

**НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**

**НАЛЕЖНАЯ КЛІНІЧНАЯ ПРАКТИКА**

Издание официальное

---

---

Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь  
Минск

---

**Ключевые слова:** лекарственные средства, клинические испытания, эффективность, безопасность, контроль качества, стандартная операционная процедура

---

### Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации»

1. ПОДГОТОВЛЕН И ВНЕСЕН Министерством здравоохранения Республики Беларусь
2. УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07 мая 2009 г. № 50
3. Настоящий технический кодекс установившейся практики подготовлен на основе Руководства 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), а также требованиями Закона Республики Беларусь № 161-З от 20.07.2006 г. «О лекарственных средствах», соблюдая принципы и методологию изложения указанных документов, и учитывает требования ТКП 030-2006 (02040) [11], СТБ 1613-2006 [3].
4. ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

## Введение

В мировой практике одним из важнейших документов, определяющих требования к объему и качеству клинических испытаний лекарственных средств, является «Надлежащая клиническая практика» – «Good Clinical Practice (GCP)».

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) распространяется на процесс клинических испытаний лекарственных средств на человеке с целью государственной регистрации, пострегистрационного изучения их эффективности и безопасности, а также научных исследований и разработки новых методов лечения, профилактики и диагностики заболеваний человека с использованием лекарственных средств и устанавливает основные положения Надлежащей клинической практики (далее – правила GCP).

Он направлен на обеспечение безопасности и эффективности лекарственных средств и гарантирует, что лекарственное средство прошло надлежащим образом изучение на человеке в качестве субъекта испытаний.

Надлежащая клиническая практика устанавливает требования к планированию, проведению, оценке качества и документированию результатов клинических испытаний лекарственных средств.

Целью настоящего технического кодекса является установление единых со странами ЕвразЭС, Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических испытаний лекарственных средств уполномоченными органами названных стран.

Настоящий технический кодекс разработан на основании ICH GCP – Руководства 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).

Раздел «Область применения» и текст основного документа соответствуют положениям руководства CPMP/ICH/135/95 (E6(R1)) [6], изложенным во введении и разделах 1-8 с сопоставимой нумерацией пунктов. При этом для сохранения сопоставимой нумерации термины и определения из раздела 1 приведены по английскому алфавиту. Кроме того, подразделы 7.4 и 7.5 руководства CPMP/ICH/135/95 (E6(R1)) [6] в настоящем техническом кодексе вынесены соответственно в приложения А и Б.

Текст, соответствующий нормативным документам Евросоюза в части руководств [5], [6], [7] и документации по контролю качества (приложения Д, Е, Л, М, Н, О) приведен шрифтом гарнитуры «Arial». Национальные дополнения и редакционные изменения текста руководства CPMP/ICH/135/95 (E6(R1)) [6] приведены шрифтом гарнитуры «Georgia», а также вынесены в приложения В, Г, Ж, З, И, К.

## Содержание

Область применения.....	1
1. Термины и определения .....	1
2. Принципы Надлежащей клинической практики (GCP).....	6
3. Комитет по этике/Экспертный совет исследовательского центра (КЭ/ЭСИЦ).....	7
3.1. Обязанности.....	7
3.2. Состав, функции и деятельность.....	8
3.3. Методики.....	8
3.4. Документы.....	9
4. Исследователь.....	9
4.1. Квалификация и обязанности исследователя.....	9
4.2. Возможности исследователя.....	9
4.3. Медицинская помощь испытуемым.....	9
4.4. Контакты с комитетом по этике/экспертным советом исследовательского центра.....	10
4.5. Соблюдение протокола.....	10
4.6. Исследуемый(ые) препарат(ы).....	10
4.7. Методика рандомизации и раскрытия кода.....	11
4.8. Информированное согласие испытуемых.....	11
4.9. Документы и отчеты.....	13
4.10. Отчеты о ходе испытания.....	14
4.11. Составление отчетов о безопасности.....	14
4.12. Преждевременное прекращение или приостановка испытания.....	14
4.13. Заключительный(ые) отчет(ы) исследователя.....	14
5. Заявитель.....	14
5.1. Обеспечение качества и контроль качества.....	14
5.2. Контрактная исследовательская организация (CRO).....	15
5.3. Медицинская компетентность.....	15
5.4. Дизайн испытания.....	15
5.5. Организация исследования, сбор данных и ведение документов.....	15
5.6. Выбор исследователя.....	16
5.7. Распределение обязанностей.....	16
5.8. Вознаграждение испытуемых.....	16
5.9. Финансирование.....	17
5.10. Уведомление регуляторного(ых) органа(ов) и представление ему (им) документов.....	17
5.11. Одобрение экспертного заключения комитетом по этике/экспертным советом исследовательского центра.....	17
5.12. Информация об исследуемом(ых) препарате(ах).....	17
5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемого(ых) препарата(ов).....	17
5.14. Поставка исследуемого(ых) препарата(ов) и обращение с ним(и).....	18
5.15. Доступ к документам.....	18
5.16. Информация о безопасности.....	18
5.17. Предоставление отчетов о побочных реакциях на лекарственное средство.....	18
5.18. Мониторинг.....	19
5.19. Аудит.....	20
5.20. Несоответствие.....	21
5.21. Преждевременное прекращение или приостановка испытания.....	21
5.22. Отчеты о клиническом испытании.....	21
5.23. Мультицентровые испытания.....	21
6. Программа (протокол) клинического испытания и поправка(и) к программе (протоколу).....	22
6.1. Общая информация.....	22
6.2. Исходная информация.....	22
6.3. Цели и задачи испытания.....	22
6.4. Дизайн испытания.....	22
6.5. Выбор и исключение испытуемых.....	23
6.6. Лечение испытуемых.....	23
6.7. Оценка эффективности.....	23
6.8. Оценка безопасности.....	23
6.9. Статистика.....	23
6.10. Прямой доступ к первичным данным/документам.....	23
6.11. Контроль качества и обеспечение качества.....	23
6.12. Этика.....	23

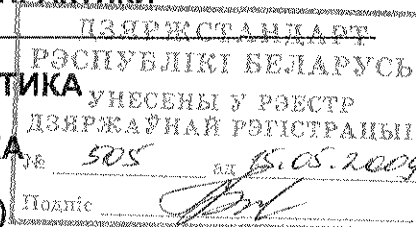
6.13. Обработка данных и хранение документов.....	24
6.14. Финансирование и страхование.....	24
6.15. Политика относительно публикаций.....	24
6.16. Приложения.....	24
7. Брошюра исследователя.....	24
7.1. Введение.....	24
7.2. Общие положения.....	24
7.3. Содержание брошюры исследователя.....	25
8. Основные документы для проведения клинического испытания.....	27
8.1. Введение.....	27
8.2. Документы перед началом клинической фазы испытания.....	28
8.3. Документы в ходе проведения клинического испытания.....	31
8.4. Документы для завершения или досрочного прекращения испытания.....	34
Приложение А Образец титульного листа брошюры исследователя.....	40
Приложение Б Образец содержания брошюры исследователя.....	41
Приложение В Порядок предоставления информации о выявленных побочных реакциях в ходе клинических испытаний.....	42
Приложение Г Заявление на получение заключения Министерства здравоохранения Республики Беларусь о возможности проведения клинического испытания лекарственного средства.....	44
Приложение Д Заявление на получение заключения Министерства здравоохранения Республики Беларусь о возможности внесения существенных поправок в материалы клинического испытания и информировании о несущественных поправках в материалы испытания.....	55
Приложение Е Порядок изменения перечня организаций здравоохранения, которые имеют право на проведение клинических испытаний лекарственных средств.....	58
Приложение Ж Образец паспорта организации здравоохранения.....	60
Приложение З Экспертное заключение.....	61
Приложение И Инспекционный акт.....	63
Приложение К Перечень разделов клинического испытания, по отношению к которым внесенные заявителем поправки могут быть расценены уполномоченными органами как существенные.....	65
Приложение Л Сообщение о начале клинического испытания в Республике Беларусь.....	67
Приложение М Сообщение о завершении/временном приостановлении клинического испытания в Республике Беларусь.....	68
Приложение Н Структура отчета о клиническом испытании лекарственного средства.....	70
Приложение О Процедура согласования, одобрения и утверждения программ (протоколов) клинических испытаний.....	73
Библиография.....	76

## ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

## НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

## НАЛЕЖНАЯ КЛІНІЧНАЯ ПРАКТИКА

## GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)



Дата введения 2009-08-01

**Область применения.**

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает основные положения Надлежащей клинической практики и общие требования по планированию, организации, проведению и документальному оформлению клинических испытаний с участием человека в качестве субъекта, а также к представлению результатов клинических испытаний, их мониторингу, аудиту и инспектированию в соответствии с [1]. Соблюдение указанного технического кодекса служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов испытания защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) [10], и что данные клинического испытания достоверны.

