

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP	2. ПРИНЦИПЫ КАЧЕСТВЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (GCP)
2.1 Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).	2.1 Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской Декларацией и отраженными в правилах качественной клинической практики (GCP) и нормативных требованиях.
2.2 Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits left the risks.	2.2 До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.
2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.	2.3 Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.
2.4 The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.	2.4 Имеющаяся информация (неклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.
2.5 Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.	2.5 Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.
2.6 A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favourable opinion.	2.6 Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным/одобренным Экспертным советом/Независимым этическим комитетом.
2.7 The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.	2.7 Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач или, в соответствующих случаях, стоматолог.
2.8 Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).	2.8 Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
2.9 Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.	2.9 Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование.
2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.	2.10 Вся полученная в клиническом исследовании информация должна регистрироваться, передаваться и храниться таким образом, чтобы обеспечивалась точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.
2.11 The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).	2.11 Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.
2.12 Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol.	2.12 Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними должны осуществляться в соответствии с правилами качественной производственной практики (GMP). Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.
2.13 Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.	2.13 Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены системы и операционные процедуры.
3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)	3. ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ ОРГАНИЗАЦИИ/НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ(ЭСО/НЭК)
3.1 Responsibilities	3.1 Обязанности
3.1.1 An IRB/IEC should safeguard the rights, safety, and well-being of all trial subjects. Special attention should be paid to trials that may include vulnerable subjects.	3.1.1 Экспертный совет организации/Независимый этический комитет призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования.. Исследованиям с участием уязвимых субъектов следует уделять особое внимание.
3.1.2 The IRB/IEC should obtain the following documents: trial protocol(s)/amendment(s), written informed consent form(s) and consent form updates that the investigator proposes for use in the trial, subject recruitment procedures (e.g. advertisements), written information to be provided to subjects, Investigator's Brochure (IB), available safety information,	3.1.2 ЭСО/НЭК должен получить следующие документы: протокол(ы) исследования/поправку(и); письменную форму информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании; описание действий по привлечению

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
<p>information about payments and compensation available to subjects, the investigator's current curriculum vitae and/or other documentation evidencing qualifications, and any other documents that the IRB/IEC may need to fulfil its responsibilities.</p> <p>The IRB/IEC should review a proposed clinical trial within a reasonable time and document its views in writing, clearly identifying the trial, the documents reviewed and the dates for the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - approval/favourable opinion; - modifications required prior to its approval/favourable opinion; - disapproval / negative opinion; and - termination/suspension of any prior approval/favourable opinion. 	<p>субъектов к участию в исследовании (например, рекламные объявления),</p> <p>письменные материалы, которые будут предоставляться субъектам; брошюру исследователя; имеющуюся информацию по безопасности;</p> <p>информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;</p> <p>текущую версию биографии исследователя (curriculum vitae) и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию; любые другие документы, которые могут потребоваться ЭСО/НЕК для выполнения его обязанностей.</p> <p>ЭСО/НЕК должен рассмотреть вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования в разумные сроки и документально оформить свое мнение, четко идентифицируя исследование, рассмотренные документы и даты при вынесении следующих решений:</p> <ul style="list-style-type: none"> - утверждения/одобрения; - требования о внесении изменений, необходимых для получения утверждения/одобрения; - отрицательного заключения/неодобрения; - отмены/приостановления данных ранее утверждения/одобрения.
<p>3.1.3 The IRB/IEC should consider the qualifications of the investigator for the proposed trial, as documented by a current curriculum vitae and/or by any other relevant documentation the IRB/IEC requests.</p>	<p>3.1.3 ЭСО/НЭК должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его биографии (curriculum vitae) и/или другой соответствующей документации, запрошенной ЭСО/НЭК.</p>
<p>3.1.4 The IRB/IEC should conduct continuing review of each ongoing trial at intervals appropriate to the degree of risk to human subjects, but at least once per year.</p>	<p>3.1.4 ЭСО/НЭК должен рассматривать каждое текущее исследование с периодичностью, адекватной риску для субъектов исследования, но не реже одного раза в год.</p>
<p>3.1.5 The IRB/IEC may request more information than is outlined in paragraph 4.8.10 be given to subjects when, in the judgement of the IRB/IEC, the additional information would add meaningfully to the</p>	<p>3.1.5 ЭСО/НЭК может потребовать, чтобы субъектам исследования помимо информации, указанной в пункте 4.8.10, были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению ЭСО/НЭК, эта информация</p>

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
protection of the rights, safety and/or well-being of the subjects.	позволит существенно повысить степень защиты прав, безопасность и/или благополучие субъектов.
3.1.6 When a non-therapeutic trial is to be carried out with the consent of the subject's legally acceptable representative (see 4.8.12, 4.8.14), the IRB/IEC should determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials.	3.1.6 В случае, если согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель (см. п.п. 4.8.12 и 4.8.14), ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствует этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований.
3.1.7 Where the protocol indicates that prior consent of the trial subject or the subject's legally acceptable representative is not possible (see 4.8.15), the IRB/IEC should determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials (i.e. in emergency situations).	3.1.7 В случае, если протокол предусматривает невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта или его законного представителя (см. п. 4.8.15) до момента включения субъекта в исследование, ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствует этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований (напр., при неотложных состояниях)..
3.1.8 The IRB/IEC should review both the amount and method of payment to subjects to assure that neither presents problems of coercion or undue influence on the trial subjects. Payments to a subject should be prorated and not wholly contingent on completion of the trial by the subject.	3.1.8 ЭСО/НЭК рассматривает величину и порядок выплат субъектам исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Величина выплат субъектам должна быть заранее определена и не должна зависеть от того, завершил субъект исследование полностью или нет.
3.1.9 The IRB/IEC should ensure that information regarding payment to subjects, including the methods, amounts, and schedule of payment to trial subjects, is set forth in the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects. The way payment will be prorated should be specified.	3.1.9 ЭСО/НЭК должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая методы, суммы и график выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам. Должно быть указано, каким образом будет определяться величина выплат.
3.2 Composition, Functions and Operations	3.2 Состав, функции и порядок работы
3.2.1 The IRB/IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the qualifications and experience to review and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB/IEC should include:	3.2.1 ЭСО/НЭК должен включать достаточное число лиц, суммарно обладающих необходимым опытом и квалификацией для оценки научных, медицинских и этических аспектов предлагаемого исследования. Рекомендуется, чтобы ЭСО/НЭК включал: (а) не менее пяти членов;

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
<p>(a) At least five members.</p> <p>(b) At least one member whose primary area of interest is in a nonscientific area.</p> <p>(c) At least one member who is independent of the institution/trial site.</p> <p>Only those IRB/IEC members who are independent of the investigator and the sponsor of the trial should vote/provide opinion on a trial-related matter.</p> <p>A list of IRB/IEC members and their qualifications should be maintained.</p>	<p>(b) как минимум одного члена, чьи интересы лежат вне сферы науки;</p> <p>(c) как минимум одного члена, который не зависит от организации/исследовательского центра.</p> <p>Голосовать/выражать мнение по исследованию имеют право только те члены ЭСО/НЭК, которые не зависят от исследователя и спонсора данного исследования. ЭСО/НЭК должен вести список своих членов с указанием их квалификации.</p>
<p>3.2.2 The IRB/IEC should perform its functions according to written operating procedures, should maintain written records of its activities and minutes of its meetings, and should comply with GCP and with the applicable regulatory requirement(s).</p>	<p>3.2.2 ЭСО/НЭК должен действовать в соответствии с письменными операционными процедурами, вести письменные записи о своей деятельности и протоколы заседаний, а также соблюдать правила Качественной клинической практики (GCP) и нормативные требования.</p>
<p>3.2.3 An IRB/IEC should make its decisions at announced meetings at which at least a quorum, as stipulated in its written operating procedures, is present.</p>	<p>3.2.3 ЭСО/НЭК принимает решения на объявленных заседаниях при наличии кворума, установленного его письменными операционными процедурами.</p>
<p>3.2.4 Only members who participate in the IRB/IEC review and discussion should vote/provide their opinion and/or advise.</p>	<p>3.2.4 Право голосовать/высказывать свое мнение и/или рекомендации имеют только те члены ЭСО/НЭК, которые участвуют в рассмотрении документации и обсуждения.</p>
<p>3.2.5 The investigator may provide information on any aspect of the trial, but should not participate in the deliberations of the IRB/IEC or in the vote/opinion of the IRB/IEC.</p>	<p>3.2.5 Исследователь может предоставлять информацию по любым аспектам исследования, но не может участвовать в прениях или в голосовании/выработке мнения ЭСО/НЭК.</p>
<p>3.2.6 An IRB/IEC may invite nonmembers with expertise in special areas for assistance.</p>	<p>3.2.6 ЭСО/НЭК может обращаться за помощью к экспертам, не являющимся его членами.</p>
<p>3.3 Procedures The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include:</p>	<p>3.3 Процедуры/ ЭСО/НЭК должен разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры, определяющие:</p>
<p>3.3.1 Determining its composition (names and qualifications of the members) and the authority under which it is established.</p>	<p>3.3.1 Его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган.</p>
<p>3.3.2 Scheduling, notifying its members of, and conducting its meetings.</p>	<p>3.3.2 Порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, и их организацию.</p>

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
3.3.3 Conducting initial and continuing review of trials.	3.3.3 Порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию.
3.3.4 Determining the frequency of continuing review, as appropriate.	3.3.4 Периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию.
3.3.5 Providing, according to the applicable regulatory requirements, expedited review and approval/favourable opinion of minor change(s) in ongoing trials that have the approval/favourable opinion of the IRB/IEC.	3.3.5 Порядок, согласно нормативным требованиям, ускоренного рассмотрения и разрешения/ одобрения незначительных изменений для исследований, ранее разрешенных/одобренных им же
3.3.6 Specifying that no subject should be admitted to a trial before the IRB/IEC issues its written approval/favourable opinion of the trial.	3.3.6 Недопустимость включения субъектов в исследование до того, как ЭСО/НЭК выдаст письменное разрешение/одобрение на проведение исследования.
3.3.7 Specifying that no deviations from, or changes of, the protocol should be initiated without prior written IRB/IEC approval/favourable opinion of an appropriate amendment, except when necessary to eliminate immediate hazards to the subjects or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), telephone number(s)) (see 4.5.2).	3.3.7 Недопустимость отклонений от протокола или его изменений без предварительного разрешения/ одобрения соответствующих поправок ЭСО/НЭК, за исключением тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования, или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона) (см. пункт 4.5.2).
<p>3.3.8 Specifying that the investigator should promptly report to the IRB/IEC:</p> <p>(a) Deviations from, or changes of, the protocol to eliminate immediate hazards to the trial subjects (see 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).</p> <p>(b) Changes increasing the risk to subjects and/or affecting significantly the conduct of the trial (see 4.10.2).</p> <p>(c) All adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.</p> <p>(d) New information that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial.</p>	<p>3.3.8 Обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЭСО/НЭК:</p> <p>(a) об отклонениях от протокола или изменениях протокола с целью устранения непосредственной угрозы субъектам исследования (см. п.п. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);</p> <p>(b) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования (см. пункт 4.10.2);</p> <p>(c) обо всех нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными;</p> <p>(d) о новых данных, которые могут свидетельствовать об увеличении риска для субъектов или неблагоприятно повлиять на ход исследования.</p>
3.3.9 Ensuring that the IRB/IEC promptly notify in writing the investigator/institution concerning:	3.3.9 Что ЭСО/НЭК должен незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю/организации:

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
<p>(a) Its trial-related decisions/opinions.</p> <p>(b) The reasons for its decisions/opinions.</p> <p>(c) Procedures for appeal of its decisions/opinions.</p>	<p>(a) о своих решениях/заключениях, касающихся исследования;</p> <p>(b) о причинах принятия его решений/заключений;</p> <p>(c) о порядке обжалования его решений/заключений.</p>
<p>3.4 Records</p> <p>The IRB/IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupations/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of at least 3 years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authority(ies).</p> <p>The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists.</p>	<p>3.4 Документация</p> <p>ЭСО/НЭК должен хранить все важные записи (например, свои процедуры, списки членов, в том числе с указанием рода деятельности и места работы, представленные документы, протоколы заседаний и переписку) в течение, по крайней мере, 3 лет после завершения исследования и предоставлять их по запросу регулирующих органов.</p> <p>Исследователи, спонсор, регулирующие органы могут запрашивать у ЭСО/НЭК его процедуры и списки членов.</p>
4. INVESTIGATOR	4. ИССЛЕДОВАТЕЛЬ
<p>4.1 Investigator's Qualifications and Agreements</p>	<p>4.1 Квалификация и обязательства исследователя</p>
<p>4.1.1 The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the qualifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and/or other relevant documentation requested by the sponsor, the IRB/IEC, and/or the regulatory authority(ies).</p>	<p>4.1.1 Исследователь должен иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования. Квалификация исследователя должна соответствовать нормативными требованиями и подтверждаться его научной биографией (<i>curriculum vitae</i>) и/или другими документами, которые могут быть запрошены спонсором, ЭСО/НЭК комитетом и/или регулируемыми органами.</p>
<p>4.1.2 The investigator should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator's Brochure, in the product information and in other information sources provided by the sponsor.</p>	<p>4.1.2 Исследователь должен детально знать как применять исследуемый продукт в соответствии с протоколом, текущей редакцией брошюры исследователя, информацией о продукте и другими источниками, предоставляемыми спонсором.</p>
<p>4.1.3 The investigator should be aware of, and should comply with, GCP and the applicable regulatory requirements.</p>	<p>4.1.3 Исследователь должен знать и соблюдать правила Качественной Клинической Практики (GCP) и нормативные требования.</p>

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
4.1.4 The investigator/institution should permit monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by the appropriate regulatory authority(ies).	4.1.4 Исследователь/организация не должны препятствовать мониторингу и аудиту со стороны спонсора, а также инспекциям регулирующих органов.
4.1.5 The investigator should maintain a list of appropriately qualified persons to whom the investigator has delegated significant trial-related duties.	4.1.5 Исследователь должен вести список обладающих необходимой квалификацией лиц, которые по его поручению выполняют действия, связанные с проведением исследования.
4.2 Adequate Resources	4.2. Достаточные ресурсы
4.2.1 The investigator should be able to demonstrate (e.g., based on retrospective data) a potential for recruiting the required number of suitable subjects within the agreed recruitment period.	4.2.1 Исследователь должен быть способен продемонстрировать (например, на основании ретроспективных данных) возможность набора в течение оговоренного периода требуемого количества подходящих субъектов исследования.
4.2.2 The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period.	4.2.2 Исследователь должен иметь достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение оговоренного периода.
4.2.3 The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.	4.2.3 Исследователь должен иметь достаточное количество квалифицированных сотрудников и достаточные материальные ресурсы (помещения, оборудование) в период исследования, для того чтобы провести это исследование надлежащим и безопасным образом.
4.2.4 The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.	4.2.4 Исследователь отвечает за то, чтобы весь персонал, принимающий участие в проведении исследования, был достаточно ознакомлен с протоколом, исследуемым/и продуктом/ами, а также со своими функциями и обязанностями в исследовании.
4.3 Medical Care of Trial Subjects	4.3 Оказание медицинской помощи субъектам исследования
4.3.1 A qualified physician (or dentist, when appropriate), who is an investigator or a sub-investigator for the trial, should be responsible for all trial-related medical (or dental) decisions.	4.3.1 Врач (или, в соответствующих случаях, стоматолог), который является исследователем или со-исследователем, несет ответственность за все решения медицинского (или стоматологического) характера в рамках исследования.
4.3.2 During and following a subject's participation in a trial, the investigator/institution should ensure that adequate medical care is provided to a subject	4.3.2 Во время и по завершении участия субъекта в исследовании исследователь/организация должны обеспечить оказание субъекту необходимой медицинской помощи в

