Утверждены

приказом Министерства здравоохранения

Российской Федерации

от «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2015 г.  №\_\_\_\_

**Правила надлежащей клинической практики**

I. Общие положения

1.   Правила надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP) представляют 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 (далее – Правила).

2.   Соблюдение Правил 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.

3.   Целью Правил 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.

4.   Настоящие Правила подготовлены 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).

5.   Настоящие Правила необходимо соблюдать при проведении клинических исследований, данные которых запланировано представить в уполномоченные органы.

6.   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.

II.   Термины и определения

7. В целях настоящих Правилах используются основные понятия, установленные Федеральным законом от 12 апреля  2010 г . № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее - Федеральный закон), а также следующие термины и определения:

аудит - комплексная и независимая проверка относящихся к клиническому исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и предоставления данных по протоколу стандартным операционным процедурам разработчика лекарственного препарата, надлежащей клинической практике и нормативным требованиям;

благополучие  пациентов, здоровых добровольцев, участвующих в клиническом исследовании - физическое и психическое здоровье пациентов, участвующих в клиническом исследовании;

брошюра исследователя -  сводное изложение результатов доклинического исследования лекарственного средства и клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения (далее – клиническое исследование);

документальный след - документация, позволяющая восстановить ход клинического исследования;

документация - все записи в любой форме (включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы и иные формы), которые описывают либо регистрируют методы, организацию и (или) результаты клинического исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры;

заключение (применительно к Независимому этическому комитету, Совету по этике) - заключение и (или) рекомендации Независимого этического комитета, Совета по этике;

законный представитель - физическое или юридическое лицо, или иной субъект права, имеющий в силу закона право давать согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального участника клинического исследования;

идентификационный код - уникальный номер, присваиваемый исследователем пациенту, участнику клинического исследования, состоящий из цифровых и (или) буквенных обозначений и внесенный в протокол клинического исследования, для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени пациента в отчетах по нежелательным явлениям и/или других данных, относящихся к клиническому исследованию;

индивидуальная регистрационная карта (ИРК) - документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче разработчику лекарственного препарата информации по каждому пациенту клинического исследования;

инспекция - 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 организации, получившей разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на проведение клинического исследования и/или контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию;

информированное согласие  - процедура добровольного подтверждения пациента/здорового добровольца, потенциального участника клинического исследования своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах клинического исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и собственноручного датирования информационного листка пациента.

информационный листок пациента - документ, в котором содержатся в доступной форме сведения, касающиеся проводимого клинического исследования лекарственного препарата, и в письменной форме добровольное согласие пациента на участие в клиническом исследовании лекарственного препарата после ознакомления с особенностями клинического исследования, имеющими значение для выражения такого согласия;

исследователь - физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в медицинской организации. В случае проведения клинического исследования в медицинской организации группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы.

исследовательский центр – место проведения клинического исследования, медицинская организация;

исследуемый лекарственный препарат - лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения 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;

клиническое исследование лекарственного препарата - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами;

контрактная исследовательская организация - организация (коммерческая, научно-исследовательская или иная), которая в рамках договора с разработчиком лекарственного средства выполняет полностью или частично его обязанности и функции, связанные с проведением клинического исследования;

контроль качества - методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых при проведении клинического исследования процедур предъявляемым требованиям к их качеству;

координационный комитет - комитет, который может быть организован разработчиком лекарственного препарата для координации проведения многоцентрового клинического исследования;

конфиденциальность - сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей разработчику лекарственного средства, или информации, позволяющей идентифицировать пациента, здорового добровольца, принимающего участие в клиническом исследовании;

многоцентровое клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в двух и более медицинских организациях и соответственно более чем одним исследователем по единому протоколу клинического исследования;

мониторинг - деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, настоящими Правилами и нормативными требованиями;

надлежащая клиническая практика  - 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 пациентов - участников клинического исследования;

нежелательная реакция (НР) – это негативная реакция организма на лекарственный препарат при которой нельзя исключить причинно-следственную связь с его применением вне зависимости от дозы в предрегистрационных клинических исследованиях или в зарегистрированных дозах, применяемых у пациентов для профилактики, диагностики, лечения заболевания или с целью изменения физиологических функций организма;

нежелательное явление (НЯ) -  любое выявленное у пациента/здорового добровольца клинического исследования после применения лекарственного препарата неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением;

независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) - независимый комитет, который может быть образован по инициативе разработчика лекарственного препарата для периодического рассмотрения хода клинического исследования, данных по безопасности и/или основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений;

независимый этический комитет (НЭК) -  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 пациентам, здоровым добровольцам участникам клинического исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, утверждения, одобрения протокола клинического исследования, кандидатур исследователей, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия пациентов, здоровых добровольцев участников клинического исследования. Правовой статус, состав, функции, деятельность независимых этических комитетов могут различаться, тем не менее, НЭК должны функционировать в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP);

незаинтересованный свидетель - физическое лицо, непричастное к проведению клинического исследования, на которое не могут оказать давление участники клинического исследования и которое в случае, если пациент исследования или его законный представитель не умеет или не может читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст Информационного листка пациента и любые другие предоставляемые пациенту исследования письменные материалы;

доклиническое исследование лекарственного средства - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства;

непредвиденная нежелательная реакция  - непредвиденная нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют известной информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению (или в брошюре исследователя для незарегистрированного исследуемого лекарственного препарата);

нормативные требования - все законы и подзаконные акты, регулирующие проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения;

обеспечение качества - совокупность систематических и планомерных действий, которые имеют целью обеспечить соответствие проведения исследования, сбора, регистрации и представления данных настоящим Правилам и нормативным требованиям.

организация (медицинская) -  любая медицинская организация вне зависимости от ее организационно-правовой формы, аккредитованная на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов, где проводят клиническое исследование лекарственного препарата;

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

отчет монитора - письменный отчет монитора организации, осуществляющей организацию проведения клинического исследования после каждого визита в медицинскую организацию, где проводят клиническое исследование и (или) контакта с исследователями в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП);

отчет об аудите  - письменное заключение аудитора организации-разработчика лекарственного препарата, осуществляющей проведение клинических исследований о результатах аудита;

отчет о клиническом исследовании - отчет в письменной форме, представляющий собой описание клинического исследования лекарственного препарата с участием человека в качестве испытуемого, объединяющий клиническое и статистическое описания, представление данных и их анализ;

первичная документация - исходные документы, данные и записи (истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, заметки, дневники пациентов/добровольцев исследования, вопросники, журналы выдачи медикаментов, записи автоматических устройств, верифицированные и заверенные копии или выписки, микрофиши, фотонегативы, микропленки или магнитные носители, рентгеновские снимки, любые записи, относящиеся к пациенту, в том числе хранящиеся в аптеке, лабораториях и отделениях инструментальной диагностики, используемых в клиническом исследовании);

первичные данные - вся информация, содержащаяся в медицинских документах и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход клинического исследования и оценить его;

поправка к протоколу - оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола клинического исследования;

препарат сравнения - лекарственный препарат (т.е. активный контроль) либо плацебо, используемый(ое) как контроль в клиническом исследовании;

промежуточный отчет о клиническом исследовании - отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных;

протокол клинического исследования лекарственного препарата - документ, в котором определяются цели, формы организации и методология проведения клинического исследования, статистические методы обработки результатов такого исследования и меры по обеспечению безопасности физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата. Применительно к настоящим Правилам термин «протокол» подразумевает как сам протокол исследования, так и поправки к нему;

прямой доступ  - разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования. Лица, имеющие право прямого доступа (например, представители уполномоченных органов, мониторы и аудиторы), должны принимать все разумные меры для соблюдения нормативных требований по защите конфиденциальности информации, позволяющей идентифицировать пациентов исследования и информации, принадлежащей разработчику лекарственного средства;

рандомизация - процесс распределения пациентов/здоровых добровольцев клинического исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность;

серьезная нежелательная реакция (СНР) - нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;

серьезное нежелательное явление (СНЯ) - неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может не иметь причинно - следственной связи с применением лекарственного препарата, приведшее к смерти пациента, врожденным аномалиям или порокам развития, либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или удлинения сроков госпитализации, приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности, иному значимому с медицинской точки зрения событию если оно оговорено в протоколе исследования;

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

соблюдение требований (применительно к клиническим исследованиям)  - следование всем связанным с клиническим исследованием требованиям, настоящим Правилам и нормативным требованиям;

соисследователь - любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре, из числа врачей этого исследовательского центра (медицинской организации);

организация осуществляющая организацию проведения клинических исследований  -  юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование;

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

участник клинического исследования (испытуемый, субъект исследования) – физическое лицо (пациент или здоровый доброволец), принимающий участие в клиническом исследовании лекарственного препарата, в составе группы, получающей исследуемый продукт, либо в составе контрольной группы;

уполномоченные органы (компетентные органы) - органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции, включая в себя инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции;

уязвимые субъекты исследования - 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 лиц в случае отказа от участия. К уязвимым субъектам исследования также относятся больные, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, а также лица, неспособные дать согласие.

разработчик лекарственного средства - организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата, а также на технологию производства лекарственного средства.

III.   Принципы надлежащей клинической практики ( GCP )

8. Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, провозглашенных в Нюрнбергском кодексе, Международном кодексе медицинской этики Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), Хельсинкской декларации ВМА, Конвенции о правах человека в биомедицине Совета Европы, Международном руководстве по проведению биомедицинских исследований с участием человека, Руководстве по качественной клинической практике Всемирной организации здравоохранения, отраженными в настоящих Правилах и нормативных требованиях.

9. До начала клинического исследования должна быть проведена оценка соотношения ожидаемой пользы к возможному риску для участника клинического исследования и общества. Клиническое исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает возможный риск.

10. Права, безопасность и благополучие участника клинического исследования (пациента и здорового добровольца) имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

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

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

13. Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным, одобренным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, Советом по этике и  Независимым этическим комитетом исследовательского центра (СЭ, НЭК) при его наличии.

14. Ответственность за оказываемую участнику клинического исследования  медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет квалифицированный врач, являющийся исследователем  и (или) соисследователь, которому эта функция делегирована исследователем .

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

16. Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого участника клинического исследования до его включения в клиническое исследование.

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

18. Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать участников клинического исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с законодательством Российской Федерации.

19. Производство и хранение исследуемых лекарственных препаратов для медицинского применения, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики. Исследуемые лекарственные препараты для медицинского применения должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом клинического исследования.

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

IV.   Совет по этике, Независимый этический комитет

21.   Совет по этике, Независимый этический (далее – СЭ, НЭК) комитет призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов клинического исследования. Клиническим исследованиям с участием уязвимых субъектов должно быть уделено особое внимание.

22.    Проведение этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения (далее - этическая экспертиза) с целью получения разрешения уполномоченного федерального органа исполнительной власти на проведение клинического исследования осуществляется Советом по этике, который осуществляет свою деятельность согласно положению о Совете по этике, утвержденному данным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

23.   НЭК создаются и функционируют на уровне медицинской организации (локальные этические комитеты), региональном, национальном или международном уровне. НЭК осуществляют контроль за соблюдением этических норм, прав, благополучия и здоровья участников  клинических исследования.