Настоящий технический кодекс распространяется на государственные организации здравоохранения, в которых проводятся клинические испытания лекарственных средств (далее – клинические испытания), комитеты по этике, предприятия, организации и учреждения, которые разрабатывают и (или) серийно производят лекарственные средства на территории Республики Беларусь, независимо от ведомственного подчинения и форм собственности, на научно-экспертные организации и уполномоченные органы, а также на лиц, осуществляющих мониторинг клинических испытаний, аудиторов и инспекторов, проводящих аудит и инспектирование клинических баз, и экспертов, осуществляющих экспертизу в ходе проведения государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств.

Настоящий технический кодекс не распространяется на доклинические исследования, исследования по изучению механизмов действия лекарственных средств на моделях патологических состояний у животных и *in vitro* и их физико-химических характеристик, требования к которым приведены в других нормативных правовых актах и технических нормативных правовых актах.

Требования настоящего технического кодекса должны соблюдаться при проведении клинических испытаний лекарственных средств, результаты которых представляются в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и исследований в здравоохранении» (далее – уполномоченная организация) вне зависимости от того, выполняются эти испытания с целью последующей государственной регистрации, или в рамках научных медицинских исследований, или испытаний биоэквивалентности. Принципы, установленные настоящим техническим кодексом, применимы также и к иным клиническим испытаниям, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта испытания.

**1. Термины и определения**

В настоящем техническом кодексе использованы термины, установленные в [1,2,3] с соответствующими определениями.

Ниже приведены определения терминов, дополнительно используемых в данном техническом кодексе. Термины на английском языке, соответствующие стандартизованному в данном разделе терминам, приведены на основании [6].

1.1. **Побочная реакция; ПР (adverse drug reaction; ADR)** – в рамках клинического испытания нового незарегистрированного лекарственного средства или его изучения по новым показаниям к медицинскому применению; к побочным реакциям на лекарственное средство следует относить все отрицательные и непреднамеренные реакции, связанные с применением лекарственного средства в любой дозе, особенно в случае если его терапевтические дозы точно не установлены. Определение «связанные с применением лекарственного средства» означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным средством и побочной реакцией, т.е. взаимосвязь нельзя исключить.

В отношении зарегистрированных лекарственных средств в рамках клинических испытаний к побочным реакциям на лекарственные средства следует относить отрицательную и непреднамеренную реакцию организма человека, связанную с применением лекарственного средства

в дозах, обычно используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, или в целях модификации физиологических функций (см. документ [4]<sup>1</sup>).

1.2. **Побочное явление; ПЯ (adverse event; AE)** – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья испытуемого, которому назначалось лекарственное средство, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. Под побочным явлением понимаются любые неблагоприятные и непреднамеренные симптомы (включая патологические изменения лабораторных показателей), жалобы или заболевания, которые связаны во времени с применением испытуемого лекарственного средства, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. (см. документ [4]).

1.3. **Поправка (к программе (протоколу)) (amendment (to the protocol))** – см. термин 1.45. «поправка к протоколу».

1.4. **Соответствующие требования законодательства Республики Беларусь (applicable regulatory requirement(s))** – законы Республики Беларусь, положения нормативных правовых актов и технических нормативно-правовых актов, регулирующие проведение клинических испытаний лекарственных средств в Республике Беларусь.

1.5. **Одобрение (применительно к комитету по этике исследовательского центра) (approval (in relation to Institutional Review Boards))** – принятое комитетом по этике государственной организации здравоохранения решение, подтверждающее экспертную оценку программы (протокола) клинического испытания и являющееся разрешением на его проведение в данном исследовательском центре в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) комитета по этике, а также правилами Надлежащей клинической практики (НКП/GCP) и соответствующими требованиями законодательства Республики Беларусь.

1.6. **Аудит (audit)** – систематическая и независимая проверка уполномоченными юридическими и физическими лицами документации и деятельности вовлеченных в проведение клинического испытания участников, для подтверждения факта осуществления этой деятельности, а также для оценки соответствия процедур сбора, обработки и предоставления результатов требованиям программы (протокола) испытания, СОП, НКП/GCP и иных требований законодательства Республики Беларусь.

1.7. **Сертификат аудита (audit certificate)** – документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита.

1.8. **Отчет об аудите (audit report)** – письменное заключение о результатах аудита, составленное аудитором заявителя.

1.9. **Документальный след (audit trail)** – документация, позволяющая восстановить ход клинического испытания.

1.10. **Слепой/маскированный метод (blinding/masking)** – метод, при котором одной или нескольким участвующим в клиническом испытании сторонам неизвестно, какое лечение назначено испытуемому. Простой слепой метод предусматривает неосведомленность испытуемых о назначенном им виде лечения, двойной слепой метод подразумевает неосведомленность испытуемых, исследователей, лиц, осуществляющих мониторинг и, в некоторых случаях, лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

1.11. **Индивидуальная регистрационная карта; ИРК (Case Report Form; CRF)** – документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения в него всей информации по каждому испытуемому, предусмотренной программой (протоколом) испытания и подлежащей передаче заявителю.

1.12. **Клиническое испытание (clinical trial/study)** – испытание, проводящееся на человеке в целях выявления или подтверждения клинических свойств (безопасности и (или) эффективности) исследуемых лекарственных средств и (или) выявления побочных реакций на лекарственные средства, изучения всасывания, распределения (а также метаболизма) и выведения их из организма.

1.13. **Отчет о клиническом испытании (clinical trial/study report)** – представленное в письменном виде описание клинического испытания какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического лекарственного средства с участием человека в качестве испытуемого, объединяющее клиническое и статистическое описание, представление данных и их анализ (см. документ [5]<sup>2</sup>).

1.14. **Препарат сравнения (comparator (product))** – зарегистрированное лекарственное средство (т.е. активный контроль), или плацебо, используемые для сравнения в рамках клинического испытания. Под плацебо понимают лекарственную форму, не содержащую фармакологически активных ингредиентов, применяемую для определения истинной клинической эффективности и безопасности исследуемого лекарственного средства; при проведении слепых испытаний плацебо

<sup>1</sup> В рамках проведения международных мультицентровых испытаний рекомендуется пользоваться указанным документом.

<sup>2</sup> В рамках проведения международных мультицентровых испытаний рекомендуется пользоваться указанным документом.

изготавливают таким образом, чтобы его нельзя было отличить от исследуемого лекарственного средства или активного контроля (в случае двойного маскирования).

1.15. **Соблюдение требований (применительно к клиническим испытаниям) (compliance (in relation to trials))** – строгое соблюдение всех связанных с клиническим испытанием требований законодательства Республики Беларусь, НКП/GCP.

1.16. **Конфиденциальность (confidentiality)** – сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей заявителю, или информации, позволяющей установить личность испытуемого.

1.17. **Договор (contract)** – письменное, датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое определяет какие-либо договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей при проведении клинического испытания (в том числе и финансовых вопросов).

1.18. **Координационный комитет (coordinating committee)** – комитет, который может быть организован заявителем для координации проведения мультицентрового клинического испытания.

1.19. **Исследователь-координатор (coordinating investigator)** – исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей в различных центрах, принимающих участие в мультицентровом клиническом испытании.

1.20. **Контрактная исследовательская организация/лицо (contract research organization; CRO)** – организация (коммерческая, научно-исследовательская или другая) или физическое лицо, которые в рамках договора с заявителем выполняют одну или более из его обязанностей и функций, связанных с проведением клинического испытания.

1.21. **Прямой доступ (direct access)** – разрешение данное исследовательским центром на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического испытания. Все лица, имеющие право прямого доступа (например, представители национальных или иностранных регуляторных органов, лица, осуществляющие мониторинг и аудиторы заявителя), должны принимать все меры предосторожности для соблюдения требований законодательства по сохранению анонимности испытуемых и сохранению конфиденциальности информации, принадлежащей заявителю.

1.22. **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, проведение и (или) результаты клинического испытания, а также влияющие на испытание факторы и выполненные действия.

1.23. **Основные документы (essential documents)** – документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение клинического испытания и качество полученных данных (см. раздел 8 настоящего технического кодекса).

1.24. **Надлежащая клиническая практика, НКП (Good Clinical Practice; GCP)** – совокупность правил по планированию, выполнению, контролю, оценке и документированию результатов клинических испытаний лекарственных средств. Является гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, обеспечивает защиту прав и здоровья испытуемых, а также соблюдение конфиденциальности по отношению к ним.