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
for any adverse events, including clinically significant laboratory values, related to the trial. The investigator/institution should inform a subject when medical care is needed for intercurrent illness(es) of which the investigator becomes aware.	случае любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/ организация обязаны информировать субъекта о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.
4.3.3 It is recommended that the investigator inform the subject's primary physician about the subject's participation in the trial if the subject has a primary physician and if the subject agrees to the primary physician being informed.	4.3.3 Исследователю рекомендуется сообщить лечащему врачу, если таковой имеется, об участии субъекта в исследовании при условии, что субъект не возражает против информирования лечащего врача.
4.3.4 Although a subject is not obliged to give his/her reason(s) for withdrawing prematurely from a trial, the investigator should make a reasonable effort to ascertain the reason(s), while fully respecting the subject's rights.	4.3.4 Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, исследователь должен попытаться установить эти причины, проявляя при этом полное уважение к правам субъекта.
4.4 Communication with IRB/IEC	4.4 Контакты с ЭСО/НЭК
4.4.1 Before initiating a trial, the investigator/institution should have written and dated approval/favourable opinion from the IRB/IEC for the trial protocol, written informed consent form, consent form updates, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), and any other written information to be provided to subjects.	4.4.1 Перед тем как начать исследование, исследователь/ организация должны получить письменное и датированное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК протокола исследования, письменной формы информированного согласия и ее последующих редакций, мер, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (напр., рекламных объявлений) и любых других письменных материалов, которые предполагается предоставить субъектам.
4.4.2 As part of the investigator's/institution's written application to the IRB/IEC, the investigator/institution should provide the IRB/IEC with a current copy of the Investigator's Brochure. If the Investigator's Brochure is updated during the trial, the investigator/institution should supply a copy of the updated Investigator's Brochure to the IRB/IEC.	4.4.2 Вместе с другими документами исследователь/ организация должны предоставить ЭСО/НЭК брошюру исследователя в последней редакции. Если брошюра исследователя дополняется в ходе исследования, исследователь/ организация обязаны предоставить ЭСО/НЭК брошюру исследователя в новой редакции.
4.4.3 During the trial the investigator/institution should provide to the IRB/IEC all documents subject to review.	4.4.3 В течение исследования исследователь/ организация должны предоставлять ЭСО/НЭК все подлежащие рассмотрению документы.
4.5 Compliance with Protocol	4.5 Соблюдение протокола

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
4.5.1 The investigator/institution should conduct the trial in compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies) and which was given approval/favourable opinion by the IRB/IEC. The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.	4.5.1 Исследователь/организация должны проводить исследование в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, при необходимости, с регулирующими органами, и утвержденным/ одобренным ЭСО/НЭК. В подтверждение договоренности исследователь/ организация и спонсор подписывают протокол или отдельный договор.
4.5.2 The investigator should not implement any deviation from, or changes of the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IRB/IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change in monitor(s), change of telephone number(s)).	4.5.2 Исследователь не должен отклоняться от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и документально оформленного утверждения/ одобрения поправки к протоколу ЭСО/НЭК, за исключением тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования, или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона).
4.5.3 The investigator, or person designated by the investigator, should document and explain any deviation from the approved protocol.	4.5.3 Исследователь или назначенное им лицо должны объяснять и документально оформлять любые отклонения от утвержденного протокола.
4.5.4 The investigator may implement a deviation from, or a change of, the protocol to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects without prior IRB/IEC approval/favourable opinion. As soon as possible, the implemented deviation or change, the reasons for it, and, if appropriate, the proposed protocol amendment(s) should be submitted: (a) to the IRB/IEC for review and approval/favourable opinion, (b) to the sponsor for agreement and, if required, (c) to the regulatory authority(ies).	4.5.4 Исследователь может отклоняться от протокола или вносить в него изменения для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования без предварительного утверждения/ одобрения ЭСО/НЭК. В кратчайшие сроки описание отклонений или изменений с указанием их причин и, при необходимости, предлагаемые поправки к протоколу должны быть направлены: (a) ЭСО/НЭК для рассмотрения и утверждения/одобрения; (b) спонсору для согласования с ним; (c) регулирующим органам, если необходимо.
4.6 Investigational Product(s)	4.6 Исследуемый продукт/ы
4.6.1 Responsibility for investigational product(s) accountability at the trial site(s) rests with the investigator/institution.	4.6.1 Ответственность за учет исследуемого продукта/ов в исследовательском центре возлагается на исследователя/организацию.
4.6.2 Where allowed/required, the investigator/institution may/should assign	4.6.2 В случаях, когда это разрешено/требуется, исследователь/ организация могут/должны

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
<p>some or all of the investigator's/institution's duties for investigational product(s) accountability at the trial site(s) to an appropriate pharmacist or another appropriate individual who is under the supervision of the investigator/institution.</p>	<p>передать некоторые или все обязанности исследователя/организации по учету исследуемого продукта/ов в исследовательском центре аптечному работнику или иному лицу, подконтрольному исследователю/организации.</p>
<p>4.6.3 The investigator/institution and/or a pharmacist or other appropriate individual, who is designated by the investigator/institution, should maintain records of the product's delivery to the trial site, the inventory at the site, the use by each subject, and the return to the sponsor or alternative disposition of unused product(s). These records should include dates, quantities, batch/serial numbers, expiration dates (if applicable), and the unique code numbers assigned to the investigational product(s) and trial subjects. Investigators should maintain records that document adequately that the subjects were provided the doses specified by the protocol and reconcile all investigational product(s) received from the sponsor.</p>	<p>4.6.3 Исследователь/организация и/или аптечный работник или иное лицо, уполномоченное исследователем/организацией, должны вести учет продукта в исследовательском центре, включая его поставку, хранение, использование каждым субъектом, а также возврат спонсору либо иное применение неиспользованного/ых продукта/ов. Записи по учету должны включать даты, количество, номера партий/серий, сроки годности (где применимо) и уникальные коды исследуемого продукта/ов и субъектов исследования. Исследователь должен вести записи, которые подтверждают, что субъекты получали исследуемый/е продукт/ы в дозах, предусмотренных протоколом, а также согласуются с общим количеством препарата, полученным от спонсора.</p>
<p>4.6.4 The investigational product(s) should be stored as specified by the sponsor (see 5.13.2 and 5.14.3) and in accordance with applicable regulatory requirement(s).</p>	<p>4.6.4 Исследуемые продукты должны храниться в соответствии с инструкциями спонсора (см. п.п. 5.13.2 и 5.14.3) и нормативными требованиями.</p>
<p>4.6.5 The investigator should ensure that the investigational product(s) are used only in accordance with the approved protocol.</p>	<p>4.6.5 Исследователь должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты использовались только в соответствии с утвержденным протоколом.</p>
<p>4.6.6 The investigator, or a person designated by the investigator/institution, should explain the correct use of the investigational product(s) to each subject and should check, at intervals appropriate for the trial, that each subject is following the instructions properly.</p>	<p>4.6.6 Исследователь или уполномоченное исследователем/ организацией лицо должны объяснить каждому субъекту правила применения исследуемых продуктов и через приемлемые, в зависимости от исследования, интервалы времени проверять, что каждый субъект соблюдает эти правила.</p>
<p>4.7 Randomization Procedures and Unblinding</p> <p>The investigator should follow the trial's randomization procedures, if any, and should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol. If the trial is blinded, the investigator should promptly document and explain to the sponsor any</p>	<p>4.7 Рандомизация и раскрытие кода</p> <p>Исследователь должен соблюдать предусмотренную в исследовании методику рандомизации, если таковая имеется, и обеспечить, чтобы раскрытие кода осуществлялось только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен</p>

ICH GCP - 1 May 1996	ICHGCP
premature unblinding (e.g., accidental unblinding, unblinding due to a serious adverse event) of the investigational product(s).	незамедлительно документально оформить и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемого/ых продукта/ов (например, случайное раскрытие кода, раскрытие кода в связи с серьезным нежелательным явлением).
4.8 Informed Consent of Trial Subjects	4.8 Информированное согласие субъектов исследования
4.8.1 In obtaining and documenting informed consent, the investigator should comply with the applicable regulatory requirement(s), and should adhere to GCP and to the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki. Prior to the beginning of the trial, the investigator should have the IRB/IEC's written approval/favourable opinion of the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects.	4.8.1 При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать нормативные требования, придерживаться правил GCP и этических принципов, заложенных в Хельсинкской Декларации. До начала исследования исследователь должен получить письменное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК письменной формы информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам.
4.8.2 The written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should be revised whenever important new information becomes available that may be relevant to the subject's consent. Any revised written informed consent form, and written information should receive the IRB/IEC's approval/favourable opinion in advance of use. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed in a timely manner if new information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial. The communication of this information should be documented.	4.8.2 Письменная форма информированного согласия и любые другие письменные материалы, предоставляемые субъектам, должны дополняться/исправляться по мере появления важной новой информации, которая может оказаться существенной для согласия субъекта. Любая дополненная/исправленная письменная форма информированного согласия и любые другие дополненные/исправленные письменные материалы, предоставляемые субъектам, должны быть утверждены/одобрены ЭСО/НЭК до их использования в исследовании. Субъект или его законный представитель должны быть своевременно ознакомлены с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании. Факт передачи этой информации должен быть документально оформлен.
4.8.3 Neither the investigator, nor the trial staff, should coerce or unduly influence a subject to participate or to continue to participate in a trial.	4.8.3 Ни исследователь, ни другие лица, задействованные в исследовании, не должны как принуждать субъекта так и чрезмерно влиять на его желание участвовать либо продолжать участие в исследовании.

Руководство по Надлежащей клинической практике

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
(Consolidated Guideline for Good Clinical Practice) Международной
конференции по гармонизации технических требований к регистрации
фармацевтических продуктов, предназначенных для применения
человеком (International Conference on Harmonization of Technical
Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)

Additional copies are available from: the Drug Information Branch (HFD-210),
Center for Drug Evaluation and Research (CDER),
Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

or

Office of Communication, Training, and Manufacturers Assistance (HFM-40)
for Biologics Evaluation and Research (CBER)

NBScience

1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448,
<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
(Fax) 888-CBERFAX or 301-827-3844 (Voice Information) 800-835-4709 or
301-827-1800

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER),
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER),
April 1996,
ICH

ВВЕДЕНИЕ

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

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

Целью настоящего национального стандарта (далее – настоящий стандарт) является установление единых со странами Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами названных стран.

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

1. Термины и определения.

- 1.1 **аудит (audit):** Комплексная и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям.
- 1.2 **благополучие субъектов исследования (well-being (of the trial subjects)):** Физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в клиническом исследовании.
- 1.3 **брошюра исследователя (investigator's brochure):** Сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования на человеке (см. раздел 7 настоящего стандарта).
- 1.4 **договор (contract):** Датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей при проведении клинического исследования, а также, если уместно, финансовых вопросов. Основой договора может служить протокол исследования.
- 1.5 **документальный след (audit trail):** Документация, позволяющая восстановить ход событий.
- 1.6 **документация (documentation):** Все записи в любой форме (включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы и т.п.), которые описывают либо регистрируют методы, организацию и/или результаты клинического исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры.
- 1.7 **заключение (применительно к Независимому этическому комитету) (opinion (in relation to Independent Ethics Committee):** Заключение и/или рекомендации Независимого этического комитета.
- 1.8 **законный представитель (legally acceptable representative):** Физическое или юридическое лицо, или иной субъект права, имеющий в силу закона право давать согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального субъекта исследования.
- 1.9 **идентификационный код субъекта (subject identification code):** Уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта в отчетах по нежелательным явлениям и/или других данных, относящихся к исследованию.
- 1.10 **индивидуальная регистрационная карта (ИРК) (Case Report Form (CRF)):** Документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования.
- 1.11 **инспекция (inspection):** Действие уполномоченных органов, заключающееся в официальной проверке документации, оборудования, иных материалов, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию.

- 1.12 **информированное согласие (informed consent):** Процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.
- 1.13 **исследователь (investigator):** Физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы. См. также термин «соисследователь» (1.54).
- 1.14 **исследователь-координатор (coordinating investigator):** Исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании.
- 1.15 **исследователь/организация (investigator/institution):** Термин, означающий: «исследователь и/или организация, в зависимости от нормативных требований».
- 1.16 **исследовательский центр (trial site):** Фактическое место проведения клинического исследования.
- 1.17 **исследуемый продукт (investigational product):** Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный продукт в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.
- 1.18 **клиническое испытание/исследование (clinical trial/study):** Любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность.
Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами.
- 1.19 **контрактная исследовательская организация (contract research organization (CRO)):** Физическое лицо или организация (коммерческая, научно-исследовательская или иная), которая в рамках договора со спонсором выполняет одну или более из его обязанностей и функций, связанных с проведением клинического исследования.
- 1.20 **контроль качества (quality control (QC)):** Методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых при проведении исследования процедур предъявляемым требованиям к их качеству.
- 1.21 **координационный комитет (coordinating committee):** Комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового клинического исследования.
- 1.22 **конфиденциальность (confidentiality):** Сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования.
- 1.23 **многоцентровое клиническое исследование (multicentre trial):** Клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, значит, более чем одним исследователем.
- 1.24 **мониторинг (monitoring):** Деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными

операционными процедурами, надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями.

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

1.26 нежелательная реакция (НР) (adverse drug reaction (ADR)): Относительно предрегистрационного клинического применения нового лекарственного продукта или его применения по новым показаниям, особенно, если терапевтические дозы точно не установлены - все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин "связанные с применением лекарственного продукта" означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

Для зарегистрированных лекарственных продуктов этот термин означает все негативные реакции, связанные с применением лекарственного продукта в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций (см. Руководство ИСН «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

1.27 нежелательное явление (НЯ) (adverse event (AE)): Любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта, вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи (см. руководство ИСН "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности").

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

1.29 Независимый этический комитет (НЭК) (Independent Ethics Committee (IEC)): Независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности, путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

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

1.30 незаинтересованный свидетель (impartial witness): Физическое лицо, непричастное к проведению клинического исследования, на которое не могут оказать давление участники клинического исследования и которое в случае, если субъект

исследования или его законный представитель не умеет или не может читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы.

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

1.32 непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse drug reaction): Нежелательная реакция, сущность или тяжесть которой не согласуются с известной информацией о продукте (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого продукта или с листком-вкладышем/сводной характеристикой лекарственного продукта в случае зарегистрированного продукта) (см. руководство ICH «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

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

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

1.35 организация (медицинская) (institution (medical)): Любая организация вне зависимости от ее организационно-правовой формы либо медицинское, либо стоматологическое подразделение, где проводят клиническое исследование.

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

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

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

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

1.40 отчет о клиническом испытании/исследовании (clinical trial/study report): Отчет, представляющий в письменной форме описание клинического испытания/исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта, объединяющий клиническое и статистическое описание, представление данных и их анализ (см. руководство ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании»).

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

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

1.43 **поправка (к протоколу) (amendment (to the protocol))**: См. термин «поправка к протоколу» (1.44).

1.44 **поправка к протоколу (protocol amendment)**: Оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола.

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

1.46 **промежуточный отчет о клиническом испытании/исследовании (interim clinical trial/study report)**: Отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных.

