взаимодействия, остаточной ошибки и общего итога. При перекрестном дизайне в отчете должна быть информация относительно статистик по последовательностям, пациентам в последовательностях, исходным данным в начале каждого периода, в периоде отмывки и его продолжительности, выбывании пациентов в течение каждого периода, взаимодействии вида лечения и периода, остаточной ошибки и общем итоге. Для каждого источника вариации помимо общего итога, таблица должна включать степени свободы, сумму квадратов, среднее квадратичное отклонение, соответствующий F-критерий, р-значение, и математическое ожидание среднего квадратичного отклонения.

Промежуточные итоговые данные должны отображать демографические данные, а также данные об ответной реакции, усредненные или иным способом обобщенные для каждой комбинации условий относительно вида лечения (или другие расчетные характеристики, такие как последовательность) в каждом периоде наблюдения.

В. Формат и технические данные, которые представляются по требованию экспертов уполномоченных органов, оценивающих статистику.

В отчете каждого контролируемого клинического исследования, должны быть списки данных (таблицы) о соответствующих данных пациентов, включенных (отобранных) спонсором для статистического анализа и таблиц для обоснования заключений и основных выводов. Эти списки данных необходимы для оценки статистической части отчета уполномоченным органом. Спонсора также могут попросить предоставить эти списки данных по пациентам в виде пригодном для компьютерного считывания.

10. ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ПЕРЕЧЕНЬ ПОПРАВКОВ 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:

2.1. на безопасность или же физическое либо психическое благополучие пациента;

2.2. на научную ценность исследования.

3. Существенными поправками к разделам клинического исследования могут являться следующие изменения⁷.

4. Изменения в протоколе исследования/испытания:

4.1. цель исследования;

4.2. дизайн исследования;

4.3. информированное согласие;

4.4. процедура отбора субъектов/пациентов;

4.5. показатели эффективности;

4.6. схема забора биологических образцов;

4.7. добавление или исключение тестов или показателей;

4.8. количество субъектов/пациентов;

4.9. возрастной диапазон субъектов/пациентов;

4.10. критерии включения;

4.11. критерии невключения;

4.12. мониторинг безопасности;

4.13. продолжительность применения исследуемого препарата;

4.14. изменение дозирования исследуемого препарата;

4.15. изменение препарата сравнения;

4.16. статистический анализ.

5. Изменения, связанные с организацией клинического исследования:

5.1. замена ответственного исследователя или привлечение новых ответственных исследователей;

5.2. замена исследователя-координатора;

5.3. замена исследовательского центра / медицинской организации или добавление дополнительных исследовательских центров / медицинских организаций;

5.4. замена спонсора или официального представителя спонсора;

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

5.6. изменение условий завершения исследования.

⁷ Прочие изменения к разделам клинического исследования считаются несущественными.

6. Изменения, связанные с исследуемым препаратом:

- 6.1. материала первичной упаковки;
- 6.2. производителя действующего вещества;
- 6.3. производственного процесса действующего вещества;
- 6.4. спецификаций действующего вещества;
- 6.5. производства исследуемого препарата;
- 6.6. спецификации исследуемого препарата;
- 6.7. спецификаций вспомогательных веществ в тех случаях, которые способны повлиять на действие лекарственного препарата;
- 6.8. срока хранения, включая период применения после первого вскрытия и (или) разведения;
- 6.9. существенных изменений состава исследуемого препарата;
- 6.10. условий хранения;
- 6.11. методик исследований активной субстанции;
- 6.12. методик исследований исследуемого препарата;
- 6.13. 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 случаях, которые касаются текущих клинических исследований и сопровождаются изменением оценки соотношения риск/польза. Например, в отношении:

- 7.1. результатов новых фармакологических исследований;
- 7.2. новой интерпретации существующих фармакологических исследований;
- 7.3. результатов новых токсикологических исследований;
- 7.4. новой интерпретации существующих токсикологических исследований;
- 7.5. 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 данных, отображающих опыт применения препарата у человека, которые являются важными для текущих исследований и сопровождаются изменением оценки соотношения риск/польза. Например, в отношении:

- 8.1. безопасности, связанной с клиническим исследованием или опытом применения исследуемого лекарственного препарата у человека;
- 8.2. результатов новых клинических фармакологических исследований;
- 8.3. новой интерпретации существующих клинических фармакологических исследований;
- 8.4. результатов новых клинических исследований;
- 8.5. новой интерпретации существующих данных клинических исследований;
- 8.6. новых данных по опыту применения исследуемого препарата у человека;

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

9. Порядок рассмотрения регуляторными органами поправок к разделам клинического исследования определяется требованиями национального законодательства государств-членов ЕАЭС.