1.25. **Комитет по независимой оценке результатов испытания (Комитет по оценке результатов и безопасности испытания, комитет по мониторингу испытания, комитет по оценке результатов испытания) (Independent Data-Monitoring Committee; IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee))** – комитет по независимой оценке результатов клинического испытания, который может быть организован заявителем для периодического рассмотрения хода клинического испытания, данных по безопасности лекарственного средства, основных показателей его эффективности, а также для подготовки рекомендаций для заявителя о целесообразности продолжения, прекращения испытания или внесения в него изменений.

1.26. **Незаинтересованный свидетель (impartial witness)** – физическое лицо, непричастное к проведению клинического испытания, на которое не могут оказать давление участники клинического испытания и которое в случае, если испытуемый или его законный представитель вследствие возраста, физических недостатков, болезни или неграмотности не может собственноручно подписать форму информированного согласия, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст формы согласия и любую другую предоставляемую испытуемому информацию.

1.27. **Комитет по этике; КЭ (Independent Ethics Committee; IEC)** – независимый экспертный совет, действующий на уровне государственной организации здравоохранения, который рассматривает вопросы обеспечения прав, безопасности и охраны здоровья физических лиц, участвующих в клинических испытаниях, одобряет программу (протокол) клинических испытаний и последующие поправки к ней, одобряет кандидатуры исследователей и наличие условий в государственных организациях здравоохранения для проведения клинических испытаний.



Правовой статус, состав, функции, деятельность комитетов по этике, а также относящиеся к ним нормативные требования не должны противоречить положениям НКП/GCP, изложенным в настоящем техническом кодексе.

**1.28. Информированное согласие (informed consent)** – процедура с помощью которой испытуемый добровольно подтверждает свое согласие на участие в определенном клиническом испытании после ознакомления со всеми особенностями испытания, которые могут повлиять на его решение. Информированное согласие документально оформляется посредством собственноручного подписания и датирования формы согласия.

**1.29. Инспекция (inspection)** – процедура официальной проверки документов, помещений, записей, а также материалов, рассматриваемых как относящиеся к клиническому испытанию и находящихся в исследовательском центре, у заявителя или контрактной исследовательской организации, которая осуществляется представителями Министерства здравоохранения Республики Беларусь и (или) Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (в том числе экспертами комиссии по лекарственным средствам) и регуляторных органов зарубежных стран-участниц клинического испытания, ведающих вопросами здравоохранения.

**1.30. Исследовательский центр (institution (medical))** – государственная организация здравоохранения, определяемая Министерством здравоохранения Республики Беларусь, в которой проводятся клинические испытания.

**1.31. Экспертный совет исследовательского центра; ЭСИЦ (Institutional Review Board; IRB)** – см. термин 1.27. «комитет по этике», в рамках Надлежащей клинической практики при проведении мультицентровых испытаний выполняет роль Комитета по этике в центрах, действующих на территории США.

**1.32. Промежуточный отчет о клиническом испытании (interim clinical trial/study report)** – отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на анализе, проведенном в ходе клинического испытания.

**1.33. Исследуемый препарат (investigation product)** – лекарственное средство, которое содержит активное вещество в определенной лекарственной форме, является предметом испытания или используется для контроля в рамках клинического испытания, в том числе: зарегистрированное лекарственное средство, если способ его медицинского применения, лекарственная форма или дозировка отличаются от утвержденных при государственной регистрации, а также, если оно заявляется для медицинского применения по новому показанию или изучается для получения дополнительной информации по ранее утвержденному при государственной регистрации показанию.

**1.34. Исследователь (investigator)** – физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического испытания в исследовательском центре. Если испытание проводится коллективом сотрудников исследовательского центра, исследователем (ответственным исследователем) является руководитель коллектива. См. также термин 1.56 «субисследователь».

**1.35. Исследователь/исследовательский центр (investigator/institution)** – термин, означающий что определенные функции по проведению данного аспекта клинического испытания может выполнять как физическое лицо, так и государственная организация здравоохранения, где проводится клиническое испытание.

**1.36. Брошюра исследователя, БИ (investigator's brochure; IB)** – реферативное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого лекарственного средства, имеющих значение для его последующего испытания на человеке (см. раздел 7 настоящего технического кодекса).

**1.37. Законный представитель (legally acceptable representative)** – физическое или юридическое лицо имеющее в силу закона право от имени потенциального испытуемого дать согласие на его участие в клиническом испытании.

**1.38. Мониторинг (monitoring)** – процедуры внутреннего контроля уполномоченными представителями заявителя за ходом клинического испытания и обеспечения его проведения, сбора данных и представления результатов испытания согласно программе (протоколу) клинических испытаний, СОП, НКП/GCP и нормативным правовым актам Республики Беларусь.

**1.39. Отчет по мониторингу (monitoring report)** – письменный отчет лица, осуществляющего мониторинг, заявителю о каждом визите в исследовательский центр и (или) переговорах/переписке в соответствии с СОП заявителя.

**1.40. Мультицентровое клиническое испытание (multicentre trial)** – клиническое испытание, проводимое по единой программе (протоколу) в двух и более исследовательских центрах и, следовательно, более чем одним исследователем.

**1.41. Доклинические исследования (Неклиническое исследование) (nonclinical study)** – химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и иные доклинические исследования, не предусматривающие исследований на физических лицах.

1.42. **Решение (применительно к комитету по этике) (opinion (in relation to Independent Ethics Committee))** – заключение и (или) рекомендации комитета по этике.

1.43. **Исходный (первичный) медицинский документ (original medical record)** – см. термин 1.52 «первичные документы».

1.44. **Программа (протокол) клинического испытания (protocol)** – документ, который описывает цели, задачи, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию клинического испытания. Кроме того, программа (протокол) обычно содержит полученные ранее данные и обоснование испытания, если эти разделы не представлены в других документах, на которые делаются ссылки в программе (протоколе) испытания. Применительно к настоящему техническому кодексу термин «программа (протокол) клинического испытания» подразумевает как саму программу (протокол) клинического испытания, так и поправки к ней.

1.45. **Поправка к программе (протоколу) клинического испытания (protocol amendment)** – описание изменений или официальное разъяснение текста программы (протокола) клинического испытания на этапах планирования клинического испытания, набора добровольцев и в ходе самого клинического испытания, которые затрагивают или могут повлиять на достоверность получаемых результатов и исход клинического испытания. Поправки к программе включают в себя нарушения и отклонения от программы (протокола). Нарушения программы (протокола) клинического испытания – изменения реального хода клинического испытания, которые затрагивают или могут повлиять на достоверность получаемых результатов и исход клинического испытания, не позволяют включать полученные данные в анализ эффективности данного клинического испытания, но могут быть использованы при анализе безопасности данного клинического испытания. Отклонения от программы (протокола) клинического испытания – описание изменений реального хода клинического испытания или формальных пояснений к программе (протоколу) клинического испытания, которые не затрагивают или не могут повлиять на достоверность получаемых результатов и исход клинического испытания, позволяют включать полученные данные в анализ эффективности и безопасности данного клинического испытания.

1.46. **Обеспечение качества клинического испытания (quality assurance; QA)** – комплекс систематических и планомерных мероприятий, предусмотренных для обеспечения соблюдения правил НКП/GCP и требований национального законодательства в ходе проведения клинического испытания, сбора данных, документального оформления (записей) и представления результатов испытания.

1.47. **Контроль качества клинического испытания (quality control; QC)** – методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых в рамках клинического испытания процедур предъявляемым к ним требованиям.

1.48. **Рандомизация (randomization)** – процесс распределения испытуемых по основным и контрольным группам случайным образом, позволяющий свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость.

1.49. **Регуляторные органы (regulatory authorities)** – органы, обладающие правом осуществлять регуляторные функции. В рамках настоящего технического кодекса термин «регуляторные органы» включает в себя Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», а также государственные органы зарубежных стран, ведающие вопросами здравоохранения и контроля за клиническими испытаниями, международные организации, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции (см. термин 1.29).

1.50. **Серьезное побочное явление; СПЯ или серьезная побочная реакция; СПР (serious adverse event; SAE or serious adverse drug reaction; serious ADR)** – любое неблагоприятное медицинское проявление, которое вне зависимости от дозы лекарственного средства:

- приводит к смерти;
- представляет угрозу для жизни;
- требует оказания внеплановой медицинской помощи в стационарных условиях или продления госпитализации;
- приводят к стойким либо выраженным ограничениям жизнедеятельности (инвалидности)
- к врожденной аномалии (пороку развития)

или требуют медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний (см. документ [4]).