24.   НЭК  должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его научной биографии и (или) другой соответствующей документации, запрошенной НЭК.

25.    НЭК должен рассматривать каждое текущее исследование с периодичностью, адекватной риску для субъектов исследования, но не реже одного раза в год.

26.   Принятие решение осуществляется СЭ, НЭК на основании следующих документов:

а) протокол клинического исследования, поправки к нему;

б) письменную форму информированного согласия (информационный листок пациента) и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;

в) описание действий, направленных на привлечение пациентов, здоровых добровольцев к участию в исследовании;

г) письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам клинического исследования;

д)  брошюру исследователя;

е) известную информацию, касающуюся безопасности лекарственного препарата;

ж) информацию о выплатах и компенсациях участникам исследования;

з) текущую версию научной биографии исследователя и (или) другие материалы, подтверждающие его квалификацию;

и) любые другие документы, которые могут потребоваться СЭ, НЭК для выполнения его обязанностей.

27. СЭ, НЭК  рассматривает вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования в установленные сроки и документально оформить свое мнение, четко идентифицируя клиническое исследование, рассмотренные документы и даты при вынесении следующих решений:

а)  утверждения, одобрения проведения клинического исследования;

б) требования о внесении изменений, необходимых для получения утверждения, одобрения проведения клинического исследования;

в) отрицательного заключения о возможности проведения клинического исследования;

г) отмены, приостановления ранее данного утверждения, одобрения проведения клинического исследования.

28. СЭ, НЭК может потребовать, чтобы пациентам исследования помимо информации, указанной в информационном листке были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению СЭ, НЭК, эта информация позволит существенно повысить степень защиты прав, безопасности и/или благополучия пациентов, здоровых добровольцев – участников исследования.

29. Если согласие на участие пациента в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель,  СЭ, НЭК  должен убедиться, что предоставленный протокол и (или) другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований.

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

31. СЭ, НЭК рассматривает размер и порядок выплат пациентам, здоровым добровольцам – участникам исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения их участия в исследовании. Размер выплат пациентам, здоровым добровольцам должен быть заранее определен и не должен целиком зависеть от того, завершил испытуемый исследование полностью или нет.

32. СЭ, НЭК должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат пациентам, здоровым добровольцам, включая методы, суммы и график выплат, отражена в информационном листке пациента и любой другой письменной информации, предоставляемой испытуемым. Должно быть указано, каким образом будет определен размер выплат.

33.  Состав, функции и порядок работы СЭ, НЭК.

33.1. СЭ, НЭК должен иметь в своем составе достаточное число лиц, суммарно обладающих необходимым опытом и квалификацией для оценки научных, медицинских и этических аспектов предлагаемого исследования.

К составу СЭ, НЭК предъявляются следующие требования:

а) не менее пяти членов;

б) как минимум один член, чьи интересы лежат вне сферы науки;

в) как минимум один член, который не зависит от организации, исследовательского центра.

Голосовать, выражать мнение по исследованию имеют право только те члены СЭ, НЭК, которые не зависят от исследователя и организации осуществляющей организацию проведения данного исследования. СЭ, НЭК должен вести список своих членов с указанием их квалификации.

33.2. СЭ, НЭК должен осуществлять деятельность в соответствии с письменными процедурами (стандартные операционные процедуры – СОП), документировать свою работу, вести протоколы заседаний, а также соблюдать принципы надлежащей клинической практики и нормативные требования.

33.3. СЭ, НЭК принимает решения на объявленных заседаниях при наличии кворума, установленного его письменными процедурами.

33.4.  Право голосовать/высказывать свое мнение и (или) рекомендации имеют только те члены СЭ, НЭК, которые участвуют в рассмотрении документации и обсуждении.

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

33.6. СЭ, НЭК может обращаться за помощью к экспертам, не являющимся его членами.

33.7. СЭ, НЭК должен разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры (СОП), определяющие:

а) его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган;

б) порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организацию заседаний;

в) порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию;

г) периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию;

д) порядок, согласно нормативным требованиям, ускоренного рассмотрения и утверждения, одобрения незначительных изменений для исследований, ранее утвержденных, одобренных им же.

34. Недопустимо при проведении клинического исследования отклонение от протокола или его изменений без предварительного утверждения/одобрения соответствующих поправок СЭ, НЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу испытуемым или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования.

35. Незамедлительно исследователь предоставляет сообщение в СЭ, НЭК в следующих случаях:

а) при отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы участникам исследования;

б) при изменениях, увеличивающих риск для участников исследования и (или) существенно влияющих на проведение исследования;

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

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

36. Обязанность СЭ, НЭК незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю, организации:

а) о своих решениях, заключениях, касающихся исследования;

б) о причинах принятия решений, заключений;

в) о порядке обжалования его решений, заключений.

37. ЭСО, НЭК должен хранить все документы (в том числе стандартные операционные процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и переписку и иные документы) в течение минимум трех лет после завершения исследования и предоставлять их по запросу уполномоченных органов. Исследователи, организации осуществляющие организацию проведения клинических исследований, уполномоченные органы могут запрашивать у СЭ, НЭК его процедуры и списки членов.

V.   Исследователь

38. Исследователь, ответственный за проведение клинического исследования в медицинской организации, которая проводит клиническое исследование назначается руководителем данной медицинской организации и по его предложению назначает соисследователей из числа врачей этой медицинской организации. Исследователь должен являться сотрудником данной медицинской организации.

39. Исследователь осуществляет выбор пациентов, которые по медицинским показаниям могут быть привлечены к участию в клиническом исследовании.

40. Исследователь и соисследователи должны быть ознакомлены с результатами доклинического исследования лекарственного средства, содержащимися в брошюре исследователя, проектом протокола клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, разработанным разработчиком лекарственного препарата и другими материалами такого исследования.

41. Сумма, предназначающейся для выплат исследователям, соисследователям должна быть приведена в договоре о проведении клинического исследования, заключаемом между организацией, получившей разрешение уполномоченного органа на организацию проведения такого клинического исследования, и медицинской организацией, осуществляющей проведение такого исследования.

42.  Квалификация и обязательства исследователя.

42.1. Исследователь должен иметь лечебную специальность, соответствующую проводимому клиническому исследованию, со стажем работы по программам клинических исследований лекарственных препаратов не менее чем три года.

42.2. Квалификация исследователя (образование, профессиональная подготовка и опыт), позволяющая исследователю принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования, должна быть отражена в его научной биографией и документально подтверждена.

42.3. Исследователь должен знать, как применять исследуемый лекарственный препарат и препарат сравнения, в соответствии с протоколом клинического исследования, текущей редакцией брошюры исследователя, инструкцией по применению лекарственного препарата и другими документами, предоставляемыми разработчиком лекарственного препарата.

42.4.  Исследователь должен знать и соблюдать настоящие Правила и иные нормативные требования. Нарушение настоящих Правил, фальсификация результатов клинического исследования влекут за собой ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

42.5.  Исследователь и (или) медицинская организация не должны препятствовать мониторингу и аудиту со стороны разработчика лекарственного препарата, а также контрольно-надзорным мероприятиям уполномоченных органов.

42.6. В случае возникновения опасности для жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании, исследователь обязан проинформировать об этом руководителя медицинской организации и организацию, получившую разрешение уполномоченного федерального органа на организацию проведения клинического исследования.

42.7. Исследователь и сотрудники медицинской организации не должны оказывать давление на пациента или вызывать у него необоснованную заинтересованность в участии или продолжении участия в клиническом исследовании.

42.8. Исследователь или его сотрудник должны до получения информированного согласия дать пациенту или его законному представителю достаточно времени для принятия решения об участии в клиническом исследовании и предоставить возможность получить подробную информацию о клиническом исследовании.

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

43. Исследователь должен располагать ресурсами для проведения клинического исследования.

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

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

43.3. 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.

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

44. Оказание медицинской помощи пациентам, здоровым добровольцам – участникам клинического исследования

44.1. Исследователь и (или) соисследователи несут  ответственность по всем вопросам оказания медицинской помощи за все принимаемые в рамках клинического исследования решения медицинского характера.

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

44.3. Исследователь должен сообщить лечащему врачу, если таковой имеется, об участии пациента в исследовании при условии, что пациент не возражает против информирования лечащего врача.

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

45. Взаимодействие с НЭК, СЭ.

45.1. Перед началом проведения клинического исследования исследователь, медицинская организация должны получить письменное и датированное утверждение, одобрение НЭК/СЭ протокола исследования, письменной формы информационного листка пациента и ее последующих редакций и любых других письменных материалов, которые предполагается предоставить участникам исследования.

45.2. Вместе с другими документами исследователь, медицинская организация должны предоставить НЭК, СЭ последнюю редакцию брошюры исследователя. Если брошюру исследователя дополняют в ходе клинического исследования, исследователь, медицинская организация обязаны предоставить НЭК, СЭ новую редакцию брошюры исследователя.

45.3. В течение клинического исследования исследователь, медицинская организация должны предоставлять НЭК, СЭ все подлежащие рассмотрению документы.

46. Соблюдение протокола клинического исследования.

46.1. Исследователь, медицинская организация должны проводить исследование в соответствии с протоколом клинического исследования и другими материалами такого исследования, рассмотренными  и одобренными в рамках процедуры получения разрешения на проведение клинического исследования и этической экспертизы.

46.2. Исследователь не должен отклоняться от протокола или вносить в него изменения без решения уполномоченного федерального органа исполнительной власти о внесении изменений в протокол клинического исследования, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу участникам клинического исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования.

46.3. Исследователь или назначенное им лицо должен объяснять и документально оформлять любые отклонения от утвержденного протокола клинического исследования.

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

а) НЭК, СЭ для рассмотрения и утверждения , одобрения ;

б) организацию, осуществляющую организацию проведения клинического исследования для согласования.

47. Исследуемые лекарственные препараты.

47.1. Ответственность за учет исследуемых лекарственных препаратов и препаратов сравнения в медицинской организации возложена на исследователя. При необходимости исследователь может передать некоторые или все обязанности по учету исследуемых лекарственных препаратов в медицинской организации аптечному работнику  или иному лицу, подконтрольному исследователю, организации .

47.2. Лицо, ответственное за учет  исследуемых лекарственных препаратов и препаратов сравнения  в медицинской организации должно вести учет поставок исследуемых лекарственных препаратов и препаратов сравнения  в медицинскую организацию, их фактического количества в медицинской организации, использования каждым участником исследования, а также возврата организации, осуществляющей организацию проведения клинического исследования либо иного распоряжения неиспользованными лекарственными препаратами и препаратами сравнения.

47.3. Записи по учету должны включать в себя даты, количество, номера партий, серий, сроки годности (где применимо) и уникальные коды исследуемых лекарственных препаратов и препаратов сравнения и участников клинического исследования. Исследователь должен вести записи, подтверждающие, что участники клинического исследования получали исследуемые лекарственные препараты и (или) препараты сравнения в дозах, предусмотренных протоколом клинического исследования, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых лекарственных препаратов и препаратов сравнения, полученным от организации, осуществляющей организацию проведения клинического исследования.