11. ПРИЛОЖЕНИЕ 3. 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 ЕАЭС в уполномоченный орган государства-члена ЕАЭС, на территории которого проводится клиническое исследование исследуемого препарата, и ЭСО/НЭК соответствующих клинических центров в соответствии с процедурами ЭСО/НЭК:

– в срок до 7 календарных дней от даты получения информации о выявлении СННР, в случае, если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни;

– в срок до 15 календарных дней от 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 должны быть предприняты все меры по получению полной информации, которая представляется в форме последующего срочного сообщения о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции в срок до 8 календарных дней от даты представления первичного сообщения.

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

1.2.4. Требования по представлению информации о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях распространяются на исследуемый препарат, включая препарат сравнения и плацебо.

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 (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 срок до 15 календарных дней от даты получения информации представить в уполномоченный орган государства – члена ЕАЭС 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:

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

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

1.5.3. о новых данных, связанных с проведением клинического исследования 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;

1.5.4. 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 и ЭСО/НЭК

Информация о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях представляется в уполномоченные органы 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» E2В.

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 список 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 согласно п.1.5. настоящего приложения представляется в уполномоченные органы 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 п.п.1.2.-1.5. настоящего приложения по представлению информации по выявленным серьезным непредвиденным нежелательным реакциям и иной информации по безопасности исследуемого препарата распространяются в отношении клинических исследований, одобренных к проведению на территории государства – члена ЕАЭС 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 ЕАЭС.

1.7.2. Требования п.1.2 настоящего приложения по представлению информации по выявленным серьезным непредвиденным нежелательным реакциям распространяется на выполняемые спонсором либо его партнером на договорной основе клинические исследования, одобренные на территории государства – члена ЕАЭС, 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 ЕАЭС или соответствующим держателям регистрационных удостоверений в соответствии с действующим законодательством.

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 требование п.п. 1.2. настоящего приложения по срочному представлению информации о выявленной серьезной непредвиденной нежелательной реакции в уполномоченный орган 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; представителям уполномоченных органов; 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. 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, когда 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 определить, какие серьезные явления, обусловленные течением основного заболевания, не будут подлежать систематическому раскрытию рандомизационных кодов и срочному представлению информации в уполномоченный орган. В этих случаях обязательным является 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.

1.10. Ежегодное представление информации по безопасности

Спонсор в течение всего срока клинического исследования должен ежегодно представлять в уполномоченный орган государства-члена ЕАЭК, на территории которого проводится клиническое исследование исследуемого препарата, периодический(-е) отчет(-ы) по безопасности исследуемого препарата, содержание которого(-ых) должно отвечать требованиям, приведенным в приложении 3.1 к настоящим правилам.

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 3.1 к настоящим правилам.

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 срок не более 24 часов от даты выявления (либо получения информации о выявлении), представить спонсору информацию обо всех серьезных нежелательных явлениях, кроме тех серьезных нежелательных явлений, которые определены в протоколе или в другом документе (например, в брошюре исследователя), как не требующие немедленного уведомления.

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 ЕАЭС

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

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.1. ТРЕБОВАНИЯ К ПЕРИОДИЧЕСКОМУ ОТЧЕТУ ПО БЕЗОПАСНОСТИ РАЗРАБАТЫВАЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (РОБ)

1. Термины и определения

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

1.2. дата окончания сбора данных (data lock point): дата завершения сбора данных для включения в периодический отчет по безопасности исследуемого препарата.

1.3. завершённое клиническое исследование (completed clinical trial): клиническое исследование, по результатам которого составлен итоговый отчет клинического исследования.

1.4. идентифицированный риск (identified risk) – нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом.

1.5. 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.д.) с целью оценки влияния данных вмешательств на показатели состояния здоровья.

1.6. исследуемый препарат (investigational drug): в Приложении 3 под исследуемым препаратом понимается препарат, находящийся в разработке. В рамках данного Приложения термин имеет более узкое значение по сравнению с используемым в основных правилах GCP и не включает препараты сравнения и плацебо.