1.51. **Первичные данные (source data)** – вся необходимая для воспроизведения картины клинического испытания и его оценки информация, содержащаяся в первичных медицинских документах или их заверенных копиях, которые отражают результаты клинического обследования, наблюдения или других действий персонала в рамках испытания.

1.52. **Первичные документы (source documents)** – подлинные документы, данные и записи (карты стационарного больного, амбулаторные карты, лабораторные записи, служебные записки, дневники испытуемых или контрольные таблицы для оценки, опросники, журналы учета выдачи лекарственных средств, распечатки приборов, верифицированные и заверенные копии или

расшифровки фонограмм, микрофиши, фотонегативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, административные документы, относящиеся к испытуемому, в том числе записи, хранящиеся в аптеке, лаборатории и отделении инструментальной диагностики, которые участвуют в клиническом испытании.

1.53. **Заявитель (sponsor)** – физическое или юридическое лицо, иницирующее проведение клинического испытания в установленном законодательством порядке и несущее ответственность за его организацию, контроль качества и (или) финансирование.

1.54. **Заявитель-исследователь (sponsor-investigator)** – лицо, которое самостоятельно или совместно с другими лицами иницирует проведение клинического испытания в установленном законодательством порядке и проводит клиническое испытание, под непосредственным руководством которого исследуемый препарат вводится, или выдается испытуемому, или принимается последним. Заявителем-исследователем может быть только физическое лицо. Обязанности заявителя-исследователя включают в себя как обязанности заявителя, так и обязанности исследователя.

1.55. **Стандартные операционные процедуры; СОП (standard operating procedures; SOPs)** – документы, содержащие подробные письменные инструкции по достижению единообразия технологического процесса или методики проведения определенных работ (которые не описаны в нормативных правовых актах и методических пособиях), утверждаемые руководителем организации с указанием даты вступления их в силу.

1.56. **Субисследователь (subinvestigator)** – любой член исследовательского коллектива (например, ординатор, научный сотрудник), находящийся в подчинении у исследователя и уполномоченный им для выполнения процедур клинического испытания и (или) принятия ответственных решений. См. также термин 1.34 «исследователь».

1.57. **Испытуемый (subject/trial subject)** – физическое лицо, участвующее в клиническом испытании в составе группы, получающей исследуемое лекарственное средство, либо в составе контрольной группы.

1.58. **Идентификационный код испытуемого (subject identification code)** – уникальное обозначение, присваиваемое исследователем каждому испытуемому для обеспечения его анонимности и используемое вместо фамилии в отчетах о нежелательных явлениях и (или) других отчетах по испытанию.

1.59. **Место испытания (trial site)** – фактическое место (места) проведения клинического испытания.

1.60. **Непредвиденная побочная реакция (unexpected adverse drug reaction)** – побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о лекарственном средстве (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого препарата или с листком-вкладышем/инструкцией по медицинскому применению и краткой характеристикой в случае зарегистрированного лекарственного средства) (см. документ [4]<sup>3</sup>).

1.61. **Уязвимые субъекты (vulnerable subjects)** – лица, чье добровольное согласие на участие в клиническом испытании может быть обусловлено их чрезмерной заинтересованностью, связанной с обоснованными или необоснованными представлениями о преимуществах участия в испытании или о санкциях со стороны руководства, в случае отказа от участия. К уязвимым субъектам относятся, в частности, персонал исследовательского центра и лабораторий, работники фармацевтических компаний, а также военнослужащие и заключенные. Кроме того, к уязвимым субъектам также относятся пациенты, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, проживающие в домах престарелых, малообеспеченные и безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездомные, бродяги, беженцы, несовершеннолетние, а также лица, неспособные дать информированное согласие.

1.62. **Благополучие испытуемых (well-being (of the trial subjects))** – физическое и психическое благополучие субъектов, участвующих в клиническом испытании.

## 2. Принципы Надлежащей клинической практики (НКП/GCP)

2.1. Клинические испытания должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [10], настоящим техническим кодексом и соответствующими требованиями законодательства Республики Беларусь. Клинические испытания лекарственных средств проводятся исследовательскими центрами, включенными в перечень государственных организаций здравоохранения, утверждаемый Министерством здравоохранения Республики Беларусь в установленном порядке.

2.2. До начала клинического испытания и в ходе его проведения независимо заявителем, Исследователем и комитетом по этике должна быть проведена оценка соотношения возможного риска побочных реакций на лекарственное средство с его предполагаемой эффективностью и безопасностью.

<sup>3</sup> В рамках проведения международных мультицентровых испытаний рекомендуется пользоваться указанным документом.

Клиническое испытание может быть начато и продолжено только в том случае, если риск будет ниже предполагаемой эффективности и безопасности.

2.3. При планировании и проведении клинического испытания права, безопасность и благополучие испытуемых имеют первостепенное значение и их соблюдение должно превалировать над интересами науки и общества.

2.4. Имеющиеся результаты доклинического исследования и предыдущих фаз клинического испытания исследуемого лекарственного средства должны служить достаточным обоснованием планируемого клинического испытания.

2.5. Клиническое испытание должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в программе (протоколе) испытаний.

2.6. Клиническое испытание должно проводиться в соответствии с программой (протоколом) только после того, как программа (протокол) будет согласована, утверждена и одобрена в соответствии процедурой, предусмотренной приложением О настоящего технического кодекса.

2.7. Ответственность за оказываемую испытуемому медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет только квалифицированный врач,<sup>4</sup> принимающий участие в данном клиническом испытании.

2.8. Все привлекаемые к проведению испытания лица должны иметь медицинское образование, профессиональную подготовку и опыт или иное необходимое для проведения клинических испытаний образование, которое дает право заниматься медицинской и фармацевтической деятельностью в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

2.9. Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого испытуемого до его включения в клиническое испытание.

2.10. Всю информацию по клиническому испытанию, полученную в ходе его проведения, необходимо регистрировать, передавать, обрабатывать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее предоставления, интерпретации и верификации.

2.11. Данные, которые могут позволить идентифицировать личность испытуемых, должны защищаться в соответствии с законодательством Республики Беларусь о защите права на их конфиденциальность и на неприкосновенность личной жизни.

2.12. Производство и хранение исследуемых лекарственных средств, а также обращение с ними необходимо осуществлять согласно требованиям Надлежащей производственной практики (НПП/GMP) в соответствии с законодательством Республики Беларусь. Исследуемые лекарственные средства должны применяться в соответствии с утвержденной программой (протоколом).

2.13. Следует использовать совокупность СОП, обеспечивающих качество клинического испытания во всех его аспектах.

### **3. Комитет по этике/Экспертный совет исследовательского центра (КЭ/ЭСИЦ).**

#### **3.1. Обязанности**

3.1.1. Основной задачей комитета по этике/экспертного совета исследовательского центра (КЭ/ЭСИЦ) является защита прав, безопасности и благополучия испытуемых. Особое внимание КЭ/ЭСИЦ следует уделять тем испытаниям, участниками которых могут быть пациенты, относящиеся к категории уязвимых субъектов.

3.1.2. Комитет по этике/экспертный совет исследовательского центра должен получать на рассмотрение следующие документы:

- программу (протокол(ы)) испытания / поправку(и) к программе (протоколу);
- форму(ы) письменного информированного согласия и ее (их) последующие редакции, которые предлагает заявитель и (или) исследователь для использования при клиническом испытании;
- методики привлечения субъектов (например, рекламные объявления) и другие предоставляемые субъектам письменные материалы;
- брошюру исследователя;
- имеющуюся информацию по безопасности лекарственного средства;
- информацию о выплатах и компенсациях (страховых выплатах) испытуемым;
- служебную биографию исследователя на настоящий момент и (или) другую документацию, подтверждающую его квалификацию;
- другие документы, которые могут потребоваться комитету по этике/экспертному совету исследовательского центра для выполнения своих обязанностей.

КЭ/ЭСИЦ обязан рассмотреть вопрос о проведении клинического испытания в сроки, предусмотренные законодательством Республики Беларусь и дать заключение в письменном виде с указанием названия испытания, рассмотренных документов и даты следующих решений:

- одобрения/положительного решения;

<sup>4</sup> В руководстве ICH по GCP указано «квалифицированный врач или, в зависимости от ситуации, квалифицированный стоматолог».

- требования о внесении изменений в представленные документы для получения одобрения / положительного решения;
- отказа в одобрении/отрицательного решения;
- отмены/приостановления данного ранее одобрения/положительного решения.