47.4. Исследуемые лекарственные препараты следует хранить в соответствии с инструкциями разработчика лекарственного препарата, правилами хранения лекарственных средств, иными нормативными требованиями.

47.5. Исследователь должен обеспечить, чтобы исследуемые лекарственные препараты были использованы только в соответствии с протоколом клинического исследования.

47.6. Исследователь или уполномоченное  им лицо должно объяснить каждому пациенту правила применения исследуемых лекарственных препаратов и проверять соблюдение этих инструкций каждым пациентом.

48. Исследователь должен соблюдать предусмотренную в исследовании методику рандомизации, и обеспечить раскрытие кода только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен незамедлительно документально оформить и объяснить организации, осуществляющей организацию проведения клинического исследования любое преждевременное раскрытие кода исследуемых продуктов (например, случайное раскрытие кода, раскрытие кода в связи с серьезным нежелательным явлением).

49. Информационный листок пациента, включающего добровольное информированное согласие участников клинического  исследования.

49.1. При получении и документальном оформлении информационного листка пациента, включающего добровольное информированное согласие, исследователь должен соблюдать действующее законодательство, придерживаться требований настоящих Правил и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации ВМА.

49.1. До начала исследования исследователь должен получить письменное утверждение, одобрение НЭК, СЭ информационного листка пациента с письменной формой информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых участникам клинического исследования.

49.2. Информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия и любые другие письменные материалы, предоставляемые участникам клинического исследования, следует дополнять/исправлять по мере появления новой важной информации, которая может оказаться существенной для согласия участника клинического исследования. Любые дополнения, исправления информационного листка пациента с письменной формой информированного согласия и любые другие дополненные/исправленные письменные материалы, предоставляемые участникам клинического исследования, должны быть утверждены, одобрены НЭК до их использования в клиническом исследовании. Участник клинического исследования или его законный представитель должен быть своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание участника клинического исследования продолжать участие в этом клиническом исследовании. Факт передачи этой информации должен быть документально оформлен.

49.3. Ни исследователь, ни другие занятые в исследовании лица не должны принуждать участника клинического исследования или его законного представителя или использовать иные некорректные методы воздействия с целью склонить участника клинического исследования к участию либо продолжению участия в клиническом исследовании.

49.4. Ни устная, ни письменная информация, касающаяся клинического исследования, включая информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия, не должна содержать формулировок, прямо или косвенно склоняющих участника клинического исследования или его законного представителя отказаться от законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, медицинскую организацию, разработчика лекарственного препарата или их представителей от ответственности за халатность.

49.5. Исследователь или назначенное им лицо должно в полной мере проинформировать участника клинического исследования или его законного представителя обо всех значимых аспектах клинического исследования, в том числе ознакомить с письменной информацией о клиническом исследовании,  одобрением/положительным заключением НЭК, СЭ и разрешением уполномоченного федерального органа исполнительной власти на проведение клинического исследования исследуемого лекарственного препарата.

49.6. Устная и письменная информация о клиническом исследовании, включая информационный листок пациента, письменную форму информированного согласия, должна содержать как можно меньше специальных терминов и быть понятна участнику клинического исследования или его законному представителю и незаинтересованному свидетелю.

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

49.8. До начала участия в клиническом исследовании участник клинического исследования или его законный представитель, а также лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны подписать и собственноручно датировать информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия.

49.9. Если участник клинического исследования или его законный представитель не способен читать, то в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того, как участнику клинического исследования или его законному представителю прочитали и разъяснили информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия и другие предоставляемые участнику клинического исследования письменные материалы и после того, как участник клинического исследования или его законный представитель дал устное согласие на участие пациента в исследовании и, если способен, подписал и собственноручно датировал информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия, независимый свидетель должен также подписать и собственноручно датировать информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия. Подписывая информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия, независимый свидетель подтверждает, что информация, содержащаяся в информационном листке пациента с письменной формой информированного согласия и всех других письменных материалах, была точно разъяснена и понята участником клинического исследования или его законным представителем и что согласие на участие в клиническом исследовании дано пациентом или его законным представителем добровольно.

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

а) клиническое исследование носит экспериментальный характер;

б) цель клинического исследования;

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

г) процедуры клинического исследования, включая все инвазивные процедуры;

д) обязанности участника клинического исследования;

е) те аспекты клинического исследования, которые носят экспериментальный характер;

ж) ожидаемый риск или неудобства для участника клинического исследования; 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 участник клинического исследования должен быть поставлен об этом в известность;

и) иные, помимо предусмотренных в клиническом исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны участнику клинического исследования, а также их значимые потенциальные выгода и/или польза, а также риск;

к) компенсация и (или) лечение, доступные участнику клинического исследования в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в клиническом исследовании;

л) планируемые выплаты участнику клинического исследования за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены;

м) планируемые расходы участника клинического исследования, если таковые ожидаются, связанные с его участием в клиническом исследовании;

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

о) мониторы, аудиторы, НЭК, СЭ и уполномоченные органы в той мере, в какой это допускается законодательством, будут иметь прямой доступ к оригинальным медицинским записям участника клинического исследования для проверки процедур и/или данных клинического исследования, не нарушая при этом конфиденциальности данных участника клинического исследования, и что участник клинического исследования или его законный представитель, подписывая информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия, дает разрешение на такой доступ;

п) записи, идентифицирующие участника клинического исследования, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством Российской Федерации. При публикации результатов клинического исследования конфиденциальность данных участника клинического исследования будет сохранена;

р) участник клинического исследования или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание пациента продолжать участие в клиническом исследовании;

с) лица, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах участников клинического исследования, а также в случае причинения вреда пациенту в результате его участия в клиническом исследовании;

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

у) предполагаемая длительность участия пациента  в клиническом исследовании;

ф) приблизительное количество участников клинического исследования, которое предполагается включить в клиническое исследование.

49.11. Перед включением в клиническое исследование участник клинического исследования или его законный представитель должен получить подписанный и датированный экземпляр информационного листка пациента с письменной формой информированного согласия и все другие предоставляемые пациентам письменные материалы. Во время участия пациента в клиническом исследовании участник клинического исследования или его законный представитель должен получать подписанные и датированные экземпляры всех последующих редакций информационного листка пациента с письменной формой информированного согласия и копии всех поправок к другим письменным материалам, предоставляемым пациентам.

49.12. Если в клиническом исследовании (связанном либо не связанном с лечением) участвуют пациенты, которые могут быть включены в исследование только на основании согласия их законных представителей (несовершеннолетние лица, лица с психическими заболеваниями, пациенты с выраженным слабоумием), то участник клинического исследования должен быть проинформирован о клиническом  исследовании в соответствии с его способностью понять эту информацию и, если участник клинического исследования в состоянии, он должен подписать и собственноручно датировать информационный листок пациента с письменной формой информированного согласия.

49.13. При неотложных состояниях, когда до включения в исследование невозможно получить согласие самого участника клинического исследования, оно должно быть запрошено у его законного представителя.

49.14. Если предварительное согласие самого  участника клинического исследования  невозможно и отсутствует его законный представитель, то для включения его в исследование должны быть предприняты предусмотренные протоколом и утвержденные, одобренные СЭ, НЭК меры, направленные на защиту прав, безопасности и благополучия пациента. Пациент 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.

50. Записи и отчеты.

5.1. Исследователь обеспечивает четкое ведение документации, точность, полноту, достоверность, разборчивость и своевременность предоставления разработчику лекарственного препарата данных по индивидуальным регистрационным картам и другой отчетной документации.

50.2. Данные в индивидуальной регистрационной карте должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены; имеющиеся расхождения должны быть письменно объяснены.

50.3. Любые дополнения или исправления в индивидуальной регистрационной карте должны быть письменно объяснены (при необходимости),  датированы и подписаны, и не должны скрывать первоначальную запись, то есть должен быть сохранен «документальный след», это относится как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям. Разработчик лекарственного средства  должен предоставить исследователям и (или) их уполномоченным представителям инструкцию о порядке оформления таких исправлений. Разработчик лекарственного средства должен иметь стандартные операционные процедуры, предусматривающие, что изменения или исправления в индивидуальной регистрационной карте, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

50.4. Исследователь, медицинская организация должны вести документацию по исследованию согласно требованиям настоящих Правил и иных нормативным требованиям. Исследователь/медицинская организация должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

50.5. Основные документы о клиническом исследовании должны храниться не менее двух лет после государственной регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации и до тех пор, пока не будет планироваться новых заявлений на получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата, или не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного препарата. Эти документы могут храниться более длительный срок в случае, если это предусматривается действующим законодательством или договором с организацией, осуществляющей организацию проведения клинического исследования.

50.6. По запросу монитора, аудитора, НЭК, СЭ или уполномоченного органа исследователь, организация должны обеспечить прямой доступ ко всем записям, относящимся к клиническому исследованию.

51.  Финансовые аспекты клинического исследования, в том числе определение общей стоимости программы данного исследования с указанием суммы, предназначающейся для выплат исследователям, соисследователям, должны быть отражены в договоре, заключаемым между организацией, получившей разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на организацию проведения такого исследования, и медицинской организацией, осуществляющей проведение такого исследования.

52. Отчеты о ходе клинического исследования.

52.1. Исследователь должен представлять НЭК, СЭ краткие письменные отчеты о ходе клинического исследования ежегодно или чаще, если этого требует НЭК, СЭ.

52.2. Исследователь должен незамедлительно предоставлять письменные отчеты организации, осуществляющей организацию проведения клинического исследования, руководителю медицинской организации и НЭК, СЭ о любых изменениях, существенно влияющих на проведение клинического исследования и (или) увеличивающих риск для пациентов.

53. Отчетность по безопасности.

53.1. Обо всех серьезных СНЯ исследователь обязан немедленно сообщать организации, осуществляющей организацию проведения клинического исследования, за исключением тех СНЯ, которые в протоколе клинического исследования или в другом документе (например, в брошюре исследователя) определены как не требующие немедленного сообщения.

53.2. После первичного немедленного сообщения о серьезных СНЯ исследователю необходимо в кратчайшие сроки представить подробный письменный отчет. Первичный и последующие отчеты должны идентифицировать пациентов клинического исследования по присвоенным им уникальным кодам.

53.3. Обо всех НЯ и (или) отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом как критические для оценки безопасности, необходимо сообщать разработчику лекарственного препарата в сроки, определенные  в протоколе.

53.4. При сообщениях о смерти исследователь обязан по запросу организации, осуществляющей организацию проведения клинического исследования,  НЭК/СЭ и  уполномоченного федерального органа исполнительной власти предоставить любую дополнительную информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз).

54. Преждевременное прекращение или приостановка исследования.

54.1. Если по какой-либо причине клиническое исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь и медицинская организация должны незамедлительно информировать пациентов, здоровых добровольцев, участвующих в клиническом  исследования, обеспечить им соответствующее лечение и наблюдение; проинформировать организацию, получившую разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти  на проведения этого клинического исследования, НЭК, СЭ и уполномоченные органы с предоставлением подробного письменного объяснения причины приостановки или прекращения исследования

54.2. В случае возникновения опасности для жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения, исследователи обязаны проинформировать об этом руководителя медицинской организации и организацию, осуществляющую организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата. Решение о приостановлении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения принимают руководитель медицинской организации и (или) организация, осуществляющая организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата.

