

СТАНДАРТ ОТРАСЛИ ПРАВИЛА ПРОВЕДЕНИЯ КАЧЕСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОСТ 42-511-99

(утв. Минздравом РФ от 29 декабря 1998 г.)

Дата введения 1999.01.01

1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящий стандарт устанавливает требования к проведению клинических испытаний лекарственных средств.

Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (Good Clinical Practice - GCP) представляют собой этический и научный стандарт качества планирования и проведения исследований на человеке, а также документального оформления и представления их результатов. Соблюдение этих правил служит гарантией достоверности результатов клинических испытаний, безопасности, охраны прав и здоровья испытуемых в соответствии с основополагающими принципами Хельсинкской декларации.

Требования данных Правил должны соблюдаться при проведении клинических испытаний лекарственных средств, результаты которых планируется представить в разрешительные инстанции.

Кроме того, принципы Правил могут быть распространены на другие клинические исследования, при проведении которых нельзя исключить нежелательное влияние на безопасность и здоровье человека.

2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем стандарте применяются следующие термины и определения:

2.1. Аудит

Систематическая и независимая проверка документации и деятельности участвующих в клиническом испытании сторон. Проводится для подтверждения факта осуществления этой деятельности, а также для оценки соответствия процедур сбора, обработки и представления данных требованиям протокола исследования, стандартных процедур, Правил проведения качественных

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

клинических испытаний (GCP) и разрешительных инстанций.

2.2. Брошюра исследователя

Реферативное изложение результатов клинического и доклинического изучения препарата, значимых для его исследования на человеке (см. раздел 8 "Брошюра исследователя").

2.3. Действующие нормативные требования

Все законы и подзаконные акты, регулирующие проведение клинических испытаний лекарственных препаратов. (То же, что "требования разрешительных инстанций".)

2.4. Договор

Письменное, датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое определяет какие - либо договоренности об объеме работ, обязанностях и финансировании. Основой договора может служить протокол исследования.

2.5. Доклиническое исследование

Биомедицинское исследование, не включающее экспериментов на человеке.

2.6. Документация

Все записи в любой форме (на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские пленки и электрокардиограммы), которые описывают или регистрируют методы, проведения и (или) результаты клинического испытания, возникающие сложности и способы их преодоления.

2.7. "Документальный след"

Документация, которая позволяет полностью восстановить ход событий.

2.8. Законный представитель

Физическое лицо, юридическая или другая организация, имеющие законное право дать от имени потенциального испытуемого согласие на участие в клиническом исследовании.

2.9. Здоровье испытуемых

Физическое и психическое благополучие испытуемых, участвующих в клиническом испытании.

2.10. Индивидуальная карта испытуемого

Печатный, электронный, или оптический документ для внесения в него информации предусмотренной протоколом исследования по каждому испытуемому.

2.11. Инспекция

Процедура официальной проверки представителем разрешительных инстанций помещений документов, записей, а также других материалов, которые рассматриваются представителем инстанции как относящиеся к клиническому испытанию и которые могут находиться в исследовательском центре, в офисах спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также другого учреждения на усмотрение инспектора.

2.12. Информированное Согласие

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

Документально оформленное добровольное согласие испытуемого на участие в клиническом испытании после ознакомления со всеми его особенностями.

2.13. Испытуемый

Участник клинического испытания, которому назначается исследуемый препарат или препарат сравнения.

2.14. Исследователь

Лицо, несущее ответственность за проведение клинического испытания в исследовательском центре. Если испытание проводится коллективом сотрудников исследовательского центра, исследователем (основным исследователем) является руководитель коллектива. См. "сотрудник исследователя".

2.15. Исследуемый препарат

Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемые или используемые для контроля в клиническом испытании (в том числе лекарственное средство, разрешенное к медицинскому применению, если способ его применения отличается от утвержденного; при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию). [То же, что "изучаемый препарат".]

2.16. Исследователь - координатор

Исследователь, отвечающий за координацию деятельности всех исследователей в многоцентровом клиническом испытании.

2.17. Исследователь/медицинское учреждение

Термин, означающий "исследователь и/или медицинское учреждение в зависимости от действующих нормативных требований".

2.18. Исследовательский центр

Место проведения клинического испытания.

2.19. Исходная медицинская документация

См. "первичная документация."

2.20. Клиническое испытание/исследование

Изучение безопасности и/или эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и/или для изучения его всасывания, распределения, биотрансформации и выведения. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами.

2.21. Код испытуемого

Уникальный идентификатор, присваиваемый исследователем каждому испытуемому для обеспечения его анонимности и используемый вместо фамилии в отчетах по исследованию.

(Далее "индивидуальный код".)

2.22. Комитет по независимой оценке результатов исследования (Комитет по оценке результатов и безопасности исследования. Комитет по мониторингу исследования. Комитет по

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

оценке результатов исследования.)

Комитет по независимой оценке результатов исследования может быть образован по инициативе спонсора для рассмотрения хода клинического испытания, данных по безопасности и/или эффективности препарата, а также для выработки рекомендаций спонсору по вопросам продолжения, изменения методологии или прекращения испытания.

2.23. Контрактная исследовательская организация

Физическое лицо или организация (коммерческая, научно - исследовательская или другая), которые в рамках договора со спонсором выполняют одну или более из его функций в клиническом испытании.

2.24. Контроль качества

Методы и меры обеспечения качества проводимого исследования.

2.25. Конфиденциальность

Сохранение в тайне информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей установить личность испытуемого от неуполномоченных лиц.

2.26. Координационный комитет

Комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового клинического испытания.

2.27. Медицинское учреждение

Любое частное или государственное медицинское учреждение, в котором проводится клиническое испытание.

2.28. Многоцентровое клиническое испытание

Клиническое испытание, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, следовательно, более чем одним исследователем.

2.29. Мониторинг

Процедуры контроля за ходом клинического испытания и обеспечения его проведения, сбора данных и представления результатов исследования согласно протоколу, стандартным процедурам. Правилам проведения качественных клинических испытаний (GCP) и действующим нормативным требованиям.

2.30. Независимый комитет по вопросам этики

Независимый комитет, действующий на уровне медицинского учреждения, региона или страны, состоящий из медицинских и других специалистов. Рассматривает вопросы обеспечения прав, безопасности и охраны здоровья испытуемых, одобряет протоколы исследования, оценивает квалификацию исследователей, а также правильность документального оформления информированного согласия испытуемых. Деятельность Независимого комитета по вопросам этики не должна противоречить требованиям GCP, изложенным в настоящих Правилах. [Далее "Комитет по этике".]

2.31. Незаинтересованный свидетель

Физическое лицо, непричастное к проведению исследования, на которое не могут оказать
Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

давление участники клинического испытания. Если испытуемый или его законный представитель не умеют или не могут читать, присутствует во время получения информированного согласия.

2.32. Нежелательные явления

Выявленные у больного или испытуемого любые нежелательные или непредвиденные симптомы (включая патологические изменения лабораторных показателей), жалобы или заболевания, которые связаны во времени с использованием лекарственного (исследуемого) препарата, независимо от наличия причинной связи с его применением.

2.33. Непредвиденный побочный эффект лекарства

Побочный эффект, характер или тяжесть которого не согласуются с имеющейся информацией о препарате (например, с Брошюрой исследователя в случае незарегистрированного препарата или с листком - вкладышем/инструкцией по применению в случае зарегистрированного лекарственного средства)

2.34. Обеспечение качества

Комплекс планомерных и систематических мероприятий для соблюдения Правил проведения качественных клинических испытаний и действующих нормативных требований в процессе клинического испытания, сбора данных, документального оформления и представления результатов исследования.

2.35. Основные документы

Документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить качество исследования и полученных данных (см. раздел 9 "Основные документы клинического испытания").

2.36. Отчет об аудите

Письменное заключение о результатах аудита, составленное аудитором.

2.37. Отчет монитора

Письменный отчет монитора спонсору о каждом визите в исследовательский центр и/или переговорах/переписке в соответствии со стандартными процедурами спонсора.

2.38. Отчет о клиническом испытании/исследовании

Представленные в письменной форме результаты испытания/ исследования на человеке какого - либо терапевтического, профилактического или диагностического средства. Отчет включает в себя описание клинических и статистических методов, а также представленные в наглядной форме результаты анализа данных исследования (см. "Структура и содержание отчета о клиническом исследовании").

2.39. Первичные данные

Необходимая для воссоздания картины клинического испытания и его оценки информация, содержащаяся в исходных записях или их заверенных копиях, отражающих результаты клинического обследования, наблюдения или других действий в рамках исследования. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях).

2.40. Первичная документация

Подлинные документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты,

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

лабораторные записи, служебные записки, дневники испытуемых или опросники, журналы выдачи медикаментов, распечатки приборов, верифицированные и заверенные копии или расшифровки фонограмм, микрофиши, фотографические негативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, административные документы, записи, хранящиеся в участвующих в исследовании аптеке, лаборатории и отделении инструментальной диагностики).

2.41. Побочные эффекты лекарств.

Для незарегистрированного лекарственного средства или при его изучении по новым показаниям, особенно, если терапевтические дозы препарата точно не установлены, к побочным лекарственным эффектам относятся все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы лекарственного препарата. Термин "связанные с введением лекарственного препарата" означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно - следственной связи между лекарственным средством и нежелательным явлением.

Для зарегистрированных лекарственных препаратов этот термин означает все отрицательные или непредвиденные эффекты, связанные с введением лекарственного препарата в обычных дозах, использующихся для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, или в целях модуляции физиологических функций.

2.42. Поправка

См. "поправка к протоколу".

2.43. Поправка к протоколу

Письменное описание изменений или формальное разъяснение текста протокола.

2.44. Правила проведения качественных клинических испытаний/исследований (Good Clinical Practice - GCP)

Стандарт планирования, проведения, выполнения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических испытаний, а также обработки и представления их результатов, служит для общества гарантией достоверности полученных данных и защищенности прав, здоровья и анонимности испытуемых.

2.45. Препарат сравнения

Исследуемый или коммерческий препарат (позитивный контроль) или плацебо, используемые для сравнения в клиническом испытании.

2.46. Промежуточный отчет о клиническом испытании/исследовании

Отчет о промежуточных результатах клинического испытания и основанный на статистической обработке данных.

2.47. Протокол

Документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты и организацию исследования. Протокол обычно содержит полученные ранее данные и обоснование исследования, однако эти разделы могут быть представлены в других документах. В рамках настоящего руководства термин "протокол" подразумевает как сам протокол исследования, так и поправки к нему.

2.48. Прямой доступ

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

Разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование каких - либо документов и отчетов клинического испытания. Все имеющие право прямого доступа лица (например, национальные или зарубежные разрешительные инстанции, мониторы и аудиторы спонсора), должны принимать разумные меры предосторожности для соблюдения нормативных требований по сохранению анонимности испытуемых и конфиденциальности информации.

2.49. Рандомизация

Процесс распределения испытуемых по опытным и контрольным группам случайным образом, позволяющий свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость.

2.50. Разрешительные инстанции

Органы, обладающие правом осуществлять разрешительные и контрольные функции. В рамках настоящих правил этот термин включает инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции (см. пункт 1.29.). Эти органы иногда называют контролирующими инстанциями.

2.51. Решение Независимого комитета по вопросам этики

Заключение и/или рекомендации Независимого комитета по вопросам этики.

2.52. Серьезные нежелательные явления и/или серьезные побочные эффекты лекарств.

Любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы препарата:

- приводят к смерти;
- представляют угрозу для жизни;
- требуют госпитализации или ее продления;
- приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности/ инвалидности;
- являются врожденной аномалией/пороком развития.

2.53. Сертификат аудиторской проверки

Документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита.

2.54. Слепой/маскированный метод

Метод, при котором одной или более участвующим в клиническом испытании сторонам не известно, какой из исследуемых препаратов назначен испытуемому. Простой слепой метод - неосведомленность испытуемых о назначенном им лечении. Двойной слепой метод - неосведомленность испытуемых, исследователей, мониторов и, в некоторых случаях, лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

2.55. Соблюдение требований (применительно к клиническим испытаниям)

Выполнение всех связанных с клиническим испытанием требований Правил качественных клинических испытаний (GCP) и разрешительных инстанций.

2.56. Сотрудник исследователя

Член исследовательского коллектива (например, интерн, ординатор, научный сотрудник),

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

находящийся в подчинении у исследователя и уполномоченный им для выполнения процедур клинического испытания. См. также "исследователь".

2.57. Спонсор

Физическое лицо, учреждение или организация, принимающие решение о начале клинического испытания и несущие ответственность за его организацию, контроль и/ или финансирование.

2.58. Спонсор - исследователь

Лицо, которое единолично или в сотрудничестве с другими лицами организует и проводит клиническое испытание и под непосредственным руководством которого исследуемый препарат назначается испытуемому. Термин распространяется только на физические лица (не относится к частным компаниям или ведомствам). Обязательства спонсора - исследователя включают в себя как обязательства спонсора, так и обязательства исследователя.