3.1.3. КЭ/ЭСИЦ должен оценить квалификацию исследователя на основании его служебной биографии на настоящий момент и (или) другой необходимой документации, полученной по запросу КЭ/ЭСИЦ.

3.1.4. В процессе испытания КЭ/ЭСИЦ должен периодически рассматривать документы, относящиеся к данному клиническому испытанию, с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются испытуемые, но не реже одного раза в год.

3.1.5. КЭ/ЭСИЦ может потребовать, чтобы испытуемым, помимо информации, указанной в п. 4.8.10, были предоставлены дополнительные сведения об испытании, если, по мнению КЭ/ЭСИЦ, это необходимо для защиты прав, безопасности и (или) благополучия испытуемых.

3.1.6. Если согласие на участие испытуемого в неинтервенционном испытании<sup>5</sup> дает его законный представитель (см. пп. 4.8.12 и 4.8.14), КЭ/ЭСИЦ должен убедиться в том, что в предоставленной программе (протоколе) и (или) других документах полноценно отражены этические аспекты данного испытания и что данные документы отвечают соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь, предъявляемым к подобным клиническим испытаниям.

3.1.7. Если в программе (протоколе) указано на невозможность получения согласия на участие в испытании у испытуемого или его законного представителя (см. п. 4.8.15) до момента включения субъекта в испытание (например, терапия состояний, требующих неотложной медицинской помощи), КЭ/ЭСИЦ должен убедиться в том, что в предоставленной программе (протоколе) и (или) других документах полноценно отражены этические аспекты этого испытания и данные документы соответствуют соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь, предъявляемым к таким клиническим испытаниям.

3.1.8. КЭ/ЭСИЦ должен рассматривать порядок и суммы выплат испытуемым, чтобы убедиться в отсутствии как необоснованной заинтересованности, так и их принуждения. Суммы выплат должны быть пропорциональны длительности участия испытуемого в клиническом испытании и не могут полностью зависеть от того, участвовал ли испытуемый в клиническом испытании в течение всего установленного программой (протоколом) срока и закончил ли он данное клиническое испытание.

3.1.9. КЭ/ЭСИЦ должен убедиться в том, что информация, касающаяся материального вознаграждения испытуемых, включая методы, суммы и порядок выплат, полностью отражена в форме письменного информированного согласия и другой письменной информации, предоставляемой испытуемым. Следует указать, на каких этапах испытания будут проводиться выплаты и привести их суммы.

### 3.2. Состав, функции и деятельность.

3.2.1. В КЭ/ЭСИЦ должно входить достаточное количество лиц, имеющих необходимый суммарный опыт и квалификацию для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого испытания. Рекомендуется включение в состав КЭ/ЭСИЦ:

- а) по крайней мере, пяти членов;
- б) по крайней мере, одного члена, не являющегося научным работником;
- в) по крайней мере, одного члена, не являющегося сотрудником исследовательского центра/места испытания – в качестве независимого эксперта.

Только члены КЭ/ЭСИЦ, не зависящие от исследователя или заявителя клинического испытания, могут принимать участие в голосовании при принятии решения по клиническому испытанию.

КЭ/ЭСИЦ должен вести перечень лиц, входящих в его состав с указанием их квалификации.

3.2.2. КЭ/ЭСИЦ должен осуществлять свои функции в соответствии с письменными стандартными операционными процедурами (СОП), вести письменные протоколы в ходе своей деятельности и протоколировать свои заседания. Его деятельность должна отвечать настоящему техническому кодексу и другим требованиям законодательства Республики Беларусь.

3.2.3. На своих официальных заседаниях КЭ/ЭСИЦ должен принимать решения при наличии кворума, не менее  $\frac{2}{3}$  от общей численности его членов.

3.2.4. Только те члены КЭ/ЭСИЦ, которые принимают участие в рассмотрении и обсуждении данного клинического испытания, могут участвовать в голосовании/высказывать свое мнение и (или) давать рекомендации.

3.2.5. Исследователь может предоставлять информацию по любым аспектам испытания, однако он не должен принимать участие ни в обсуждении КЭ/ЭСИЦ, ни в голосовании или принятии решения

<sup>5</sup> Под неинтервенционным понимают испытание, в котором лекарственные средства назначаются в соответствии с показаниями и способом применения указанным в инструкции по медицинскому применению. Привлечение пациента в группу с определенным методом лечения в программе (протоколе) испытания заранее не предусмотрено, а назначение лекарственного средства диктуется современной практикой и не зависит от решения включить пациента в испытание. В таком типе испытаний не применяют дополнительные диагностические или мониторинговые процедуры к пациентам, а для анализа собранных данных используют эпидемиологические методы.

КЭ/ЭСИЦ.

3.2.6. КЭ/ЭСИЦ может прибегать к помощи независимых экспертов по специальным вопросам.

3.3. Стандартные операционные процедуры или инструкции.

КЭ/ЭСИЦ должен разработать, документально оформить и соблюдать СОП или инструкции, которые должны включать:

3.3.1. Состав КЭ/ЭСИЦ (фамилии и квалификацию входящих в него лиц) с указанием исследовательского центра, при котором он функционирует.

3.3.2. График заседаний, порядок оповещения о них членов и порядок проведения заседаний.

3.3.3. Порядок первичного и повторного рассмотрения документов по проведению клинического испытания.

3.3.4. Порядок определения периодичности рассмотрения документов по клиническим испытаниям (при необходимости).

3.3.5. Порядок рассмотрения по упрощенной процедуре и одобрения или принятия положительного решения относительно незначительного(ых) изменения(й) в ходе испытания, ранее одобренного КЭ/ЭСИЦ.

3.3.6. Указание на то, что ни один субъект не может быть включен в клиническое испытание до того, как КЭ/ЭСИЦ выдаст письменное одобрение и/или положительное решение относительно данного клинического испытания.

3.3.7. Указание на недопустимость отклонений от программы (протокола), указанных в п. 3.3.8 или ее изменений без предварительного письменного одобрения и/или положительного решения КЭ/ЭСИЦ относительно соответствующих поправок, за исключением тех случаев, когда изменения направлены на устранение непосредственной опасности, угрожающей испытуемым, или когда они касаются только административных и материально-технических аспектов исследования (например, замена лиц, осуществляющих мониторинг, изменение номера(ов) телефона) (см. п. 4.5.2).

3.3.8. Указание на то, что исследователь должен своевременно сообщать КЭ/ЭСИЦ о следующих событиях:

- а) об отклонениях от программы (протокола) или изменениях программы (протокола) с целью устранения непосредственной опасности, угрожающей испытуемым (см. пп. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);
- б) об обстоятельствах, повышающих степень риска для испытуемых и (или) существенно влияющих на проведение клинического испытания (см. п. 4.10.2);
- в) о всех побочных реакциях на лекарственное средство (НПР), которые одновременно являются серьезными и непредвиденными;
- г) о появлении новых данных, которые могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии на безопасность испытуемых или повлиять на ход испытания в целом.

3.3.9. Указание на то, что КЭ/ЭСИЦ должен своевременно в письменном виде сообщить исследователю/исследовательскому центру:

- а) о своих решениях относительно испытания;
- б) о причинах этих решений;
- в) о процедурах обжалования этих решений.

#### 3.4. Документы

КЭ/ЭСИЦ должен хранить все относящиеся к клиническому испытанию документы (например, письменные СОП, списки членов КЭ с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и другие документы, относящиеся к клиническому испытанию) в течение трех лет после завершения клинического испытания и предоставлять их по требованию регуляторного(ых) органа(ов).

Исследователи, заявители, регуляторные органы могут запросить у КЭ/ЭСИЦ его стандартные операционные процедуры и списки его членов.

## 4. Исследователь

### 4.1. Квалификация и обязанности исследователя

4.1.1. Исследователь(ли) должен (должны) иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему (им) принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического испытания. Исследователь должен обладать квалификацией, отвечающей соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь и подтверждаемой его/ее служебной биографией на настоящий момент и (или) другими необходимыми документами, предъявляемыми по требованию заявителя, КЭ/ЭСИЦ и (или) регуляторного(ых) органа(ов).

4.1.2. Исследователь должен внимательно ознакомиться со способом надлежащего применения исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) согласно программе (протоколу), текущей редакции брошюры исследователя, информации о лекарственном средстве и другими источниками информации, полученными от заявителя.

4.1.3. Исследователь должен знать и соблюдать правила НКП/GCP и соответствующие требования международного законодательства (в рамках проведения международных мультицентровых испытаний) и законодательства Республики Беларусь.