1.7. международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата (МДОРЛП) (development international birth date): дата первого одобрения для проведения интервенционного клинического исследования в любой из стран мира.

1.8. 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 третьим сторонам (например, уполномоченным органам).

1.9. неинтервенционное клиническое исследование (non-interventional clinical study): – исследование/испытание, которое соответствует следующим требованиям:

а) лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;

б) 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;

в) к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используют эпидемиологические методы.

1.10. 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.

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

1.12. 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.

1.13. 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.

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

1.15. 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.

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

2. Введение

Периодический анализ информации по безопасности при выполнении клинической разработки исследуемого препарата имеет решающее значение для непрерывной оценки риска субъектов исследования. Важным является обеспечение регулярного информирования уполномоченных органов и иных заинтересованных сторон (например, ЭСО/НЭК) в отношении результатов данного анализа и получения данных в отношении профиля безопасности исследуемого препарата, а также уведомления в отношении действия, принятых в отношении возникающих вопросов по безопасности. Периодический отчет по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата (РОБ) является стандартом для периодической отчетности по разрабатываемым (исследуемым) препаратам (включая зарегистрированные препараты, по которым продолжается выполнение разработки) для государств-членов ЕАЭС.

Основной целью РОБ 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: (1) оценки возможных отличий полученной за отчетный период спонсором информации по безопасности от предшествующих знаний по профилю безопасности исследуемого продукта; (2) описание новых выявленных аспектов профиля безопасности, которые могут оказать влияние на обеспечение безопасности субъектов исследования; (3) обобщение данных по текущей оценке и управлению идентифицированными и потенциальными рисками; (4) представление обновления по состоянию клинического изучения/программы разработки и результатов исследования.

РОБ должен быть лаконичным и представлять уполномоченным органам информацию, позволяющую подтвердить обеспечение спонсором надлежащего мониторинга и оценки данных по профилю безопасности исследуемого препарата. В РОБ подлежат отражению все новые аспекты профиля безопасности, выявленные за отчетный период. РОБ 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 РОБ 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, РОБ включает также данные пострегистрационных исследований. РОБ направлен на оценку исследуемого (разрабатываемого) препарата, информация по препаратам сравнения и плацебо в него включается только в случае, где это имеет отношение к безопасности субъектов исследования.

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

– 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.

РОБ также включает иные данные, которые являются значимыми в отношении безопасности разрабатываемого (исследуемого) препарата, в том числе следующих данных:

– наблюдательных и эпидемиологических исследований;

– доклинических исследований (токсикологические исследования и исследования *in vitro*);

– других РОБ, которые имеют отношение к исследуемому препарату;

– производственных и микробиологических изменений;

– недавно опубликованных 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 договорными соглашениями.

3. Общие принципы

3.1 Единый РОБ для действующего вещества

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

В случае, если в разработке исследуемого препарата участвует более одного спонсора, в частности при выполнении совместной разработки или на основании иных договорных соглашений, спонсорами может быть представлен единый РОБ.

3.2 Периодичность представления РОБ и дата окончания сбора данных

Начало ежегодного периода по представлению отчета определяется в соответствии с международной датой одобрения разрабатываемого

лекарственного препарата (МДОРЛП). Месяц и дата МДОРЛП являются датой начала отсчета годового периода для подачи РОБ.

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

Датой окончания сбора данных РОБ является последний день отчетного периода, составляющего один 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 ЕАЭС после его государственной регистрации, в соответствии с требованиями национального законодательства должны представляться как РОБ, так и периодические отчеты по безопасности исследуемого препарата (ПОБ). По желанию спонсора РОБ может быть подготовлен, исходя из международной даты регистрации (МДР), используемой в ПОБ, что позволит синхронизировать даты подачи обоих периодических отчетов. В случае синхронизации дат подачи периодических отчетов, отчетный период для следующего периодического отчета по безопасности исследуемого препарата не должен превышать один год.

РОБ должен представляться всем уполномоченным органам государств-членов ЕАЭС, на территории которых проводятся клинические исследования/испытания исследуемого препарата, не позднее 60 календарных дней от даты окончания сбора данных.