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

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

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

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

1.51 **серьезное нежелательное явление (СНЯ) и/или серьезная нежелательная реакция (СНР) (serious adverse event (SAE) or serious adverse drug reaction (serious ADR))**: Любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- привело к смерти;
- представляет собой угрозу для жизни;
- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности или

- представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения (см. руководство ИСН «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

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

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

1.54 **соисследователь (subinvestigator)**: Любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре

(например, интерн, ординатор, научный сотрудник). См. также термин "Исследователь" (1.13).

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

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

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

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

1.59 уполномоченные органы (regulatory authorities): Органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции. Применительно к настоящему стандарту термин «уполномоченные органы» включает в себя инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции (см. 1.11). Эти органы также иногда называют компетентными органами.

1.60 утверждение (применительно к Экспертному совету организации) (approval (in relation to Institutional Review Boards)): Принятое Экспертным советом организации (ЭСО) заключение, подтверждающее факт проведения экспертизы клинического исследования и являющееся разрешением на его проведение в данной организации в соответствии с инструкциями ЭСО, нормативными документами медицинской организации, а также надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями.

1.61 уязвимые субъекты исследования (vulnerable subjects): Лица, на чье желание участвовать в клиническом исследовании может оказать чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или иных преимуществ, связанных с участием в исследовании, или санкции вышестоящих в иерархии лиц в случае отказа от участия. В качестве примера членов иерархических структур могут быть названы учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и стоматологических учебных заведений, младший персонал клиник и лабораторий, служащие фармацевтических компаний, военнослужащие и заключенные. К уязвимым субъектам исследования также относятся больные, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, нищие и безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездомные, кочевники, беженцы, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, а также лица, неспособные дать согласие.

1.62 Экспертный совет организации (ЭСО) (Institutional Review Board (IRB)): Независимый орган, состоящий из лиц, работающих в области медицины, в том числе научной, а также не относящихся к медицине специальностей, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и предоставляет общественную гарантию такой защиты, в том числе путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования и поправок к нему, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

2 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (GCP)

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

2.2 До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.

2.3 Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

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

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

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

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

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

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

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

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

2.12 Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.

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

3 ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ ОРГАНИЗАЦИИ/НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ (ЭСО/НЭК)

3.1 Обязанности

3.1.1 Экспертный совет организации/Независимый этический комитет призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования.

Исследованиям с участием уязвимых субъектов должно быть уделено особое внимание.

3.1.2 ЭСО/НЭК должен получить следующие документы:

- протокол исследования/поправки;
- письменную форму информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;
- описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламные объявления);
- письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам;
- брошюру исследователя;
- известную информацию, касающуюся безопасности;
- информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;
- текущую версию научной биографии исследователя (*curriculum vitae*) и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
- любые другие документы, которые могут потребоваться ЭСО/НЭК для выполнения его обязанностей.

ЭСО/НЭК должен рассмотреть вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования в разумные сроки и документально оформить свое мнение, четко идентифицируя исследование, рассмотренные документы и даты при вынесении следующих решений:

- утверждения/одобрения;
- требования о внесении изменений, необходимых для получения утверждения/одобрения;
- отрицательного заключения/неодобрения;
- отмены/приостановления данных ранее утверждения/одобрения.

3.1.3 ЭСО/НЭК должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его научной биографии (*curriculum vitae*) и/или другой соответствующей документации, запрошенной ЭСО/НЭК.

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

3.1.5 ЭСО/НЭК может потребовать, чтобы субъектам исследования помимо информации, указанной в 4.8.10, были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению ЭСО/НЭК, эта информация позволит существенно повысить степень защиты прав, безопасности и/или благополучия субъектов.

3.1.6 Если согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель (см. 4.8.12 и 4.8.14), ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований.

3.1.7 Если протокол предусматривает невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта или его законного представителя (см. 4.8.15) до момента включения субъекта в исследование, ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований (например, при неотложных состояниях).

3.1.8 ЭСО/НЭК рассматривает размер и порядок выплат субъекту исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Размер выплат субъектам должен быть заранее определен и не должен целиком зависеть от того, завершил субъект исследование полностью или нет.

3.1.9 ЭСО/НЭК должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая методы, суммы и график выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и любой другой письменной

информации, предоставляемой субъектам. Должно быть указано, каким образом будет определен размер выплат.

3.2 Состав, функции и порядок работы

3.2.1 ЭСО/НЭК должен иметь в своем составе достаточное число лиц, суммарно обладающих необходимым опытом и квалификацией для оценки научных, медицинских и этических аспектов предлагаемого исследования. Рекомендуется, чтобы в ЭСО/НЭК входили:

- а) не менее пяти членов;
- б) как минимум один член, чьи интересы лежат вне сферы науки;
- в) как минимум один член, который не зависит от организации/исследовательского центра.

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

3.2.2 ЭСО/НЭК должен осуществлять деятельность в соответствии с письменными процедурами, документировать свою работу, вести протоколы заседаний, а также соблюдать GCP и нормативные требования.

3.2.3 ЭСО/НЭК принимает решения на объявленных заседаниях при наличии кворума, установленного его письменными процедурами.

3.2.4 Право голосовать/высказывать свое мнение и/или рекомендации имеют только те члены ЭСО/НЭК, которые участвуют в рассмотрении документации и обсуждении.

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

3.2.6 ЭСО/НЭК может обращаться за помощью к экспертам, не являющимся его членами.

3.3 Процедуры

ЭСО/НЭК должен разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры, определяющие:

- 3.3.1 Его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган.
- 3.3.2 Порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организацию заседаний.
- 3.3.3 Порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию.
- 3.3.4 Периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию.
- 3.3.5 Порядок, согласно нормативным требованиям, ускоренного рассмотрения и утверждения/одобрения незначительных изменений для исследований, ранее утвержденных/одобренных им же.
- 3.3.6 Недопустимость включения субъектов в исследование до того, как ЭСО/НЭК выдаст письменное утверждение/одобрение на проведение исследования.
- 3.3.7 Недопустимость отклонений от протокола или его изменений без предварительного утверждения/одобрения соответствующих поправок ЭСО/НЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона) (см. 4.5.2).

3.3.8 Обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЭСО/НЭК:

- а) об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования (см. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);
- б) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования (см. 4.10.2);

NBScience

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

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

3.3.9 Обязанность ЭСО/НЭК незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю/организации:

а) о своих решениях/заключениях, касающихся исследования;

б) о причинах принятия решений/заклучений;

в) о порядке обжалования его решений/заклучений.

3.4 Документация

ЭСО/НЭК должен хранить все документы (например, свои процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и переписку) в течение минимум трех лет после завершения исследования и предоставлять их по запросу уполномоченных органов. Исследователи, спонсор, уполномоченные органы могут запрашивать у ЭСО/НЭК его процедуры и списки членов.

4.1 Квалификация и обязательства исследователя

4.1.1 Исследователь должен иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования. Квалификация исследователя должна соответствовать нормативным требованиям и быть подтверждена его научной биографией (*curriculum vitae*) и/или другими документами, которые могут быть запрошены спонсором, ЭСО/НЭК и/или уполномоченными органами.

4.1.2 Исследователь должен детально знать, как применять исследуемый продукт в соответствии с протоколом, текущей редакцией брошюры исследователя, информацией о продукте и другими источниками, предоставляемыми спонсором.

4.1.3 Исследователь должен знать и соблюдать GCP и нормативные требования.

4.1.4 Исследователь/организация не должны препятствовать мониторингу и аудиту со стороны спонсора, а также инспекциям уполномоченных органов.

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

4.2 Соответствующие ресурсы

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

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

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

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

4.3 Оказание медицинской помощи субъектам исследования

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

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

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

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

4.4 Контакты с ЭСО/НЭК

4.4.1 Перед тем как начать исследование, исследователь/организация должны получить письменное и датированное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК протокола исследования, письменной формы информированного согласия и ее последующих редакций, мер, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании

(например, рекламных объявлений), и любых других письменных материалов, которые предполагается предоставить субъектам.

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

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

4.5 Соблюдение протокола

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

4.5.2 Исследователь не должен отклоняться от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и документально оформленного утверждения/одобрения поправки к протоколу ЭСО/НЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона).

4.5.3 Исследователь или назначенное им лицо должно объяснять и документально оформлять любые отклонения от утвержденного протокола.

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

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

4.6 Исследуемые продукты

4.6.1 Ответственность за учет исследуемых продуктов в исследовательском центре возложена на исследователя/организацию.

4.6.2 Если это разрешено/требуется, исследователь/организация могут/должны передать некоторые или все обязанности исследователя/организации по учету исследуемых продуктов в исследовательском центре аптечному работнику или иному лицу, подконтрольному исследователю/организации.

4.6.3 Исследователь/организация и/или аптечный работник или иное уполномоченное исследователем/организацией лицо должны вести учет поставок продуктов в исследовательский центр, их фактического количества в центре, использования каждым субъектом, а также возврата спонсору либо иного распоряжения неиспользованными продуктами. Записи по учету должны включать в себя даты, количество, номера партий/серий, сроки годности (где применимо) и уникальные коды исследуемых продуктов и субъектов исследования. Исследователь должен вести записи, подтверждающие, что субъекты получали исследуемые продукты в дозах, предусмотренных протоколом, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых продуктов, полученным от спонсора.

4.6.4 Исследуемые продукты следует хранить в соответствии с инструкциями спонсора (см. 5.13.2 и 5.14.3) и нормативными требованиями.

4.6.5 Исследователь должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты были использованы только в соответствии с утвержденным протоколом.

4.6.6 Исследователь или уполномоченное исследователем/организацией лицо должно объяснить каждому субъекту правила применения исследуемых продуктов и

через приемлемые интервалы времени (в зависимости от исследования) проверять соблюдение этих инструкций каждым субъектом.

4.7 Рандомизация и раскрытие кода

Исследователь должен соблюдать предусмотренную в исследовании методику рандомизации, если таковая имеется, и обеспечить раскрытие кода только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен незамедлительно документально оформить и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемых продуктов (например, случайное раскрытие кода, раскрытие кода в связи с серьезным нежелательным явлением).

4.8 Информированное согласие субъектов исследования

4.8.1 При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать нормативные требования, придерживаться GCP и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации ВМА. До начала исследования исследователь должен получить письменное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК письменной формы информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам.

4.8.2 Письменная форма информированного согласия и любые другие письменные материалы, предоставляемые субъектам, следует дополнять/исправлять по мере появления новой важной информации, которая может оказаться существенной для согласия субъекта. Любая дополненная/исправленная письменная форма информированного согласия и любые другие дополненные/исправленные письменные материалы, предоставляемые субъектам, должны быть утверждены/одобрены ЭСО/НЭК до их использования в исследовании. Субъект или его законный представитель должен быть своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании. Факт передачи этой информации должен быть документально оформлен.

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

4.8.4 Ни устная, ни письменная информация, касающаяся исследования, включая письменную форму информированного согласия, не должна содержать формулировок, прямо или косвенно склоняющих субъекта или его законного представителя отказаться от законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, организацию, спонсора или их представителей от ответственности за халатность.

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

4.8.6 Устная и письменная информация об исследовании, включая письменную форму информированного согласия, должна содержать как можно меньше специальных терминов и быть понятна субъекту или, в соответствующих случаях, его законному представителю и незаинтересованному свидетелю.

4.8.7 Перед получением информированного согласия исследователь или назначенное им лицо должно предоставить субъекту или его законному представителю достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии в нем или отказе от такого участия. Субъект или его законный представитель должен получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

4.8.8 До начала участия в исследовании субъект или его законный представитель, а также лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны

подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия.

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

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

- а) Исследование носит экспериментальный характер.
- б) Цель исследования.
- в) Варианты лечения в процессе исследования и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения.
- г) Процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры.
- д) Обязанности субъекта.
- е) Те аспекты исследования, которые носят экспериментальный характер.
- ж) Ожидаемый риск или неудобства для субъекта, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка.
- з) Ожидаемые выгода и/или польза. Если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, то субъект должен быть поставлен об этом в известность.
- и) Иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, а также их значимые потенциальные выгода и/или польза, а также риск.
- к) Компенсация и/или лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании.
- л) Планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены.
- м) Планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании.
- н) Участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод.
- о) Мониторы, аудиторы, ЭСО/НЭК и уполномоченные органы, в той мере, в какой это допускается законодательством, будут иметь прямой доступ к оригинальным медицинским записям субъекта для проверки процедур и/или данных клинического исследования, не нарушая при этом конфиденциальности данных субъекта, и что субъект или его законный представитель, подписывая письменную форму информированного согласия, дают разрешение на такой доступ.
- п) Записи, идентифицирующие субъекта, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность данных субъекта будет сохранена.
- р) Субъект или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании.

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

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

у) Предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании.

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

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

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

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

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

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

б) Ожидаемый риск для субъектов незначителен.

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

г) Исследование не запрещено законодательством.

д) Для включения таких субъектов должно быть запрошено специальное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК, учитывающее этот аспект.

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

4.8.15 При неотложных состояниях, когда до включения в исследование невозможно получить согласие самого субъекта, оно должно быть запрошено у его законного представителя, если таковой присутствует. Если предварительное согласие самого субъекта невозможно и отсутствует его законный представитель, то для включения субъекта в исследование должны быть предприняты предусмотренные протоколом и/или другими документами и утвержденные/одобренные ЭСО/НЭК меры, направленные на защиту прав, безопасности и благополучия субъекта, а также обеспечивающие соответствие нормативным требованиям. Субъект или его законный представитель должен быть в кратчайшие сроки поставлен в известность об

исследовании, и у него должно быть запрошено согласие на продолжение участия в исследовании, а также другое согласие, как это положено (см. 4.8.10).

4.9 Записи и отчеты

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

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

4.9.3 Любые изменения или исправления в ИРК должны быть подписаны, датированы, объяснены (при необходимости) и не должны скрывать первоначальную запись (т.е. должен быть сохранен «документальный след»); это относится как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям (см. 5.18.4, подпункт «о»). Спонсор должен предоставить исследователям и/или их уполномоченным представителям инструкцию о порядке оформления таких исправлений. Спонсор должен иметь письменные процедуры, предусматривающие, что изменения или исправления в ИРК, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

4.9.4 Исследователь/организация должны вести документацию по исследованию согласно разделу 8 настоящего стандарта и нормативным требованиям. Исследователь/организация должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

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

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

4.9.7 По запросу монитора, аудитора, ЭСО/НЭК или уполномоченного органа исследователь/организация должны обеспечить прямой доступ ко всем записям, относящимся к исследованию.

4.10 Отчеты о ходе исследования

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

4.10.2 Исследователь должен незамедлительно предоставлять письменные отчеты спонсору, ЭСО/НЭК (см. 3.3.8) и, в соответствующих случаях, организации о любых изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и/или увеличивающих риск для субъектов.

4.11 Отчетность по безопасности

4.11.1 Обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) необходимо немедленно сообщать спонсору, за исключением тех СНЯ, которые в протоколе или в другом документе (например, в брошюре исследователя) определены как не требующие немедленного сообщения. После первичного немедленного сообщения необходимо в кратчайшие сроки представить подробный письменный отчет. Первичный и последующие отчеты должны идентифицировать субъектов исследования по присвоенным им уникальным кодам, а не по именам субъектов, персональным идентификационным номерам и/или адресам. Исследователь должен также соблюдать нормативные требования, регламентирующие предоставление

отчетов о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях уполномоченным органам и ЭСО/НЭК.