4.1.4. Исследователь/исследовательский центр не должны препятствовать проведению мониторинга и аудита заявителем, а также инспекции со стороны соответствующего(их) регуляторного(ых) органа(ов).

4.1.5. Исследователь должен вести список соответствующих квалифицированных сотрудников, которым он передает важные обязанности, связанные с проведением испытания.

#### 4.2. Возможности исследователя

4.2.1. Исследователь должен иметь возможность подтвердить (например, на основании ретроспективных данных) свою способность набрать в течение установленного срока необходимое количество испытуемых, соответствующих критериям отбора программы (протокола) клинического испытания.

4.2.2. Исследователь должен иметь достаточное время, чтобы надлежащим образом провести и завершить клиническое испытание в течение установленного срока.

4.2.3. Исследователь должен иметь в своем распоряжении достаточное количество квалифицированных работников и соответствующие материально-технические средства в течение всего предполагаемого срока испытания для проведения его надлежащим и безопасным образом.

4.2.4. Исследователь должен гарантировать, что весь персонал, принимающий участие в испытании, ознакомлен с программой (протоколом), информацией об исследуемом(ых) лекарственном(ых) средстве(ах), а также со своими функциями и обязанностями в клиническом испытании.

#### 4.3. Медицинская помощь испытуемым

4.3.1. Квалифицированный врач, являющийся исследователем или субисследователем, несет ответственность за все решения по вопросам оказания соответствующей медицинской помощи в рамках испытания<sup>6</sup>.

4.3.2. В течение и после окончания участия испытуемого в клиническом испытании исследователь/исследовательский центр должны обеспечить оказание испытуемому необходимой медицинской помощи в случае любых выявленных в ходе испытания негативных проявлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/исследовательский центр обязаны сообщить испытуемому о необходимости лечения интеркуррентного(ых) заболевания(й), выявленного(ых) в ходе испытания.

4.3.3. Исследователю рекомендуется сообщить лечащему врачу испытуемого о его участии в клиническом испытании, если испытуемый наблюдается у такого врача и не возражает против уведомления последнего.

4.3.4. Испытуемый не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прервать участие в испытании, однако исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав испытуемого.

#### 4.4. Контакты с КЭ/ЭСИЦ

4.4.1. Исследователь/исследовательский центр могут начинать испытание только после того, как КЭ/ЭСИЦ даст письменное одобрение/положительное решение с указанием даты относительно программы (протокола) испытания, формы письменного информированного согласия, ее новых редакций, методик привлечения субъектов к участию в испытании (например, рекламные объявления) и другой письменной информации, предназначенной для испытуемых.

4.4.2. Вместе с другими документами исследователь/исследовательский центр должны предоставить КЭ/ЭСИЦ копию брошюры исследователя в текущей редакции. Если брошюра исследователя редактируется в процессе испытания, исследователь/исследовательский центр должны предоставить КЭ/ЭСИЦ экземпляр брошюры исследователя в новой редакции.

4.4.3. Во время проведения испытания исследователь/исследовательский центр должны предоставлять КЭ/ЭСИЦ все подлежащие рассмотрению документы.

#### 4.5. Соблюдение программы (протокола)

4.5.1. Исследователь/исследовательский центр должны проводить испытание в соответствии с программой (протоколом), согласованной с заявителем и с регуляторным(и) органом(ами) и одобренной КЭ/ЭСИЦ<sup>7</sup>. Исследователь/исследовательский центр и заявитель в подтверждение достигнутой договоренности подписывают программу (протокол) или отдельный договор.

4.5.2. Исследователь не должен допускать никаких отклонений от программы (протокола) или вносить в него изменения без согласия заявителя и без предварительного рассмотрения и документально оформленного одобрения/положительного решения относительно поправки КЭ/ЭСИЦ, кроме случаев, когда необходимо устранить непосредственную опасность, угрожающую испытуемым, или когда изменения затрагивают только материально-технические или административные аспекты испытания (например, замена лиц, осуществляющих мониторинг, изменение номера(ов) телефона).

<sup>6</sup> В руководстве ICH по GCP указано «квалифицированный врач (или, в зависимости от ситуации, квалифицированный стоматолог) ... по вопросам оказания медицинской (или стоматологической) помощи».

<sup>7</sup> Процедура назначения клинических испытаний, согласования и утверждения программ (протоколов) клинических испытаний представлена в приложении О к настоящему техническому кодексу.

4.5.3. Исследователь или назначенное им лицо должны регистрировать и объяснять любое отклонение от утвержденной программы (протокола).

4.5.4. Исследователь может отклониться от программы (протокола) или внести в нее изменения для устранения непосредственной опасности, угрожающей испытуемым, без предварительного одобрения/положительного решения КЭ/ЭСИЦ. В кратчайшие сроки описание допущенного отклонения или изменения, их причины и, при необходимости, предлагаемая(ые) поправка(и) к программе (протоколу) должны быть предоставлены:

- а) КЭ/ЭСИЦ для рассмотрения и одобрения/положительного решения;
- б) заявителю для согласования;
- в) Министерству здравоохранения Республики Беларусь (по форме согласно приложения Д к настоящему техническому кодексу).

4.6. Исследуемый(ые) препарат(ы).

4.6.1. Ответственность за учет исследуемого(ых) препарата(ов) на месте(ах) испытания возлагается на исследователя/исследовательский центр.

4.6.2. Исследователь/исследовательский центр могут передать некоторые или все обязанности по учету исследуемого(ых) препарата(ов) на месте(ах) испытания фармацевту/провизору, находящемуся в штате исследователя/исследовательского центра.

4.6.3. Исследователь/исследовательский центр и (или) фармацевт/провизор или другое ответственное лицо, назначенное исследователем/исследовательским центром, должны вести документы о доставке лекарственного(ых) средства(тв) на место испытания, его (их) инвентаризации на месте, использовании каждым испытуемым и возврате заявителю или уничтожению неиспользованного(ых) лекарственного(ых) средства(тв). В этих документах должны быть указаны даты, количества, номера партий/серий, даты истечения срока годности (если применимо) и уникальные числовые коды, присвоенные исследуемому(ым) лекарственному(ым) средству(ам) и испытуемым, если предусмотрено программой (протоколом) клинического испытания. Исследователи должны вести записи, документально подтверждающие, что испытуемые получают исследуемое лекарственное средство в предусмотренных программой (протоколом) дозах, и полностью учитывающие количество исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(тв), полученное от заявителя.

4.6.4. Исследуемое лекарственное средство следует хранить в соответствии с инструкциями заявителя (см. пп. 5.13.2 и 5.14.3) и соответствующими требованиями законодательства Республики Беларусь.

4.6.5. Исследователь должен обеспечить использование исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(тв) только в соответствии с одобренной программой (протоколом) клинического испытания.

4.6.6. Исследователь или лицо, назначенное исследователем/исследовательским центром, должны объяснить правила приема исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(тв) каждому испытуемому и проверять через определенные промежутки времени (в зависимости от характера испытания) надлежащее соблюдение каждым испытуемым этих правил.

4.7. Методика рандомизации и раскрытия кода

Исследователь должен соблюдать методики рандомизации в ходе испытания, если таковая предусмотрена, и обеспечивать, чтобы раскрытие кода осуществлялось только в соответствии с программой (протоколом). Если испытание проводится слепым методом, исследователь должен немедленно зарегистрировать и объяснить заявителю любое преждевременное раскрытие кода исследуемого(ых) препарата(ов) (например, случайное раскрытие кода или раскрытие кода в связи с серьезным побочным явлением).

4.8. Информированное согласие испытуемых

4.8.1. При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать соответствующие требования законодательства Республики Беларусь, придерживаться правил НКП/ГСР и этических принципов Хельсинской декларации (см. [10]). Перед началом испытания исследователь должен иметь письменное одобрение/положительное решение КЭ/ЭСИЦ формы письменного информированного согласия и любой другой письменной информации, предоставляемой испытуемым.

4.8.2. Форму письменного информированного согласия и другую письменную информацию, предоставляемую испытуемым, следует пересматривать по мере появления новой важной информации, способной повлиять на согласие испытуемых. Новые редакции формы письменного информированного согласия и письменной информации можно применять после предварительной оценки и одобрения/положительного решения КЭ/ЭСИЦ. Испытуемый или его законный представитель должны быть своевременно ознакомлены с новой информацией, способной повлиять на желание испытуемого продолжить участие в испытании. Факт сообщения этой информации должен быть документально подтвержден.

4.8.3. Ни исследователь, ни сотрудники, участвующие в испытании, не должны оказывать давление на испытуемого или вызывать у него необоснованную заинтересованность в участии или продолжении участия в клиническом испытании.