55. Итоговый отчет исследователя.

По завершении клинического исследования исследователь должен сообщить об этом руководителю медицинской организации.  Медицинская организация на основании итогового отчета исследователя должна подготовить заключение и представить его  НЭК и организации, осуществившей организацию проведения клинического исследования.

VI . Организация, осуществляющая организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата (разработчик лекарственного препарата)

56. Обеспечение качества и контроль качества.

56.1. Разработчик лекарственного препарата отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения и контроля качества с письменными СОП, которые имеют своей целью обеспечить проведение клинического исследования, сбор, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом клинического исследования, настоящими Правилами и нормативными требованиями.

56.2. Разработчик лекарственного препарата отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа во все участвующие в клиническом исследовании медицинские организации, ко всем первичным данными (или) документам и отчетам в целях их мониторинга и аудита разработчиком лекарственного препарата, а также инспекции уполномоченными органами.

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

56.4. Договоры между разработчиком лекарственного препарата и  медицинской организацией или любой другой участвующей в клиническом исследовании стороной должны быть составлены в письменной форме.

57. Контрактная исследовательская организация

57.1. К организации проведения клинических исследований лекарственного препарата разработчиком лекарственного препарата могут привлекаться юридические лица любой организационно-правовой формы при условии обеспечения соответствия этих исследований требованиям Федерального закона (далее - контрактная исследовательская организация). Разработчик лекарственного препарата может полностью или частично передать обязанности и функции, связанные с проведением клинического исследования, контрактной исследовательской организации, однако ответственность за качество и полноту полученных в ходе клинического исследования данных всегда лежит на разработчике лекарственного препарата. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять меры по обеспечению и контролю качества.

57.2. Передача разработчиком лекарственного препарата любых связанных с клиническим исследованием обязанностей и функций контрактной исследовательской организации должна быть документально оформлена.

57.3. Все связанные с клиническим исследованием обязанности и функции, не переданные контрактной исследовательской организации, остаются в компетенции разработчика лекарственного препарата.

57.4. Все, что в настоящих Правилах касается разработчика лекарственного препарата, также применимо к контрактной исследовательской организации в той мере, в которой контрактная исследовательская организация принимает на себя обязанности и функции разработчика лекарственного препарата по проведению клинического исследования.

58. Разработчиком лекарственного препарата должен быть назначен персонал, обладающий соответствующей медицинской квалификацией, который должен быть всегда доступен исследователю для решения связанных с клиническим исследованием вопросов медицинского характера. При необходимости для этой цели могут быть привлечены внешние консультанты.

59. Дизайн исследования. Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации.

59.1. Разработчик лекарственного препарата обязан привлекать обладающих соответствующей квалификацией лиц на всех этапах клинического исследования - от разработки протокола, ИРК и плана статистического анализа до подготовки промежуточного и финального отчетов.

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

59.3. Разработчик лекарственного препарата 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 разработчику лекарственного препарата о целесообразности продолжения, прекращения клинического исследования или внесения в него изменений. НКМД должен иметь письменные операционные процедуры и вести письменные записи всех своих заседаний.

59.4. При использовании электронных систем для работы с данными клинического исследования и (или) электронных систем удаленного доступа к данным разработчик лекарственного препарата должен:

а) обеспечить и документально оформить соответствие систем электронной обработки данных установленным разработчиком лекарственного препарата требованиям к полноте, точности и надежности данных, а также стабильность достижения требуемого результата (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 (имелся «документальный след»);

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

д) иметь список лиц, наделенных правом вносить изменения в данные;

е) обеспечивать резервное копирование данных;

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

59.5. Разработчик лекарственного препарата должен обеспечить возможность сравнения исходных данных с обработанными, если в процессе обработки данные трансформируются.

59.6. Разработчик лекарственного препарата должен использовать уникальный идентификационный код пациента, позволяющий идентифицировать все данные по каждому пациенту.

59.7. Разработчик лекарственного препарата  или другие владельцы данных должны хранить все относящиеся к разработчику лекарственного препарата основные документы по клиническому исследованию.

59.8. Разработчик лекарственного препарата должен хранить все относящиеся к нему основные документы по клиническому исследованию в соответствии с нормативными требованиями стран, в которых препарат одобрен и (или) в которые разработчик лекарственного препарата собирается обратиться за одобрением.

59.9. Если разработчик лекарственного препарата прекращает клиническую разработку исследуемого препарата (по одному или всем показаниям, путям введения, лекарственным формам), он должен хранить все относящиеся к разработчику лекарственного препарата основные документы по клиническому исследованию в течение не менее двух лет с момента официального прекращения разработки или в соответствии с нормативными требованиями.

59.10. Если разработчик лекарственного препарата прекращает клиническую разработку лекарственного средства, он должен сообщить об этом всем участвующим в клиническом исследовании исследователям и медицинским организациям.

59.11. Любая передача прав собственности на данные о лекарственном препарате должна быть доведена до сведения уполномоченных органов в соответствии с нормативными требованиями.

60. Выбор исследователя и (или) медицинской организации.

60.1. Разработчик лекарственного препарата несет ответственность за выбор исследователей и медицинских организаций. Если в многоцентровых клинических исследованиях необходимо организовать координационный комитет и (или) выбрать координаторов из числа исследователей, то это является обязанностью разработчика лекарственного препарата.

60.2. До подписания договора с медицинской организацией на проведение клинического исследования разработчик лекарственного препарата должен предоставить исследователю и медицинской организации протокол клинического исследования и брошюру исследователя в текущей редакции и дать исследователю и медицинской организации достаточное время для ознакомления с протоколом клинического исследования и предоставленной информацией.

60.3. Разработчик лекарственного препарата должен получить согласие исследователя, руководства медицинской организации и ее НЭК (локального этического комитета):

а) проводить клиническое исследование в соответствии с настоящими Правилами и нормативными требованиями, а также с протоколом клинического исследования, одобренным СЭ и уполномоченным органом в рамках процедуры получения разрешения на проведение клинического исследования;

б) соблюдать процедуры регистрации и представления данных;

в) на проведение мониторинга, аудита и инспекций;

г) хранить основные документы, связанные с клиническим исследованием, до тех пор, пока разработчик лекарственного препарата не сообщит исследователю и медицинской организации, что эти документы больше не требуются.

Разработчик лекарственного препарата,  исследователь и медицинская организация должны подписать протокол клинического исследования или иной документ, подтверждающий это согласие.

61. До начала клинического исследования разработчик лекарственного препарата должен установить и распределить все связанные с клиническим исследованием обязанности и функции.

62. Компенсации пациентам, здоровым добровольцам и исследователям.

62.1. Разработчик лекарственного препарата обязан в качестве страхователя страховать риск причинения вреда жизни, здоровью пациента в результате проведения клинического исследования лекарственного препарата за свой счет путем заключения договора обязательного страхования. Условия договора страхования, размер и порядок страховой выплаты определяется действующим законодательством.

62.2. Правила и стандартные операционные процедуры разработчика лекарственного препарата должны предусматривать возмещение расходов на лечение пациентов в случае причинения вреда их здоровью в результате их участия в клиническом исследовании в соответствии с требованиями действующего законодательства.

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

63. Финансирование клинического исследования.

63.1. Финансовые аспекты клинического исследования должны быть документально оформлены в виде договора о проведении клинического исследования лекарственного препарата, заключаемым между организацией, получившей разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти и медицинской организацией, осуществляющей проведение такого исследования.

63.2. Договор о проведении клинического исследования лекарственного препарата должен содержать:

1) условия и сроки проведения данного исследования;

2) определение общей стоимости программы данного исследования с указанием суммы, предназначающейся для выплат исследователям, соисследователям;

3) определение формы представления результатов данного исследования в уполномоченного федерального органа исполнительной власти.

64. Разработчик лекарственного препарата до начала клинического исследования должен получить разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на проведение клинического исследования лекарственного препарата.

65. Подтверждение рассмотрения документов клинического исследования НЭК, СЭ.

65.1. Разработчик лекарственного средства должен получить от исследователя/медицинской организации:

а) наименование и адрес НЭК медицинской организации;

б) подтверждение от НЭК того, что он организован и действует согласно настоящих Правил и соответствующим нормативным требованиям;

в) документально оформленное одобрение НЭК.

 65.2. Если НЭК обусловливает выдачу своего утверждения/одобрения внесением изменений в какие-либо аспекты исследования, например в протокол клинического исследования, информационный листок пациента или любые иные предоставляемые пациентам письменные материалы и/или другие процедуры, разработчик лекарственного средства должен получить от исследователя, организации копии всех измененных документов и дату полученного утверждения, одобрения НЭК, а также решений об отзыве или приостановке ранее выданного утверждения, одобрения.

66. Информация об исследуемых лекарственных препаратах.

66.1. Разработчик лекарственного препарата должен располагать достаточным объемом полученных в доклинических и (или) клинических исследованиях данных по безопасности и эффективности, обосновывающих применение исследуемого лекарственного препарата с использованием соответствующих путей введения и доз при соответствующей длительности и в соответствующей популяции.

66.2. Разработчик лекарственного препарата должен обновлять брошюру исследователя по мере получения новой существенной информации, влияющей на эффективность и безопасность исследуемых лекарственных препаратов, касающейся клинического исследования.

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

67.1. Разработчик лекарственного препарата должен обеспечить, чтобы исследуемые препараты (включая, в соответствующих случаях, препараты сравнения и плацебо) имели характеристики, соответствующие стадии разработки данных препаратов, были произведены в соответствии с лицензией на производство лекарственных средств и согласно правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств, в соответствующих случаях, закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки. Кроме того, на первичную упаковку и вторичную (потребительскую) упаковку лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, должна наноситься надпись: «Для клинических исследований».

67.2. Разработчик лекарственного препарата 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. Разработчик лекарственного препарата должен информировать об этих требованиях все вовлеченные стороны (например, мониторов, исследователей, провизоров, лиц, ответственных за хранение).

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

67.4. Для клинических 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.

67.5. Если лекарственная форма исследуемого препарата или препарата сравнения была существенно изменена в ходе клинических исследований, то до использования новой лекарственной формы в клинических исследованиях должны быть получены результаты соответствующих дополнительных исследований данной лекарственной формы препарата (например, стабильности, растворимости, биодоступности), необходимые для оценки того, способны ли данные изменения существенно повлиять на фармакокинетический профиль препарата, его безопасность и эффективность. В таком случае разработчик лекарственного препарата должен обеспечить внесение изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата в установленном порядке.

68. Поставка лекарственных препаратов клинического исследования и правила обращения с ними.

68.1. Разработчик лекарственного препарата отвечает за поставку исследователю/медицинской организации исследуемого препарата.

68.2. Разработчик лекарственного препарата не должен поставлять исследуемый лекарственный препарат исследователю/ медицинской организации до тех пор, пока не получит всю требуемую в соответствии с законодательством документацию.