4.11.2 Обо всех нежелательных явлениях и/или отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом как критические для оценки безопасности, необходимо сообщать спонсору в соответствии с требованиями к отчетам и в сроки, определенные спонсором в протоколе.

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

4.12 Преждевременное прекращение или приостановка исследования

Если по какой-либо причине исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь/организация должны незамедлительно информировать субъектов исследования, обеспечить им соответствующее лечение и наблюдение и, если предусмотрено нормативными требованиями, информировать уполномоченные органы. Кроме того:

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

4.12.2 Если спонсор прекращает или приостанавливает исследование (см. 5.21), исследователь должен незамедлительно сообщить об этом организации, где это применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом ЭСО/НЭК и предоставить ЭСО/НЭК подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.12.3 Если ЭСО/НЭК окончательно или временно отзывает утверждение/одобрение на проведение исследования (см. 3.1.2 и 3.3.9), исследователь должен сообщить об этом организации, где применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом спонсора и предоставить спонсору подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.13 Итоговый отчет исследователя

Если требуется, по завершении исследования исследователь должен сообщить об этом организации; исследователь/организация должны предоставить ЭСО/НЭК краткий отчет об итогах исследования, а также все требуемые отчеты уполномоченным органам.

5.1 Обеспечение качества и контроль качества

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

5.1.2 Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа (см. 1.21) во все участвующие в исследовании центры, ко всем первичным данным/документам и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции национальными и иностранными уполномоченными органами.

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

5.1.4 Договоры между спонсором и исследователем/организацией или любой другой участвующей в исследовании стороной должны быть составлены в письменной форме как часть протокола или в качестве самостоятельных документов.

5.2 Контрактная исследовательская организация

5.2.1 Спонсор может полностью или частично передать обязанности и функции, связанные с проведением исследования, контрактной исследовательской организации, однако ответственность за качество и полноту полученных в ходе исследования данных всегда лежит на спонсоре. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять меры по обеспечению и контролю качества.

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

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

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

5.3 Медицинская квалификация

Спонсор должен назначить обладающий соответствующей медицинской квалификацией персонал, который должен быть всегда доступен для решения связанных с исследованием вопросов медицинского характера. При необходимости для этой цели могут быть привлечены внешние консультанты.

5.4 Дизайн исследования

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

5.4.2 Также см. раздел 6 настоящего стандарта, руководство ICH «Структура и содержание отчета о клиническом исследовании» и другие соответствующие руководства ICH по дизайну, протоколу и организации исследования.

5.5 Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации

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

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

должен иметь письменные операционные процедуры и вести письменные записи всех своих заседаний.

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

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

б) Иметь СОП по использованию этих систем.

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

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

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

е) Обеспечивать адекватное резервное копирование данных.

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

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

5.5.5 Спонсор должен использовать уникальный идентификационный код субъекта (см. 1.58), позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.

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

5.5.7 Спонсор должен хранить все относящиеся к нему основные документы по исследованию в соответствии с нормативными требованиями тех стран, в которых продукт одобрен и/или в которых спонсор собирается обратиться за одобрением.

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

5.5.9 Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого продукта, он должен сообщить об этом всем участвующим в исследовании исследователям/организациям и уполномоченным органам.

5.5.10 Любая передача прав собственности на данные должна быть доведена до сведения уполномоченных органов в соответствии с нормативными требованиями.

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

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

5.6 Выбор исследователя

5.6.1 Спонсор несет ответственность за выбор исследователей/организаций. Каждый исследователь должен иметь квалификацию, опыт и ресурсы (см. 4.1, 4.2), достаточные для проведения исследования, для которого он выбран. Если в

многоцентровых исследованиях необходимо организовать координационный комитет и/или выбрать координаторов из числа исследователей, то это является обязанностью спонсора.

5.6.2 До подписания договора с исследователем/организацией на проведение исследования спонсор должен предоставить исследователю/организации протокол и брошюру исследователя в текущей редакции и дать исследователю/организации достаточное время для ознакомления с протоколом и предоставленной информацией.

5.6.3 Спонсор должен получить согласие исследователя/организации:

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

б) соблюдать процедуры регистрации/представления данных;

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

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

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

5.7 Распределение обязанностей

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

5.8 Компенсации субъектам и исследователям

5.8.1 Если предусмотрено нормативными требованиями, спонсор должен обеспечить страхование или гарантировать юридическую и финансовую поддержку исследователя/организации в случае предъявления им претензий, связанных с исследованием, за исключением тех претензий, которые возникли в результате умысла или неосторожности со стороны исследователя или членов исследовательского коллектива.

5.8.2 Правила и процедуры спонсора должны предусматривать возмещение расходов на лечение субъектов в случае причинения вреда их здоровью в результате их участия в исследовании в соответствии с нормативными требованиями.

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

5.9 Финансирование

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

5.10 Уведомление уполномоченных органов/подача заявки в уполномоченные органы

До начала клинического исследования спонсор (или спонсор совместно с исследователем, если это предусмотрено нормативными требованиями) должен подать в соответствующие органы все требуемые заявки для их рассмотрения, принятия и/или получения разрешения начать исследование (в зависимости от нормативных требований). Все уведомления/заявки должны быть датированы и содержать достаточную информацию для идентификации протокола.

5.11 Подтверждение рассмотрения ЭСО/НЭК

5.11.1 Спонсор должен получить от исследователя/организации:

а) наименование и адрес ЭСО/НЭК исследователя/организации;

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

в) документально оформленное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК и, по требованию спонсора, копию текущей версии протокола, письменной формы информированного согласия и любых других предоставляемых субъектам письменных материалов, а также описание действий по привлечению субъектов к участию в исследовании, документов, относящихся к предусмотренным для субъектов выплатам

и компенсациям, и любых иных документов, которые могли быть затребованы ЭСО/НЭК.

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

5.11.3 Спонсор должен получить от исследователя/организации документацию и даты любых повторных утверждений/одобрений ЭСО/НЭК, а также решений об отзыве или приостановке ранее выданного утверждения/одобрения.

5.12 Информация об исследуемых продуктах

5.12.1 При планировании исследований спонсор должен располагать достаточным объемом полученных в доклинических и/или клинических исследованиях данных по безопасности и эффективности, оправдывающих применение исследуемого продукта с использованием соответствующих путей введения и доз при соответствующей длительности и в соответствующей популяции.

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

5.13 Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых продуктов

5.13.1 Спонсор должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты (включая, в соответствующих случаях, активные препараты сравнения и плацебо) имели характеристики, соответствующие стадии разработки данных продуктов, были произведены в соответствии с применимыми требованиями GMP, и, в соответствующих случаях, закодированы и промаркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки. Кроме того, маркировка должна соответствовать нормативным требованиям.

5.13.2 Спонсор должен определить для исследуемых продуктов температуру хранения, условия хранения (например, в защищенном от света месте), срок хранения, растворители и процедуры для разведения и восстановления, а также, если таковые предусмотрены, устройства для введения продукта. Спонсор должен информировать об этих требованиях все вовлеченные стороны (например, мониторов, исследователей, провизоров, лиц, ответственных за хранение).

5.13.3 Исследуемые продукты должны быть упакованы так, чтобы предотвратить загрязнение и приход в негодность при транспортировке и хранении.

5.13.4 Для исследований, в которых используется слепой метод, система кодирования исследуемого продукта должна включать в себя механизм, позволяющий, в экстренных случаях, быстро идентифицировать продукт, но, в то же время, не допускающий возможности незаметно раскрыть код.

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

5.14 Поставка исследуемых продуктов и правила обращения с ними

5.14.1 Спонсор отвечает за поставку исследователю/организации исследуемого продукта.

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

5.14.3 Письменные процедуры спонсора должны включать в себя инструкции для исследователя/организации по правилам хранения исследуемого продукта и

обращения с ним, а также по ведению соответствующей документации. Процедуры должны описывать безопасное получение исследуемого продукта, обращение с ним, его хранение и выдачу, изъятие неиспользованного исследуемого продукта у субъектов и возврат его спонсору (либо иное распоряжение неиспользованным продуктом, если это санкционировано спонсором и соответствует нормативным требованиям).

5.14.4 Спонсор должен:

- а) обеспечить своевременную поставку исследуемых продуктов исследователям;
- б) документировать поставки, получение, выдачу, возврат и уничтожение (либо иное распоряжение) исследуемых продуктов (см. раздел 8 настоящего стандарта);
- в) иметь систему возврата исследуемого продукта и документирования подобного изъятия (например, отзыва бракованного продукта, возврата продукта после окончания исследования или по истечении срока годности);
- г) иметь систему уничтожения (либо иного распоряжения) неиспользованных исследуемых продуктов и документирования подобного уничтожения (либо иного распоряжения).

5.14.5 Спонсор должен:

- а) Принять меры по обеспечению стабильности исследуемых продуктов на протяжении всего периода использования.
- б) Иметь достаточное количество используемого в исследованиях исследуемого продукта, чтобы подтвердить, в случае необходимости, его соответствие спецификациям, а также вести учет анализов и характеристик образцов продукта из партии. В зависимости от стабильности образцы должны быть сохранены либо до окончания анализа данных по исследованию, либо в течение срока, определенного соответствующими нормативными требованиями, исходя из того, какой период является более длительным.

5.15 Доступ к записям

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

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

5.16 Информация, относящаяся к безопасности

5.16.1 Спонсор отвечает за постоянную оценку безопасности исследуемых продуктов.

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

5.17 Сообщения о нежелательных реакциях

5.17.1 Спонсор должен в возможно более короткий срок сообщать всем участвующим в исследовании исследователям/организациям, ЭСО/НЭК, где это требуется, а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.

5.17.2 Такие экспресс-отчеты должны соответствовать нормативным требованиям и руководству ICH «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности».

5.17.3 Спонсор должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого продукта в соответствии с нормативными требованиями.

5.18 Мониторинг

5.18.1 Цель

Целью мониторинга исследования является проверка того, что:

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

5.18.2 Выбор мониторов и их квалификация

- а) Мониторы должны назначаться спонсором.
- б) Мониторы должны иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или клиническими знаниями, необходимыми для проведения надлежащего мониторинга исследования. Квалификация мониторов должна быть подтверждена документально.

в) Мониторы должны детально знать исследуемые продукты, протокол, письменную форму информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам письменные материалы, СОП спонсора, GCP и нормативные требования.

5.18.3 Объем и содержание мониторинга

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

5.18.4 Обязанности монитора

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

а) Выступает в качестве основного связующего звена между спонсором и исследователем.

б) Проверяет в начале и на протяжении всего исследования адекватность квалификации и ресурсов исследователя (см. 4.1, 4.2, 5.6), а также достаточность для безопасного и надлежащего проведения исследования имеющихся людских и материальных ресурсов, включая лаборатории, оборудование и персонал.

в) В отношении исследуемых продуктов монитор проверяет следующее:

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

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

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

4) получение, применение и возврат исследуемых продуктов в исследовательском центре должным образом контролируются и оформляются документально;

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

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

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

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

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

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

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

к) Сообщает о скорости набора субъектов в исследование.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

р) Проверяет ведение исследователем основных документов (см. раздел 8 настоящего стандарта).

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

5.18.5 Процедуры мониторинга

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

5.18.6 Отчет монитора

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

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

в) Отчеты должны содержать краткое описание объектов проверки, сообщение монитора о существенных данных/фактах, отклонениях и недостатках, выводы, описание действий, предпринятых либо планируемых и/или рекомендуемых для обеспечения соблюдения требований протокола, GCP и уполномоченных органов.

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

5.19 Аудит

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

5.19.1 Цель

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

5.19.2 Выбор и квалификация аудиторов

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

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

5.19.3 Процедуры аудита

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

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

в) Замечания и выводы аудита должны быть оформлены документально.

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

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

5.20 Несоблюдение применимых требований

5.20.1 Несоблюдение протокола, СОП, GCP и/или соответствующих нормативных требований исследователем/организацией или сотрудником спонсора должно вести к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

5.20.2 При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя/организации спонсор должен прекратить участие исследователя/организации в исследовании. Если участие исследователя/организации прекращено в результате серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения

применимых требований, спонсор должен безотлагательно уведомить об этом уполномоченные органы.

5.21 Досрочное прекращение или приостановка исследования

Если исследование досрочно прекращено или приостановлено, спонсор должен незамедлительно сообщить исследователям/организациям и уполномоченным органам о прекращении или приостановке, а также указать причины прекращения или приостановки. ЭСО/НЭК также должны быть немедленно информированы спонсором или исследователем/организацией (в соответствии с нормативными требованиями), в том числе и о причинах прекращения или приостановки исследования.

5.22 Отчет о клиническом исследовании/испытании

Независимо от того, было ли исследование завершено по протоколу или прекращено досрочно, спонсор должен обеспечить составление и представление в уполномоченные органы (в соответствии с нормативными требованиями) отчетов о клиническом исследовании. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клиническом исследовании, входящих в состав заявки на регистрацию, стандартам руководства ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» (Примечание - Руководство ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» указывает, что в отдельных случаях могут быть приемлемы сокращенные отчеты).

5.23 Многоцентровые исследования

При многоцентровых исследованиях спонсор должен обеспечить следующее:

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

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

5.23.3 Обязанности исследователей-координаторов и других исследователей документально закреплены до начала исследования.

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

5.23.5 Связь между исследователями не затруднена.

6 ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ

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

6.1 Общая информация

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

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

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

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

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

6.1.6 Имя, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие всех решений медицинского характера (если данное лицо не является исследователем).

6.1.7 Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование.

6.2 Обоснование исследования

6.2.1 Название и описание исследуемых продуктов.

6.2.2 Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования.

6.2.3 Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования, если таковые имеются.

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

6.2.5 Указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.

6.2.6 Описание исследуемой популяции.

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

6.3 Цели и задачи исследования

Детальное описание целей и задач исследования.

6.4 Дизайн исследования

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

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

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

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

а) рандомизации;

б) слепого метода/маскировки.

6.4.4 Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов.

6.4.5 Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

6.4.6 Описание "правил остановки" или "критериев исключения" для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом.

6.4.7 Процедуры учета исследуемых продуктов, включая, при наличии, плацебо и препараты сравнения.

6.4.8 Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.

6.4.9 Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

6.5 Отбор и исключение субъектов

6.5.1 Критерии включения субъектов.

6.5.2 Критерии невключения субъектов.

6.5.3 Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого продукта/исследуемого лечения), а также процедуры, определяющие:

а) Когда и как субъектов исключать из исследования/лечения исследуемым продуктом.

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

в) Заменены ли и каким образом выбывшие субъекты.

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

6.6 Лечение субъектов

6.6.1 Осуществляемое лечение, включая названия всех продуктов, их дозировки, частоту приема, пути/способы введения, а также продолжительность лечения, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми продуктами.

6.6.2 Лекарства/способы лечения, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и/или во время исследования.

6.6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.

6.7 Оценка эффективности

6.7.1 Перечень параметров эффективности.

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

6.8 Оценка безопасности

6.8.1 Перечень параметров безопасности.

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

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

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

6.9 Статистика

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

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

6.9.3 Применяемый уровень значимости.

6.9.4 Критерии прекращения исследования.

6.9.5 Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных.

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

6.9.7 Отбор субъектов для анализа (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки).

6.10 Прямой доступ к первичным данным/документации

Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей/организаций не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

6.11 Контроль качества и обеспечение качества

6.12 Этика

Описание этических аспектов исследования.

6.13 Работа с данными и ведение записей

6.14 Финансирование и страхование

Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

6.15 Публикации

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

6.16 Приложения

(Примечание - Поскольку протокол исследования и отчет о клиническом исследовании/испытании тесно связаны, для дополнительной информации см. руководство ICH «Структура и содержание отчета о клиническом исследовании».)