3.3 Продолжительность подачи РОБ

Продолжительность подачи РОБ определяется требованиями национального законодательства государства-члена ЕАЭС. Если в отдельной стране или регионе в соответствии с требованиями локального законодательства прекращается подача РОБ, спонсору следует сделать указание, что заключительный РОБ является последним ежегодным отчетом для исследуемого препарата в данном государстве-члене ЕАЭС. Спонсору также следует сделать указание о наличии продолжающихся клинических исследований в других странах.

3.4 Ответственность за подготовку и представление РОБ

3.4.1 Ответственность спонсора

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

В случае, когда спонсор не имеет доступа к информации, включаемой в определенные разделы РОБ (например, спонсор-исследователь может не располагать информацией по аспектам производственного процесса, данным

доклинических исследований, информации по регистрации лекарственного препарата), должно быть сделано соответствующее указание в РОБ.

3.4.2 Ответственность нескольких сторон

В случае выполнения клинического исследования или программы разработки несколькими спонсорами, стороны должны организовать подготовку единого РОБ в случае, если это возможно. Данное требование распространяется на случае наличия у спонсора официальных договорных взаимоотношений по совместной разработке или лицензионных взаимоотношений 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 РОБ.

В случае, когда организация представления единого РОБ не представляется возможной, несколько спонсоров могут прийти к соглашению о подаче отдельных РОБ на один и тот же разрабатываемый препарат. Данная ситуация может возникнуть когда различные стороны исследуют разрабатываемый препарат по разным показаниям, по разным способам введения, либо с использованием различных лекарственных форм. В каждом случае в РОБ должно быть приведено обоснование представления отдельных отчетов.

3.4.3 РОБ для комбинированной терапии

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

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

Для исследований, которые включают многокомпонентную терапию, т.е. комбинации лекарственных средств не являются фиксированными, спонсор может подготовить:

- (1) РОБ для комбинированной терапии, или

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

Примеры стратегии подготовки РОБ для комбинированной терапии:

Комбинированная терапия, назначаемая в клинических исследованиях	РОБ
Исследуемый препарат (А) + зарегистрированный(ые) лекарственный(ые) препарат(ы) (Х, Y, Z)	Единый РОБ на комбинированную терапию (А + Х + Y + Z) или РОБ на исследуемый препарат (А), включающий данные по комбинированной терапии
Два исследуемых препарата (А) + (В)	Единый РОБ на комбинированную терапию (А + В) или два отдельных РОБ на (А) и (В), в каждый из которых включаются данные по комбинированной терапии
Два (или более) зарегистрированных лекарственных препарата в качестве исследуемой комбинации (Х, Y, Z)	Единый РОБ на комбинированную терапию (Х + 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 РОБ (см. раздел 4.10.1 настоящего Приложения) следует сделать указание номера версии и даты брошюры исследователя, которая используется в качестве справочной информации по безопасности. В случаях, когда согласно национальному законодательству государства-члена ЕАЭС 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 РОБ может использоваться более одного документа в качестве справочной информации по безопасности (например, в случаях подготовки РОБ 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 РОБ.

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

4.1. Титульная страница.

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

4.2. Краткое изложение основного РОБ.

Этот раздел вместе с титульной страницей может служить самостоятельным документом, подходящим для подачи в ЭСО/НЭК в государствах-членах ЕАЭС, где это требуется. В раздел 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 он зарегистрирован; краткое изложение обобщенной оценки профиля безопасности (см. раздел 4.21 настоящего Приложения); краткое изложение важных рисков (см. раздел 4.22 настоящего Приложения); меры, принятые в связи с данными по безопасности, включая существенные изменения в брошюре исследователя; заключение/выводы.

4.3. Оглавление.

4.4. Введение.

В раздел должна быть включена следующая информация: МДОРЛП или МДР (если применимо); отчетный период и порядковый номер РОБ; 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 РОБ для одного исследуемого препарата (если применимо).

4.5. Регистрационный статус в мире.

В разделе должно быть представлено краткое изложение состояния по регистрационному статусу, если это применимо, включая: МДР, зарегистрированное(ые) показание(я) к применению, одобренные дозы, соответствующие страны.