68.3. Письменные стандартные операционные процедуры разработчика лекарственных препаратов должны включать в себя инструкции для исследователя и медицинской организации по правилам хранения исследуемого препарата и обращения с ним, а также по ведению соответствующей документации. Процедуры должны описывать безопасное получение исследуемого препарата, обращение с ним, его хранение и выдачу, изъятие неиспользованного исследуемого препарата у пациентов и возврат его разработчику лекарственного препарата (либо иное распоряжение неиспользованным препаратом, если это санкционировано разработчиком лекарственного препарата и соответствует требованиям действующего законодательства).

68.4. Разработчик лекарственного препарата должен:

а) обеспечивать своевременную поставку исследуемых лекарственных препаратов исследователям, медицинским организациям;

б) документировать поставки, получение, выдачу, возврат и уничтожение (либо иное распоряжение) исследуемых лекарственных препаратов;

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

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

68.5. Разработчик лекарственного препарата должен:

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

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

69. Доступ к записям.

69.1. Разработчик лекарственного препарата должен предусмотреть в протоколе клинического исследования или ином письменном соглашении обязанность исследователя и медицинской организации обеспечить прямой доступ к первичным данным и документации для целей мониторинга, аудита, а также контрольно-надзорных мероприятий уполномоченных органов.

69.2. Разработчик лекарственного препарата должен убедиться в том, что каждый пациент дал письменное согласие на прямой доступ к его оригинальным медицинским записям для целей мониторинга, аудита, а также контрольно-надзорных мероприятий уполномоченных органов.

70. Информация, относящаяся к безопасности.

70.1. Разработчик лекарственного препарата отвечает за постоянную оценку безопасности исследуемых лекарственных препаратов.

70.2. Разработчик лекарственного препарата должен незамедлительно уведомить всех занятых в клиническом исследовании исследователей и медицинские организации, а также уполномоченные органы о полученных данных, которые могут неблагоприятно отразиться на безопасности пациентов, повлиять на проведение клинического исследования.

70.3. Сообщения о нежелательных реакциях.

70.3.1. Разработчик лекарственного препарата должен в возможно более короткий срок сообщать всем участвующим в клиническом исследовании исследователям и медицинским организациям, а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.

70.3.2. Такие экспресс-отчеты должны соответствовать требованиям и правилам, установленным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти  для осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения.

70.3.3. Разработчик лекарственного препарата должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого препарата  в соответствии с требованиями действующего законодательства.

71. Мониторинг клинического исследования.

71.1. Целью мониторинга клинического исследования является проверка того, что:

а) права и благополучие пациентов защищены;

б) представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией;

в) клиническое исследование проводится в соответствии с утвержденной текущей версией протокола клинических исследований и изменений к нему, требованиями настоящих Правил и требованиями действующего законодательства.

71.2. Объем и содержание мониторинга.

Разработчик лекарственного препарата должен обеспечить надлежащий мониторинг  клинических исследований. Разработчик лекарственного препарата должен определить необходимые объем и содержание мониторинга исходя из целей, задач, методологии, сложности, маскировки, объема и оцениваемых параметров клинического исследования. По общему правилу, с целью мониторинга требуется посещать медицинские организации до, во время и после окончания клинического исследования. Статистически определяемые контрольные выборки могут служить приемлемым методом для отбора проверяемых данных.

71.3. Мониторы клинического исследования.

 71.3.1. Мониторы выбираются и назначаются разработчиком лекарственного препарата.

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

71.3.3. Мониторы должны детально знать исследуемые препараты, протокол клинического исследования, письменную форму информационного листка пациента и все другие предоставляемые пациентам письменные материалы, СОП разработчика лекарственного препарата, требованиями настоящих Правил и требования действующего законодательства.

71.3.4. Монитор, в соответствии с требованиями разработчика лекарственного средства, должен обеспечить надлежащее проведение и документальное оформление клинического исследования. С этой целью монитор, когда уместно и необходимо с учетом конкретного клинического исследования, и медицинская организация, выполняет нижеперечисленные действия:

а) обеспечивает взаимодействие между разработчиком лекарственного препарата и исследователем;

б) проверяет и контролирует соответствие квалификации исследователя и ресурсов медицинской организации, а также достаточность для безопасного и надлежащего проведения клинического исследования имеющихся людских и материальных ресурсов, включая лаборатории, оборудование и персонал;

в) в отношении исследуемых препаратов монитор проверяет следующее:

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

2) исследуемые препараты получают только те пациенты, которым они назначены, и в дозах, установленных протоколом клинического исследования;

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

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

5) уничтожение (либо иное распоряжение) неиспользованных исследуемых препаратов в медицинской организации осуществляют в соответствии с нормативными требованиями и по согласованию с разработчиком лекарственного препарата.

г) проверяет соблюдение исследователем утвержденного протокола клинических исследований и всех изменений к нему, согласованных уполномоченным органом, если таковые имеются;

д) проверяет, чтобы письменное информированное согласие каждого пациента было получено до начала участия в клиническом исследовании;

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

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

з) проверяет, что исследователь и его сотрудники, занятые в клиническом исследовании, выполняют связанные с клиническим исследованием обязанности в соответствии с договором между разработчиком лекарственного препарата и медицинской организацией и не передают выполнение своих функций неуполномоченным лицам;

и) проверяет соблюдение исследователем критериев отбора при включении пациентов в клинические исследования.

к) сообщает о скорости набора пациентов в клиническое исследование.

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

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

н) проверяет правильность и полноту данных в индивидуальной регистрационной карте, первичных документах и других относящихся к клиническому исследованию записях путем сопоставления их между собой. Для этого монитор должен проверить следующее:

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

2) любые изменения дозы и (или) терапии четко документально оформляются для каждого пациента, участвующего в клиническом исследовании;

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

4) пропущенные пациентом визиты, не проведённые анализы и невыполненные обследования  ясно отражены в индивидуальной регистрационной карте как таковые;

5) все случаи исключения и выбывания пациентов из клинического исследования зарегистрированы и объяснены в индивидуальной регистрационной карте.

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

п) проверяет соблюдение сроков сообщения о нежелательных явлениях, определенных настоящими Правилами, протоколом клинического исследования, разработчиком лекарственного препарата и требованиями действующего законодательства.

р) проверяет ведение исследователем основных документов.

с) сообщает исследователю об отклонениях от протокола клинического исследования, СОП, настоящих правил и от требований действующего законодательства, а также предпринимает необходимые действия с целью предотвратить повторение подобных отклонений.

71.4. Монитор должен соблюдать письменные СОП разработчика лекарственного препарата, а также процедуры, специально определенные разработчиком лекарственного препарата для мониторинга конкретного клинического исследования.

71.4.1. Отчет монитора.

а) письменный отчет представляется монитором разработчику лекарственного препарата после каждого визита в медицинскую организацию;

6) отчеты должны включать в себя дату, наименование медицинской организации, имя монитора, имя исследователя.

в) отчеты должны содержать краткое описание объектов проверки, сообщение монитора о существенных данных и (или) фактах, отклонениях и недостатках, выводы, описание действий, предпринятых либо планируемых и(или) рекомендуемых для обеспечения соблюдения требований протокола клинического исследования, настоящих Правил и нормативных требований.

г) проверка разработчиком лекарственного препарата отчета и последующие действия по нему должны быть документально оформлены уполномоченным представителем разработчика лекарственного препарата.

72. Аудит клинического исследования.

72.1. Целью аудита разработчика лекарственного препарата, проводимого отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества, является оценка соответствия проводимого клинического исследования протоколу клинического исследования, СОП, настоящим Правилам и требованиям действующего законодательства.

72.2. Для проведения аудита разработчик лекарственного препарата должен назначить лиц, независимых от клинических исследований и обладающих достаточной квалификацией (подготовкой и опытом), для проведения аудита надлежащим образом. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально.

72.3 Процедуры аудита.

а) разработчик лекарственного препарата должен убедиться, что аудит клинических исследований проводится в соответствии с письменными процедурами разработчика лекарственного препарата, определяющими объект аудита, методы проведения аудита, частоту аудитов, а также форму и содержание отчетов об аудите;

б) план аудита и процедуры аудита клинического исследования должны быть разработан разработчиком лекарственного препарата с учетом значимости данного клинического исследования для подачи в уполномоченные органы, количества пациентов, участвующих в клиническом исследовании, типа и сложности клинического исследования, степени риска для пациентов клинического 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 безосновательно запрашивать отчеты об аудите. Уполномоченные органы могут запрашивать отчеты об аудите, если имеются данные о несоответствии клинического исследования настоящим Правилам и нормативным требованиям или в случае судебных разбирательств.

73. Несоблюдение протокола клинического исследования, СОП, настоящих Правил и (или) нормативных требований исследователем и (или) медицинской организацией или сотрудником разработчика лекарственных препаратов или контрактной исследовательской организацией должно вести к безотлагательным действиям разработчика лекарственных препаратов, направленным на обеспечение их соблюдения.

73.1. При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и (или) повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя и (или) медицинской организации разработчик лекарственного препарата должен прекратить участие исследователя и (или) медицинской организации в клиническом исследовании. Если участие исследователя и (или) медицинской организации прекращено в результате серьезных и (или) повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований, разработчик лекарственного препарата должен безотлагательно уведомить об этом уполномоченные органы.

74. Если клиническое исследование досрочно прекращено или приостановлено, разработчик лекарственного средства должен незамедлительно сообщить исследователям и (или) организациям, НЭК, СЭ, уполномоченному федеральному органу исполнительной власти по установленной форме.

75. Разработчик лекарственного препарата независимо от того, было ли клиническое исследование завершено по протоколу клинического исследования или прекращено досрочно, должен обеспечить составление и представление в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти отчетов о клинических исследованиях, составленных в соответствии с требованиями, указанными в Приложении № 1 к настоящим Правилам.

76. Многоцентровые клинические исследования.

При многоцентровых клинических исследованиях разработчик лекарственного препарата должен обеспечить следующее:

1) все исследователи проводят клиническое исследование в строгом соответствии с протоколом клинического исследования, согласованным с разработчиком лекарственного препарата, одобренным уполномоченными органами в рамках процедуры получения разрешения на проведение клинического исследования;

2) ИРК разработаны таким образом, чтобы собрать все требуемые данные из всех медицинских организаций, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании. Тем исследователям, которые собирают дополнительные данные, должны быть также предоставлены дополнительные ИРК, разработанные для сбора дополнительных данных;

3) обязанности исследователей и соисследователей документально закреплены до начала клинического исследования;

4) всем исследователям предоставлены инструкции по соблюдению протокола клинического исследования, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению ИРК;

5) связь между исследователями не затруднена.

VII .  Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

77. Клинические исследования проводятся по протоколу, разработанному организацией, осуществляющей организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата или иным привлекаемым им юридическим лицом.

78. Организации, осуществляющие организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата, в случае необходимости вправе внести изменения в протокол клинического исследования. В случае внесения изменений в протокол существенного характера, влияющих на безопасность субъектов клинического исследования, методологию, дизайн, статистические данные уполномоченный федеральный орган исполнительной власти  принимает решение о возможности их внесения на основании научной и этической экспертиз.