7.1 Введение

Брошюра исследователя (БИ) представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому продукту, которые имеют значение для его изучения с участием человека в качестве субъекта исследования. Назначением БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких как доза, частота/периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. БИ также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению субъектов исследования в течение курса клинического исследования. Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования исходя из соотношения риска и пользы. По этой причине в редактировании БИ обычно должен принимать участие медицинский эксперт, но содержание БИ должно быть одобрено специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

Настоящий стандарт определяет минимальный объем информации, которая должна быть включена в БИ, и дает рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем доступной информации будут изменяться в зависимости от стадии разработки исследуемого продукта. Если исследуемый продукт находится на рынке и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, БИ может быть менее подробной. Где это допускается уполномоченными органами, вместо БИ могут быть использованы материалы, содержащие основную информацию о продукте, листок-вкладыш или информация на этикетке при условии, что альтернативный вариант содержит актуальную, всестороннюю и подробную информацию обо всех характеристиках исследуемого продукта, которые могут быть важны для исследователя. Если зарегистрированный продукт исследуется на предмет нового применения (т.е. по новому показанию), БИ должна быть составлена с учетом нового применения. БИ следует пересматривать не реже одного раза в год и, при необходимости, дополнять в соответствии с письменными процедурами спонсора. В зависимости от стадии разработки продукта и по мере поступления новой значимой информации БИ можно дополнять и более часто. Однако в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) новая информация может быть настолько важна, что ее необходимо сообщить исследователям и, возможно, ЭСО/НЭК и/или уполномоченным органам до ее включения в новую редакцию БИ.

Как правило, спонсор отвечает за предоставление исследователям актуальной редакции БИ, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции БИ соответствующему ЭСО/НЭК. Если спонсором исследования является исследователь, он должен удостовериться, доступна ли брошюра коммерческого производителя. Если исследуемый продукт предоставляется самим спонсором-исследователем, он должен довести необходимую информацию до сведения занятого в исследовании персонала. Если отсутствует практическая необходимость составления БИ стандартного формата, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен представить минимальный объем актуальной информации, описанной в настоящем стандарте, в расширенном разделе обоснования исследования.

7.2 Общие положения

БИ должна включать в себя:

7.2.1 Титульный лист

Должно быть указано наименование спонсора, идентификаторы каждого исследуемого продукта (т.е. номер исследования, химическое или одобренное дженерическое название, а также торговые названия, где разрешено законодательством и по желанию спонсора) и дата редакции БИ. Рекомендуется указывать номер версии БИ, а также номер и дату предыдущей редакции БИ. Пример приведен в приложении 1.

7.2.2 Указание на конфиденциальность

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

7.3 Содержание брошюры исследователя

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

7.3.1 Оглавление

Пример оглавления приведен в приложении 2.

7.3.2 Резюме

Должно быть представлено краткое резюме (желательно, не превышающее двух страниц) доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических свойствах, соответствующей текущей стадии клинической разработки исследуемого продукта.

7.3.3 Введение

В кратком вступительном разделе должно быть указано химическое название (а также дженерическое и торговое названия, если одобрены) исследуемого продукта, все активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый продукт, и место, на которое он в ней претендует (например, преимущества), обоснование для изучения исследуемого продукта, а также его ожидаемые профилактические, терапевтические или диагностические показания. Кроме того, в вступительном разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого продукта.

7.3.4 Физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма

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

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

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными веществами.

7.3.5 Доклинические исследования

Введение

Должны быть представлены в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого продукта. Должны быть описаны использованные методы, представлены полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными эффектами у человека. В зависимости от наличия/доступности информации указывают следующее:

Использованные в исследованиях виды животных;

Количество и пол животных в каждой группе;

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

Кратность введения;
Путь введения;
Длительность курса введения;
Информация, относящаяся к системному распределению;
Продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата;

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов:

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

Для большей наглядности данные следует, по возможности, представлять в виде таблиц/списков. Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. Там, где необходимо, должно быть проведено сравнение эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (т.е. необходимо предоставить обсуждение терапевтического индекса). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях, где возможно, при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в мг/кг.

а) Доклиническая фармакология

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

б) Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого продукта в тканях для животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого продукта и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных.

в) Токсикология

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

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

7.3.6 Действие у человека

Введение

В этом разделе подробно обсуждают известные эффекты исследуемого продукта у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности, должно быть дано краткое описание каждого завершеного клинического исследования. Также должна быть представлена информация о результатах любого использования исследуемого продукта вне рамок клинических исследований, например сведения, полученные во время пострегистрационного применения продукта.

а) Фармакокинетика и метаболизм у человека

Данный раздел должен содержать краткую информацию, относящуюся к фармакокинетике исследуемого продукта, и включать в себя следующее (в зависимости от наличия данных):

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

- Биодоступность исследуемого продукта (абсолютную, где это возможно, и/или относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения.

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

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

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

б) Безопасность и эффективность

Кратко должна быть представлена информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого продукта (и его метаболитов, если есть данные), полученная в ходе проведенных клинических исследований (с участием здоровых добровольцев и/или пациентов). Должна быть представлена интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого продукта по отдельным показаниям у различных популяций. Также рекомендуется использовать сводные таблицы нежелательных реакций по всем клиническим исследованиям (включая исследования для любых изучавшихся показаний). Должны быть освещены значимые различия в характере/частоте нежелательных реакций как для различных показаний, так и для различных популяций.

В БИ должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать, основываясь на накопленном опыте применения как исследуемого продукта, так и сходных с ним продуктов. Должны быть также описаны меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании продукта с исследовательскими целями.

в) Пострегистрационный опыт применения

В БИ должны быть указаны страны, в которых исследуемый продукт уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения продукта, должна быть представлена в обобщенном виде (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции). Также в БИ должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в одобрении/регистрации продукта для коммерческого использования или же разрешение на продажу/свидетельство о регистрации было аннулировано.

7.3.7 Обсуждение данных и инструкции для исследователя

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

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

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического исследования. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого продукта. Клиническому исследователю также должны быть предоставлены инструкции по диагностике и лечению возможных передозировок и нежелательных реакций, которые основаны на предыдущем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого продукта.

7.4 Приложение 1

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ (пример)

НАЗВАНИЕ СПОНСОРА

Продукт:

Номер исследования:

Название(я): химическое, дженерическое (если подходит)

Торговое название (если разрешено законодательством и по желанию спонсора)

БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Номер редакции:

Дата версии:

Заменяет предыдущую редакцию номер:

Дата:

7.5 Приложение 2

ОГЛАВЛЕНИЕ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ (пример)

Указание на конфиденциальность (необязательно)

Подписи (необязательно)

1 Оглавление

2 Резюме

3 Введение

4 Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма

5 Доклинические исследования

5.1 Доклиническая фармакология

5.2 Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных

5.3 Токсикология

6 Эффекты у человека

6.1 Фармакокинетика и метаболизм у человека

6.2 Безопасность и эффективность

6.3 Пострегистрационный опыт применения

7 Обсуждение данных и инструкции для исследователя

Ссылки на:

1 Публикации

2 Отчеты

Данные ссылки должны быть приведены в конце каждой главы.

Приложения (при наличии)

NBScience

8 ОСНОВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

8.1 Введение

Основными документами являются те документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение исследования и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и монитором стандартов надлежащей клинической практики (GCP) и нормативных требований.

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

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

- 1) перед началом клинической фазы исследования;
- 2) во время клинической фазы исследования;
- 3) после завершения или преждевременного прекращения исследования. Дано объяснение целей каждого документа, указано, где документ должен храниться: в файлах исследователя/организации либо спонсора, либо в обоих местах. Допускается объединение некоторых документов при условии, что отдельные элементы легко идентифицируются.

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

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

8.2 Перед началом клинической фазы исследования

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

Перечень документов, которые должны быть созданы и помещены в файл

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя /Организации	Спонсора
8.2.1 Брошюра исследователя	Документально закрепить факт передачи исследователю необходимой и актуальной научной информации об исследуемом продукте	X	X
8.2.2 Подписанный протокол и поправки к нему (если таковые имеются), образец индивидуальной регистрационной карты (ИРК)	Документально закрепить факт утверждения спонсором и исследователем протокола/поправок и ИРК	X	X
8.2.3 Информация, предоставляемая субъекту исследования			
— Форма информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы)	Документально оформить факт получения информированного согласия	X	X
— Любая другая письменная информация	Документально подтвердить, что субъектам будет предоставлена соответствующая (с точки зрения содержания и доступности для понимания) письменная информация, помогающая им дать согласие на основе полной информированности	X	X
— Рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально подтвердить, что меры по привлечению субъектов адекватны, и отсутствует элемент принуждения	X	
8.2.4 Финансовые аспекты исследования	Документально закрепить финансовое соглашение по исследованию между спонсором и исследователем/организацией	X	X
8.2.5 Страхование обязательство (если требуется)	Документально подтвердить, что в случае причинения ущерба, связанного с исследованием, субъектам будет доступна компенсация	X	X
8.2.6 Подписанное соглашение вовлеченных	Документально закрепить соглашения		

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя /Организации	Спонсора
сторон, например:			
— между исследователем/организацией и спонсором		X	X
— между исследователем/организацией и контрактной исследовательской организацией		X	X (если требуется)
— между спонсором и контрактной исследовательской организацией			X
— между исследователем/организацией и уполномоченными органами (если требуется)		X	X
8.2.7 Датированное и документально оформленное утверждение/одобрение Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК) следующих документов:	Документально подтвердить, что данное исследование было рассмотрено и утверждено/одобрено ЭСО/НЭК. Указывают номер версии и дату документа	X	X
— протокола и любых поправок — ИРК (если требуется) — формы информированного согласия — любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам — рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются) — информации о компенсации субъектам (при наличии) — любых иных утвержденных/одобренных документов			
8.2.8 Состав Экспертного совета организации/Независимого этического комитета	Документально закрепить соответствие состава ЭСО/НЭК требованиям GCP	X	X (где

NBScience

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя /Организации	Спонсора
			требуется)
8.2.9 Разрешение/одобрение протокола/уведомление о протоколе от уполномоченных органов (где требуется)	Документально подтвердить, что при наличии соответствующих нормативных требований разрешение/одобрение/уведомление уполномоченных органов получено до начала исследования	X (где требуется)	X (где требуется)
8.2.10 <i>Curriculum vitae</i> и/или другие документы, подтверждающие квалификацию исследователей и соисследователей	Документально подтвердить квалификацию и пригодность для проведения исследования и/или осуществления медицинского наблюдения за субъектами	X	X
8.2.11 Нормальный диапазон значений для предусмотренных протоколом медицинских/лабораторных/технических процедур и/или тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений для лабораторных тестов	X	X
8.2.12 Медицинские/лабораторные/технические процедуры/тесты - сертификация - или аккредитация - или внутренний и/или внешний контроль качества - или другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить пригодность оборудования для проведения требуемых тестов и обеспечения надежности результатов	X (где требуется)	X
8.2.13 Образцы этикеток на упаковках исследуемых продуктов	Документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке исследуемого препарата и пригодность инструкций для субъектов		X
8.2.14 Инструкция по обращению с исследуемыми продуктами и расходными материалами (если не включено в протокол или Брошюру исследователя)	Документально закрепить инструкции для обеспечения надлежащего хранения, упаковки, распределения и утилизации исследуемых продуктов и расходных материалов.	X	X
8.2.15 Учет поставок исследуемых продуктов и расходных материалов	Документально закрепить даты и способ поставки, номера серий исследуемых продуктов и расходных материалов.	X	X

NBScience

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя /Организации	Спонсора
	Позволяет отследить серию продукта, контролировать условия поставки и вести учет		
8.2.16 Сертификаты анализов поставленных исследуемых продуктов	Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых продуктов		X
8.2.17 Процедуры раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом	Документально закрепить процедуру экстренной идентификации маскированного исследуемого продукта без нарушения маскировки для остальных субъектов	X	X (в соответствующих случаях, третья сторона)
8.2.18 Рандомизационный список	Документально закрепить метод рандомизации субъектов исследования	X	X (в соответствующих случаях, третья сторона)
8.2.19 Отчет монитора о предварительном визите	Документально подтвердить приемлемость исследовательского центра для данного исследования (может быть объединено с 8.2.20)		X
8.2.20 Отчет монитора о стартовом визите	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и занятого в исследовании персонала с процедурами исследования (может быть объединено с 8.2.19)	X	X

8.3 Во время клинической фазы исследования

В подтверждение того, что вся необходимая новая информация документально оформляется по мере ее поступления, в дополнение к вышеперечисленным документам, имеющимся в файле, по ходу исследования необходимо добавлять следующие документы:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя/Организации	Спонсора
8.3.1 Обновленные версии Брошюры исследователя	Документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю необходимой информации по мере ее поступления	X	X
8.3.2 Любое изменение: — протокола/поправок и ИРК — формы информированного согласия — любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам — рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально закрепить изменения данных документов, произведенные во время исследования	X	X
8.3.3 Датированное и документально оформленное утверждение/одобрение Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК) следующих документов: — поправок к протоколу — новых редакций: — формы информированного согласия — предоставляемых субъектам материалов — рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется) — других утвержденных/одобренных документов — результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)	Документально подтвердить факт рассмотрения и утверждения/одобрения ЭСО/НЭК поправок и/или новых редакций. Указывается редакция и дата документа	X	X
8.3.4 Где требуется, разрешение/одобрение/уведомление	Документально закрепить соответствие нормативным	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя/Организации	Спонсора
уполномоченных органов для: - поправок к протоколу и других документов	требованиям	(где требуется)	
8.3.5 Научную биографию (<i>curriculum vitae</i>) новых исследователей и/или соисследователей	См. 8.2.10	X	X
8.3.6. Изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских/лабораторных/технических процедур/тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений тестов, измененных в ходе исследования (см. 8.2.11)	X	X
8.3.7 Изменения в медицинских/лабораторных/технических процедурах/тестах: - сертификация - или аккредитация - или внутренний и/или внешний контроль качества - или другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить, что тесты продолжают отвечать требованиям в течение периода исследования (см. 8.2.12)	X (где требуется)	X
8.3.8 Документация по поставкам исследуемых продуктов и расходных материалов	См. 8.2.15	X	X
8.3.9 Сертификаты анализа новых серий исследуемых продуктов	См. 8.2.16		X
8.3.10 Отчеты мониторов о визитах	Документально закрепить визиты мониторов и их результаты		X
8.3.11 Существенные для исследования переговоры/переписка (помимо визитов): — переписка — записи встреч — записи телефонных переговоров	Документально закрепить любые соглашения либо существенные переговоры, касающиеся вопросов проведения исследования, его административных аспектов, нарушений протокола, отчетности по нежелательным явлениям	X	X
8.3.12 Подписанные формы информированного согласия	Документально подтвердить, что согласие каждого субъекта получено в соответствии с GCP и протоколом	X	