2.59. Стандартные процедуры

Подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие выполнения определенных функций.

2.60. Утверждение (Экспертным советом медицинского учреждения)

Заключение, принятое Советом по этике при медицинском учреждении, подтверждающее факт экспертизы клинического испытания и являющееся разрешением на его проведение в данном медицинском учреждении в соответствии с инструкциями Совета, медицинского учреждения, а также требованиям Правил (GCP) и разрешительных инстанций. [То же, что "разрешение (Экспертного совета медицинского учреждения)".]

2.61. Уязвимые испытуемые

Лица, чье добровольное согласие на участие в клиническом испытании может быть результатом их чрезмерной заинтересованности, связанной с обоснованными или необоснованными представлениями о преимуществах участия в исследовании или с санкциями со стороны руководства в случае отказа. К уязвимым испытуемым относятся, в частности, представители подчиненного звена иерархических организаций:

учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и стоматологических учебных заведений, персонал клиник и лабораторий, сотрудники фармацевтических компаний, а также служащие вооруженных сил и заключенные. Кроме того, к уязвимым испытуемым относятся больные неизлечимыми заболеваниями; лица, содержащиеся в домах престарелых; безработные и малообеспеченные; пациенты в неотложном состоянии; представители национальных меньшинств; бездомные, беженцы; несовершеннолетние, а также лица, неспособные дать информированное согласие.

2.62. Экспертный совет медицинского учреждения

Независимый орган, включающий в себя медицинских, научных специалистов и лиц других специальностей. Отвечает за обеспечение прав, безопасности и охраны здоровья испытуемых. Рассматривает, утверждает или пересматривает протокол исследования и поправки к нему, а также документальное оформление информированного согласия испытуемых. [Далее "Экспертный совет".]

3. ПРИНЦИПЫ КАЧЕСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ (GCP)

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

3.1. Клинические испытания должны проводиться в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской Декларации, Правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

3.2. До начала клинического испытания должна быть проведена оценка соотношения предвидимого риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. Клиническое испытание может быть начато и продолжено только в случае преобладания ожидаемой пользы над риском.

3.3. Права, безопасность и здоровье испытуемого важнее интересов науки и общества.

3.4. Обоснованием планируемого клинического испытания должны служить данные доклинического и клинического изучения исследуемого препарата.

3.5. Клиническое испытание должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования.

3.6. Клиническое испытание проводится в соответствии с протоколом, заблаговременно утвержденным/одобренным Экспертным Советом/Комитетом по этике.

3.7. Ответственность за оказание медицинской помощи испытуемому может взять на себя только квалифицированный врач.

3.8. Все лица, участвующие в проведении клинического испытания, должны иметь профессиональное образование и опыт, соответствующий поставленным задачам.

3.9. Испытуемый может быть включен в испытание только на основании добровольного информированного согласия, полученного после детального ознакомления с материалами исследования.

3.10. Сбор, обработка и хранение информации, полученной в ходе клинического испытания, должны обеспечивать точное и правильное представление, объяснение и подтверждение данных.

3.11. Документы, позволяющие установить личность испытуемого, должны сохраняться в тайне от неуполномоченных лиц.

3.12. Производство и хранение исследуемого препарата, а также обращение с ним осуществляется в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (Good Manufacturing Practice - GMP). Препарат должен использоваться в соответствии с утвержденным протоколом исследования.

Приказом Минздрава РФ и Минэкономики РФ от 3 декабря 1999 г. N 432/512 введен в действие Стандарт отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)"

3.13. Система процедур, используемая в процессе клинических испытаний, должна обеспечивать всестороннее качество клинических испытаний.

4. ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ/КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

Согласно Указанию Минздрава РФ от 19 августа 1999г. N 891-У функции Комитета по этике при Федеральном органе контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств возложены на Национальный этический комитет

4.1. Обязанности Экспертного Совета/Комитета по этике

4.1.1. Основная задача Экспертного Совета/Комитета по этике - защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности. Особое внимание уделяется тем исследованиям, участниками которых могут быть уязвимые испытуемые.

4.1.2. Экспертный Совет/Комитет по этике получает на рассмотрение следующие документы:

- протокол исследования и поправки к нему;
- форму письменного информированного согласия и ее последующие редакции;
- материалы для привлечения испытуемых к участию в исследовании (например, рекламные объявления);
- Брошюру исследователя;
- имеющуюся информацию по безопасности исследуемого препарата;
- информацию о выплатах и компенсациях испытуемым;
- curriculum vitae исследователя на настоящий момент и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
- любые другие документы, которые могут потребоваться Экспертному Совету/Комитету по этике для исполнения своих обязанностей.

Экспертный Совет/Комитет по этике рассматривает вопрос о проведении клинического испытания в установленные сроки и дает письменное заключение, указывая название исследования, рассмотренные документы и дату одного из следующих возможных решений:

- разрешения/одобрения на проведение исследования;
- требования о внесении изменений в предоставленную документацию для получения разрешения/одобрения на проведение испытания;
- отказа в разрешении/одобрении на проведение исследования;
- отмены/приостановления данных ранее разрешения/одобрения на проведение исследования.

4.1.3. Экспертный Совет/Комитет по этике оценивает квалификацию исследователя на основании его curriculum vitae на настоящий момент и/или другой необходимой документации, полученной по запросу Экспертного совета/Комитета по этике.

4.1.4. В процессе исследования Экспертный Совет/Комитет по этике периодически рассматривает документацию с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются испытуемые, но не реже одного раза в год.

4.1.5. Экспертный Совет/Комитет по этике может потребовать, чтобы испытуемым помимо информации, указанной в пункте 5.8.10., были предоставлены дополнительные сведения об

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

исследовании, если по мнению Экспертного Совета/Комитета по этике это необходимо для защиты прав и здоровья испытуемых.

4.1.6. Если согласие на участие испытуемого в не лечебном исследовании дает его законный представитель (см. пункты 5.8.12. и 5.8.14.), Экспертный Совет/Комитет по этике должен убедиться в том, что в предоставленном протоколе и/или другой документации полноценно отражены этические аспекты данного исследования.

4.1.7. Если протокол указывает на невозможность получения согласия у испытуемого или его законного представителя (см. пункт 5.8.15.) до момента включения испытуемого в исследование (например, терапия неотложных состояний). Экспертный Совет/Комитет по этике должен убедиться в том, что в предоставленном протоколе и/или другой документации полноценно отражены этические аспекты этого исследования.

4.1.8. Экспертный Совет/Комитет по этике рассматривает порядок и суммы выплат испытуемым, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения испытуемых.

4.1.9. Экспертный Совет/Комитет по этике должен убедиться в том, что информация о материальном вознаграждении испытуемых, включая методы, суммы и порядок выплат, полностью отражена в форме письменного информированного согласия и/или других предоставляемых испытуемым материалах. Должно быть указано, на каких этапах исследования будут производиться выплаты и приведены их суммы.

4.2. Состав Экспертного Совета/Комитета по этике и порядок его работы

4.2.1. В состав Экспертного Совета/Комитета по этике должно входить достаточное число лиц, обладающих необходимыми суммарным опытом и квалификацией для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования.

Рекомендуется включение в состав Экспертного Совета/Комитета по этике:

- не менее пяти членов;
- одного и более члена, не являющегося научным работником;
- одного и более члена, не являющегося сотрудником медицинского учреждения/исследовательского центра, в котором проводится испытание.

Только члены Экспертного Совета/Комитета по этике, не являющиеся сотрудниками исследователя или спонсора, могут принимать участие в голосовании по вопросу разрешения/одобрения на проведение исследования.

Экспертный Совет/Комитет по этике оформляет список своих членов с указанием их квалификации.

4.2.2. Экспертный Совет/Комитет по этике действует в соответствии с утвержденными стандартными процедурами, ведет необходимую документацию и протоколирует заседания. Его деятельность должна соответствовать Правилам GCP и действующим нормативным требованиям.

4.2.3. На официальных заседаниях Экспертный Совет/Комитет по этике принимает решения при наличии кворума, определенного соответствующим положением.

4.2.4. Только те члены Экспертного Совета/Комитета по этике, которые принимают непосредственное участие в рассмотрении документации по исследованию и его обсуждению, могут

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

участвовать в голосовании и давать рекомендации по вопросу разрешения/одобрения на проведение испытания.

4.2.5. Исследователь предоставляет информацию Экспертному Совету/Комитету по этике по любым аспектам исследования, однако не принимает участие в прениях или в голосовании по вопросу разрешения/одобрения на проведение испытания.

4.2.6. Экспертный Совет/Комитет по этике может прибегать к помощи независимых экспертов по специальным вопросам.

4.3. Процедуры

Экспертный Совет/Комитет по этике должен разработать, документально оформить и соблюдать положения, регламентирующие или включающие в себя:

4.3.1. Состав Экспертного Совета/Комитета по этике (фамилии и квалификацию входящих в него лиц).

4.3.2. Планирование и проведение заседаний, оповещение членов Экспертного Совета/Комитета по этике о предстоящих заседаниях.

4.3.3. Первичное и повторное рассмотрение документации.

4.3.4. Определение периодичности рассмотрения документации по исследованию.

4.3.5. Рассмотрение по упрощенной процедуре и утверждение/ одобрение незначительных изменений в ходе исследования.

4.3.6. Указание на то, что ни один испытуемый не может быть включен в исследование до выдачи Экспертным Советом/Комитетом по этике документа о разрешении/одобрении на проведение клинического испытания.

4.3.7. Указание на недопустимость отклонений от протокола или его изменения без предварительного утверждения/одобрения Экспертным Советом/Комитетом по этике (за исключением изменений, направленных на устранение угрозы здоровью испытуемых, или когда они касаются только административных и материально - технических аспектов исследования, например, замена монитора, изменение номера телефона (см. пункт 5.5.2.)).

4.3.8. Указание на то, что исследователь должен своевременно сообщать Экспертному Совету/Комитету по этике о следующих событиях:

- об отклонениях от протокола или изменениях протокола с целью устранения непосредственной опасности, угрожающей испытуемым (см. пункты 4.3.7., 5.5.2., 5.5.4.);

- об обстоятельствах, увеличивающих степень риска для испытуемых и/или существенно влияющих на проведение клинического испытания в целом (см. пункт 5.10.2.);

- обо всех непредвиденных серьезных побочных эффектах исследуемого препарата;

- о появлении новых данных, которые могут свидетельствовать об увеличении риска для испытуемых и повлиять на ход исследования в целом.

4.3.9. Указание на то, что Экспертный Совет/Комитет по этике должен своевременно в письменном виде сообщить исследователю/ медицинскому учреждению о следующем:

- о своих решениях/заключениях, касающихся проведения клинического исследования;

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

- об основаниях для принятия решений/заключений;
- о процедуре обжалования решения/заключения.

4.4. Документация

Экспертный Совет/Комитет по этике должен хранить документацию (стандартные процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и корреспонденцию) не менее трех лет после завершения исследования и предоставлять ее по требованию разрешительных инстанций.

Исследователи, спонсор, представители разрешительных инстанций могут запросить у Экспертного Совета/Комитета по этике его стандартные процедуры и список его членов.

5. ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

5.1. Квалификация и обязательства исследователя

5.1.1. Исследователь должен иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять ответственность за надлежащее проведение клинического испытания. Исследователь должен обладать квалификацией, отвечающей действующим нормативным требованиям и подтверждаемой его curriculum vitae на настоящий момент и/или другими необходимыми документами, предъявляемыми по требованию спонсора, Экспертного Совета/Комитета по этике и/или разрешительных инстанций.

5.1.2. Исследователь должен внимательно ознакомиться с протоколом исследования препарата, Брошюрой исследователя, инструкцией по применению препарата и другим источникам информации, полученным от спонсора.

5.1.3. Исследователь должен знать и соблюдать Правила GCP и действующие нормативные требования.

5.1.4. Исследователь/медицинское учреждение не должны препятствовать проведению мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции со стороны разрешительных инстанций.

5.1.5. Исследователь ведет список квалифицированных сотрудников, которым он поручает определенные обязанности проведения исследования.

5.2. Возможности исследователя

5.2.1. Исследователь должен продемонстрировать (например, на основании ретроспективных данных) способность набрать необходимое число испытуемых, соответствующих критериям отбора, в установленные сроки.

5.2.2. Исследователь должен надлежащим образом провести и завершить исследование в течение установленного срока.

5.2.3. Исследователь должен иметь в своем распоряжении достаточное число квалифицированных сотрудников и соответствующие помещения в течение всего срока исследования для проведения его надлежащим и безопасным для испытуемых образом.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

5.2.4. Исследователь должен убедиться в том, что весь персонал, принимающий участие в проведении исследования, ознакомлен с протоколом, информацией об исследуемом препарате, а также со своими функциями и обязанностями в испытании.

5.3. Медицинская помощь испытуемым

5.3.1. Квалифицированный врач, являющийся исследователем или его сотрудником, несет ответственность за все решения по вопросам оказания медицинской помощи в рамках исследования.