П еречень поправок к разделам клинического исследования, которые рассматриваются как существенные, установлен Приложением № 5 к настоящим Правилам.

79. Содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру. Информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру, может быть представлена на отдельных страницах протокола или содержаться в отдельном соглашении, а часть сведений приведенных ниже может также содержаться в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе, например в брошюре исследователя.

79.1. Общая информация.

а) название протокола, идентификационный номер протокола и дата утверждения; поправка к протоколу или новая версия также должны иметь номер поправки, версии и дату;

б) наименование, имя и адрес разработчика лекарственного препарата и монитора (если они различаются);

в) имя и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика лекарственного препарата подписывать протокол и поправки к протоколу;

г) имя, должность, адрес и номер телефона назначенного разработчиком лекарственного препарата медицинского эксперта по данному исследованию;

д) имя и должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров;

е) имя, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие всех решений медицинского характера (если данное лицо не является исследователем);

ж) наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и, или организаций, вовлеченных в исследование.

79.2. Обоснование исследования.

а) название и описание исследуемых лекарственных препаратов (включая плацебо и активный контроль);

б) сводное изложение потенциально значимых для данного клинического исследования результатов доклинических исследований и результатов клинических исследований исследуемых лекарственных препаратов;

в) краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для пациентов, участников исследования;

г) описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения;

д) указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и нормативными требованиями;

е) описание исследуемой популяции;

ж) ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

79.3. Цели и задачи исследования.

Детальное описание целей и задач исследования.

79.4. Дизайн исследования.

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

а) указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования;

б) описание типа, дизайна проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное и иные виды исследований) и графическую схему дизайна исследования, процедур и этапов исследования;

в) описание мер, направленных на минимизацию, исключение субъективности, в том числе рандомизации, слепого метода (маскировки).

г) описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых лекарственных препаратов. Также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых лекарственных препаратов;

д) ожидаемая продолжительность участия пациентов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;

е) описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных участников клинического исследования, частей исследования или исследования в целом;

ж) процедуры учета исследуемых лекарственных препаратов, включая, при наличии, плацебо и препаратов сравнения;

з) хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия;

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

79.5. Отбор и исключение участников исследования.

а) критерии включения участников исследования;

б) критерии невключения участников исследования;

в) критерии исключения субъектов (основания прекращения применения исследуемого лекарственного препарата, исследуемого лечения), а также процедуры, определяющие:

1) когда и как участников исследования исключать из исследования/лечения исследуемым продуктом,

2) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам,

3) заменены ли и каким образом выбывшие участники исследования,

4) последующее наблюдение за участниками исследования, исключенными из лечения исследуемым лекарственным препаратом, исследуемым лечением.

79.6. Лечение участников исследования.

а) осуществляемое лечение, включая названия всех лекарственных препаратов, их дозировки, частоту приема, пути, способы введения, а также продолжительность лечения, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми лекарственными препаратами;

б) лекарственные препараты, способы лечения, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время исследования;

в) методы контроля за соблюдением процедур участниками исследования.

79.7. Оценка эффективности.

а) перечень параметров эффективности,

б) методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности.

79.8. Оценка безопасности.

а) перечень параметров безопасности;

б) методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности;

в) требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях;

г) метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений.

79.9. Статистические аспекты клинического исследования.

а) описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа;

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

в) применяемый уровень значимости;

г) критерии прекращения исследования;

д) процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных;

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

ж) отбор участников исследования для анализа (например, все рандомизированные пациенты, все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата, все пациенты, соответствующие критериям отбора, пациенты, данные которых пригодны для оценки).

79.10. Прямой доступ к первичным данным, документации.

Разработчик лекарственного препарата должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей, медицинских организаций не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с клиническим исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также контрольно-надзорным мероприятиям уполномоченных органов.

79.11. Описание действий по контролю качества и обеспечению качества.

79.12. Описание этических аспектов исследования.

79.13. Описание работы с данными и ведению записей.

79.14. Описание финансирования и страхования, если они не описаны в отдельном договоре.

79.15. Описание возможности публикации результатов клинического исследования, если она не описана в отдельном договоре.

79.16. Приложения (при их наличии).

80. Протокол клинического исследования предоставляется в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти для получения разрешения на проведение данного клинического исследования оформленный надлежащим образом в виде единого документа, прошитого, скрепленного печатью организации осуществляющей организацию проведения клинического исследования, содержащего подписи ответственных лиц, уполномоченных от имени разработчика лекарственного препарата подписывать протокол и поправки к протоколу, назначенного разработчиком лекарственного препарата медицинского эксперта по данному исследованию.

VIII . Брошюра исследователя

81. Назначением брошюры исследователя 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. Брошюра исследователя также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению пациентов исследования в течение курса клинического исследования.

82. В брошюре исследователя информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей исследователю, соисследователю и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования, исходя из соотношения риска и пользы.

83. Характер и объем доступной информации в брошюре исследователя могут изменяться в зависимости от стадии разработки исследуемого лекарственного препарата. Если исследуемый лекарственный препарата находится в обращении и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, брошюра исследователя  может быть менее подробной. Если зарегистрированный лекарственный препарат исследуется на предмет нового применения (по новому показанию), брошюра исследователя должна быть составлена с учетом нового применения.

84. Брошюра исследователя пересматривается разработчиком лекарственного препарата не реже одного раза в год и, при необходимости, дополняется в соответствии с письменными процедурами разработчика лекарственного препарата.

85. Если включаемые в брошюру исследователя новые данные влияют на оценку безопасности и эффективности, с ними необходимо ознакомить исследователей, а также НЭК, СЭ и (или) уполномоченному федеральному органу исполнительной власти.

86. Разработчик лекарственного препарата отвечает за предоставление исследователям актуальной редакции брошюры исследователя, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции брошюры исследователя соответствующему НЭК.

87. Содержание брошюры исследователя.

87.1. Титульный лист. На титульном листе должны быть указаны наименование разработчика лекарственного препарата, идентификаторы каждого исследуемого лекарственного препарата (номер исследования, химическое, международное непатентованное или группировочное  название, а также торговые названия по желанию разработчика лекарственного препарата) и дата редакции брошюры исследователя, также номер версии брошюры исследователя, номер и дату предыдущей редакции брошюры исследователя.

По желанию разработчик лекарственного препарата может включить в брошюру исследователя уведомление о том, что анна является конфиденциальным документом, предназначенным исключительно для ознакомления и использования в рамках клинического исследования.

87.2. Брошюра исследователя должна иметь следующие разделы, каждый из которых, если применимо, сопровождается списком ссылок на литературные источники:

87.2.1. Оглавление.

87.2.2. Резюме. Должно быть представлено краткое резюме доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических свойствах, соответствующей текущей стадии клинической разработки исследуемого лекарственного препарата.

87.2.3. Введение. В вводном разделе указываются химическое, международное непатентованное или группировочное название,  а также, если применимо, торговое название исследуемого лекарственного препарата, все активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый лекарственный препарат, и место, на которое он в ней претендует (например, преимущества), обоснование для изучения исследуемого лекарственного препарата, а также его ожидаемые профилактические, терапевтические или диагностические показания. Во введении формулируется общий подход к оценке исследуемого лекарственного препарата.

87.2.4. Физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма исследуемого лекарственного препарата. Должны быть представлены описание компонентов исследуемого лекарственного препарата (включая химические и (или) структурные формулы), а также краткая справка о его существенных физических, химических и фармацевтических свойствах.

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

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными веществами.

87.2.5. Доклинические исследования. В краткой форме представляются результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого лекарственного средства, препарата. Должны быть описаны использованные методы, представлены полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными эффектами у человека.

а) в зависимости от наличия, доступности информации указывают следующее: использованные в исследованиях виды животных;

−   количество и пол животных в каждой группе;

−   единицы измерения дозы;

−   кратность введения;

−   путь введения;

−   длительность курса введения;

−   информацию, относящуюся к системному распределению;

−   продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата.

б) результаты доклинических исследований должны раскрывать следующие аспекты:

−   характер и частота фармакологических или токсических эффектов;

−   выраженность или степень тяжести фармакологических или токсических эффектов;

−   дозозависимость эффектов;

−   время до наступления эффектов;

−   обратимость эффектов;

−   продолжительность эффектов.

в) для наглядности данные следует, по возможности, представлять в виде таблиц, списков.

г) должны быть обсуждены наиболее важные результаты исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные эффекты, требующие исследования у человека. Там, где необходимо, должно быть проведено сравнение эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (необходимо представить обсуждение терапевтического индекса). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях, где возможно, при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в мг, кг.

д) доклиническая фармакология. Должно быть представлено краткое описание фармакологических свойств исследуемого лекарственного 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).

е) фармакокинетика и метаболизм продукта у животных. Должно быть представлено краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого продукта в тканях животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого продукта и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных.

ж) токсикология. Должно быть представлено краткое описание токсических эффектов исследуемого продукта, выявленных в исследованиях на животных разных видов (если применимо). Структура раздела включает:

- токсичность при однократном введении,

- токсичность при многократном введении,

- канцерогенность,

- специальные исследования (например, местно-раздражающее и аллергизирующее действие),

- репродуктивная токсичность,

- генотоксичность (мутагенность).

87.2.6. Эффекты у человека.

Должно быть представлено подробное обсуждение известных эффектов исследуемого лекарственного препарата у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. Должно быть дано краткое описание каждого завершенного клинического исследования. Должна быть представлена информация о результатах любого использования исследуемого лекарственного препарата вне рамок клинических исследований, например сведения, полученные во время пострегистрационного применения лекарственного препарата.

а) фармакокинетика и метаболизм у человека.

Раздел содержит следующую информацию:

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

- биодоступность исследуемого продукта (абсолютная, где это возможно, и (или) относительная) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения,

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

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

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

б) безопасность и эффективность.

Должна быть представлена краткая информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого лекарственного препарата (и его метаболитов, если есть данные), полученная в ходе проведенных клинических исследований (с участием здоровых добровольцев и (или) пациентов) и интерпретация этих данных. По законченным клиническим исследованиям рекомендуется представить сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата по отдельным показаниям у различных популяций. Следует использовать сводные таблицы нежелательных реакций по всем клиническим исследованиям лекарственного препарата. Должны быть освещены значимые различия в характере, частоте нежелательных реакций как для различных показаний, так и для различных популяций.

В брошюре исследователя должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые могут развиться, основываясь на накопленном опыте применения как исследуемого лекарственного препарата, так и сходных с ним лекарственных препаратов, меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании продукта с исследовательскими целями.

в) пострегистрационный опыт применения.

Должны быть указаны страны, в которых исследуемый лекарственный препарат был зарегистрирован и имеется в продаже. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения лекарственного препарата, представляется в обобщенном виде (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции). Должна быть представлена информация о странах, в которых заявителю было отказано в одобрении, регистрации лекарственного препарата для коммерческого использования или же разрешение на продажу, регистрационное удостоверение было аннулировано.

87.2.7. Обсуждение данных и инструкция для исследователя.