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя/Организации	Спонсора
	до начала участия в исследовании. Кроме того, документально закрепить разрешение на прямой доступ (см. 8.2.3)		
8.3.13 Первичная документация	Документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу субъекта	X	
8.3.14 Заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК)	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя зарегистрированных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.15 Документирование исправлений в ИРК	Документально закрепить все изменения/дополнения или исправления, сделанные в ИРК после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.16 Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты	Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты согласно 4.11	X	X
8.3.17 Уведомление спонсором и/или исследователем (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО/НЭК о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях и о другой информации по безопасности.	Уведомление спонсором и/или исследователем (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО/НЭК о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях в соответствии с 5.17 и 4.11.1 и о другой информации по безопасности в соответствии с 5.16.2 и 4.11.2	X (где требуется)	X
8.3.18 Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности	Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности в соответствии с 5.16.2	X	X
8.3.19 Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК и уполномоченным органам	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК в соответствии с 4.10 и уполномоченным органам в соответствии с 5.17.13	X	X (где требуется)
8.3.20 Журнал скрининга субъектов	Документально закрепить идентификацию субъектов,	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя/Организации	Спонсора
	прошедших перед исследованием скрининг		(где требуется)
8.3.21 Список идентификационных кодов субъектов	Документально подтвердить, что исследователь/организация хранит конфиденциальный список имен всех субъектов, которым при включении в исследование были присвоены идентификационные коды. Позволяет исследователю/организации идентифицировать любого субъекта	X	
8.3.22 Журнал регистрации включения субъектов	Документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам	X	
8.3.23 Учет исследуемого продукта в исследовательском центре	Документально закрепить использование исследуемого продукта в соответствии с протоколом	X	X
8.3.24 Лист образцов подписей	Документально закрепить образцы подписей и инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и/или исправления в ИРК	X	X
8.3.25 Учет хранящихся образцов биологических жидкостей/тканей (если имеются)	Документально закрепить местонахождение и идентификацию хранящихся образцов в случае необходимости проведения повторных анализов	X	X

8.4 После завершения или прекращения исследования

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

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя/Организации	Спонсора
8.4.1 Учет исследуемого продукта в исследовательском центре	Документально закрепить использование исследуемого продукта в соответствии с протоколом. Документально закрепить результаты окончательного подсчета количества исследуемого продукта, полученного исследовательским центром, выданного субъектам, возвращенного субъектами и возвращенного спонсору	X	X
8.4.2 Документация по уничтожению исследуемого продукта	Документально закрепить факт уничтожения неиспользованных исследуемых продуктов спонсором или в исследовательском центре	X (если уничтожен в клиническом центре)	X
8.4.3 Итоговый список идентификационных кодов субъектов	Сделать возможной идентификацию всех включенных в исследование субъектов в случае необходимости их последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в течение согласованного срока	X	
8.4.4 Сертификат аудита (если имеется)	Документально закрепить факт проведения аудита		X
8.4.5 Отчет монитора о завершающем визите	Документально закрепить окончание всех мероприятий исследования, необходимых для завершающего визита, и наличие копий основных документов в соответствующих файлах		X
8.4.6 Документация по распределению субъектов по группам и раскрытию кодов	Возвращается спонсору для документального закрепления имевших место случаев вскрытия кодов		X
8.4.7 Итоговый отчет исследователя, предоставляемый ЭСО/НЭК (если требуется) и уполномоченным органам (где применимо)	Документально закрепить завершение исследования	X	
8.4.8 Отчет о клиническом исследовании	Документально закрепить результаты исследования и их интерпретацию	X (если применим)	X

NBScience

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		Исследователя/Организации	Спонсора
		о)	

АУДИТ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время аудиты являются уже привычной и неотъемлемой частью клинических исследований, особенно тогда, когда их результаты прилагаются к заявлениям в официальные инстанции для регистрации и получения лицензии на продажу лекарственного препарата.

В зависимости от цели аудита его могут проводить либо один человек, либо несколько (команда). Привлечение нескольких человек является очень эффективным, потому что в этом случае возможно проведение групповой экспертизы. Большинство фармацевтических компаний и контрактно-исследовательских организаций (Contract Research Organisation - CRO) имеют в своем составе отдел по контролю за качеством проведения клинических исследований (отдел гарантии качества (Quality Assurance (QA) Department), одной из обязанностей сотрудников таких отделов и является проведение аудитов клинических исследований.

Как и в любой другой специальности, аудитор должен получить соответствующую подготовку, прежде чем приступить к исполнению своих служебных обязанностей. Существует определенная практика - привлекать для работы в отдел гарантии качества наиболее опытных сотрудников, с опытом работы в качестве координаторов клинических исследований. Но и они должны пройти дополнительное обучение, так как, естественно, существует определенная специфика в работе.

Цели и задачи аудита.

Цели аудита клинического исследования устанавливаются заранее и описываются в стандартных операционных процедурах (СОП) спонсора. Они включают проведение различных процедур, для того чтобы гарантировать, что при проведении исследования обеспечивается безопасность и соблюдаются права субъектов исследования; что исследователь и персонал исследования достаточно квалифицированы, имеют соответствующую подготовку для проведения исследования, соблюдают протокол и процедуры исследования, работают в исследовании, согласно требованиям правил ICH GCP и официальных инстанций, а результаты, полученные в ходе клинического исследования, достоверны и пригодны для представления их в официальные инстанции. Проверяется также и работа мониторов клинических исследований - то, что они выполняют свою работу правильно и своевременно, соблюдая требования ICH GCP, спонсора, протокола клинического исследования, местного законодательства и соответствующих стандартных операционных процедур. Одной из задач аудита является подготовка к возможной проверке со стороны официальных инстанций. На основании результатов аудита даются рекомендации по исправлению выявленных замечаний и улучшению качества работы. Нам хотелось бы также отметить, что «хороший» аудит ставит перед собой задачи по обучению исследователей правилам проведения исследования и ведения документации, эта задача решается непосредственно в ходе совместной работы.

Виды аудитов.

Аудиты клинических исследований можно разделить на несколько больших групп, в первую очередь, в зависимости от того, кто инициирует и проводит данный аудит. Если аудит проводится сотрудниками отдела QA фармацевтической компании или CRO, которые сами непосредственно организуют и контролируют проведение данного клинического исследования, то такой аудит называется *внутренним*. Если аудит проводится независимой третьей стороной, т. е. сотрудниками отдела QA другой CRO, которая не принимала больше никакого участия в организации и проведении данного исследования, то такой аудит называется *внешним*.

Аудит может быть направлен на различные стороны клинического исследования, т. е. может проверяться деятельность сотрудников спонсора или CRO, непосредственно вовлеченных в процесс организации, проведения и контроля

клинического исследования - *аудит организации (qualification audit)*. Такие аудиты обычно проводятся перед началом какого-либо совместного проекта или в случае рассмотрения возможности дальнейшего сотрудничества фармацевтической компании и CRO. Предметом аудита может быть и обеспечение гарантии качества деятельности сотрудников исследовательского центра - непосредственного места проведения клинического исследования. Такой аудит называется *аудитом исследовательского центра (on-site audit)*. Статистические данные указывают на то, что аудиты исследовательских центров составляет более 55% всех проводимых аудитов, далее мы коснемся именно этого вида аудита.

Аудит исследовательского центра может проводиться на различных этапах клинического исследования, как на самых ранних, когда только начинается набор пациентов в исследование (и многие компании предпочитают проводить аудит как можно раньше), так и после написания клинического отчета, при выявлении сомнительных статистических данных или при необходимости подготовить исследовательский центр к инспекции официальных инстанций. Впрочем, один и тот же центр может проверяться и несколько раз. Некоторые спонсоры начинают инициировать процесс аудита исследования тогда, когда набрано 25% или менее из числа запланированных пациентов. На этой точке исследования, когда уже много сделано, «но еще больше впереди», важно проверить качество выполняемой работы для своевременного выявления и исправления недостатков, улучшения взаимодействия исследователя и всех участников исследования.

Соответственно аудиты исследовательского подразделения можно разделить на **«плановые» и «внеплановые»** (по какой-то причине), отдельным пунктом выделяют в качестве причины для проведения аудита ожидаемую инспекцию со стороны официальных инстанций.

Запланированные аудиты.

В настоящее время хорошо контролируемое исследование всегда будет подвергаться аудиту потому, что аудит является составной частью *системы* обеспечения качества исследования. Поэтому для исследований 11-111 фазы (по ряду причин, мы преднамеренно не касаемся исследований I и IV фазы), как правило, план аудита составляется еще до начала исследования (вспомните «план мониторинга»..., очень много аналогий...). Минимальное требование - это, по крайней мере, один аудит. Процент центров, которые будут «планово» проверяться аудитом, зависит от СОП спонсора и/или CRO, сложности исследования, бюджета проекта. В качестве ориентира можно назвать цифры 10-25% - такое количество может быть заложено в план аудита. Конечно же, даже при обычном плановом аудите необходимо выбрать центры (не бросать же монетку - куда ехать?), чтобы аудит принес максимальную пользу для всего проекта в целом. Такими критериями могут служить показатели, используемые при другом типе аудита, описанном ниже.

Аудиты, вызванные определенной причиной (For Cause Audit).

Критерии выбора исследовательского центра для аудита. Критерии выбора исследовательских центров для аудита разнообразны, но прогнозируемы. Получив известие об аудите своего центра, исследователь иногда начинает волноваться и задает монитору вопрос, «почему выбор пал именно на мой центр?» В принципе на этот вопрос можно ответить, зная основные критерии выбора исследовательского центра для аудита. Согласно статистике, чаще аудиту подвергаются исследовательские центры, в которых было включено наибольшее число пациентов и/или эти пациенты были включены быстро. Почему внимание аудитора обращается на такие центры? Почему эти центры вызывают интерес со стороны персонала отдела гарантии качества? Ответы лежат на поверхности: чем больше включено пациентов в исследование, тем большее влияние окажут данные, полученные в данном центре на общий результат исследования, а следовательно, их надо наиболее тщательно проверить. Кроме того, исследователь, включающий большое число пациентов за короткий промежуток времени (или очень быстро, по сравнению с другими

исследователями), может допустить больше ошибок, например при оценке критериев включения/ исключения, при выполнении каких-либо процедур протокола или просто не успевают собирать полные и достоверные данные и соблюдать требования по ведению документации клинического исследования.

Одновременное участие исследователя в нескольких исследованиях, особенно со сходными или почти одинаковыми критериями включения/исключения также может заинтересовать аудиторов, поскольку соблюдение критериев включения/исключения является одним из основных требований ICH GCP (пункт 4. 5. 2) и исследователь «должен иметь достаточно времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить клиническое исследование» (пункт 4. 2. 2).

Исследовательский центр, в котором часто регистрируются отклонения от протокола и процедур исследования, нарушения правил ICH GCP и действующих нормативных требований, безусловно, является одним из первых кандидатов для аудита, ведь выполнение вышеперечисленных требований регламентируется пунктами 4. 1. 3 и 4. 5 ICH GCP и их несоблюдение - прямой путь к получению невалидных данных.

Ограниченный опыт проведения исследований, значительные изменения в команде исследователей в ходе его проведения привлекают интерес к этим центрам сотрудников отделов гарантии качества.

Исследовательский центр, в котором зарегистрирован большой процент серьезных нежелательных явлений по сравнению с другими центрами, и наоборот, центр, в котором исследователь не сообщает вовсе или сообщает о незначительном количестве нежелательных явлений по сравнению с другими исследователями, также может быть проверен аудитом. Ситуации в центрах подобного рода могут наводить на мысль о том, что либо исследователь неадекватно регистрирует полученные данные пациентов, либо неправильно назначает исследуемый препарат. Целью аудита в таких центрах будет проверка соблюдения исследователем критериев включения/исключения, оказания адекватной медицинской помощи испытуемым (пункт 4. 3) и обеспечения их безопасности.

Недостаточное качество (полнота) первичной медицинской документации, выявленное в ходе мониторинга. Мы уже говорили о процедурах мониторинга в предыдущей статье и, как видно, существует полная преемственность между этими составляющими системы обеспечения качества проводимого исследования: монитор выявил недостатки, зафиксировал их в своем отчете и на основании этой информации может быть принято решение о проведении аудита.

Причиной для проведения аудита может стать и фактом получения сомнительных данных об эффективности исследуемого препарата, например в ходе промежуточного или заключительного анализов, которые значительно отличаются от результатов, полученных другими исследователями, а также большое количество вопросов (queries) по представленным данным.

И, конечно же (впрочем, к счастью довольно редко), *причиной аудита* может быть подозрение на подлог или фальсификацию данных.

При аудите могут быть выявлены обман и различного рода нарушения в проведении клинического исследования.

Обман (falsification) - *представление как неправильной информации (например, ложные данные), так и наоборот, несообщение важной информации с целью ввести в заблуждение другого человека или группу людей.*

Существует вероятность того, что к обману мода прибегнуть как пациент, так и исследователь и/или его коллеги из числа исследовательской команды, а также спонсор или любой другой человек, связанный с проведением клинического испытания. Обман может произойти до начала проведения клинического испытания во время и после него.

Нарушения в проведении исследования (misconduct) *несоответствие стандартам проведения клинического исследования. Нарушения в проведении исследования могут быть как умышленными, так и непреднамеренными, например вследствие невнимательности. Они могут быть допущены любым участником клинического испытания. Когда нарушения в проведении исследовательского процесса являются преднамеренными и незаконными, то они становятся уголовно наказуемыми деяниями.*

Подлог (fraud) - *внесение преднамеренных изменений незначительное количество данных, приводящее к полной фальсификации целого исследования.*

Так, например, при проведении аудита одного исследовательского центра были выявлены значительные расхождения между данными, содержащимися в ИРК, и первичными документами (бланки лабораторных анализов, дневники пациентов, ЭКГ и рентгеновские снимки).

Значительное внимание выявлению ложных данных уделяют и в странах Европы, и в США. В США большой общественный резонанс вызвал скандал с исследованием у пациентов с раком молочной железы, в котором новая терапевтическая стратегия основывалась на частично ложных данных. К счастью, исключение 16% всей исследуемой популяции из анализа не оказало влияния на заключительные выводы.

Так, например, *Bailey (1997)* сообщал об одном доклиническом исследовании, где возникли проблемы с анализом данных в одной из лабораторий. Исследование проводилось в четырех лабораториях. Эффект от лечения, полученный в одной из них, значительно отличался от результатов, полученных в трех других лабораториях. Сравнение других переменных и корреляций между ними показало, что результаты, представленные данной лабораторией, являются неприемлемыми. После того, как об этом было объявлено руководству лаборатории, результаты «стали сопоставимыми» с данными из других лабораторий. Во время аудита исследовательского центра проверяющие смогли подтвердить то, что данные были фальсифицированы; например, они не обнаружили признаков радиоактивности тканей у животных, хотя животным давались радиоактивные изотопы.

Описываются случаи выявления в ходе аудита *отсутствия исходных данных и их ретроспективная регистрация*. Так, например, после месячного периода скрининга около 450 пациентов с сердечной недостаточностью были включены в рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с периодом лечения в 3 мес. различными дозировками исследуемого препарата. После завершения исследования было выбрано 16 из 61 исследователя для проведения аудита. Один из них, который включал 18 пациентов, откладывал несколько раз встречу с аудитором, впрочем, так же как до этого - встречи с монитором исследования. Кроме того, во время визитов монитора не предоставлялась первичная документация, исследователь ссылался на ее недоступность. Во время аудита исследователь предоставил в качестве первичной документации компьютерные распечатки. Он информировал аудитора о том, что данные о пациентах сразу вносились в компьютер и другой первичной документации не было. Аудитор сравнил данные, содержащиеся в распечатках, с данными в ИРК и обнаружил, что в распечатках присутствуют только инициалы пациентов и их номер. Отсутствовала информация, идентифицирующая пациентов и демонстрирующая их участие в исследовании (дата рождения, инициалы). Распечатки по своей структуре и содержанию были идентичны ИРК. При их заполнении исследователь использовал английские термины, как в ИРК, а не на родном языке, например название мочевой кислоты было зарегистрировано как «uric acid». Исправления вносились непосредственно в ИРК, а в распечатках оставались старые значения. Даты исправлений соответствовали датам визитов пациента. Это свидетельствовало о том, что сведения вносились ретроспективно, так как этих исправлений не было в первичных электронных документах. Даты введения информации в компьютер подтверждали, что данные были введены в компьютер

гораздо позже, чем была заполнена ИРК. Соответственно, они вносились первоначально в ИРК, что является *нарушением правил проведения исследования*, а именно требований правил ICH GCP (пункт 4. 9. 2).