5.3.2. В течение и после окончания участия испытуемого в исследовании исследователь/медицинское учреждение должны обеспечить оказание испытуемому необходимой медицинской помощи в случае любых выявленных в ходе исследования негативных проявлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/медицинское учреждение обязаны сообщить испытуемому о необходимости лечения интеркуррентных заболеваний, выявленных в ходе испытания.

5.3.3. Исследователю следует сообщить участковому (семейному) врачу об участии испытуемого в исследовании, если испытуемый не возражает против этого.

5.3.4. Хотя испытуемый и не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прервать участие в испытании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав испытуемого.

5.4. Контакты с Экспертным Советом/Комитетом по этике

5.4.1. Исследователь/медицинское учреждение не начинают испытание до тех пор, пока Экспертный Совет/Комитет по этике не утвердит/одобрит с указанием даты протокол исследования, форму письменного согласия, ее новые редакции, материалы для привлечения испытуемых к участию в исследовании (например, рекламные объявления) и другие предназначенные для предоставления испытуемым материалы.

5.4.2. Вместе с другими документами исследователь/медицинское учреждение должны предоставить Экспертному Совету/Комитету по этике копию Брошюры исследователя в последней редакции. Если Брошюра исследователя редактируется в процессе испытания, исследователь/медицинское учреждение предоставляют Экспертному Совету/Комитету по этике экземпляр Брошюры для исследователя в новой редакции.

5.4.3. Во время испытания исследователь/медицинское учреждение должны предоставлять Экспертному Совету/Комитету по этике все подлежащие рассмотрению документы.

5.5. Соблюдение протокола

5.5.1. Исследователь/медицинское учреждение должны проводить испытание в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, при необходимости, с разрешительными инстанциями и утвержденным/одобренным Экспертным Советом/Комитетом по этике. В подтверждение достигнутой договоренности исследователь/медицинское учреждение и спонсор подписывают протокол или отдельное соглашение.

5.5.2. Исследователь не должен допускать никаких отклонений от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и документально оформленного утверждения/одобрения поправки Экспертным Советом/Комитетом по этике, кроме изменений для устранения угрозы здоровья испытуемых, или когда изменения затрагивают только материально - технические или административные аспекты исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона).

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

5.5.3. Исследователь или назначенный им сотрудник должны регистрировать любое отклонение от утвержденного протокола с указанием причин.

5.5.4. Исследователь может отклониться от протокола или внести в него изменения для устранения непосредственной опасности, угрожающей испытуемым, без предварительного разрешения/санкции Экспертного Совета/Комитета по этике. В кратчайшие сроки описание допущенного отклонения или изменения, их причина и, при необходимости, предлагаемая поправка к протоколу должны быть предоставлены:

- Экспертному Совету/Комитету по этике для рассмотрения и утверждения/одобрения;
- спонсору для согласования;
- разрешительным инстанциям, если необходимо.

5.6. Исследуемый препарат

5.6.1. Ответственность за учет изучаемого препарата в исследовательском центре возлагается на исследователя/медицинское учреждение.

5.6.2. В некоторых случаях исследователь/медицинское учреждение могут передать некоторые или все обязанности по учету изучаемого препарата провизору или иному специалисту, находящемуся в подчинении исследователя или являющемуся сотрудником медицинского учреждения.

5.6.3. Необходимо вести учет доставки препарата в исследовательский центр, проводить его инвентаризацию, регистрировать расход на каждого испытуемого, возврат спонсору или другие способы утилизации неиспользованного препарата. В журнале учета указываются даты, количество, номера партий/серий, сроки хранения (если установлены) и коды исследуемого препарата и испытуемого. Исследователь ведет записи о получении испытуемыми исследуемого препарата в предусмотренных протоколом дозах.

5.6.4. Исследуемый препарат должен храниться в соответствии с инструкциями спонсора (см. пункты 6.13.2. и 6.14.3.) и действующими нормативными требованиями.

5.6.5. Исследователь должен гарантировать использование исследуемого препарата согласно утвержденному протоколу.

5.6.6. Исследователь/медицинское учреждение или назначенный ими сотрудник должны объяснить правила приема исследуемого препарата всем испытуемым и проверять через определенные промежутки времени (в зависимости от характера исследования) соблюдение испытуемыми этих правил.

5.7. Процедуры рандомизации и раскрытия кода

Исследователь должен соблюдать процедуру рандомизации в ходе испытания, если таковая предусмотрена, и следить за тем, чтобы раскрытие кода осуществлялось только в соответствии с протоколом. Если испытание проводится слепым методом, исследователь должен немедленно зарегистрировать и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие рандомизационного кода (например, случайное раскрытие кода или раскрытие кода в связи с развитием серьезного нежелательного явления).

5.8. Информированное согласие

5.8.1. При получении и документальном оформлении информированного согласия

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

исследователь должен соблюдать действующие нормативные требования, придерживаться Правил GCP и основополагающих этических принципов Хельсинкской Декларации.

Исследователь/медицинское учреждение не начинают испытание пока Экспертный Совет/Комитет по этике не утвердит/одобрит в письменном виде форму письменного информированного согласия и другие материалы, предназначенные для предоставления испытуемым.

5.8.2. Форма информированного согласия и другие предоставляемые испытуемым материалы пересматриваются по мере появления информации, способной повлиять на согласие испытуемого. Новые редакции письменного согласия и других предоставляемых испытуемым материалов предварительно утверждаются/одобряются Экспертным Советом/Комитетом по этике. Испытуемый или его законный представитель должны быть своевременно ознакомлены с новой информацией, способной повлиять на желание испытуемого продолжить участие в исследовании. Факт сообщения этой информации должен быть документально подтвержден.

5.8.3. Ни исследователь, ни его сотрудники не должны оказывать давление на испытуемого или вызывать у него необоснованную заинтересованность в участии или продолжении участия в исследовании.

5.8.4. Ни устная информация, ни письменные материалы об исследовании, включая форму письменного согласия, не должны содержать формулировок, прямо вынуждающих испытуемого или его законного представителя отказаться от своих законных прав или допускающих подобное толкование. Они также не должны содержать заявлений, освобождающих исследователя, медицинское учреждение, спонсора или его представителей от ответственности за допущенную халатность, или формулировок, позволяющих подобную интерпретацию.

5.8.5. Исследователь или назначенный им сотрудник должны в полной мере проинформировать испытуемого или, если испытуемый не способен дать согласие на основе ознакомления, его законного представителя обо всех значимых аспектах исследования, в том числе ознакомить его с информационными материалами, утвержденными/ одобренными Экспертным Советом/Комитетом по этике.

5.8.6. Устная информация и письменные материалы об исследовании, включая форму согласия, по возможности не должны содержать специальных терминов и должны быть понятны испытуемому или его законному представителю и, если потребуется, незаинтересованному свидетелю.

5.8.7. Исследователь или его сотрудник должны до получения информированного согласия дать испытуемому или его законному представителю достаточное количество времени для принятия решения об участии в исследовании и предоставить возможность запросить информацию о подробностях испытания. Испытуемый или его законный представитель должны получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

5.8.8. До включения испытуемого в исследование он сам или его законный представитель и лицо, проводившее разъяснительную беседу, подписывают и датируют форму письменного согласия.

5.8.9. Если испытуемый или его законный представитель не умеют или не могут читать, в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того, как испытуемому или его законному представителю прочитали и разъяснили форму письменного согласия и другие материалы, испытуемый или его законный представитель дают устное согласие на участие испытуемого в исследовании и, если способны, подписывают и датируют форму согласия. После этого свидетель также ставит дату и подпись на форме письменного согласия, чем подтверждает, что информация, содержащаяся в этом документе и других материалах, разъяснена и понята испытуемым или его законным представителем и что согласие на участие в исследовании дано добровольно.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

5.8.10. При разъяснительной беседе с испытуемым или его законным представителем, в форме письменного согласия и других предоставляемых испытуемым материалах должны быть затронуты следующие вопросы:

Научное обоснование исследования.

- Задачи исследования.
- Исследуемый препарат и вероятность попадания в одну из групп испытуемых.
- Процедуры исследования, включая инвазивные методы.
- Обязанности испытуемого.
- Экспериментальные процедуры исследования.
- Неудобства для испытуемого, а также объективно предсказуемый риск как для самого испытуемого, так и для зародыша, плода или грудного ребенка.
- Объективно ожидаемая польза. Если исследование не имеет терапевтических целей, необходимо сообщить об этом испытуемому.
- Другие виды лекарственного или нелекарственного лечения, которые могут быть назначены испытуемому, а также их потенциальная польза и риск.
- Компенсация и/или лечение, на которые испытуемый может рассчитывать в случае нанесения вреда его здоровью в ходе исследования.
- Размер выплат испытуемому, если таковые предусмотрены, пропорционально длительности его участия в исследовании.
- Расходы испытуемого, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании.
- Добровольность участия в исследовании. Испытуемый может отказаться от участия в исследовании в любой момент без каких-либо санкций или ущемления его прав на другие виды лечения.
- Мониторы, аудиторы, Экспертный Совет/Комитет по этике и разрешительные инстанции имеют непосредственный доступ к записям в первичной медицинской документации испытуемого в объеме, определенном соответствующими законами и подзаконными актами, не нарушая при этом анонимности испытуемого. Подписывая форму письменного согласия, испытуемый или его законный представитель дают разрешение на доступ к этой документации.
- Анонимность испытуемого будет сохраняться в тайне и может быть раскрыта только в пределах, установленных соответствующими законами и/или подзаконными актами. При публикации результатов исследования анонимность испытуемого будет сохранена.
- Испытуемый или его законный представитель будут своевременно ознакомлены с новыми сведениями, которые могут повлиять на желание испытуемого продолжить участие в исследовании.
- Список лиц, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах испытуемого, а также специалистов, с которыми испытуемый может связаться в случае нанесения вреда его здоровью в ходе исследования.
- Возможные обстоятельства и/или причины, по которым участие испытуемого в исследовании может быть прекращено.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

- Предполагаемая длительность участия испытуемого в исследовании.
- Приблизительное число испытуемых, участвующих в исследовании.

5.8.11. До включения испытуемого в исследование он или его законный представитель должны получить подписанный, датированный экземпляр формы информированного согласия и другие информационные материалы. Копии датированной и подписанной испытуемым или его законным представителем новой редакции формы согласия и поправок к другим информационным материалам передаются им в ходе исследования.

5.8.12. Когда в исследовании (лечебном или нелечебном) участвуют испытуемые, которые могут быть включены только на основании согласия их законных представителей (например, несовершеннолетние или пациенты с выраженным слабоумием), необходимо предоставление информации, доступной пониманию пациента об исследовании. Если испытуемый способен, он подписывает и датирует форму письменного согласия собственноручно.

5.8.13. Кроме случаев, описанных в пункте 5.8.14, в нелечебные исследования (т.е. исследования, которые не предусматривают непосредственной терапевтической пользы для испытуемых) должны включаться только те испытуемые, которые лично дают свое согласие и датируют форму письменного согласия.

5.8.14. В нелечебные исследования могут включаться испытуемые с согласия их законных представителей при соблюдении следующих положений:

- Цели исследования требуют включения испытуемых, состояние которых не позволяет им лично дать согласие на участие.

- Возможный риск для испытуемых невысок.

- Вредное воздействие на здоровье испытуемых сведено к минимуму.

- Исследование не противозаконно.

- Для включения таких испытуемых запрашивается специальное письменное разрешение/санкция Экспертного Совета/Комитета по этике. Подобные исследования проводятся на пациентах, имеющих показания к применению исследуемого препарата (исключения из этого правила возможны только при наличии достаточных оснований). В таких исследованиях состояние испытуемых должно особо тщательно контролироваться, и их участие в исследовании должно быть прекращено, если они испытывают неоправданные страдания.

5.8.15. Если испытуемый находится в неотложном состоянии и у него невозможно получить согласие до включения в исследование, оно должно быть получено у его законного представителя, если последний при этом присутствует. Когда невозможно получить предварительное согласие испытуемого и отсутствует его законный представитель, для включения испытуемого в исследование должны быть предприняты меры, предусмотренные протоколом и/или другим документом, утвержденным/одобренным Экспертным Советом/Комитетом по этике для защиты прав и здоровья испытуемого, гарантии его безопасности и соблюдения действующих нормативных требований. Испытуемый или его законный представитель должны быть поставлены в известность об исследовании в кратчайшие сроки, и у них должно быть получено согласие на продолжение испытания в соответствии с положениями пункта 5.8.10.

5.9. Документация и отчетность

5.9.1. Исследователь обеспечивает точность, полноту, удобочитаемость и своевременное предоставление спонсору данных в картах испытуемых и другой отчетной документации.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

5.9.2. Данные в картах испытуемых должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены. Все расхождения должны быть объяснены.