Должно быть представлено обсуждение доклинических и клинических данных и обобщена информация, полученная из разных источников по различным свойствам исследуемого лекарственного препарата, освещены опубликованные работы по сходным лекарственным препаратам, если таковые имеются.

Исследователь должен 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. 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 лекарственного препарата. 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 лекарственного препарата.

IX.   Перечень основных документов, необходимых для проведения клинического исследования

88.   Основными документами являются те документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение клинического исследования и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, разработчиком лекарственного препарата и монитором требований настоящих Правил и нормативных требований.

89.   Основные документы являются объектом независимого аудита со стороны разработчика лекарственного препарата и контрольно-надзорных мероприятий со стороны уполномоченных органов исполнительной власти как части процесса подтверждения законности проведения исследования, так и достоверности собранных данных.

90.   Ниже приведен минимальный перечень основных документов, с указанием цели каждого документа, и место их хранения: в файлах исследователя, организации либо разработчика лекарственного препарата, либо в обоих местах. Файлы исследования должны быть созданы в начале исследования как в месте нахождения исследователя, медицинской организации, так и в офисе разработчика лекарственного препарата. Исследование можно считать завершенным только после того, как монитор проверит файлы и исследователя, медицинской организации, разработчика лекарственного препарата и подтвердит наличие всех необходимых документов в соответствующих файлах. Документы сгруппированы в три раздела в зависимости от стадий клинического исследования, на которой они создаются:

1) на стадии планирования клинического исследования до его формального начала должны быть созданы и помещены в файлы исследователя, организации и разработчика лекарственного препарата, документы, указанные в приложении № 3 к настоящим Правилам;

2) 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 файлах исследователя, организации и разработчика лекарственного препарата, по ходу исследования необходимо добавлять документы, указанные в приложении № 4 к настоящим Правилам;

3) после завершения или преждевременного прекращения клинического исследования все документы, перечисленные в приложениях № 3 и № 4 к настоящим Правилам, должны содержаться в файлах исследователя, организации и разработчика лекарственного препарата  вместе с документами, указанными в приложении № 5 к настоящим Правилам.

Допускается объединение некоторых документов при условии, что отдельные элементы легко идентифицируются.

Перечисленные основные документы, как по отдельности, так и в совокупности могут быть подвергнуты аудиту спонсора и инспекции уполномоченных органов исполнительной власти и должны быть предъявлены при проведении таковых.

Приложение № 1

к Правилам надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации

от \_\_\_\_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_\_\_

**Структура отчета о клиническом исследовании.**

Настоящая структура отчета о клиническом исследовании/испытании является обобщенной и пригодна для описания результатов клинического исследования любого терапевтического, профилактического или диагностического лекарственного препарата, проведенного на пациентах (здоровых добровольцах). В структуре отчета должны быть собраны клиническое и статистическое описание, анализ данных, которые сопровождаются таблицами и рисунками в основном тексте или после него. Кроме того, в приложениях предоставляются сведения об испытуемых и детальная статистическая информация. Основные принципы составления отчета и его структуру можно использовать для разных видов исследований (например, клинико-фармакологические исследования). Отчет о клиническом исследовании в зависимости от целей клинического исследования и этапа клинической разработки лекарственного препарата должен содержать анализ результатов исследования, достаточный для оценки эффектов лекарственного препарата и включать следующие разделы.

1.   Титульная страница.

1.1.   Название отчета с указанием:

1.1.1.   названия лекарственного препарата;

1.1.2.   идентификации исследования;

1.1.3.   краткое описание дизайна, сравнения, продолжительность исследования, дозирование лекарственного препарата  и контингент участников исследования;

1.1.4.   наименование разработчика лекарственного препарата;

1.1.5.   идентификации протокола;

1.1.6.   вид, фаза;

1.1.7.   даты начала, даты окончания исследования или его этапа;

1.1.8.   положение, которое указывает, что испытание выполнено в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики;

1.1.9.   даты отчета.

1.2.   Фамилия ответственного или координирующего исследователя, руководителя медицинской организации или ответственного представителя разработчика лекарственного препарата.

1.3.   Разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на проведение клинического исследования, включая все внесенные изменения в протокол клинического исследования.

2.   Резюме (краткого описания клинического исследования с числовыми данными для иллюстрации результатов).

3.   Содержание, оглавление отчета (включая перечень и расположение приложений, таблиц и представленных ИРФ).

4.   Перечень сокращений и определение терминов.

5.   Этические вопросы.

6.   Исследователи и административная структура клинического исследования (названия медицинских организаций, их местонахождение, телефон для контакта).

7.   Введение.

8.   Цель и задачи клинического исследования.

9.   План исследования.

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

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

9.3.   Выбор популяции, которая изучается:

9.3.1.   критерии включения;

9.3.2.   критерии невключения;

9.3.3.   выведение испытуемых (пациентов/здоровых добровольцев) из клинического исследования или исключение из анализа.

9.4.   Лечение:

9.4.1.   назначенное лечение;

9.4.2.   идентификация лекарственных препаратов, которые исследуются;

9.4.3.   методы распределения испытуемых по группам (рандомизация);

9.4.4.   выбор доз для изучения;

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

9.4.6.   «слепой» метод (если используется);

9.4.7.   предшествующая и сопутствующая терапия;

9.4.8.   соблюдение испытуемым режима лечения.

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

9.6.   Данные относительно гарантии качества проведения клинического исследования (результаты аудита, инспекций, если проводились).

9.7.   Запланированные в протоколе статистические методы.

9.8.   Изменения относительно запланированного проведения исследования или анализа.

10.   Информация о пациентах, здоровых добровольцах участвующих в клиническом исследовании (далее испытуемых).

10.1.   Распределение испытуемых по группам.

10.2.   Отклонения от протокола.

11.   Оценка эффективности.

11.1.   Ряды данных, которые анализируются.

11.2.   Демографические и (или) другие исходные характеристики.

11.3.   Показатели относительно соблюдения испытуемыми клинического исследования режима лечения.

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

11.4.1.   анализ эффективности;

11.4.2.   статистические, аналитические вопросы;

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

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

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

11.4.6.   выводы относительно эффективности.

12.   Определение безопасности.

12.1.   Нежелательные реакции:

12.1.1.   краткое резюме о нежелательных реакциях;

12.1.2.   предоставление информации о нежелательных реакциях;

12.1.3.   анализ нежелательных реакций;

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

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

12.3.   Оценка клинико-лабораторных показателей:

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

12.3.2.   оценка каждого показателя лабораторных исследований;

12.3.3.   лабораторные величины за весь период исследования;

12.3.4.   индивидуальные изменения показателей у испытуемых;

12.3.5.   индивидуальные клинически значимые патологические отклонения показателей.

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

12.5.   Заключение о безопасности.

13.   Обсуждение и общее заключение.

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

14.1.   Демографические данные (обобщенные рисунки, таблицы).

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

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

14.3.1.   предоставление данных о нежелательных явлениях;

14.3.2.   перечень случаев относительно серьезных нежелательных явлений;

14.3.3.   описание случаев тяжелых нежелательных явлений;

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

15.   Список литературы.

16.   Приложения.

16.1.   Информация об исследовании:

16.1.1.   протокол и поправки к протоколу;

16.1.2.   образец индивидуальной регистрационной формы;

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

16.1.4.   перечень и характеристики исследователей и других ответственных лиц;

16.1.5.   подписи ответственного исследователя или руководителя клинического исследования;

16.1.6.   аналитическая документация - сертификаты анализа лекарственного препарата, который исследуется;

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

16.1.8.   сертификаты аудита (если проводились);

16.1.9.   документация по статистическим методам;

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

16.1.11.   публикации, базирующиеся на данном исследовании;

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

16.2.   Перечень данных об участниках исследования:

16.2.1.   участники, которые выбыли из исследования;

16.2.2.   отклонения от протокола;

16.2.3.   участники, которых исключили из анализа эффективности;

16.2.4.   демографические данные;

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

16.2.6.   индивидуальные данные относительно эффективности;

16.2.7.   перечень побочных явлений (по всем пациентам);

16.2.8.   перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований у пациентов.

16.3.   Индивидуальные регистрационные формы (ИРФ).

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

16.3.2.   другие ИРФ, представленные на рассмотрение.

16.4.   Перечень данных по каждому участнику исследования.

‎

Приложение № 2

к Правилам надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации

от \_\_\_\_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_\_\_

**П еречень поправок к разделам клинического исследования, которые рассматриваются как существенные**

1.   В случае внесения изменений в протокол клинического исследования разработчик лекарственного препарата 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 протокола клинического исследования считаются существенными, если они могут повлиять:

1)   на безопасность или же физическое либо психическое благополучие пациента;

2)   на научную ценность исследования;

3.   Существенными поправками  к разделам протокола клинического исследования  могут являться следующие изменения:

1)   цель исследования;

2)   дизайн исследования;

3)   информированное согласие;

4)   процедура отбора субъектов/пациентов;

5)   показатели эффективности;

6)   схема забора биологических образцов;

7)   добавление или исключение тестов или показателей;

8)   количество субъектов, пациентов;

9)   возрастной диапазон субъектов, пациентов;

10)   критерии включения;

11)   критерии исключения;

12)   мониторинг безопасности;

13)   продолжительность применения исследуемого препарата;

14)   изменение дозирования исследуемого препарата;

15)   изменение препарата сравнения;

16)    статистический анализ;

17)   замена ответственного исследователя или привлечение новых ответственных исследователей;

18)   замена исследователя-координатора;

19)     замена исследовательского центра, медицинской организации или добавление дополнительных исследовательских центров / медицинских организаций;

20)   замена спонсора или официального представителя спонсора;

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

22)   изменение условий завершения исследования;

23)   изменения, связанные с исследуемым препаратом (изменения состава, лекарственной формы, путей введения, производства исследуемого препарата; изменения соотношения польза/риск, связанные с данными доклинических, токсикологических, клинических исследований и опыта медицинского применения и др.), которые влекут необходимость внесения существенных изменений в протокол клинического исследования.

4.    Рассмотрение регуляторными органами поправок к разделам протокола клинического исследования осуществляется в установленном порядке.