4.8.4. Ни устная, ни письменная информация о клиническом испытании, включая форму



письменного информированного согласия, не должны содержать любой формулировки, прямо вынуждающей испытуемого или его законного представителя отказаться от своих законных прав или допускающей подобное толкование. Они также не должны содержать заявлений, освобождающих исследователя, исследовательский центр, заявителя или его представителей от ответственности за допущенную халатность, или формулировок, позволяющих подобную интерпретацию.

4.8.5. Исследователь или назначенное исследователем лицо должны в полной мере проинформировать испытуемого или, если испытуемый не способен дать информированное согласие, его законного представителя обо всех значимых аспектах испытания, в том числе ознакомить его с письменными информационными материалами и одобрением/положительным решением КЭ/ЭСИЦ.

4.8.6. Устная информация и письменные информационные материалы о клиническом испытании, включая форму письменного информированного согласия, не должны содержать специальных терминов и должны быть понятны испытуемому или его законному представителю и, если потребуется, незаинтересованному свидетелю.

4.8.7. Исследователь или назначенное исследователем лицо до получения информированного согласия должны дать испытуемому или его законному представителю достаточное время для принятия решения об участии в испытании и предоставить возможность запросить информацию о подробностях клинического испытания. Испытуемый или его законный представитель должны получить исчерпывающие ответы на все вопросы о клиническом испытании.

4.8.8. До включения субъекта в клиническое испытание он сам или его законный представитель и лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны подписать и датировать форму письменного информированного согласия.

4.8.9. Если испытуемый или его законный представитель не умеют или не могут читать, в течение всей беседы об информированном согласии должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как испытуемому или его законному представителю прочитали и разъяснили форму письменного информированного согласия и другие предоставляемые испытуемому письменные информационные материалы, испытуемый или его законный представитель дают устное согласие на участие субъекта в испытании и, если способны, лично подписывают и датируют форму информированного согласия. Свидетель также должен подписать и лично датировать форму письменного информированного согласия; этим он подтверждает, что информация, содержащаяся в этом документе и любых других письменных информационных материалах, была точно разъяснена и, очевидно, понятна испытуемому или его законному представителю, и что согласие на участие в клиническом испытании дано добровольно испытуемым или его законным представителем.

4.8.10. В беседе при получении информированного согласия, в самой форме письменного информированного согласия, а также в любых других письменных информационных материалах, предоставляемых испытуемым, должны быть объяснены следующие вопросы:

- а) исследовательский характер клинического испытания;
- б) цель клинического испытания;
- в) лечение в ходе клинического испытания и вероятность распределения в одну из групп испытуемых;
- г) процедуры, применяемые в ходе испытания, включая все инвазивные процедуры;
- д) обязательства испытуемого;
- е) аспекты испытания, имеющие экспериментальный характер;
- ж) неудобства для испытуемого, а также объективно предсказуемый риск как для самого испытуемого, так и для эмбриона, плода или грудного ребенка;
- з) объективно ожидаемая польза (если испытание не имеет терапевтической цели, необходимо сообщить об этом испытуемому);
- и) альтернативные процедуры или курс(ы) лечения, которые могут быть назначены испытуемому, а также их потенциальные польза и риск;
- к) компенсация и (или) лечение, на которые испытуемый может рассчитывать в случае нанесения ему вреда в ходе клинического испытания;
- л) предполагаемый размер выплат испытуемому, если таковые предусмотрены, пропорционально длительности его участия в клиническом испытании;
- м) предполагаемые расходы испытуемого, связанные с его участием в испытании, если таковые ожидаются;
- н) добровольный характер участия в испытании, возможность отказа испытуемого от участия в испытании или выбытия из него в любой момент без каких-либо штрафов или потери привилегий испытуемого;
- о) лицо(а) осуществляющие мониторинг, аудитор(ы), КЭ/ЭСИЦ и регуляторный(ые) орган(ы) получают непосредственный доступ к записям в первичной медицинской документации испытуемого в объеме, определенном законодательством Республики Беларусь, для проверки процедур и (или) данных клинического испытания, не нарушая при этом анонимности испытуемого. Подписывая форму письменного информированного согласия, испытуемый или его законный представитель дают разрешение на такой доступ к этой документации;
- п) документация, идентифицирующая личность испытуемого, будет сохраняться в тайне и не

будет доступна общественности в рамках, установленных законодательством Республики Беларусь. При публикации результатов клинического испытания анонимность испытуемого будет сохранена;

р) испытуемый или его законный представитель будут своевременно ознакомлены с новой информацией, которая может повлиять на желание испытуемого продолжить участие в клиническом испытании;

с) к какому лицу или лицам (с предоставлением списка) можно обратиться для получения дополнительной информации о клиническом испытании и правах испытуемых, а также в случае нанесения вреда испытуемому в ходе клинического испытания;

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

у) предполагаемая длительность участия испытуемого в клиническом испытании;

ф) приблизительное количество испытуемых, участвующих в клиническом испытании.

4.8.11. До включения в испытание субъект или его законный представитель должны получить копию подписанной и датированной формы письменного информированного согласия и другие письменные информационные материалы, предназначенные для испытуемых. Во время участия в клиническом испытании испытуемый или его законный представитель субъекта должны получать копии датированных и подписанных актуализированных версий формы информированного согласия и копии любых поправок к письменным информационным материалам, предназначенным для субъекта.

4.8.12. Если в клиническом испытании (терапевтическом или неинтервенционном) участвуют испытуемые, которые могут быть включены в испытание только на основании согласия их законных представителей, испытуемому должна быть предоставлена доступная его пониманию информация об испытании, и, если испытуемый способен, он должен подписать и лично датировать форму письменного информированного согласия помимо письменного информированного согласия, данного его законным представителем.

4.8.13. Кроме случаев, описанных в п. 4.8.14, в неинтервенционные испытания (то есть испытания, которые не предусматривают непосредственной терапевтической пользы для субъектов) следует включать только тех субъектов, которые лично дают свое согласие, а также подписывают и датируют форму письменного информированного согласия.

4.8.14. В неинтервенционные испытания могут быть включены испытуемые с согласия их законных представителей при соблюдении следующих положений:

а) цели испытания требуют включения испытуемых, состояние которых не позволяет им лично дать согласие на участие;

б) возможный риск для испытуемых невысок;

в) негативное воздействие на благополучие испытуемых сведено к минимуму и незначительно;

г) испытание не является противозаконным;

д) для включения таких испытуемых запрошено одобрение/положительное решение КЭ/ЭСИЦ, и в письменном одобрении/положительном решении учтены эти аспекты.

Подобные испытания следует проводить на пациентах, находящихся в состоянии или с заболеванием, которое является показанием к применению исследуемого препарата (исключения возможны только при наличии обоснования). В таких испытаниях состояние испытуемых требует особо тщательного контроля, а их участие в испытании должно быть прекращено, если они испытывают неоправданные страдания.

4.8.15. Если субъект находится в состоянии, требующем неотложной медицинской помощи, и у него невозможно получить согласие до включения в испытание, оно должно быть затребовано у его законного представителя, если последний присутствует при этом. Когда невозможно получить предварительное согласие субъекта и отсутствует его законный представитель, для включения субъекта в испытание должны быть предприняты меры, предусмотренные программой (протоколом) и (или) другим документом, с документированным одобрением/положительным решением КЭ/ЭСИЦ для защиты прав, безопасности и благополучия субъекта, а также соблюдения соответствующих требований законодательства Республики Беларусь. Субъект или законный представитель субъекта должны быть поставлены в известность об испытании в кратчайшие сроки, у них следует получить согласие на продолжение испытания и другое согласие в случае необходимости (см. п. 4.8.10).

4.9. Документы и отчеты

4.9.1. Исследователь должен обеспечить точность, полноту, удобочитаемость и своевременное предоставление заявителю данных в индивидуальных регистрационных картах (ИРК) и всех требуемых отчетах.

4.9.2. Данные, приведенные в индивидуальных регистрационных картах, должны соответствовать первичным документам, из которых они перенесены, или расхождения должны быть объяснены.