5.9.3. Любые дополнения или исправления в карте испытуемого должны позволять прочитать первоначальную запись (т.е. должен быть сохранен "документальный след") и должны быть подписаны, датированы и, при необходимости, объяснены. Это относится к изменениям и исправлениям как в бумажной, так и в электронной форме карты испытуемого (см. пункт 6.18.4.). Спонсор должен проинструктировать исследователя и/или его сотрудников о порядке внесения исправлений. У спонсора должна быть стандартная процедура по порядку внесения изменений или исправлений в карты испытуемых, согласно которой все они должны быть зарегистрированы, обоснованы и согласованы с исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

5.9.4. Исследователь/медицинское учреждение должны вести документацию по исследованию согласно разделу 9 "Основные документы клинического исследования" и действующим нормативным требованиям. Исследователь/медицинское учреждение должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

5.9.5. Основные документы должны храниться не менее 2 лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в стране - участнице испытаний, или после официального прекращения клинической разработки исследуемого препарата. Эти документы должны храниться в течение более длительного срока, если это предусматривается действующими нормативными требованиями или договором со спонсором. Спонсор должен поставить исследователя/медицинское учреждение в известность об истечении срока хранения документации (см. пункт 6.5.12.).

5.9.6. Финансовые аспекты исследования должны быть отражены в договоре между спонсором и исследователем/медицинским учреждением.

5.9.7. По требованию мониторов, аудиторов, Экспертного Совета/Комитета по этике или разрешительных инстанций исследователь/медицинское учреждение должны обеспечить им прямой доступ ко всей относящейся к исследованию документации.

5.10. Отчеты о ходе исследования

5.10.1. Исследователь предоставляет Экспертному Совету/ Комитету по этике краткие письменные отчеты о ходе исследования ежегодно или чаще по его требованию.

5.10.2. Исследователь должен незамедлительно предоставлять письменные отчеты спонсору, Экспертному Совету/Комитету по этике (см. пункт 4.3.8) и, если необходимо, медицинскому учреждению обо всех изменениях, оказывающих существенное влияние на проведение исследования и/или увеличивающих риск для испытуемых.

5.11. Отчетность по безопасности

5.11.1. Исследователь должен немедленно уведомлять спонсора обо всех серьезных нежелательных явлениях, кроме определенных в протоколе или в другом документе (например, в Брошюре исследователя) как не требующих предоставления экспресс - отчета. Вслед за немедленным уведомлением о серьезном нежелательном явлении должен следовать подробный письменный отчет. Оба отчета должны идентифицировать испытуемых по их индивидуальным кодам, а не по фамилии, адресу или другим данным, позволяющим установить личность испытуемого. Исследователь должен соблюдать действующие нормативные требования, регламентирующие предоставление отчетов о серьезных непредвиденных побочных эффектах разрешительным инстанциям и Экспертному Совету/Комитету по этике.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

5.11.2. В соответствии с требованиями к отчетности и в определенные протоколом сроки, исследователь должен сообщать спонсору о негативных проявлениях и/или патологических изменениях лабораторных параметров, предусмотренных протоколом для оценки безопасности.

5.11.3. Вместе с сообщением о смерти испытуемого исследователь должен предоставить по требованию спонсора и Экспертного Совета/Комитета по этике любую дополнительную информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз).

5.12. Преждевременное прекращение или приостановка исследования

В случае преждевременного прекращения или приостановки исследования по любой причине исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно сообщить об этом испытуемым, обеспечить им соответствующее лечение и последующее наблюдение, а также уведомить разрешительные инстанции, если это предусмотрено действующими нормативными требованиями. Кроме того:

5.12.1. Если исследователь преждевременно прекращает или приостанавливает исследование без предварительного согласия спонсора, он должен сообщить об этом администрации медицинского учреждения. Исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно проинформировать спонсора и Экспертный Совет/Комитет по этике о прекращении или приостановке исследования с подробным объяснением причин в письменной форме.

5.12.2. Если спонсор прекращает или приостанавливает испытание (см. пункт 6.21.), исследователь должен незамедлительно сообщить об этом администрации медицинского учреждения. Исследователь/ медицинское учреждение должны незамедлительно проинформировать Экспертный Совет/Комитет по этике о прекращении или приостановке исследования с подробным объяснением причин в письменной форме.

5.12.3. Если Экспертный Совет/Комитет по этике окончательно или временно отзывает решение/одобрения на проведение исследования (см. пункты 4.1.2. и 4.3.9.), исследователь должен сообщить об этом администрации медицинского учреждения. Исследователь/ медицинское учреждение должны незамедлительно проинформировать спонсора об окончательном или временном отзыве решения/санкции с подробным письменным объяснением причин.

5.13. Итоговый отчет исследователя

Исследователь должен сообщить администрации медицинского учреждения о завершении клинического испытания. Исследователь/ медицинское учреждение должны предоставить резюме результатов исследования в Экспертный Совет/Комитет по этике, а также любые отчеты в разрешительные инстанции по их требованию.

6. СПОНСОР

6.1. Обеспечение качества и контроль качества

6.1.1. Спонсор обеспечивает контроль качества исследования и несет ответственность за его соблюдение в соответствии с протоколом исследования, Правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

6.1.2. Спонсор несет ответственность за получение письменного согласия всех сторон на предоставление прямого доступа во все участвующие в испытании исследовательские центры и ко

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

всем первичным данным/документам и отчетам для их мониторинга и аудиторских проверок, а также инспекций национальными и зарубежными регуляторными инстанциями.

6.1.3. Контроль качества должен осуществляться на всех этапах работы с данными, чтобы обеспечить их достоверность и правильность обработки.

6.1.4. Договоры, заключаемые между спонсором и исследователем/ медицинским учреждением или любой другой участвующей в исследовании стороной, должны существовать в письменной форме как часть протокола или в качестве самостоятельных документов.

6.2. Контрактная исследовательская организация

6.2.1. Спонсор может полностью или частично передать обязанности и функции проведения исследования контрактной исследовательской организации. Однако, ответственность за качество и полноту полученных в ходе исследования данных лежит на спонсоре. Контрактная исследовательская организация также должна соблюдать меры по обеспечению и контролю качества.

6.2.2. Факт передачи контрактной исследовательской организации любых обязанностей и функций должен быть оформлен документально.

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

6.2.4. Требования данных Правил по обязательствам спонсора действительны и в отношении контрактной исследовательской организации в той мере, в которой последняя принимает на себя ответственность за проведение исследования.

6.3. Медицинская квалификация

Спонсор должен назначить сотрудников, обладающих соответствующей медицинской квалификацией для решения вопросов медицинского характера, возникающих в ходе исследования. В случае необходимости для этой цели могут быть привлечены независимые консультанты.

6.4. Методология исследования

6.4.1. Спонсор должен привлекать квалифицированных сотрудников (биостатистиков, клинических фармакологов, врачей) на всех этапах проведения исследования, начиная со стадии создания протокола, карт испытуемых, статистики и заканчивая обработкой данных и подготовкой промежуточного и окончательного отчетов.

6.4.2. Для получения дополнительной информации см. раздел 7 "Протокол клинического исследования и поправки к протоколу", приложение В "Структура и содержание отчета о клиническом исследовании" и другие документы, предъявляющие требования к методологии, протоколу и проведению исследования.

6.5. Организация исследования, сбор данных и ведение записей

6.5.1. Спонсор обязан привлекать лиц с соответствующей квалификацией для общего контроля за исследованием, сбором, верификацией и обработкой данных, а также подготовкой отчетов.

6.5.2. Спонсор может сформировать Комитет по независимой оценке данных исследования для периодического контроля за ходом испытания, оценки данных по безопасности и основных показателей эффективности изучаемого препарата, а также для консультирования спонсора по вопросам продолжения, изменения методологии или прекращения исследования. Комитет должен иметь документально оформленные стандартные процедуры и вести протоколы всех своих

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

заседаний.

6.5.3. При использовании компьютерных способов сбора данных и/или системы удаленного ввода данных спонсор должен:

- обеспечить и документально оформить соответствие систем компьютерного сбора данных требованиям, предъявляемым спонсором к полноте и достоверности данных, а также надежности самой системы;
- иметь стандартные процедуры по использованию этих систем;
- убедиться в том, что система позволяет корректировать данные и одновременно регистрировать внесенные изменения и что однажды введенные данные не могут быть утрачены (т.е. иметь компьютерный "документальный след");
- иметь систему защиты данных от несанкционированного доступа;
- иметь список лиц, уполномоченных редактировать данные (см. пункты 5.1.5. и 5.9.3.);
- регулярно осуществлять резервное копирование данных;
- предусмотреть возможность соблюдения требований слепого метода (т.е. сохранять маскированность во время ввода и обработки данных).

6.5.4. Если данные подвергаются изменениям в процессе обработки, всегда должна существовать возможность их сравнения с исходными данными.

6.5.50 Для идентификации конкретного испытуемого спонсор должен использовать не допускающие двоякой интерпретации индивидуальные коды (см. пункт 2.21.).

6.5.6. Спонсор или другие лица, обладающие правами собственности на данные по исследованию, должны хранить все относящиеся к исследованию документы в соответствии со списком, приведенным в разделе 9 "Основные документы клинического исследования".

6.5.7. Спонсор должен хранить все относящиеся к исследованию документы (см. раздел 9) в соответствии с требованиями разрешительных инстанций тех стран, в которых препарат зарегистрирован и/или планируется подача заявки на его регистрацию.

6.5.8. При прекращении разработки препарата (по одному или всем показаниям, пути введения, лекарственной форме) спонсор должен хранить документацию по исследованию в течение по крайней мере 2 лет с момента официального прекращения разработки или в соответствии с действующими нормативными требованиями.

6.5.9. При прекращении клинической разработки препарата спонсор обязан сообщить об этом всем участвующим в испытании исследователям/медицинским учреждениям и разрешительным инстанциям.

6.5.10. В соответствии с действующими нормативными требованиями факт передачи прав собственности на данные о препарате доводится до сведения соответствующих инстанций.

6.5.11. Основные документы должны храниться не менее 2 лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в стране - участнице исследования или после официального прекращения клинической разработки исследуемого препарата. Эти документы должны храниться в течение более длительного срока, если это предусматривается действующими нормативными требованиями или договором со спонсором.

6.5.12. Спонсор сообщает исследователю в письменной форме о необходимости хранить документацию по исследованию и уведомляет его об истечении срока хранения.

6.6. Выбор исследователя

6.6.1. Выбор исследователя/медицинского учреждения является функцией спонсора. Исследователь должен обладать соответствующей профессиональной подготовкой и опытом, а также иметь все возможности (см. пункты 5.1., 5.2.) для полноценного проведения данного исследования. В обязанности спонсора также входит назначение координационного комитета (исследователя - координатора) для многоцентровых исследований.

6.6.2. До подписания договора с исследователем/медицинским учреждением на проведение исследования спонсор заблаговременно предоставляет исследователю для ознакомления протокол и Брошюру исследователя в текущей редакции.

6.6.3. Спонсор должен получить согласие исследователя/ медицинского учреждения:

- проводить исследование в соответствии с настоящими Правилами GCP и действующими нормативными требованиями (см. пункт 5.1.3.), а также с протоколом, согласованным со спонсором и утвержденным/ одобренным Экспертным Советом/Комитетом по этике (см. пункт 5.5.1.);

- соблюдать установленные процедуры сбора/предоставления данных;

- не препятствовать проведению мониторинга, аудиторских проверок и инспекций (см. пункт 5.1.4.);

- хранить документацию по исследованию до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю/медицинскому учреждению об истечении срока хранения документации (см. пункты 5.9.4. и 6.5.12.).

Спонсор и исследователь/медицинское учреждение подписывают протокол или отдельное соглашение в подтверждение достигнутой договоренности.

6.7. Распределение функций и обязанностей

До начала исследования спонсор распределяет функциональные обязанности, связанные с проведением исследования.

6.8. Выплаты испытуемым и исследователям

6.8.1. Если предусмотрено действующими нормативными требованиями, спонсор обеспечивает страхование испытуемых и берет на себя судебные и финансовые издержки исследователя/медицинского учреждения при предъявлении ему исков в связи с исследованием. Исключение составляют результаты преступной халатности и/ или врачебной ошибки.

6.8.2. Рабочие документы спонсора должны содержать указание на то, что расходы на лечение испытуемых в случае нанесения вреда их здоровью в ходе исследования компенсирует спонсор в соответствии с действующими нормативными требованиями.

6.8.3. В случае, когда испытуемым оплачивают их участие в исследовании, размер и способ выплат должны соответствовать действующим нормативным требованиям.

6.9. Финансирование

Финансовые аспекты исследования оговариваются в письменном соглашении между спонсором и исследователем/медицинским учреждением.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

6.10. Получение разрешения на клиническое испытание/ уведомление разрешительных инстанций

До начала клинического исследования спонсор подает на рассмотрение документы в соответствующую разрешительную инстанцию, которая рассматривает возможность в соответствии с действующими нормативными требованиями проведения клинического исследования. Заявка/уведомление должны быть датированы и содержать информацию, идентифицирующую исследование.