Приложение № 3

к Правилам надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации

от \_\_\_\_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_\_\_

**Документы, которые должны быть созданы до начала клинического исследования.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование документа | Цель | Находится в файлах |
| Исследователя, медицинской организации | разработчика ЛС |
| Брошюра исследователя  | Документально закрепить факт передачи исследователю/медицинской организации  необходимой и актуальной научной информации об исследуемом лекарственном препарате  | X | X |
|  Подписанный протокол и подписанные поправки к нему (если таковые имеются),  образец индивидуальной регистрационной карты (ИРК) | Документально закрепить факт утверждения разработчиком лекарственного препарата и исследователем протокола/поправок и ИРК  | X | X |
| Информация, предоставляемая пациенты/здоровому добровольцу участнику клинического исследования:- Информационный листок пациента с формой письменного информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы)- Любая другая письменная информация, предоставляемая пациентам     |   Документально оформить факт получения информированного согласия Документально подтвердить, что пациентам будет предоставлена соответствующая (с точки зрения содержания и доступности для понимания) письменная информация, помогающая им дать согласие на основе полной информированностиДокументально подтвердить, что меры по привлечению пациентов адекватны и отсутствует элемент принуждения  |   X      X |   X      X |
| Договор на проведение клинического исследования между разработчиком лекарственного препарата и медицинской организацией | Документально закрепить финансовые аспекты по клиническому исследованию между разработчиком лекарственного препарата и медицинской организацией Документально закрепить права, обязанности и отношения сторон | X | X |
| Договор обязательного страхования  | Документально подтвердить, что в случае причинения ущерба, связанного с клиническим исследованием, пациентам будет доступна компенсация | X | X |
| Подписанный договор вовлеченных сторон (при наличии):- между разработчиком лекарственного препарата и контрактной исследовательской организацией - между медицинской организацией и контрактной исследовательской организацией | Документально закрепить права, обязанности и отношения сторон |    X    X   |    X    X |
| Датированное и документально оформленное разрешение уполномоченного органа на проведение клинического исследования, а также  датированное и документально оформленное утверждение, одобрение НЭК, СЭ следующих документов:- протокола и любых поправок- ИРК (если требуется)- формы  информационного листка пациента с формой письменного информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой пациентам- информации о выплатах и компенсациях пациентам - любых иных утвержденных, одобренных документов  | Документально подтвердить, что данное исследование было разрешено уполномоченным органом исполнительной власти, рассмотрено и утверждено, одобрено НЭК, СЭ. Указывают номер версии и дату документа  | X | X |
| Состав Независимого этического комитета медицинской организации | Документально закрепить соответствие состава НЭК требованиям настоящих Правил  | X | X  |
| Научная биография и (или) другие документы, подтверждающие квалификацию исследователей и соисследователей  | Документально подтвердить квалификацию и пригодность для проведения исследования и/или осуществления медицинского наблюдения за пациентами | X | X |
| Документ, подтверждающий назначение руководителем медицинской организации исследователя, ответственного за проведение клинического исследования и соисследователей | Документально подтвердить полномочия исследователя и соисследователей  | Х | Х |
| Нормальный диапазон значений для предусмотренных протоколом медицинских, лабораторных, технических процедур и (или) тестов  | Документально закрепить нормальный диапазон значений для лабораторных тестов  | X | X |
| Медицинские, лабораторные, технические процедуры, тесты:- сертификация или- аккредитация или- внутренний и (или) внешний контроль качества или- другие методы подтверждения  | Документально подтвердить пригодность оборудования для проведения требуемых тестов и обеспечения надежности результатов  | X  | X |
| Образцы этикеток на упаковках исследуемых лекарственных препаратов  | Документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке исследуемого препарата и пригодность инструкций для пациента  |   | X |
| Инструкция по обращению с исследуемыми лекарственными препаратами  и расходными материалами (если не включена в протокол или брошюру исследователя)  | Документально закрепить инструкции для обеспечения надлежащего хранения, упаковки, распределения и утилизации исследуемых лекарственных препаратов и расходных материалов  | X | X |
| Учет поставок исследуемых лекарственных препаратов и расходных материалов  | Документально закрепить даты и способ поставки, номера серий исследуемых лекарственных препаратов и расходных материалов. Позволяет отследить серию лекарственного препарата, контролировать условия поставки и вести учет  | X | X |
| Сертификаты анализов/паспорта анализа производителя поставленных исследуемых лекарственных препаратов  | Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых лекарственных препаратов |   | X |
| Процедуры раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом  | Документально закрепить процедуру экстренной идентификации маскированного исследуемого лекарственного препарата без нарушения маскировки для остальных участников исследования   | X | X(третья сторона, если требуется) |
| Рандомизационный список  | Документально закрепить метод рандомизации участников исследования   | X | X(третья сторона, если требуется) |
| Отчет монитора о предварительном визите | Документально подтвердить приемлемость медицинской организации, исследовательского центра для данного исследования (может быть объединено с отчетом монитора о стартовом визите) |   | X |
| Отчет монитора о стартовом визите  | Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и занятого в исследовании персонала с процедурами исследования  | X | X |
|  Сообщение медицинской организации о начале клинического исследования в адрес уполномоченного органа  | Документально подтвердить факт начала клинического исследования  | X |   |
|   |   |   |   |

Приложение № 4

к Правилам надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации

от \_\_\_\_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_\_\_

**Документы, которые должны быть созданы во время клинической фазы исследования**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование документа | Цель | Находится в файлах |
| Исследователя, организации | разработчика ЛС |
| Обновленные версии брошюры исследователя    | Документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю, медицинской  организации необходимой информации по мере ее поступления  | X | X |
| Любое изменение:- протокола, поправок и ИРК- формы информационного листка пациента с формой письменного информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой пациентам | Документально закрепить изменения данных документов, произведенные во время исследования  | X | X |
| Датированное и документально оформленное утверждение, одобрение НЭК,СЭ следующих документов:- поправок к протоколу- новых редакций:- формы  информационного листка пациента с формой письменного информированного согласия;- предоставляемых пациентам материалов;- других утвержденных, одобренных документов;- результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)  | Документально подтвердить факт рассмотрения и утверждения, одобрения НЭК, СЭ поправок и (или) новых редакций. Указываются редакция и дата документа  | X | X |
| Разрешение уполномоченного органа  о внесении изменений в протокол клинического исследования  и другие документы   | Документально закрепить соответствие нормативным требованиям  | Х  | X |
| Научная биография новых исследователей и (или) соисследователей  | Документально подтвердить квалификацию и пригодность для проведения исследования и (или) осуществления медицинского наблюдения за пациентами  | X | X |
| Документ, подтверждающий назначение руководителем медицинской организации новых  исследователя, ответственного за проведение клинического исследования и соисследователей (если требуется) | Документально подтвердить полномочия новых  исследователя, ответственного за проведение клинического исследования и соисследователей (если требуется) | Х | Х |
| Изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских, лабораторных, технических процедур, тестов  | Документально закрепить нормальный диапазон значений тестов, измененных в ходе исследования  | X | X |
| 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 | X(где требуется) | X |
| Документация по поставкам исследуемых лекарственных препаратов и расходных материалов  | Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых лекарственных препаратов | X | X |
| Сертификаты анализа, протоколы анализа производителя новых серий исследуемых лекарственных препаратов  | Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых лекарственных препаратов  |   | X |
| Отчеты мониторов о визитах   | Документально закрепить визиты мониторов и их результаты  |   | X |
| Существенные для исследования переговоры, переписка (помимо визитов):- переписка- записи встреч- записи телефонных переговоров  | Документально закрепить любые соглашения либо существенные переговоры, касающиеся вопросов проведения клинического исследования, его административных аспектов, нарушений протокола, отчетности по нежелательным явлениям  | X | X |
| Подписанные формы информационного листка пациента с формой письменного информированного согласия  | Документально подтвердить, что согласие каждого пациента получено в соответствии с настоящими Правилами и протоколом клинического исследования до начала участия в исследовании. Кроме того, документально закрепить разрешение на прямой доступ к данным | X |   |
| Первичная документация  | Документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу пациента | X |   |
| Заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК)  | Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя, медицинской организации зарегистрированных данных  | X(копия) | X(оригинал) |
| Документирование исправлений в ИРК  | Документально закрепить все изменения, дополнения или исправления, сделанные в ИРК после записи первоначальных данных  | X(копия) | X(оригинал) |
| Уведомление разработчика лекарственного препарата  исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты  | Уведомление разработчика лекарственного препарата  исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты  | X | X |
| Уведомление разработчиком лекарственного препарата  и/или исследователем, медицинской организацией (что применимо) уполномоченных органов и НЭК/СЭ о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях и о другой информации по безопасности  | Уведомление разработчиком лекарственного препарата  и (или) исследователем, медицинской организацией (что применимо) уполномоченных органов и НЭК, СЭ о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях  и о другой информации по безопасности  | X(где требуется) | X |
| Сообщение разработчиком лекарственного препарата  исследователю информации по безопасности  | Сообщение разработчиком лекарственного препарата  исследователю информации по безопасности  | X | X |
| Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые НЭК/СЭ и уполномоченным органам  | Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые НЭК, СЭ и уполномоченным органам  | X | X(где требуется) |
| Журнал скрининга пациентов  | Документально закрепить идентификацию пациентов, прошедших перед исследованием скрининг  | X | X(где требуется) |
| Список идентификационных кодов пациентов | Документально подтвердить, что исследователь,  медицинская организация хранят конфиденциальный список имен всех пациентов, которым при включении в исследование были присвоены идентификационные коды. Позволяет исследователю,  медицинской организации идентифицировать любого пациента  | X |   |
| Журнал регистрации включения пациентов в клиническое исследование  | Документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам  | X |   |
| Учет исследуемого лекарственного препарата  в медицинской организации  | Документально закрепить использование исследуемого лекарственного препарата  в соответствии с протоколом  | X | X |
| Лист образцов подписей  | Документально закрепить образцы подписей и инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и (или) исправления в ИРК  | X | X |
| Учет хранящихся образцов биологических жидкостей/тканей (если имеются)  | Документально закрепить местонахождение и идентификацию хранящихся образцов в случае необходимости проведения повторных анализов  | X | X |

Приложение № 5

к Правилам надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации

от \_\_\_\_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_\_\_

**Документы, которые должны быть созданы после завершения или преждевременного прекращения клинического исследования**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование документа | Цель | Находится в файлах |
| Исследователя, организации | разработчика ЛС |
| Учет исследуемого лекарственного препарата  в медицинской организации  | Документально закрепить использование исследуемого лекарственного препарата  в соответствии с протоколом. Документально закрепить результаты окончательного подсчета количества исследуемого лекарственного препарата, полученного исследователем, медицинской организацией, выданного пациентам, возвращенного пациентами  и возвращенного разработчику лекарственного препарата   | X | X |
| Документация по уничтожению исследуемого продукта  | Документально закрепить факт уничтожения неиспользованных исследуемых продуктов разработчиком ЛС или в исследовательском центре, медицинской организации  | X(если уничтожен в медицинской организации) | X |
| Итоговый список идентификационных кодов пациентов  | Сделать возможной идентификацию всех включенных в исследование пациентов в случае необходимости их последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в течение согласованного срока  | X |   |
| Сертификат аудита (если имеется)  | Документально закрепить факт проведения аудита   |   | X |
| Отчет монитора о завершающем визите | Документально закрепить окончание всех мероприятий исследования, необходимых для завершающего визита, и наличие копий основных документов в соответствующих файлах  |   | X |
| Документация по распределению пациентов по группам и раскрытию кодов  | Возвращается разработчику лекарственного препарата  для документального закрепления имевших место случаев вскрытия кодов  |   | X |
| Итоговый отчет исследователя, предоставляемый НЭК (если требуется) и разработчику лекарственного препарата   | Документально закрепить завершение исследования  | X |   |
| Отчет о клиническом исследовании  | Документально закрепить результаты исследования и их интерпретацию  | X(если применимо) | X |
| Форма сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования  в уполномоченный орган исполнительной власти | Документально закрепить факт завершения, приостановления или прекращения клинического исследования   |   | Х |