Адекватная подготовка и обучение персонала исследовательского центра могут гарантировать, что аудиторы будут соблюдать протокол и собирать данные правильно и своевременно. В ходе обучения исследователей перед началом проведения клинического исследования (стартовое совещание, иницирующие визиты) необходимо представить и определить методы контроля и гарантии качества. Если им будет известно о роли и задачах работы отдела контроля и гарантии качества, исследователи будут лучше понимать и принимать процесс и методы аудита. Дополнительная «проверка» зачастую воспринимается негативно теми, кого предполагается проверять. Таким образом, аудитор довольно часто неблагоприятно воспринимается сотрудниками CRO, исследователем и персоналом исследовательского центра. Разработанная система общения и стандартные операционные процедуры призваны научить исследователей правильному восприятию системы гарантии качества в клинических исследованиях, в которую включается проведение аудитов.

Исследователи должны понимать, что проводить аудит определенного числа исследовательских центров является *обязанностью* спонсора. В ответ на запрос о проценте проверяемых «опорных» исследований 6 компаний заявили, что аудит проверяет 15-20% исследовательских центров, другие 6 компаний - 25-45% и 2 компании - что проверяют 75-100% исследовательских центров, в которых проводят «опорные» исследования.

Подготовка к аудиту.

Подготовка к аудиту должна начинаться с момента подготовки проведения самого клинического исследования, а не тогда, когда получено сообщение от аудитора о предстоящем визите, т. е. подготовка к аудиту должна начинаться заранее.

Философия проведения клинического исследования заключается в соблюдении правил *качественной клинической практики*. Ожидаемой оценкой аудиторов должно быть подтверждение того, что исследование проводится/проводилось в соответствии с этими правилами, но этого невозможно достичь в считанные недели после получения уведомления об аудите. С самого начала клинического исследования, с момента подписания протокола исследования, с момента представления его в Этический комитет исследователь обязан соблюдать все требования ICH GCP, спонсора и местного законодательства.

Правильный выбор исследовательских центров, их адекватное обучение протоколу, процедурам клинического исследования, соблюдению этических аспектов проведения испытания, обращению с исследуемым препаратом и другими материалами клинического исследования, ведению документации, регистрации и сообщению о нежелательных явлениях до начала и в ходе проведения клинического исследования, разумное распределение обязанностей между членами исследовательской команды во многом определяют судьбу самого клинического исследования и валидность, полученных в ходе него данных; тем самым, в случае его проведения, определяют и результаты аудита.

Выбор монитора клинического исследования, его профессиональные качества, хорошая подготовка перед началом исследования и умение сотрудничать с персоналом исследовательского центра, качество выполнения своих служебных обязанностей также отражается на качестве проведения исследования и результатах аудита.

Подготовка к аудиту должна основываться на знании того, что такое аудит, каковы его цели и задачи. Какие действия со стороны аудитора, спонсора и монитора происходят до проведения аудита, после получения уведомления о нем, в ходе самого аудита, т. е. какова схема аудита и каковы дальнейшие действия аудитора и исследователя после проведения процедуры аудита исследовательского центра.

Обязанностью представителя спонсора является извещение главного исследователя в письменной форме о предстоящем аудите. После того как ответственный исследователь получил письменное уведомление о предстоящем аудите, назначенный аудитор либо напрямую, либо через спонсора договаривается о взаимоприемлемом времени для проведения аудита. Обычно аудиторы придерживаются довольно гибкого графика, чтобы избежать нарушения обычного рабочего дня в исследовательском центре. Конечно, согласование времени для проведения аудита может быть связано с определенными трудностями в клиниках и учреждениях, где проходят клинические исследования, отсутствием главного исследователя, поэтому дата и время проведения аудита должны быть согласованы не менее чем за 2 недели до визита. После составления графика визита аудитор подтверждает согласованную дату в письменном виде.

Подобного рода контакты необходимы и полезны и для других целей. Аудит должен носить позитивный и образовательный характер для исследователя, его помощников и монитора. С этой целью аудитору необходимо подготовить план своей работы и ознакомить с ним всех заинтересованных лиц. Таким образом, письма аудиторов в исследовательские центры о предстоящем аудите, кроме даты проведения аудита, содержат: имя аудитора (ов), краткое описание целей и задач аудита, список документов, которые будут проверяться аудитором. Для того чтобы сберечь время в ходе аудита и избежать недопонимания, исследователь должен знать и понимать, какие точно документы ему следует подготовить к моменту аудита. Может понадобиться дополнительное время для запроса первичной документации из архива больницы, особенно если к моменту аудита уже есть пациенты, завершившие и/или преждевременно выбывшие из исследования. Для проверки должна быть доступна первичная документация всех пациентов, принимавших участие в исследовании в данном центре. К сожалению, очень часто начинается поиск историй болезни пациентов, прояснение деталей нежелательных явлений и попытки обнаружить результаты последних лабораторных исследований именно тогда, когда аудитор уже находится в исследовательском центре.

Кроме списка документации, необходимой для проверки, в письме аудитора указываются помещения и оборудование, которые используются при проведении исследования и будут осмотрены в ходе аудита. Примером таких помещений могут быть комнаты для приема и осмотра пациентов, хранения исследуемого препарата и материалов клинического исследования, локальная лаборатория (если используется), место для введения исследуемого препарата и т. д.

Необходимость присутствия персонала исследовательского центра во время проведения самого аудита, а также организация рабочего места для аудитора являются составной частью письма аудитора в исследовательский центр накануне аудита.

Перед проведением аудита монитор исследования/ CRO могут провести (и обычно проводят) определенные мероприятия по подготовке к предстоящему аудиту. Спектр подобного рода мероприятий зависит от стандартных операционных процедур компании, отвечающей за мониторинг исследования. Монитор исследования может принимать участие и в проведении самой процедуры аудита, но его участие ограничивается вспомогательными функциями (обеспечить логистику визита, представить участников со стороны центра и аудита, разъяснить роли и обязанности персонала исследовательского центра, помочь при необходимости с переводом документов и во время беседы). Хорошо, если аудитор встретится с монитором до визита в исследовательский центр, для того чтобы приобрести определенное представление и информацию о данном центре. У монитора могут быть последние сведения из центра исследования, которые помогут аудитору избежать неправильной трактовки определенных данных.

Обычно подготовка к предстоящему аудиту осуществляется сотрудниками отдела гарантии качества совместно с монитором и/или руководителем проекта. Подготовка начинается с работы в офисе монитора (проверка/подготовка файлов

исследования) и продолжается в исследовательском центре. В ходе визита-подготовки в исследовательский центр проверяются все аспекты исследования, которые будут рассматриваться во время аудита, так что этот визит можно назвать «преаудит» по объему работы и проверяемым документам. Но, конечно же, существует качественное отличие между этими двумя визитами с формальной точки зрения и по своей сути. Более того, и мы к этому еще вернемся, такого визита может и не быть вовсе, так как, например, он может быть не предусмотрен стандартными операционными процедурами, организации, которая отвечает за мониторинг исследования (или это не предусмотрено планом/бюджетом исследования). Кроме того, естественно, целью данного визита, помимо проверки, является подготовка центра и исследователей к работе аудита и обеспечение условий для его работы: еще раз согласовываются график визита, помещение для встречи, проверяется доступность документации и т. д. Все недостатки, обнаруженные в ходе такого визита, подробно обсуждаются со всем персоналом исследовательского центра и разрешаются безотлагательно, в случае невозможности их разрешения подробно документируются.

Впрочем, видимо, лучший подход - выполнять исследование с самого начала как можно тщательнее и добросовестнее в соответствии со всеми правилами и процедурами. В таком случае «специальной» подготовки к аудиту не потребуется и он будет восприниматься как часть рутинной работы.

Подготовка аудитора к визиту в центр.

Естественно, что аудитору необходимо подготовиться к визиту, особенно если это его первый визит по данному исследованию. К данному моменту уже имеется достаточно большое количество документов, которые зачастую являются специфичными для определенного исследования. Поэтому аудитору следует ознакомиться с протоколом исследования, общей схемой взаимодействия участвующих сторон (спонсор — исследователь — центральная лаборатория и т. д.), информацией о препарате и данными о его безопасности, при необходимости с СОП спонсора и/или CRO. Аудитор может запросить копии определенных документов, хранящиеся в файле спонсора, например копии отчетов о серьезных нежелательных явлениях, копии отчетов мониторов, информационные письма/дополнения к протоколу, список исследовательской команды и т. д. Как уже говорилось выше, обязанностью аудитора является уведомление исследователя в письменном виде о предстоящем визите.

Аудит исследования.

Работа в центре начинается с *представления* участников встречи. Очень хорошо, если именно Главный исследователь представит команду исследователей, расскажет о структуре центра и организации работы в нем. В свою очередь, аудитор также рассказывает о целях и задачах предстоящей работы и порядке проведения аудита. В какой-то степени можно «помочь» аудитору, например предложить наиболее удобный, с Вашей точки зрения, порядок работы: посетить вначале лабораторные службы и какие-то другие помещения, а затем уже заниматься документацией. Подобного рода вступление может включать и проведение активного опроса (интервью) аудитором Главного исследователя и его коллег. Целью данного интервью является, с одной стороны, простое знакомство с исследователями и работой центра, а с другой - начало активной *проверки* знания и понимания исследователями протокола исследования и правил проведения клинических исследований. Например, насколько Главный исследователь контролирует проведение исследования и какова его непосредственная вовлеченность в данное исследование, соблюдаются ли процедуры получения информированного согласия и сообщений о нежелательных явлениях, какие существуют проблемы и т. д.

Порядок проверки документации может отличаться, но это не имеет принципиального значения.

Даже после тщательной и неоднократной проверки всей документации монитором исследования и после визита-подготовки центра к аудиту еще не было ни одного аудита, во время которого не было бы зафиксировано ни одной ошибки. Так что далее мы постараемся больше сконцентрироваться на «находках» именно аудитов, выявляемых в соответствующих разделах документации или связанных с лабораторными службами и/или клиническими материалами.

Аудитор, например, может начать свою работу с проверки *Файла исследователя*, уделяя особое внимание разделу, в котором должны находиться разрешения на проведение исследования, одобрения протокола и соответствующих дополнений, официальными инстанциями, а также разделу, относящемуся к Этическому комитету.

Кроме того, возможна вероятность того, что аудитор может посетить локальный Этический комитет. Впрочем, интересующие его вопросы могут быть проверены и на основании документации (см. далее), предоставленной исследователем, которая должна храниться в Файле исследователя. Что же может заинтересовать аудитора при посещении Этического комитета? Проверяется наличие стандартных операционных процедур ЭК, в которых описывается частота заседаний, состав ЭК и его утверждение, информирование исследователей в случае изменения состава ЭК, порядок подачи документов в Этический комитет для рассмотрения, ведение протоколов заседаний и их хранение, возможные варианты принятия решений, образец выдачи разрешений, критерии для проведения повторных заседаний поданному исследованию. Наличие и доступность документации, подтверждающей рассмотрение Этическим комитетом данного исследования (письмо-представление, протокол заседания, письмо-одобрение, переписка с ЭК). Описаны случаи следующих находок аудиторов при посещении Этических комитетов: отсутствие копий писем-представлений в Этический комитет, отсутствие в Этическом комитете информации по безопасности исследуемого препарата. Локальные Этические комитеты обычно организуются на базе того лечебного учреждения, где проходит клиническое исследование, а Главный исследователь или любой другой член исследовательской команды могут являться его членами. Подобная ситуация допустима, но такие члены Этического комитета не могут влиять на принятие им решения по данному исследованию. Проверка содержания протоколов заседаний Этических комитетов аудиторы обнаруживают отсутствие указаний в протоколе заседания Этического комитета, что исследователь (если он член ЭК) не принимал участия в голосовании.

Таким образом, контроль за соблюдением исследователем этических принципов при проведении клинического исследования осуществляется не только при мониторинге клинического исследования, но и при проведении аудита. Соблюдение этических принципов является основой организации клинических исследований, соответственно во время аудита проверяются *формы информированного согласия* (100%). Рассматривается не только сам факт получения пациентом информированного согласия, т. е. наличие в исследовательском центре подписанных форм информированных согласий для всех пациентов, принимающих участие в исследовании на момент проведения аудита, но и правильность получения и документирования процедуры получения информированного согласия у пациента. Имеется в виду наличие соответствующей записи в первичной документации пациента, правильность оформления формы информированного согласия (дата и подпись пациента должны быть сделаны рукой пациента), заполнен ли раздел с указанием контактных лиц для пациента. В данном разделе должны быть представлены контактные лица (и их телефоны), с которыми пациент может связаться при возникновении у него вопросов о своих правах как участника исследования и в случае возникновения каких-либо экстренных жалоб и отношении своего здоровья.

Конечно же, все эти аспекты пристально контролируются мониторами исследования, но аудиторы зачастую находят ошибки, связанные именно с нарушением вышеперечисленных требований.

Следующий очень важный момент, связанный с процедурой получения информированного согласия у пациента и проверяемый в ходе аудита, - это своевременное ознакомление пациента с новой информацией об исследуемом препарате, появившейся в ходе исследования, которая обычно предоставляется в новой версии информированного согласия. Казалось бы, исследователь все сделал своевременно, монитор, в свою очередь, во время визита в центр проконтролировал факт получения у пациента новой версии информированного согласия, но аудитор оказался «ясновидящим». Одной из находок аудиторов является *отсутствие записей в первичной документации* пациента о том, что последний был ознакомлен с новой версией информации и подписал новую версию информированного согласия. Встречались такие случаи во время аудита, когда пациент изначально подписал версию информированного согласия, которая на момент его включения в исследования была уже/еще недействительной.

Ну и, конечно же, проводится *проверка заполненных ИРК* и ответов на вопросы (queries, если таковые имеются к этому моменту времени) в сравнении с данными, содержащимися в первичной медицинской документации. Собственно идет повторная проверка того, что ранее уже проверял монитор исследования, т. е. осуществляется процедура верификации данных. Процент проверяемых ИРК зависит от СОП компании, проводящей аудит, и числа включенных пациентов. Это 25% общего числа ИРК (например, если включено от 10 пациентов и более), но эти цифры весьма условны. Могут быть проверены и все 100% ИРК. Как правило, проверяются ИРК первых включенных пациентов (первые пациенты, первый опыт работы, наибольшая вероятность ошибки и т. д.), особое внимание уделяется документации пациентов, у которых были зарегистрированы серьезные нежелательные явления и/или отклонения от протокола. Типичными ошибками является наличие пропущенных данных в ИРК, а именно данных о сопутствующей терапии и сопутствующих заболеваниях, нежелательных явлениях, которые были зарегистрированы в первичной документации пациента.