6.11. Решение Экспертного Совета/Комитета по этике

6.11.1. Спонсор получает от исследователя/медицинского учреждения следующую информацию:

- название и адрес Экспертного Совета/Комитета по этике, проводящего экспертизу исследования;

- справку от Экспертного Совета/Комитета по этике о том, что он основан и действует согласно Правилам GCP, местному законодательству и действующим нормативным требованиям;

- документально оформленные разрешение/одобрение на проведение исследования Экспертного Совета/Комитета по этике. В ряде случаев - утвержденные/одобренные копии протокола, формы письменного согласия, документацию по выплатам и компенсациям испытуемым и другие материалы, затребованные Экспертным Советом/Комитетом по этике.

6.11.2. Если для выдачи разрешения/одобрения на проведение исследования Экспертный Совет/Комитет по этике требует внести изменения в документацию по исследованию (например, протокол, стандартные процедуры, форму письменного согласия или другие материалы) спонсор должен получить от исследователя копии всех измененных документов и узнать дату получения разрешения/санкции Экспертного Совета/Комитета по этике.

6.11.3. Спонсор получает от исследователя копии датированных повторных разрешения/одобрения или решения об отзыве или приостановке ранее выданных разрешения/одобрения на проведение исследования.

6.12. Информация об исследуемом препарате

6.12.1. В ходе планирования клинического исследования спонсор предоставляет достаточное количество доклинических и/или клинических данных о безопасности и эффективности препарата, оправдывающих его применение у человека, в данной популяции испытуемых, при использовании планируемых дозировок, курсов и путей введения.

6.12.2. Спонсор пересматривает Брошюру исследователя по мере получения новой информации о препарате (см. раздел 8 "Брошюра исследователя").

6.13. Изготовление, расфасовка, маркировка и кодирование исследуемого препарата

6.13.1. Спонсор должен предоставить документацию на исследуемый препарат (включая активные препараты сравнения и плацебо), соответствующую стадии его разработки, а также обеспечить его производство в соответствии с Правилами GMP, и, при необходимости, кодирование и маркировку, гарантирующие "слепоту" исследования. Маркировка препарата должна отвечать действующим нормативным требованиям.

6.13.2. Спонсор должен указать, срок и условия хранения исследуемого препарата (например, в защищенном от света месте), растворители и процедуры для растворения или регидратации, а также, если необходимо, приспособления для инфузии препарата. Спонсор должен довести эти требования

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

до сведения всех участников исследования (мониторов, исследователей, провизоров, лиц, ответственных за хранение препарата).

6.13.3. Упаковка исследуемого препарата должна защищать его от загрязнения или порчи при транспортировке и хранении.

6.13.4. В рамках слепого метода система кодирования исследуемого препарата должна включать в себя механизм, позволяющий идентифицировать препарат в случае неотложных состояний, но и не допускающий возможности незаметного раскрытия кода.

6.13.5. В случае существенных изменений технологии лекарственной формы исследуемого препарата или препарата сравнения, перед клиническим изучением должны быть проведены дополнительные исследования (стабильности, растворимости, биодоступности) с целью оценки возможности изменения фармакокинетики препарата.

6.14. Поставка, учет и хранение исследуемого препарата

6.14.1. Спонсор отвечает за обеспечение исследователя/ медицинского учреждения исследуемым препаратом.

6.14.2. Исследуемый препарат поставляется спонсором исследователю/в медицинское учреждение только после того, как от Экспертного Совета/Комитета по этике и разрешительных инстанций получены необходимые разрешения/одобрения на проведение исследования.

6.14.3. В письменных процедурах спонсора должны содержаться инструкции для исследователя по правилам хранения и учета переданного исследуемого препарата и ведения соответствующей документации. Должны быть описаны процедуры получения, учета, хранения, выдачи препарата, изъятия неиспользованного препарата у испытуемых и возвращения его спонсору (или другие способы утилизации препарата, установленные спонсором и не противоречащие действующим нормативным требованиям).

6.14.4. Спонсор обязан:

- Обеспечить своевременную поставку исследуемого препарата исследователю.
- Документально оформлять процедуры доставки, приемки, выдачи, возврата и уничтожения исследуемого препарата (см. раздел 9 "Основные документы клинического исследования").
- Установить процедуры изъятия исследуемого препарата и оформления соответствующих актов (отзыва бракованных партий, возвращения препарата после окончания исследования или по истечении срока годности).
- Соблюдать процедуры утилизации остатков исследуемого препарата и вести соответствующую документацию.

6.14.5. Спонсор обязан:

- Принять меры, обеспечивающие стабильность исследуемого препарата на протяжении всего исследования.
- В случае необходимости иметь достаточное количество исследуемого препарата для оценки его соответствия нормативно - технической документации, документально оформлять результаты выборочных анализов партий препарата с указанием их характеристик. Насколько позволяет стабильность препарата, хранить его образцы до окончания анализа данных по исследованию или в течение срока, определенного действующими нормативными требованиями, в зависимости от того,

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

какой период хранения является более продолжительным.

6.15. Доступ к документации по исследованию

6.15.1 Спонсор должен убедиться в том, что протокол или другое соглашение с исследователем/медицинским учреждением предусматривает непосредственный доступ мониторов, аудиторов, Экспертного Совета/Комитета по этике и разрешительных инстанций к исходным данным/документам.

6.15.2. Спонсор должен убедиться в том, что каждый испытуемый дал письменное информированное согласие на прямой доступ мониторов, аудиторов, Экспертного Совета/Комитета по этике и разрешительных инстанций к его медицинским записям.

6.16. Информация по безопасности

6.16.1. Спонсор несет ответственность за оценку безопасности исследуемого препарата в течение всего клинического испытания.

6.16.2. Спонсор обязан незамедлительно уведомить исследователя/медицинское учреждение, а также разрешительные инстанции обо всех установленных фактах, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность испытуемых.

6.17. Сообщение о побочных эффектах лекарств

6.17.1. Спонсор обязан своевременно сообщать обо всех серьезных непредвиденных побочных эффектах лекарств всем участвующим в испытании исследователям, Экспертному Совету/ Комитету по этике и, если требуется, разрешительным инстанциям.

6.17.2. Экспресс - отчеты о побочных эффектах должны соответствовать действующим нормативным требованиям.

6.17.3. Спонсор предоставляет в разрешительные инстанции новые данные по безопасности исследуемого препарата и периодические отчеты в соответствии с действующими нормативными требованиями.

6.18. Мониторинг

6.18.1. Задачи

Мониторинг проводится для того, чтобы убедиться в том, что:

- Обеспечена охрана прав и здоровья испытуемых.
- Полученные данные являются точными, полными и не противоречат первичной документации.
- Исследование проводится в соответствии с утвержденным протоколом/поправками в их текущей редакции, правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

6.18.2. Назначение мониторов и их квалификация

- Мониторы назначаются спонсором.
- Монитор должен иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или медицинскими знаниями, необходимыми для надлежащего выполнения своих функций. Необходимо документальное подтверждение квалификации монитора.

- Монитор должен быть хорошо знаком со свойствами исследуемого препарата, протоколом исследования, формой письменного согласия и другими предоставляемыми испытуемому материалами, стандартными процедурами спонсора, Правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

6.18.3. Объем и особенности мониторинга

Спонсор обеспечивает проведение мониторинга исследования должным образом. Спонсор определяет объем и особенности мониторинга, которые зависят от целей и задач, методологии, сложности и маскированности исследования, количества испытуемых и характера измеряемых показателей. Обычно мониторинг исследовательского центра проводится до, во время и после окончания исследования. Выбор данных для проверки может быть основан на статистических методах.

6.18.4. Обязанности монитора

Монитор в соответствии с требованиями спонсора следит исследование проводится и документально оформляется должным образом:

6.18.4.1. Действует как основное связующее звено между спонсором и исследователем.

6.18.4.2. Убеждается в том, что исследователь и персонал обладают необходимой квалификацией, опытом и возможностями для проведения исследования (см. пункты 5.1., 5.2., 6.6.), и что помещения, отведенные для целей исследования, включая лаборатории и оборудование, соответствуют должным требованиям.

6.18.4.3. В отношении исследуемого препарата монитор убеждается в том, что:

- Соблюдаются условия и сроки хранения препарата, и его достаточно на протяжении всего исследования.

- Исследуемый препарат получают только соответствующие критериям отбора испытуемые в дозах, определенных протоколом исследования.

- Испытуемым предоставлены необходимые инструкции по правильному приему, хранению, учету и возврату исследуемого препарата.

- Получение, использование и возврат изучаемого препарата исследовательским центром контролируются и документально оформляются.

- Утилизация остатков изучаемого препарата в исследовательском центре осуществляется в соответствии с требованиями разрешительных инстанций и спонсора.

6.18.4.4. Убеждается в том, что исследователь действует в соответствии с утвержденным протоколом и поправками к нему.

6.18.4.5. Удостоверяется в том, что информированное согласие получено в письменной форме у каждого испытуемого до его включения в исследование.

6.18.4.6. Следит за тем, чтобы исследователь получил Брошюру исследователя в текущей редакции, все документы, препараты и расходные материалы, необходимые для надлежащего проведения исследования, в соответствии с действующими нормативными требованиями.

6.18.4.7. Следит за тем, чтобы исследователь и его сотрудники получили всю необходимую информацию о проводимом испытании.

6.18.4.8. Следит за тем, чтобы исследователь и его сотрудники выполняли свои обязанности в соответствии с требованиями протокола или другого письменного соглашения между спонсором и исследователем/медицинским учреждением, и не передавали свои функции неуполномоченным лицам.

6.18.4.9. Следит за тем, чтобы исследователь включал в исследование только испытуемых, соответствующих критериям отбора.

6.18.4.10. Сообщает о скорости набора испытуемых в исследование.

6.18.4.11. Следит за тем, чтобы информация в первичных и других документах исследования была точной, исчерпывающей и заносилась своевременно.

6.18.4.12. Следит за тем, чтобы отчеты, уведомления, заявки и другие документы предоставлялись исследователем своевременно, были удобочитаемы, датированы, идентифицировали исследование и содержали точную и подробную информацию.

6.18.4.13. Сверяет записи в картах испытуемых с первичными и другими документами на предмет полноты и точности представленных в них данных. С особой тщательностью монитор проверяет:

- Данные, сбор которых предусмотрен протоколом исследования, правильно переносятся в карту испытуемого и соответствуют данным первичной документации.

- Любые изменения дозы исследуемого препарата и/или проводимой терапии документально оформляются для каждого испытуемого.

- Нежелательные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в карте испытуемого в соответствии с требованиями протокола.

- В карту испытуемого заносятся сведения о пропущенных испытуемым визитах к врачу, обследованиях и осмотрах.

- Все случаи исключения и выбывания испытуемых из исследования регистрируются и объясняются.

6.18.4.14. Сообщает исследователю об ошибочных, пропущенных и неразборчивых записях в карте испытуемого. Монитор следит за тем, чтобы необходимые исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и самим исследователем или уполномоченным им сотрудником.

6.18.4.15. Контролирует своевременность предоставления отчетов о нежелательных явлениях согласно требованиям Правил GCP, Экспертного Совета/Комитета по этике, спонсора и соответствующих разрешительных инстанций.

6.18.4.16. Следит за тем, чтобы исследователь вел необходимую документацию по исследованию (см. раздел 9 "Основные документы клинического исследования").

6.18.4.17. Указывает исследователю на нарушения протокола, стандартных процедур, Правил GCP, действующих нормативных требований, а также обеспечивает принятие надлежащих мер во избежание повторения обнаруженных нарушений.

6.18.5. Процедуры мониторинга

Монитор соблюдает стандартные и другие процедуры, установленные спонсором для данного исследования.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

6.18.6. Отчет монитора

- Каждый визит в исследовательский центр или переговоры/переписка с исследователем или его сотрудниками по вопросам проведения исследования сопровождаются письменным отчетом.
- Отчет содержит дату, название исследовательского центра, фамилию монитора, исследователя или другого лица, с которым велись переговоры/переписка.
- Отчет содержит краткое описание объектов проверки, полученные результаты, выявленные недостатки и нарушения, выводы, описание предпринятых или планируемых мер и/или рекомендации по устранению нарушений.
- Факт рассмотрения отчета и результаты последующего контроля по итогам отчета документально оформляются уполномоченным представителем спонсора.

6.19. Аудит

При проведении аудита, являющегося одной из мер по обеспечению качества исследования, спонсор должен принять во внимание следующие моменты:

6.19.1. Задачи аудита

Задачей проводимого спонсором аудита является оценка соответствия проведения исследования протоколу, стандартным процедурам, Правилам GCP и действующим нормативным требованиям. Аудит является самостоятельной процедурой, не связанной с рутинным мониторингом и контролем качества.

6.19.2. Выбор аудитора и его квалификация

- Для проведения аудита спонсор назначает независимых лиц, не участвующих в данном исследовании.
- Спонсор должен убедиться в том, что аудиторы обладают достаточной подготовкой и опытом для проведения аудита должным образом. Квалификация аудитора должна быть документально подтверждена.