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

Раздел должен включать описание мер, принятых за отчетный период спонсором, уполномоченными органами, НКМД, ЭСО/НЭК в целях безопасности, которые оказали влияние на проведение определенного клинического исследования(-й) 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). Меры, принятые в целях безопасности, могут включать, но не ограничиваются следующими примерами: отказ со стороны уполномоченных органов или ЭСО/НЭК в разрешении проведения клинического исследования по этическим вопросам 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, ограничения исследуемой популяции или показаний к применению; изменения информированного согласия; изменения 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). В случае наличия государственной регистрации, также включаются 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 этот 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 по данной информации, если это применимо.

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

Раздел должен включать 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, но не ограничиваются, следующими примерами: изменение критериев не включения, 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 РОБ.

4.8. Перечень продолжающихся и завершенных в отчетном периоде клинических исследований.

В разделе представляется краткая информация по продолжающимся и завершенным в отчетном периоде клиническим исследованиям с представлением в приложении к отчету детальной информации по исследованиям в табличной форме 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 ЕАЭС, 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(-ов) 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 пациента/субъекта исследования); планируемый объем включения; оценка кумулятивного числа субъектов/пациентов исследования, получивших лечение в каждой лечебной группе, если это применимо. 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.

Этот раздел РОБ должен содержать информацию об общем количестве субъектов, подвергшихся воздействию (кумулятивном воздействии) в клинических исследованиях (см. раздел 4.9.1) и при терапевтическом применении (см. раздел 4.9.2). Требования по представлению информации в данном разделе включают следующее: данные должны быть представлены в табличной форме; в случае наличия 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; если сводные таблицы серьезных нежелательных явлений представлены отдельно по каждому исследуемому показанию, данные по оценке воздействия (кумулятивном воздействии) должны быть также сгруппированы по исследуемым показаниям; в случае наличия существенных расхождений по времени кумулятивного воздействия между клиническими исследованиями или исследуемым препаратом и препаратом(ами) сравнения, данные по оценке воздействия рекомендуется представлять в условных единицах «субъект-промежуток времени» (человеко-днях, человеко-месяцах или человеко-годах); данные по воздействию на здоровых добровольцев, в особенности при изучении однократного назначения могут представляться отдельно ввиду их меньшей значимости для оценки профиля безопасности; 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.

Подраздел должен включать в табличной форме следующую информацию: общее число субъектов в продолжающихся и в 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 подразделе приводится указание и обоснование использованного метода(ов) 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 кумулятивного воздействия на пациентов по результатам пострегистрационного применения, основанные на данных последнего ПОБ или иных источниках данных с указанием и обоснованием использованного метода(-ов) оценки воздействия.

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

Этот раздел РОБ должен содержать структурированные списки серьезных нежелательных реакций, зарегистрированных спонсором за отчетный период, и обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были зарегистрированы спонсором с МДОРЛП, т.е. таблицы должны включать все СНЯ, а не только СНР для исследуемого препарата и препаратов сравнения. Источником данных в списках и таблицах с раскрытыми рандомизационными кодами могут быть завершённые клинические исследования, а также индивидуальные случаи, в которых была выполнено раскрытие кода рандомизации по причинам, обусловленным безопасностью субъекта исследования. Спонсоры не должны раскрывать рандомизационные коды с целью подготовки РОБ.

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 только те термины, которые были использованы для классификации серьезности; таблицы не должны включать несерьезные нежелательные явления.

Определенные нежелательные явления могут быть исключены из структурированных списков и обобщенных табличных данных, однако по всем сделанным исключениям должны быть сделаны 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 подразделе указывается версия(-и) 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 ЕАЭС.

4.10.2. Структурированный список серьезных нежелательных реакций за отчетный период.

В подразделе приводится краткое описание принципа включения серьезных нежелательных реакций в список, сами списки серьезных

нежелательных реакций, зарегистрированных при проведении клинических исследований за отчетный период, приводятся в приложении к РОБ. Не нужно использовать этот раздел для анализа серьезных нежелательных реакций или выводов. Структурированные списки 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 списках должны быть сгруппированы первично по клиническим исследованиям и затем по органно-функциональным классам.

Если это представляется возможным, в структурированные списки случаи по каждому отдельному субъекту исследования должны включаться 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 список более одного раза.