Некоторые нежелательные явления оцениваются исследователями как «несерьезные», хотя при более детальном анализе оказывается иначе. Другой пример: исследователи все еще не интерпретируют некоторые явления как «другие важные, с медицинской точки зрения, явления», а ведь эта одна из категорий *Серьезных Нежелательных Явлений (СНЯ)*, со всеми вытекающими требованиями по их регистрации и сообщению о них. В помощь исследователю можно использовать следующие критерии для предотвращения более тяжелых последствий: при развитии какого-либо явления назначалась лекарственная терапия (например, при приступе бронхиальной астмы) или проведено оперативное вмешательство (например, повторная лапаротомия при гнойном перитоните), что может быть отнесено к категории «другое важное, с медицинской точки зрения, явление». Подобного рода случаи требуют индивидуального обсуждения, поэтому нам хотелось бы обратить внимание на этот тип серьезного нежелательного явления, но ни в коей мере не говорить о том, что все приступы бронхиальной астмы будут относиться к СНЯ.

Описаны случаи, когда исследователи, желая сделать «как лучше» и предоставить «образцово-показательные» ИРК, полностью переписывали те или иные страницы, уничтожая оригиналы накануне аудита. Лучше оставить зарегистрированным в ИРК исправленное несколько раз одно и то же значение, что будет действительно соответствовать правилам ведения документации, чем заниматься переписыванием «набело», если отдельные страницы ИРК выступают в качестве первичной документации.

Мы уже говорили о том, что при проверке ИРК особое внимание уделяется документации пациентов, у которых были зарегистрированы серьезные нежелательные явления. Естественно, что проверяются и сами отчеты о СНЯ. Помимо проверки данных на их точность и полноту, аудитор должен удостовериться в соответствии

информации о степени тяжести нежелательного явления, его взаимосвязи с исследуемой терапией в первичной документации в отчете о СНЯ и в ИРК. Проверяется соблюдение исследователем процедуры сообщения о СНЯ - сроки сообщения о СНЯ (для большинства СНЯ - это. 24 ч с момента получения информации о СНЯ или в течение последующего рабочего дня), наличие в документации исследования списка контактных лиц (с указанием номера телефона и факса), кому должна передаваться информация о СНЯ.

Ключевым моментом при проведении любого исследования являются *процедуры обращения с исследуемым препаратом, которые* начинаются с проверки факта получения препарата и соблюдения условий его хранения - общеизвестно, что препарат должен храниться в соответствующих условиях (температура, влажность, освещенность и т. д.), в безопасном месте, с ограниченным доступом. В качестве примера можно привести случай, который был зарегистрирован во время одного из аудитов. Исследуемый препарат хранился при температуре -70°C , холодильник находился в комнате, оборудованной металлической дверью со сложными замками и сигнализацией. Доступ в данное помещение был ограничен - только два человека! Тем не менее было сделано замечание по поводу безопасности хранения исследуемого препарата, так как в момент визита аудитора исследователь оставил замок, вмонтированный в дверь холодильника, открытым. В ответ на замечание аудитора фармацевт объяснил, что эта комната самая надежная в госпитале и холодильник специально был не заперт, чтобы иметь возможность быстро показать аудитору его содержимое, но для проверяющего это не имело значения - замечание было занесено в отчет аудитора. Замок на самом холодильнике должен быть закрыт. Конечно, у фармацевта возникло легкое недоумение по данному случаю, но был он человеком быстро обучаемым, а плюс еще и с юмором, поэтому данное замечание было адекватно принято к исполнению (чуть позднее мы еще скажем пару слов о стиле общения с аудитором).

Аудиторам следует проверить назначение исследуемого препарата (дозы, график приема). Если препарат требует особых условий/процедур подготовки перед его применением, на это тоже обращается внимание. Например, описан такой случай, когда препарат должен был, подготавливаться для введения в вытяжном шкафу с ламинарным потоком воздуха, который соответствовал бы второму классу биологической защиты (BSL-2 - BioSafety Level -2). Однако ни монитор исследования, ни представители спонсора во время выбора центра и в дальнейшем, в ходе проведения исследования, не обратили внимания, какому классу биологической защиты соответствует вытяжной шкаф, находящийся в центре. Только во время проведения аудита выяснилось, что он соответствует только первому классу биологической защиты. Исследование было тут же приостановлено до тех пор, пока не был приобретен соответствующий шкаф. Одной из причин данной находки аудитора явилась, конечно же, недостаточная подготовленность лиц, оценивающих пригодность центра для проведения исследования и дальнейший контроль за его ходом. Возможно, они не знали, что означает аббревиатура BSL-2, упоминавшаяся один раз в одном из последних разделов весьма объемного протокола, а возможно, не вполне осознавали важность соблюдения данного требования. Этот пример ярко иллюстрирует, что при проведении исследования мелочей не бывает, а также как важна систематическая, многоуровневая система обеспечения качества исследования, составной частью которой является проведение аудитов.

Все этапы обращения с исследуемым препаратом должны быть тщательно задокументированы. Возможны ситуации, когда спонсор предоставляет для этих целей не очень удобные формы - журналы. Лучше, конечно, понять правила заполнения этих форм еще до начала исследования. Но если вопросы возникли уже в ходе исследования, желательно их обсудить с монитором проекта как можно раньше, чтобы, во-первых, работать с действительно удобными, помогающим вам в работе документами, а во-вторых, избежать возможного недопонимания во время аудита.

Проверяются знание исследователем процедуры *рандомизации* и правильность распределения пациентов в соответствующие группы лечения (конечно, если исследование рандомизированное), а также доступ к конвертам с рандомизационными кодами и их целостность.

В клинических исследованиях лекарственных средств должно использоваться сертифицированное *оборудование*, кроме того, оно должно периодически проходить технический осмотр и калибровку. Довольно часто исследователи «упускают из вида» необходимость проведения данных процедур, или до них просто «не доходят руки».

В ходе аудита проверяются документация, относящаяся к *лабораторным службам* (центральным и/или локальным лабораториям); нормальные значения лабораторных показателей, лицензии, сертификаты участия лаборатории в программах внешнего контроля качества и т. д.; факт оценки исследователем полученных лабораторных результатов (исследователь должен поставить дату проверки данных и свою подпись на бланке лабораторного отчета). Однако и здесь возможна ошибка, связанная с несоответствием дат бланке лабораторного отчета или отсутствием того и иного документа из лаборатории.

Отдельно можно выделить проверку работы монитора - проверяется частота посещений исследовательского подразделения, документирование статуса исследования, факта проверки соответствующей документации и выявленных проблем, их последующего разрешения и т. д., т. е. должным ли образом контролировалось исследование. Важным моментом является правильное и своевременное документирование всех учебных занятий/встреч с исследователями. Отсутствие такой документации в исследовательском центре является подтверждением недостаточной преемственности между монитором и исследователем.

Методы обнаружения ложных данных. Конечно трудно полностью избежать ошибок при выполнении такой сложной работы, как проведение клинического исследования. Но если данному вопросу уделять достаточно времени и сил, их можно свести к минимуму. Наибольшую опасность представляют так называемые «ложные» данные, и именно таких «находок» в большей степени опасаются спонсоры исследования. Особенно если эти данные в значительной степени влияют на результаты исследования (на данные по безопасности и эффективности исследуемого препарата), независимо от того, было это сделано преднамеренно или по «незнанию». В «Руководстве по обнаружению подлога при проведении инспекций клинических исследований», изданном FDA в апреле 1993 г., выделены три типа ложных данных:

1. *Измененные данные* - получение неточных или изменение данных, которые были получены соответствующим образом, например раскрытие кода лечения или изменение лабораторных данных.
2. *Пропущенные данные* - несообщение данных, которые могут повлиять на результаты исследования, например несообщение или «недооценка» серьезных нежелательных явлений.
3. *Сфабрикованные данные* - предоставление вымышленной информации или результатов без выполнения реальной работы, например заполнение в ИРК значений артериального давления, результатов физикального обследования без выполнения данных обследований.

Мы помним о принципе «презумпции невиновности». Одним из принципов работы аудитора является принцип «от противного» - доказательства «невиновности» исследователя. Аудитор всегда должен быть доброжелателен и непредвзят, но и помнить о том, что возможны непреднамеренные ошибки. Одна из его основных задач - убедиться в том, что данные являются достоверными, точными, полными и получены в соответствии с протоколом. В качестве одного из примеров ошибки, совершенной по «незнанию», можно привести случай, когда пациент пропустил один из визитов в клинику, соответственно, его частота пульса и значение артериального давления не были измерены; У этого обследуемого данные показатели были стабильными и

практически одинаковыми на протяжении всех предшествующих 6 визитов, поэтому исследователь записал в соответствующем разделе ИРК сведения, соответствующие предшествующему визиту. В данном случае налицо недостаточное понимание принципов проведения научной работы и принципов GCP.

Не существует каких-то устойчивых правил по выявлению подлога или фальсификации данных. Даже после анализа всех предшествующих случаев простой логический подход не всегда может дать ясный ответ на поставленный вопрос.

Некоторые подходы, приведенные ниже, вполне могут быть применены:

- определить, что является первичной документацией, что должно быть в ней отражено;
- определить, были ли какие-либо несоответствия в данных, которые собирались различными сотрудниками центра;
- проверить, имелась ли документация, не предоставленная для проверки, и выяснить причины этого;
- уделить больше внимания исправленным/отмеченным данным;
- определить, была ли какая-либо тенденция в данных или наоборот отклонения от предполагаемых результатов;
- сравнить почерк и характер чернил в документах;
- сравнить последовательность событий, например даты визитов, график обследований;
- могли ли пациенты в действительности посетить клинику в указанное время (например, в выходной день или в 21. 00 31 декабря 200? г.);
- располагает ли исследовательское подразделение оборудованием и подготовленным персоналом для выполнения определенных тестов, выполненных в соответствующее время.

Заключительная встреча с исследователями.

Последним этапом работы аудитора/ов в центре является заключительное совещание с исследователями (*Close-out meeting*). На данном совещании аудитор рассказывает о том, что было сделано в ходе аудита, какие «находки» обнаружены, дает рекомендации по улучшению качества проведения исследования. Отдельно обсуждаются вопросы, требующие немедленных действий, например сообщение о выявленных в ходе аудита СНЯ. Определяются сроки, необходимые для написания отчета, впрочем, полный отчет в центр зачастую не предоставляется, а передается «список проблем», которые необходимо разрешить, и список рекомендаций по улучшению работы. Как во время работы аудитора, так и во время заключительной встречи рекомендуется «активное» общение с аудитором, а не просто принятие фактов о том, что же было обнаружено или предполагается зафиксировать в отчете - иногда аудитор может/мог не найти необходимый документ или данные, ему следует помочь в данном вопросе, чтобы избежать недопонимания и уменьшить список «находок». С другой стороны, не стоит и продолжать спорить с аудитором, если Ваши аргументы не были приняты. Это достаточно квалифицированные люди, стремящиеся дать объективную, непредвзятую оценку. Кроме того, одной из задач аудита является обучение исследователей правилам ICH GCP.

Отчет об аудите.

Результатом аудита является суждение/заключение, является ли проведение клинического исследования в данном исследовательском центре адекватным и приемлемым в отношении всех требований спонсора, протокола, правил ICH GCP и местного законодательства.

В «Руководстве по качественной клинической практике» говорится, что отчет об аудите - это «письменное заключение о результатах аудита, составленное аудитором спонсора» (пункт 1. 8), и что «результаты аудита официально оформляются» (пункт 5. 19. 3. с). В более широком смысле, отчет аудита можно рассматривать как документ, основанный на фактах и описывающий замечания и недостатки клинического исследования, выявленные в ходе его оценки на соответствие стандартам ICH GCP.

Несмотря на то, что отчеты об аудитах могут отличаться друг от друга в зависимости от вида проводимого аудита и компании-спонсора, которой он проводится, тем не менее, все отчеты, соответствуют общепринятому стандарту. В соответствии с правилами проведения клинических исследований у спонсора должна быть стандартная операционная процедура, описывающая форму и содержание аудиторских отчетов. Отчет полностью описывает процедуру, цели, методы и задачи проводимого аудита, все находки и рекомендации аудитора и список лиц, кому он отсылается. «Находки» аудита, отмеченные в отчете, должны полностью соответствовать замечаниям, представленным аудитором на заключительном совещании с исследователями во время аудита. Каждая «находка» аудита детально описывается в отчете, чтобы продемонстрировать, почему она была воспринята аудитором как отклонение от правил ICH GCP и имеет ссылку на соответствующий раздел этих правил.

Классификация «находок» (findings) аудита в зависимости от степени их важности:

- значительное несоответствие правилам ICH GCP и существенные ошибки в данных исследования (*major findings*) - требуются *срочные* меры для их разрешения. Примером может служить отсутствие разрешений Этического Комитета на проведение клинического исследования, отсутствие первичной документации пациентов, включение пациента без подписания информированного согласия, невалидные результаты и т. д.;

- незначительные ошибки в организации работы мониторов и исследователей (*minor findings*) - требуются меры для их разрешения. Примером таких «находок» может служить отсутствие даты подписания научной биографии персонала исследовательской команды, находки при проведении процедуры верификации данных (например, неточная дата назначения препарата из ряда сопутствующей терапии) и т. д.;

- и, наконец, советы аудитора (*recommendations*), не требующие каких-либо мер со стороны исследователей, направленные на улучшение качества проведения исследования в будущем.

В рамках отчета аудита устанавливается срок, в течение которого исследователь должен ответить аудитору, какие меры были предприняты со стороны исследователей для разрешения всех вопросов, возникших после аудита. Список этих мер в дальнейшем вносится аудитором в финальный отчет об аудите. Таким образом, финальный отчет об аудите содержит описание не только того, что было выявлено во время аудита, но все мероприятия, которые были и должны быть предприняты в исследовательском центре для их разрешения.

В заключение исследовательское подразделение получает сертификат о проведенном аудите. Сертификат - документ весьма почетный и полезный - может послужить хорошим доказательством, подтверждающим опыт Вашего центра в проведении клинических исследований, что может сыграть решающую роль при принятии спонсором решения об участии Вашей клиники в новом проекте.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Guideline for Good Clinical Practice. May 9, 1997.
2. Jenkins C. Common Audit Observations and Recommendations // GCP Journal, 1995, Vol. 2, №1-5.
3. Scotton I. Auditing Global Clinical Trials // GCP Journal. 2001, Vol. 8, №4.
4. Grossland K. Audit Reporting //GCP Journal, 1998, Vol. 5, №6.
5. Hamrell M.R. The Clinical Audit in Pharmaceutical Development, 2000.
6. Optional Guidelines for Good Clinical Practice Compliance and Quality Systems Auditing, September, 1998.
7. Guidelines for the Auditing or Inspection of Independent Ethics Committees / Institution Review Boards, August, 2000.
8. Barnett S. T. Assessing Clinical Quality Assurance Units. Applied Clinical Trials, 1997, Vol. 6, №6.
9. 4th Annual Conference Clinical Trial Audits & Inspections, Berlin, 2001.
10. Irvine K., Hightower B. Improving Clinical Trial Audits. Applied Clinical Trials. 1997, Vol. 6, №7.
11. Gnanasathy A., Masih K. Identifying and dealing with protocol deviations //GCP Journal, 1997. Vol. 4, №4.
12. Brock P. Suspected Fraud in Clinical research: Handling the Problem // GCP Journal, 1994, Vol. I, №3.
13. Wells F. The Importance of GCP in the Prevention and Detection of Fraud //GCP Journal, 1994, Vol. I, №3.
14. Hutchinson D. How to Minimise the Collection of Unreliable data in Clinical Trials // GCP Journal, 1994, Vol. 1, №3.
15. Senerchia C., Renaud B., Bleicher P. Data Trend Analysis. Detecting Fraud in Clinical Trials. Applied Clinical Trials, May, 2001.

16. *Климковская Н.В., Фирсов И. С* Аудит клинического исследования// Качественная клиническая практика