6.19.3. Процедуры аудита

- Спонсор должен гарантировать проведение аудита клинического исследования/причастных структур в соответствии с письменными стандартными процедурами, которые определяют объекты аудита, метод и частоту проведения проверок, а также форму и содержание отчетов аудитора.
- План проведения и процедура аудита должны зависеть от задач исследования, количества испытуемых, типа и сложности исследования, степени риска для испытуемых и выявленных в ходе исследования проблем.
- Результаты аудита оформляются документально.
- Для сохранения независимости и ценности функции аудита разрешительной инстанции не рекомендуется регулярно запрашивать аудиторские отчеты. Разрешительная инстанция может изъявить желание ознакомиться с содержанием аудиторского отчета при выявлении серьезных нарушений требований Правил GCP или в ходе судебных разбирательств.
- В случаях, определенных законодательством или подзаконными актами, спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

6.20. Нарушение требований к проведению исследования

6.20.1. В случае нарушения требований протокола, стандартных процедур, GCP и/или действующих нормативных требований исследователем/медицинским учреждением или сотрудниками спонсора, спонсор должен немедленно принять меры по устранению выявленных нарушений.

6.20.2. Если в ходе мониторинга и/или аудита выявляются серьезные и/или повторяющиеся нарушения требований к проведению исследования, спонсор должен отстранить исследователя/медицинское учреждение от участия в испытании. Если участие исследователя/медицинского учреждения в исследовании прекращено по причине нарушения ими вышеуказанных требований, спонсор должен немедленно сообщить об этом в разрешительные инстанции.

6.21. Преждевременное прекращение или приостановка исследования

Если исследование преждевременно прекращено или приостановлено, спонсор должен немедленно сообщить об этом в разрешительные инстанции, а также исследователю/медицинскому учреждению с указанием причин. В соответствии с действующими нормативными требованиями спонсор или исследователь/медицинское учреждение немедленно извещают Экспертный Совет/Комитет по этике о факте и причинах прекращения или приостановки исследования.

6.22. Отчеты о клиническом испытании/исследовании

Вне зависимости от того, было ли исследование закончено или преждевременно прекращено, спонсор должен обеспечить представление отчетов о клиническом исследовании в разрешительные инстанции в соответствии с действующими нормативными требованиями. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клинических испытаниях утвержденным требованиям "Структура и содержание отчета о клиническом исследовании". (Примечание: в некоторых случаях допускается представление сокращенного отчета об исследовании)."

6.23. Многоцентровые исследования

При проведении многоцентровых исследований спонсор должен обеспечить соблюдение следующих положений:

6.23.1. Все исследователи проводят клиническое испытание в строгом соответствии с протоколом, согласованным со спонсором, при необходимости, с разрешительными инстанциями, и утвержденным/ одобренным Экспертным Советом/Комитетом по этике.

6.23.2. Формат карты испытуемого позволяет внести в нее необходимые данные во всех исследовательских центрах. Исследователям, осуществляющим сбор дополнительных данных, предоставляются формы карт испытуемых, специально разработанные для регистрации этой информации.

6.23.3. Обязанности исследователя - координатора и других исследователей документально оформляются до начала исследования.

6.23.4. Все исследователи получают инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению карт испытуемых.

6.23.5. Исследователи имеют возможность связаться друг с другом.

7. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ И ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ

Как правило, протокол клинического испытания включает в себя разделы, представленные ниже. Однако, информация, касающаяся исследовательских центров может быть представлена на отдельных страницах протокола или в отдельном договоре. Кроме того, некоторые из представленных ниже разделов могут входить в состав других документов, на которые ссылается протокол исследования, например, Брошюру исследователя.

7.1. Общие сведения

7.1.1. Название исследования, код протокола исследования, дата. В поправке к протоколу должны быть указаны ее номер и дата принятия.

7.1.2. Название спонсора и фамилия монитора, а также их адреса.

7.1.3. Фамилия и должность лица, подписывающего протокол и поправки к нему со стороны спонсора.

7.1.4. Фамилия, должность, адрес и телефон специалиста в области медицины (стоматологии), отвечающего за проведение исследования со стороны спонсора.

7.1.5. Фамилия и должность исследователя (исследователей), ответственного за проведение испытания. Адрес и телефон исследовательского центра (исследовательских центров).

7.1.6. Фамилия, должность, адрес и телефон квалифицированного врача (стоматолога), несущего ответственность за принятие всех решений медицинского (стоматологического) характера в исследовательском центре (если данное лицо не является исследователем).

7.1.7. Название и адреса клинических лабораторий и других клинических и/или диагностических отделений и/или медицинских учреждений, участвующих в исследовании.

7.2. Обоснование исследования

7.2.1. Название и описание исследуемого препарата.

7.2.2. Резюме результатов доклинических и клинических исследований, значимых для данного испытания.

7.2.3. Краткое описание известного и предполагаемого риска и пользы для испытуемых.

7.2.4. Описание и обоснование пути введения, дозировок, схемы и длительности применения исследуемого препарата.

7.2.5. Указание о проведении клинического испытания с соблюдением протокола, Правил GCP и действующих нормативных требований.

7.2.6. Характеристика популяции испытуемых.

7.2.7. Ссылки на публикации и другие источники информации, использованные при планировании и обосновании исследования.

7.3. Цели и задачи исследования

Подробное описание целей и задач исследования.

7.4. Методология исследования

Научная обоснованность исследования и достоверность данных во многом зависят от методологии. Описание методологии исследования должно включать:

7.4.1. Основные и второстепенные показатели, измеряемые в ходе исследования.

7.4.2. Описание вида/метода исследования (например, двойной слепой, плацебоконтролируемый метод параллельных групп) и схематическое изображение методологии, процедур и стадий исследования.

7.4.3. Описание мер, позволяющих снизить/избежать влияние человеческого фактора:

- Рандомизация.

- Применение слепого метода.

7.4.4. Описание изучаемого препарата, его дозировок и схемы применения. Раздел включает также описание лекарственной формы, расфасовки и маркировки исследуемого препарата.

7.4.5. Планируемая длительность участия испытуемых в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех этапов испытания, включая период последующего наблюдения (если предусмотрен).

7.4.6. Описание условий прекращения или прерывания всего исследования, его части или участия отдельных испытуемых.

7.4.7. Процедуры учета исследуемого препарата, включая плацебо и препарат сравнения (если предусмотрены).

7.4.8. Сохранение маскированности исследования и процедура раскрытия рандомизационных кодов.

7.4.9. Перечень всех данных, вносимых непосредственно в индивидуальную карту испытуемого (т.е. не перенесенных из других документов или компьютерных файлов) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

7.5. Включение и исключение испытуемых в исследование.

7.5.1. Критерии включения.

7.5.2. Критерии исключения.

7.5.3. Критерии выбытия (т.е. критерии прекращения введения исследуемого препарата/лечения в ходе испытания), а также процедуры, регламентирующие:

- Обстоятельства и процедуры выбытия испытуемого из испытания.

- Перечень и сроки получения данных по выбывшим испытуемым.

- Метод замены испытуемых, если это предусмотрено.

- Последующее наблюдение испытуемых, выбывших из испытания (или после преждевременного прекращения введения исследуемого препарата).

7.6. Лечение испытуемых

7.6.1. Для каждой группы испытуемых должны быть представлены сведения о препаратах, включая их названия, дозы, схемы, пути и способы введения, периоды лечения.

7.6.2. Способы лечения и препараты, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или исключено протоколом.

7.6.3. Процедуры проверки соблюдения испытуемым предписаний врача.

7.7. Оценка эффективности

7.7.1. Перечень показателей эффективности.

7.7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности.

7.8. Оценка безопасности

7.8.1. Перечень показателей безопасности.

7.8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей безопасности.

7.8.3. Требования к отчетности, процедуре регистрации и сообщения о негативных проявлениях и интеркуррентных заболеваниях.

7.8.4. Вид и продолжительность наблюдения испытуемых после возникновения негативных проявлений.

7.9. Статистика

7.9.1. Описание всех методов статистической обработки данных. Этапы исследования, на которых проводится промежуточный анализ.

7.9.2. Предполагаемое число испытуемых, включаемых в исследование. В случае многоцентрового клинического испытания, число включаемых в исследование испытуемых указывается для каждого исследовательского центра отдельно.

7.9.3. Применяемый уровень значимости.

7.9.4. Критерии прекращения испытания.

7.9.5. Процедуры регистрации отсутствующих, не анализируемых и фальсифицированных данных.

7.9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального плана статистической обработки (все нарушения первоначального плана статистической обработки должны быть описаны и обоснованы в поправках к протоколу и/или окончательном отчете об исследовании).

7.9.7. Категории испытуемых, данные по которым включаются в статистический анализ (например, все рандомизированные испытуемые, все испытуемые, хотя бы один раз получившие исследуемый препарат или все испытуемые, удовлетворяющие специальным критериям включения в анализ).

7.10. Прямой доступ к первичным данным/документации

Спонсор должен удостовериться, что в протоколе исследования или другом письменном соглашении исследователь/медицинское учреждение предоставляет мониторам, аудиторам,

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

представителям Экспертного Совета/Комитета по этике и инспекторам разрешительных инстанций прямой доступ к первичным данным/документации.

7.11. Контроль качества и обеспечение качества

7.12. Вопросы этического характера

Описание этических аспектов данного клинического испытания.

7.13. Сбор данных и ведение записей

7.14. Финансирование и страхование

Обсуждаются вопросы финансирования и страхования, если они не представлены в отдельном договоре.

7.15. Публикации

Обсуждаются вопросы публикации данных по исследованию, если они не рассматриваются в отдельном договоре.

7.16. Приложения

8. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

8.1. Введение

Брошюра исследователя представляет собой компиляцию доклинических и клинических данных по исследуемому препарату, которые могут иметь значение для его изучения у человека. Задачей документа является предоставление информации, способствующей наилучшему пониманию и соблюдению ключевых положений протокола исследования, таких как доза препарата, частота/периодичность и способ его введения, процедуры оценки безопасности изучаемого препарата для испытуемых.

Брошюра исследователя способствует более глубокому пониманию аспектов оказания медицинской помощи испытуемым в ходе исследования. Информация должна быть изложена в лаконичной, доступной, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю разобраться в ней и сформировать свое собственное непредвзятое мнение относительно целесообразности планируемого исследования, основанное на сопоставлении риска и пользы для испытуемых. Составляет Брошюру исследователя обычно медицинский эксперт, однако ее содержание согласовывается со специалистами в дисциплинах, в рамках которых были получены приведенные в брошюре данные.

Настоящее руководство определяет минимальный объем информации, включаемый в Брошюру исследователя, и предлагает последовательность ее изложения. Очевидно, что характер и объем доступной информации будет зависеть от стадии разработки изучаемого препарата. Если исследуемый препарат находится в свободной продаже и его фармакологические свойства знакомы большинству практикующих врачей, Брошюра исследователя может быть менее подробной. С согласия разрешительных инстанций, вместо Брошюры исследователя могут быть использованы стандартный информационный листок, инструкция по применению лекарственного препарата или листок - вкладыш, при условии что они содержат не устаревшую, всестороннюю и достаточно

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

подробную информацию о всех свойствах изучаемого препарата. Если разрешенное для медицинского применения лекарственное средство изучается по новому показанию, должна быть составлена Брошюра исследователя для этого показания. Брошюра исследователя обычно пересматривается не реже одного раза в год и при необходимости исправляется и дополняется в соответствии со стандартными процедурами спонсора. Брошюра исследователя может пересматриваться и более часто, в зависимости от стадии разработки препарата и по мере поступления новой значимой информации. Согласно требованиям Качественной клинической практики новые данные могут быть настолько важными, что с ними необходимо ознакомить исследователей, а также Экспертный Совет/Комитет по этике и/или разрешительные инстанции, до того как эти данные будут включены в новую редакцию Брошюры исследователя.

Как правило, спонсор несет ответственность за предоставление исследователю текущей редакции Брошюры, а исследователь отвечает за ее предоставление в соответствующий Экспертный Совет/Комитет по этике. В том случае, если спонсором испытания является исследователь, то он должен рассмотреть возможность получения брошюры от изготовителя препарата. Если изучаемый препарат предоставлен самим спонсором - исследователем, то последний должен довести необходимую информацию до участвующих в проведении исследования сотрудников. В тех случаях, когда составление традиционной Брошюры исследователя неосуществимо, в качестве альтернативы спонсор - исследователь должен представить в дополненном разделе протокола испытания "Обоснование исследования" необходимую информацию, основанную на последних данных.

8.2. Общие положения

В состав Брошюры исследователя входят:

8.2.1. Титульный лист

На титульном листе указывается название спонсора, идентификаторы каждого исследуемого препарата (т.е. его код, химическое или утвержденное традиционное название, а также патентованное название, если это согласуется с желанием спонсора и не противоречит действующему законодательству) и дату издания Брошюры исследователя. Рекомендуются указывать номер данного издания, а также номер и дату предыдущей редакции. Пример титульного листа приводится в Приложении Г.