Информация по серьезным нежелательным реакциям в структурированных списках должна включать следующие данные: идентификационный номер клинического исследования; идентификационный номер субъекта исследования; идентификационный номера сообщения о серьезной нежелательной реакции по базе данных спонсора; страна выявления серьезной нежелательной реакции; 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 (в случае, если необходимо, также 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 нежелательной реакции (например, разрешилось, летальный исход, улучшение, разрешилось с остаточными явлениями, неизвестно), в этом пункте следует указывать исход НР у пациента, в случае нескольких нежелательных реакций указывается наихудший исход); комментарии, если применимо (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(ы); результаты отмены и повторного назначения исследуемого препарата при наличии таковых сведений). 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 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 РОБ. В случае отсутствия какой-либо части данных делается пояснение причины. Обобщенные (кумулятивные) табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях приводятся в приложении и формируются с разделением по органу-функциональным классам, по исследуемым препаратам, а также по препаратам сравнения. Если это представляется целесообразным, данные могут быть сгруппированы по отдельным протоколам исследований, показаниям, способам введения или иным категориям. 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 этом подразделе РОБ в кратком обобщенном виде спонсором приводится информация по новым клинически важным данным, полученным по результатам завершившихся за отчетный период клинических исследований. Информация может включать данные, которые подтвердили либо опровергли ранее выявленные важные аспекты профиля безопасности, а также данные по выявленным новым сигналам по безопасности.

4.11.2. Продолжающиеся клинические исследования.

В этом подразделе РОБ в кратком обобщенном виде спонсором приводится 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 случаях, когда это применимо, в раздел должна быть включена информация о результатах длительного последующего наблюдения за субъектами клинического исследования после завершения участия в клиническом исследовании. После завершения программы разработки длительное последующее наблюдение может оставаться единственным продолжающим видом деятельности, в ходе которого получается информация для РОБ. В этом случае только в данном разделе РОБ будет представляться новая информация.

4.11.4. Иное терапевтическое применение исследуемого препарата.

В 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 также как компонент фиксированной комбинации или многокомпонентных режимов терапии, в данном подразделе РОБ по отдельному компоненту приводятся данные по важной информации по безопасности, полученной при оценке назначения исследуемого препарата в составе комбинации лекарственных препаратов. Если РОБ 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 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 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, являющихся инициаторами проведения клинического исследования).

4.14. Данные по безопасности, полученные в ходе пострегистрационного применения.

В случае если исследуемый препарат зарегистрирован на территории какой-либо страны, 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 разделе должны включать результаты применения как в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, так и применения 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 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 выполнена в «Обобщенной оценке профиля безопасности исследуемого препарата» (см. раздел 4.21 настоящего Приложения).

4.16. Литературные данные.

В раздел в обобщенном виде должны быть включены новые и 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 данные клинических и доклинических исследований, а также, в случае если это применимо, данные по соединениям аналогичного класса. Спонсор должен представлять копии абстрактов по данному разделу, если это представляется возможным.

4.17. Другие РОБ.

Спонсор должен представлять единый РОБ. Если спонсор готовит несколько РОБ 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 РОБ, если она уже не представлена в других разделах настоящего РОБ. В разделе представляются обобщенные данные за отчетный период по значимым сведениям по безопасности, включенными в РОБ, предоставленные другими спонсорами, выполняющими клинические исследования того же исследуемого препарата, в случае их наличия.

4.18. Данные по недостаточной терапевтической эффективности.

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

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

В подразделе приводится информация по всем серьезным нежелательным реакциям путем указания общего количества серьезных нежелательных реакций по а) органо-функциональному классу, б)

терминологическим наименованиям нежелательных реакций, с) группе лечения, если это применимо. Следует выделить непредвиденные нежелательные реакции.

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

В подразделе приводится информация по субъектам клинических исследований, которые умерли в ходе проведения клинических исследований, которая должна включать 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 РОБ (см. раздел 4.21 настоящего Приложения).

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

В 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 РОБ (см. раздел 4.21 настоящего Приложения).

4.19.4. Существенные поправки в протоколы клинических исследований фазы I.

В разделе 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.

Раздел должен включать краткое описание существенных изменений процесса производства или микробиологических изменений, если таковые имелись, произошедших за отчетный период, с отражением оценки их потенциального влияния на аспекты профиля безопасности в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РОБ (см. раздел 4.21 настоящего Приложения).

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

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

4.20. Данные, полученные после даты окончания сбора данных РОБ.