8.2.2. Гриф конфиденциальности

По желанию спонсор может включить в Брошюру исследователя уведомление исследователей/получателей документа в том, что данный документ должен рассматриваться как конфиденциальная информация, предназначенная исключительно для ознакомления и использования коллективом исследователей и Экспертным Советом/Комитетом по этике.

8.3. Содержание Брошюры

Брошюра исследователя содержит следующие разделы, каждый из которых сопровождается списком использованной литературы:

8.3.1. Оглавление

Типовое оглавление приводится в Приложении Д.

8.3.2. Резюме

В этом разделе кратко (желательно не более, чем на двух страницах) описываются наиболее значимые физические, химические и фармацевтические свойства изучаемого препарата, а также данные по его фармакологии, токсикологии, фармакокинетики, метаболизму и терапевтической

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

активности в контексте соответствующей стадии клинического изучения.

8.3.3. Введение

В кратком вступительном разделе указывается химическое название изучаемого препарата (а также традиционные и торговые названия, если они зарегистрированы), все активные компоненты, фармакологическая группа, к которой исследуемый препарат относится, и место, на которое он в ней претендует (например, препарат выбора), доводы в пользу дальнейшего изучения исследуемого препарата, а также его потенциальные показания к профилактическому, терапевтическому или диагностическому применению. В этом разделе должен быть сформулирован общий подход к изучению исследуемого препарата.

8.3.4. Физические, химические и фармацевтические свойства и состав лекарственной формы

Приводится описание компонентов изучаемого препарата (включая химические и/или структурные формулы), а также краткая справка об их основных физических, химических и фармацевтических свойствах.

Для соблюдения мер предосторожности в ходе клинического испытания, указывается состав лекарственной формы, включая наполнители, и обосновывается ее использование для клинического изучения. Также предоставляется инструкция по хранению и использованию лекарственной формы.

Должно быть указано любое структурное сходство компонентов препарата с другими соединениями.

8.3.5. Доклинические исследования

Введение:

В краткой форме представляются результаты наиболее иллюстративных исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и биотрансформации изучаемого препарата. Приводится описание использованных методов и результатов экспериментов, клиническая значимость которых обсуждается в контексте изучаемых лечебных и возможных неблагоприятных или непредвиденных эффектов у человека.

В зависимости от наличия/доступности данных, указываются следующие сведения:

8.3.5.1. Вид экспериментальных животных.

8.3.5.2. Число и пол животных в каждой группе.

8.3.5.3. Единицы измерения дозы.

8.3.5.4. Кратность введения.

8.3.5.5. Путь введения.

8.3.5.6. Длительность курса применения.

8.3.5.7. Информация по системному распределению.

8.3.5.8. Продолжительность наблюдения после окончания введения препарата.

8.3.5.9. Результаты, а именно:

- Характер фармакологических или частота токсических эффектов.

- Выраженность фармакологических и степень тяжести токсических эффектов.
- Скорость развития эффектов.
- Обратимость эффектов.
- Продолжительность эффектов.
- Дозозависимость эффектов.

Для большей наглядности данные по возможности следует представлять в виде таблиц.

В последующих разделах обсуждаются наиболее важные результаты выполненных исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также необходимость их подтверждения в клинических исследованиях. При наличии данных следует провести сравнение результатов исследований на одном и том же виде животных при использовании как эффективных, так и нетоксических доз препарата (т.е. определить терапевтический индекс). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, планируемыми для изучения у человека. При проведении сравнений рекомендуется использовать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в мг/кг.

Экспериментальная фармакология

Приводится резюме фармакологических свойств изучаемого препарата и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. В резюме должны входить результаты исследований специфической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд - рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также тестов, по оценке безопасности (например, специальных экспериментов для изучения фармакологических эффектов, выходящих за рамки планируемых терапевтических показаний).

Фармакокинетика и метаболизм изучаемого препарата у животных

Приводится краткая справка по фармакокинетике, биотрансформации и распределению исследуемого препарата в тканях для всех видов животных, на которых проводились эксперименты. В этом разделе следует охарактеризовать всасывание, местную и системную биодоступность изучаемого препарата и его метаболитов, а также корреляцию этих параметров с результатами фармакологических и токсикологических исследований на животных.

Токсикология

В сжатой форме описываются токсические эффекты исследуемого препарата, изученные на разных видах животных. Данные предоставляются по следующим типам исследований:

- Токсичность при однократном введении.
- Токсичность при многократном введении.
- Канцерогенность.
- Специальные исследования (например, местнораздражающее и аллергизирующее действие).

- Репродуктивная токсичность.
- Генотоксичность(мутагенность).

8.3.6. Клинические исследования

Введение:

В этом разделе подробно обсуждаются результаты исследований изучаемого препарата на человеке, включая данные по фармакокинетике, биотрансформации, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности и другим фармакологическим свойствам. По возможности должно быть приведено резюме каждого из проведенных клинических исследований. Должна быть представлена информация, полученная не только по результатам клинических испытаний, но и из других источников, например, на основе обобщения пострегистрационного опыта применения препарата.

Фармакокинетика и биотрансформация у человека

Информация по фармакокинетике изучаемого препарата представляется в краткой форме по следующим разделам (в зависимости от наличия данных):

- Фармакокинетика (включая биотрансформацию, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и элиминацию).
- Биодоступность исследуемого препарата (абсолютная, где это возможно, и/или относительная) с использованием лекарственной формы сравнения.
- Фармакокинетика у различных групп испытуемых (например, зависимости от пола, возраста и нарушений функций органов).
- Взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи).
- Другие данные по фармакокинетике (например, результаты выполненных в рамках клинических испытаний фармакокинетических исследований у различных групп испытуемых).

Безопасность и эффективность

В краткой форме предоставляется информация по безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов изучаемого препарата (и его метаболитов, если это изучалось), информация, полученная в ходе проведенных ранее клинических испытаний (на здоровых добровольцах и/или на больных). Приводится интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить сводные отчеты по эффективности и безопасности изучаемого препарата по отдельным показаниям у разных популяций испытуемых. Также целесообразно включить в этот раздел сводные таблицы побочных эффектов по всем клиническим испытаниям для всех изученных показаний. Следует обсудить существенные различия в характере/частоте побочных эффектов как между различными показаниями, так и между различными популяциями испытуемых.

В Брошюре исследователя должны обсуждаться возможный риск и побочные лекарственные эффекты, которые можно ожидать, основываясь на существующем опыте применения как исследуемого препарата, так и сходных с ним лекарственных средств. Должны быть описаны меры предосторожности и рекомендуемые методы обследования, которые следует использовать при

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

применении препарата с исследовательскими целями.

Пострегистрационный опыт

В Брошюре исследователя должны быть указаны страны, в которых исследуемый препарат уже поступил в продажу или был зарегистрирован. В обобщенном виде приводится информация, полученная в ходе пострегистрационного применения препарата (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и побочные лекарственные эффекты). В Брошюре исследователя также должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в регистрации препарата или препарат был изъят из обращения.

8.3.7. Заключение и рекомендации для исследователя

В этом разделе приводится обсуждение доклинических и клинических данных и обобщается информация из разных источников по различным свойствам изучаемого препарата. Таким образом, исследователю предоставляется наиболее информативная интерпретация существующих данных и делается вывод о значимости этой информации для последующих клинических испытаний.

Если это уместно, приводится обсуждение опубликованных отчетов по сходным лекарственным препаратам. Это поможет исследователю быть готовым к возможным побочным лекарственным эффектам и другим проблемам, которые могут возникнуть в ходе клинических исследований.

Основная цель настоящего раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить отчетливое представление о возможном риске и побочных эффектах, а также о специальных тестах, методах обследования и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического испытания. Это ясное представление должно быть основано на знакомстве с данными по физико-химическим, фармацевтическим, фармакологическим, токсикологическим и клиническим свойствам изучаемого препарата. Исследователю также должны быть предоставлены рекомендации по диагностике и лечению возможных передозировок и побочных лекарственных эффектов, основываясь на существующем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого препарата.

9. ОСНОВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

9.1. Введение

Основными документами клинического исследования являются документы, которые вместе или по отдельности, позволяют оценить качество проведения исследования и полученных данных. Эти документы служат для демонстрации соблюдения исследователем, спонсором и мониторами Правил GCP и действующих нормативных требований.

Основные документы клинического исследования необходимы также для выполнения ряда других важных задач. Своевременное помещение основных документов в архивы исследовательского центра и спонсора в значительной степени способствует успешному проведению клинического испытания исследователем, помогает работе спонсора и мониторов. Эти документы обычно являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны разрешительных инстанций в ходе оценки соответствия проведения исследования всем предъявляемым требованиям и полноты собранных данных.

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

Был составлен минимальный перечень основных документов клинического исследования, который приводится ниже. Эти документы подразделяются на три категории в зависимости от того, на какой стадии клинического исследования они создаются: 1) перед началом клинической фазы исследования, 2) в ходе клинической фазы исследования, 3) после завершения или преждевременного прекращения исследования. Объясняются цели создания/хранения каждого документа, и указывается, где документ должен храниться: в архиве спонсора и/или в архиве исследователя. Допустимо объединение некоторых документов, если при этом отдельные документы могут быть легко идентифицированы.

Архив исследования должен быть создан в начале клинического испытания как в исследовательском центре, так и в офисе спонсора. Исследование может считаться официально завершенным только после того, как монитор проверит архивы исследователя/медицинского учреждения и спонсора и подтвердит наличие всех основных документов.

Все документы, перечисленные в данном разделе, могут быть затребованы спонсором для аудита и разрешительными инстанциями для инспекции.

9.2. Перед началом клинической фазы исследования

На стадии подготовки исследования создаются и помещаются в архив следующие документы:

название документа	назначение	находится в архиве исследователя	в архиве спонсора
1	2	3	4
9.2.1. Брошюра исследователя	Документально подтвердить факт передачи исследователю всей необходимой неустаревшей информации о препарате	x	x
9.2.2. Подписанный протокол и поправки к нему (если таковые имеются), образец карты испытуемого	Документально подтвердить факт утверждения спонсором и исследователем протокола/поправок и карты испытуемого.	x	x

9.2.3. Материалы, предоставляемые испытуемым				
- Форма информированного согласия (включая необходимые переводы)	Документально подтвердить наличие формы информированного согласия.	x	x	
- Другие материалы	Документально подтвердить наличие подробной и доступной для понимания информации, которая будет предоставлена испытуемым для получения их согласия на основе полной осведомленности.	x	x	
- Объявления о намерении испытывать (если используются)	Документально подтвердить адекватность мер, принятых для набора испытуемых, и отсутствие элемента принуждения.	x		
9.2.4. Финансовые аспекты исследования	Документально подтвердить финансовое соглашение между спонсором и исследователем/медицинским учреждением.	x	x	
9.2.5. Страхование	Документально подтвердить тот факт, что испытуемым будет выплачена компенсация	x	x	

	ция в случае нанесения		
	ущерба их здоровью в ходе		
	исследования.		
9.2.6. Подписанное	Документально подтвердить		
соглашение между	достигнутые соглашения.		
сторонами, напри-			
мер:			
- исследователем/		x	x
медицинским учреж-			
дением и спонсором			
- исследователем/		x	x
медицинским учреж-			(если
дением и контракт-			требует-
ной исследователь-			ся)
ской организацией			
- спонсором и конт-		x	x
рактной исследова-			
тельской организа-			
цией			
- исследователем/		x	
медицинским учреж-			
дением и разреше-			
тельными инстанция-			
ми (если требуется)			
9.2.7. Датированное	Документальное подтверж-	x	x
и документально	дение экспертизы исследо-		
оформленное утверж-	вания Экспертным Сове-		
дение/одобрение Со-	том/Комитетом по этике и		
ветом/Комитетом по	разрешения/санкции на его		
этике следующих до-	проведение. Указывается		

документов:	редакция и дата докумен-		
- протокола и поп-	та.		
равок к нему			
- карты испытуемого			
(где необходимо)			
- формы согласия			
- других предостав-			
ляемых испытуемым			
материалов			
- объявлений о на-			
боре испытуемых			
(если имеются)			
- информации о вып-			
латах испытуемым			
(где необходимо)			
- других докумен-			
тов, утвержденных/			
одобренных Эксперт-			
ным Советом/Комите-			
том по этике			
9.2.8. Состав Экс-	Документально подтвердить	x	x
пертного Совета/	соответствие состава Экс-		(если
Комитета по этике	пертного Совета/Комитета		требуе-
	по этике требованиям GCP.		тся)
9.2.9. Решение/уве-	Документально подтвердить	x	x
домление разреши-	решение/уведомление раз-	(если	(если
тельных инстанций о	решительных инстанций до	требуется)	требуе-
проведении исследо-	начала исследования сог-		тся)
вания (если требу-	ласно нормативным требо-		
ется)	ваниям.		

9.2.10. Curriculum vitae исследователя и его сотрудников и/или другие документы, подтверждающие их квалификацию	Документально подтвердить уровень квалификации исследователей, достаточный для проведения исследования и/или надлежащего медицинского наблюдения за испытуемыми.	x	x
9.2.11. Нормальные значения/границы нормы для клинических/лабораторных/инструментальных тестов/исследовательских, предусмотренных протоколом	Документально оформить нормальные значения/границы нормы для этих тестов.	x	x
9.2.12. Клинические/лабораторные/инструментальные тесты/исследования:	Документально подтвердить возможность качественного проведения тестов и достоверность получаемых результатов.	x	x
- сертификация или наличие сертификата или			
- внутренний и/или внешний контроль качества			
- другие методы верификации (если требуется)			

9.2.13.	Образец этикетки исследуе- мого препарата	Документально подтвердить соблюдение требований к маркировке исследуемого препарата, включая инс- трукции для испытуемых.		x	
9.2.14.	Инструкция по обращению с исс- ледуемым препаратом и необходимыми рас- ходными материалами (если не включена в протокол или Брошю- ру для исследовате- ля)	Документально подтвердить наличие инструкций по хранению, упаковке, рас- ходованию и утилизации исследуемого препарата и необходимых расходных ма- териалов.	x		x
9.2.15.	Транспорт- ные накладные (поч- товые квитанции) на поставку исследуе- мого препарата и необходимых расход- ных материалов	Зарегистрировать даты и способ доставки, номера серий исследуемого препа- рата и необходимых рас- ходных материалов. Это позволяет вести учет но- меров серий, оценить ус- ловия транспортировки, организовать учет препа- рата.	x		x
9.2.16.	Сертификат анализа полученного исследуемого препа- рата	Документально подтвердить подлинность, чистоту и концентрацию исследуемого препарата.			x

9.2.17. Процедура раскрытия рандомизационного кода в рамках слепого метода	Документально подтвердить наличие процедуры идентификации препарата без нарушения маскированности исследования.	x	x
			(третья сторона, если требуется)
9.2.18. Рандомизационный список	Документально оформить процедуру рандомизации испытуемых.	x	x
			(третья сторона, если требуется)
9.2.19. Отчет мониторинга о предварительном визите	Документально подтвердить приемлемость исследовательского центра для целей исследования (документ может быть объединен с 9.2.20).		x
9.2.20. Отчет мониторинга о стартовом визите	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и его сотрудников с процедурами исследования (документ может быть объединен с 9.2.19).	x	x

-----+-----+-----+-----+

9.3. Во время клинической фазы исследования

В ходе исследования к вышеперечисленным документам добавляются новые документы в подтверждение того, что вся необходимая инфор-

мация документально оформляется по мере ее поступления.			
+-----T-----T-----T-----+			
9.3.1. Новые редакции	Документально подтвердить	x	x
Брошюры для исследователя	факт своевременного сообщения исследователю необходимой информации по мере ее поступления.		
9.3.2. Новые редакции:	Документально оформить	x	x
- протокола/ поправки и карты испытуемого	новые редакции и подтвердить факт их вступления в силу.		
- формы согласия			
- материалов, предоставляемых испытуемым			
- объявлений о наборе испытуемых (если используются)			
9.3.3. Датированное и документально оформленное утверждение/одобрение Советом/Комитетом по этике:	Документально подтвердить факт рассмотрения и утверждения/одобрения Экспертным Советом/Комитетом по этике поправок и/или новых редакций документов.	x	x
- поправок к протоколу			
- новых редакций: формы согласия материалов предостав-	Указывается редакция и дата документа.		

ляемых испытуемым				
объявлений о наборе				
испытуемых (если				
используется)				
- других утвержден-				
ных/одобренных до-				
кументов				
- результатов пери-				
одического рассмот-				
рения документации				
по исследованию				
(если проводилось)				
9.3.4. Утверждение	Документально подтвердить	x	x	
разрешительными	соблюдение нормативных	(если		
инстанциями/их уве-	требований.	требуется)		
домление относи-				
тельно:				
- поправок к прото-				
колу и других доку-				
ментов (если требу-				
ется)				
9.3.5. Curriculum	См. пункт 9.2.10.	x	x	
vitae нового иссле-				
дователя и/или но-				
вых членов исследо-				
вательского коллек-				
тива				
9.3.6. Изменения	Документально оформить	x	x	
нормальных значе-	изменения нормальных зна-			

ний/границ нормальных значений для клинических/лабораторных/инструментальных тестов/исследований, предусмотренных протоколом	чений/границ нормальных значений для этих тестов.			
9.3.7. Изменения в процедурах клинических/лабораторных/инструментальных тестов/исследований:	Документально подтвердить достоверность тестов на протяжении всего исследования.	x	x	
- сертификация;				
или				
- наличие сертификата или				
- внутренний и/или внешний контроль качества				
- другие методы верификации (если требуется)				
9.3.8. Транспортные накладные (почтовые квитанции) на посылку исследуемого препарата и необходимых расходных материалов	См. Пункт 9.2.15.	x	x	

9.3.9. Сертификаты анализа новых партий исследуемого препарата	См. Пункт 9.2.16.		x	
9.3.10. Отчеты мониторов	Документально оформить визиты мониторов в исследовательский центр и их результаты.		x	
9.3.11. Переговоры/переписка, связанные с исследованием: - корреспонденция - протоколы заседаний - отчеты о телефонных переговорах	Документально оформить достигнутые договоренности и результаты обсуждения административных вопросов, нарушений протокола, вопросов проведения испытания и отчетности по негативным проявлениям.	x	x	
9.3.12. Подписанные формы информированного согласия	Документально подтвердить согласие каждого испытуемого до начала исследования в соответствии с требованиями протокола и Правилами GCP. Документально подтвердить разрешение на прямой доступ (см. пункт 9.2.3.).	x		
9.3.13. Первичная	Документально подтвердить	x		

документация	факт существования испытуемых и качество собранных данных. Включить в архив первичные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу испытуемого.		
9.3.14. Заполненные, датированные и подписанные карты испытуемых	Документально оформить подтверждение исследователем или его сотрудником подлинности данных, внесенных в карты испытуемых.	x (копия)	x (оригинал)
9.3.15. Регистрация исправлений в картах испытуемых	Документально оформить все изменения/дополнения или исправления первоначальных записей в картах испытуемых.	x (копия)	x (оригинал)
9.3.16. Уведомление спонсора исследователем о серьезных негативных проявлениях и соответствующие отчеты	Уведомление спонсором о серьезных негативных проявлениях и соответствующие отчеты в соответствии с пунктом 5.11.	x	x
9.3.17. Уведомление разрешительных инстанций и Совета/Комитета по этике	Уведомление разрешительных инстанций и Экспертного Совета/Комитета по этике исследователем	x (если требуется)	x

исследователем	и/или спонсором о непред-		
и/или спонсором о	виденных побочных лекарс-		
непредвиденных по-	твенных эффектах (в соот-		
бочных лекарственных	ветствии с пунктами 6.17.		
ных эффектах и дру-	и 5.11.1.) и других проб-		
гих проблемах, ка-	лемах, касающихся безопа-		
сающихся безопас-	сности испытуемых (в соо-		
ности испытуемых	тветствии с пунктом		
	6.16.2.)		
9.3.18. Сообщение	Сообщение спонсором исс-	x	x
спонсором исследо-	ледователю новой инфор-		
вателю новой инфор-	мации по безопасности в		
мации по безопас-	соответствии с пунктом		
ности	6.16.2.		
9.3.19. Промежуточ-	Промежуточные или годовые	x	x
ные или годовые от-	отчеты, предоставляемые		(если
четы, предоставляе-	Экспертному Совету/Коми-		требуе-
мые Совету/Комитету	тету по этике, согласно		тся)
по этике и разреши-	пункту 5.10. и разреши-		
тельным инстанциям	тельным инстанциям сог-		
	ласно пункту 6.17.3.		
9.3.20. Журнал	Документально оформить	x	x
скрининга испыту-	список испытуемых, про-		(если
емых	шедших скрининговое obs-		требуе-
	ледование.		тся)
9.3.21. Идентифика-	Документально подтвердить	x	
ционный список ис-	наличие у исследовате-		
пытуемых	ля/медицинского учрежде-		

| все документы, перечисленные в пунктах 9.2. и 9.3., должны нахо- |
 | дится в архивах вместе со следующими документами: |

+-----T-----T-----T-----+

9.4.1. Учет изучае- мого препарата в исследовательском центре	Документально подтвердить факт использования иссле- дуемого препарата в соот- ветствии с протоколом. Зарегистрировать резуль- таты подсчета количества исследуемого препарата, полученного исследова- тельским центром, выдан- ного испытуемым, возвра- щенного ими, возвращенно- го спонсору.	x	x
9.4.2. Акт уничто- жения исследуемого препарата	Документально подтвердить факт уничтожения исследу- емого препарата спонсором или в исследовательском центре.	x	x
9.4.3. Итоговый идентификационный список испытуемых	Установить личность испы- туемых в случае необходи- мости последующего наблю- дения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в те- чение оговоренного проме- жутка времени.	x	

9.4.4. Свидетельство о проведенном аудите (если имеется)	Документально подтвердить факт проведения аудита.		x
9.4.5. Отчет монитора о завершающем визите	Документально подтвердить факт выполнения всех процедур завершения исследования и наличия копий основных документов в соответствующих архивах.		x
9.4.6. Информация о распределении испытуемых по группам и раскрытии кодов	Возвращается спонсору для регистрации имевших место случаев раскрытия кодов.		x
9.4.7. Итоговый отчет исследователя, предоставляемый Экспертному Совету/Комитету по этике (если требуется) и разрешительным инстанциям (если необходимо)	Документально подтвердить факт завершения исследования.	x	
9.4.8. Окончательный отчет об исследовании	Документально оформить результаты исследования и их интерпретацию.	x	x
		(если необходимо)	

Первый заместитель
Министра здравоохранения
Российской Федерации
И.А.ЛЕШКЕВИЧ

СОГЛАСОВАНО
Руководитель Департамента
государственного контроля качества,
эффективности, безопасности
лекарственных средств и
медицинской техники

28 декабря 1998 г.

Р.У.ХАБРИЕВ

Приложение А
(информационное)

ХЕЛЬСИНКСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ

Далее приводится полностью текст декларации

Приложение Б

ПЕРЕЧЕНЬ
ДОКУМЕНТОВ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЯ
НА ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Б.1. Обобщенное письмо - представление.
- Б.2. Брошюра исследователя.
- Б.3. Протокол клинического исследования.
- Б.4. Индивидуальная карта испытуемого.
- Б.5. Информация для субъекта исследования.
- Б.6. Форма информированного согласия.

Приложение В
(обязательное)

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТА
О ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

- В.1. Основание для проведения клинических исследований (решение Фармакологического государственного комитета - поручение исследовательскому центру, а также согласованный и утвержденный протокол клинических исследований);
- В.2. Даты начала и завершения клинических исследований;
- В.3. Цель и задачи исследования;
- В.4. Вид исследования;
- В.5. Критерии включения и исключения испытуемых;
- В.6. Характеристика клинической группы испытуемых, отобранных для проведения

клинических исследований: распределение субъектов по возрасту, полу, нозологиям, продолжительности заболевания и др. параметрам;

В.7. Схема проведения лечения;

В.8. Сопутствующая терапия;

В.9. Описание критериев оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности;

В.10. Описание методов статистической обработки результатов.

Результаты клинического изучения лекарственного препарата необходимо представлять в виде обобщающих таблиц (графиков), с соответствующей статистической обработкой, и комментариев к ним.

Отчет должен содержать раздел, посвященный обсуждению полученных результатов, и заканчиваться выводами с рекомендациями исследователей о целесообразности медицинского применения и регистрации препарата.

К отчету прилагается документация по учету и расходу медицинского продукта.

Отчет подписывается руководителем коллектива сотрудников исследовательского центра и скрепляется печатью медицинского учреждения

Отчет направляется в разрешительную инстанцию в двух экземплярах, с сопроводительным письмом, подписанным руководителем медицинского учреждения.

Приложение Г
(информационное)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Название спонсора

Препарат:

Код препарата:

Названия: химическое, генерическое (если зарегистрировано) патентованное название (если это является желанием спонсора и не противоречит действующему законодательству)

Брошюра для исследователя

Номер издания:

Не является официальной версией, бесплатно предоставляется членам Ассоциации лесопользователей Приладожья, Поморья и Прионежья – www.alppp.ru. Постоянно действующий третейский суд.

Дата издания:

Вводится взамен:

Дата:

Приложение Д
(информационное)

ТИПОВОЕ ОГЛАВЛЕНИЕ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Гриф конфиденциальности (необязательно)

Подписи (необязательно)

Оглавление

Резюме

Введение

Физические, химические и фармацевтические свойства и состав лекарственной формы

Доклинические исследования

Экспериментальная фармакология

Фармакокинетика и метаболизм изучаемого препарата у животных

Токсикология

Клинические исследования

Фармакокинетика и биотрансформация у человека

Безопасность и эффективность

Пострегистрационный опыт

Заключение и рекомендации для исследователя

NB: Ссылки на

1. Публикации

2. Отчеты

Ссылки приводятся в конце каждого раздела.

Приложения (если есть)