Раздел должен включать обобщенную информацию по потенциально важным данным по безопасности, которые были выявлены после даты окончания сбора данных, но в период подготовки данного РОБ. Потенциально

важные данные включают, но не ограничиваются, клинически значимыми новыми сообщениями, важными данными по последующему наблюдению, важными данными доклинических исследований, любыми мерами, принятыми спонсором, уполномоченными органами или НКМД в связи с изменениями профиля безопасности. Сведения, включенные в данный раздел, должны быть учтены в разделе обобщенной оценки профиля безопасности исследуемого препарата РОБ (см. раздел 4.21 настоящего Приложения).

4.21. Обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого препарата.

В разделе должна быть приведена обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого препарата с объединенным анализом всех имеющихся отношении 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 клинически значимые данные пострегистрационного мониторинга. В 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. В случае если это применимо, должна быть дана 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, в случаях, когда это применимо:

- 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);

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

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

- летальные исходы нежелательных явлений;

- остановка клинического исследования по причине развития нежелательных явлений, включая изменения лабораторных параметров или результатов обследований;
- взаимодействия с лекарственными препаратами и иные взаимодействия;
- важные данные по безопасности, полученные в доклинических исследованиях;
- аспекты производственного процесса, которые могут оказать влияние на профиль безопасности;
- недостаточная терапевтическая эффективность, если она представляет дополнительный риск для субъектов клинического исследования;
- наличие дополнительного риска для особых популяционных групп, таких как пожилые пациенты, дети, пациенты с нарушением функции печени или почек, либо иные группы риска (такие как субъекты с медленным или быстрым метаболизмом);
- воздействие в период беременности и лактации и его исходы;
- аспекты безопасности при длительном применении;
- данные по клинически значимым ошибкам применения лекарственного препарата;
- данные по отсутствию приверженности пациентов лечению;
- случаи передозировки и ее коррекции;
- случаи неправильного употребления и злоупотребления;
- 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);
- 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 раздел не предназначен для детальной оценки соотношения польза-риск исследуемого препарата.

4.22. Обобщенная информация о важных рисках.

В разделе должна быть представлена краткая обобщенная информация о важных рисках в форме перечня важных идентифицированных и потенциальных рисков. К числу важных рисков относятся, например, те 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 из рисков должен подвергаться ежегодной переоценке с анализом всех имеющихся на текущий момент объединенных данных и знаний, при этом особое внимание следует уделить 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 из ранних клинических исследований, которые не были подтверждены более поздними клиническими данными.

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

РОБ 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 списки по серьезным нежелательным реакциям, выявленным за отчетный период;
- Кумулятивные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях;
- Научные абстракты (если применимо).

РОБ может содержать следующие приложения:

- Кумулятивные табличные данные по всем серьезным нежелательным реакциям;
- Список субъектов клинических исследований, которые умерли в течение отчетного периода;

- Список 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 и заголовков таблиц по перечням 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	ПВПП†	Планируемое включение	Воздействие на субъектов исследования‡

†ПВПП – первый визит первого пациента

‡ На основании общего количества субъектов исследования по состоянию на [дату] и применяемой схемы рандомизации

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

Лечение	Число субъектов
Лекарственный препарат	
Препарат сравнения	
Плацебо	

Таблица 3. Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, на основании данных завершённых клинических исследований по возрасту и полу*

Возрастная группа	Число субъектов		
	Мужчины	Женщины	Итого

* Данные завершённых клинических исследований по состоянию на [дата]

Таблица 4. Оценка общего количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, на основании данных завершённых клинических исследований по расовой принадлежности

Раса	Число субъектов исследования
Азиатская	
Африканская	
Европейская	
Иная	
Неизвестно	
Итого	

* Данные завершённых клинических исследований по состоянию на [дата]

Таблица 5. Примеры заголовков 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	Описани е 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

*ИН – идентификационный номер

† Исследование/центр/пациент

‡ Только для первичных сообщений о СНР

Таблица 6. Примеры обобщенных (кумулятивных) табличных данных по серьезным нежелательным явлениям

Обобщенная (кумулятивная) таблица по серьезным нежелательным явлениям (СНЯ)

Органо-функциональный класс	Общее количество по состоянию до 31 декабря 2009 года			
	[Исследуемый препарат]	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