4.9.3. Любые изменения или исправления в индивидуальной регистрационной карте должны позволять прочитать первоначальную запись (то есть должен быть сохранен документальный след); они должны быть подписаны, датированы и, при необходимости, объяснены. Это относится к изменениям и исправлениям в индивидуальной регистрационной карте как на бумажном, так и на электронном носителе (см. п. 5.18.4о)). Заявитель должен проинструктировать исследователя и (или) представляющих его

сотрудников о порядке внесения таких исправлений. У заявителя должны быть письменные методики, выполнение которых гарантирует, что изменения или исправления в индивидуальных регистрационных картах, сделанные его представителями, являются необходимыми и согласованными с исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

4.9.4. Исследователь/исследовательский центр должны вести документы по испытанию в соответствии с основными документами для проведения клинического испытания (см. подраздел 8 «Основные документы для проведения клинического испытания») и обязательно согласно соответствующим регуляторным требованиям. Исследователь/исследовательский центр должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

4.9.5. Основные документы следует хранить не менее 5 лет после регистрации лекарственного средства в Республике Беларусь или утверждения последнего заявления на государственную регистрацию лекарственного средства в соответствующем государстве, то есть когда ни одно из заявлений не находится на рассмотрении и не планируется новых заявок, или не менее 5 лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного средства. Эти документы необходимо хранить в течение более длительного срока, если это предусматривается договором с заявителем. Заявитель обязан поставить исследователя/исследовательский центр в известность об истечении срока хранения документов (см. п. 5.5.12).

4.9.6. Финансовые аспекты исследования должны быть отражены в договоре между заявителем и исследователем/исследовательским центром.

4.9.7. По требованию лица (лиц), осуществляющего(щих) мониторинг, аудитора, КЭ/ЭСИЦ или регуляторного органа исследователь/исследовательский центр должны обеспечить им прямой доступ ко всем требуемым документам относительно испытания.

#### 4.10. Отчеты о ходе испытания

4.10.1. Исследователь должен предоставлять на рассмотрение КЭ/ЭСИЦ краткие письменные отчеты о ходе испытания ежегодно или чаще по требованию КЭ/ЭСИЦ.

4.10.2. Исследователь должен немедленно предоставлять письменные отчеты заявителю, КЭ/ЭСИЦ (см. п. 3.3.8) и, если необходимо, администрации исследовательского центра обо всех изменениях, оказывающих существенное влияние на проведение испытания и (или) повышающих риск для испытуемых.

#### 4.11. Составление отчетов о безопасности

4.11.1. Следует немедленно предоставлять заявителю сведения обо всех серьезных побочных реакциях (СПР), кроме тех серьезных побочных реакций, которые определены в программе (протоколе) или в другом документе (например, в брошюре исследователя), как не требующие немедленного уведомления. Вслед за немедленными отчетами необходимо сразу предоставлять подробные письменные отчеты. Немедленный и последующий отчеты должны идентифицировать испытуемых по их индивидуальным кодам, а не по фамилиям, личным идентификационным номерам и (или) адресам. Исследователь должен соблюдать также соответствующие регуляторные требования по предоставлению отчетов о неожиданных серьезных побочных реакциях на лекарственное средство УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и КЭ/ЭСИЦ.

4.11.2. В соответствии с требованиями к отчетности и в сроки, определенные заявителем в программе (протоколе), необходимо сообщать заявителю о побочных явлениях и (или) патологических отклонениях лабораторных параметров, предусмотренных программой (протоколом) для оценки безопасности.

4.11.3. Вместе с сообщением о смертельных исходах исследователь должен по требованию предоставить заявителю и КЭ/ЭСИЦ любую дополнительную информацию (например, отчеты о вскрытии и заключительные медицинские отчеты).

#### 4.12. Преждевременное прекращение или приостановка испытания

В случае преждевременного прекращения или приостановки испытания по любой причине исследователь/исследовательский центр должны незамедлительно сообщить об этом испытуемым, обеспечить им соответствующее лечение и последующее наблюдение, а также уведомить уполномоченный(ые) регуляторные орган(ы), в соответствии с требованиями законодательства Республики Беларусь. Кроме того:

4.12.1. Если исследователь преждевременно прекращает или приостанавливает испытание без предварительного согласия заявителя, исследователь, если необходимо, должен сообщить об этом исследовательскому центру. Исследователь/исследовательский центр должны незамедлительно проинформировать заявителя и КЭ/ЭСИЦ о прекращении или приостановке исследования с подробным объяснением причин в письменной форме.

4.12.2. Если заявитель прекращает или приостанавливает испытание (см. п. 5.21), исследователь должен незамедлительно сообщить об этом исследовательскому центру, если необходимо, а исследователь/исследовательский центр должны немедленно информировать КЭ/ЭСИЦ и предоставить КЭ/ЭСИЦ подробное письменное объяснение причин прекращения или приостановки испытания.

4.12.3. Если КЭ/ЭСИЦ прекращает или приостанавливает вынесение одобрения/положительного решения относительно проведения испытания (см. пп. 3.1.2 и 3.3.9), исследователь должен сообщить об

этом исследовательскому центру, если необходимо, а исследователь/исследовательский центр должны незамедлительно уведомить заявителя и предоставить заявителю подробное письменное объяснение причин прекращения или приостановки.

#### 4.13. Заключительный(ые) отчет(ы) исследователя

При завершении испытания исследователь, если необходимо, должен сообщить об этом исследовательскому центру; исследователь/исследовательский центр должны предоставить сводный отчет о результатах клинического испытания в КЭ/ЭСИЦ, а также любые требуемые отчеты в регуляторный(е) уполномоченный(е) орган(ы).

## 5. Заявитель

### 5.1. Обеспечение качества и контроль качества проведения клинического испытаний

5.1.1. Заявитель несет ответственность за внедрение и поддержание систем обеспечения качества и контроля качества с письменными стандартными операционными процедурами (СОП), которые гарантируют проведение клинического испытания, получение, документирование (протоколирование) и представление данных в соответствии с программой (протоколом) клинических испытаний, правилами НКП/GMP и требованиями законодательства Республики Беларусь.

5.1.2. Заявитель несет ответственность за получение письменного согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа (см. термин 1.21) во все исследовательские центры, связанные с испытанием, ко всем первичным данным/документам и отчетам с целью мониторинга и аудиторской проверки со стороны заявителя, а также инспекции со стороны отечественных и зарубежных регуляторных уполномоченных органов.

5.1.3. Контроль качества следует осуществлять на каждом этапе обработки данных, чтобы обеспечить их достоверность и правильность обработки.

5.1.4. Договоры, заключаемые между заявителем и исследователем/исследовательским центром или любой другой стороной, участвующей в клиническом испытании, должны быть в письменном виде как часть программы (протокола) или в виде отдельного соглашения.

### 5.2. Контрактная исследовательская организация (КИО/CRO)

5.2.1. Заявитель может полностью или частично передать обязанности и функции, связанные с проведением клинического испытания, контрактной исследовательской организации, однако, ответственность за качество и полноту данных, полученных в ходе испытания, всегда несет заявитель. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять обеспечение качества и контроль качества проведения клинического испытания.

5.2.2. Факт передачи контрактной исследовательской организации любой связанной с клиническим испытанием обязанности и функции должен быть письменно определен в договоре.

5.2.3. Любые связанные с клиническим испытанием обязанности и функции, конкретно не переданные контрактной исследовательской организации и не принятые ею к исполнению, остаются в компетенции заявителя.

5.2.4. Все рекомендации заявителю, изложенные в настоящем техническом кодексе также действительны и в отношении контрактной исследовательской организации в той мере, в которой контрактная исследовательская организация принимает на себя обязанности и функции по проведению клинического испытания.

### 5.3. Медицинская компетентность работников заявителя

Заявитель должен назначить работников, компетентных в соответствующей области медицины, для решения вопросов или проблем медицинского характера, связанных с клиническим испытанием. При необходимости для этой цели могут быть привлечены сторонние консультанты.

### 5.4. Дизайн испытания

5.4.1. Заявитель должен использовать квалифицированных соответствующих лиц (например, биостатистиков, клинических фармакологов и врачей) на всех этапах проведения испытания, начиная с разработки программы (протокола) и индивидуальных регистрационных форм, планирования анализа для обработки данных и заканчивая подготовкой промежуточного и окончательного отчетов клинического испытания.

5.4.2. Для получения дополнительной информации см. подраздел 6 «Протокол клинического испытания и поправка(и) к протоколу», Руководство CPMP/ICH/137/95 (E3) «Note for guidance on structure and content of clinical study reports»<sup>8</sup>, а также другие соответствующие руководства ICH по дизайну, протоколу и проведению испытания.

### 5.5. Организация испытания, сбор данных и ведение документов

5.5.1. Заявитель должен привлекать лиц, обладающих соответствующей квалификацией для осуществления общего надзора за проведением испытания, обработки данных, проверки данных, проведения статистического анализа и подготовки отчетов о клиническом испытании.

5.5.2. Заявитель может сформировать комитет по независимой оценке результатов испытания

<sup>8</sup> Указанным документом рекомендуется пользоваться в рамках проведения международных мультицентровых испытаний.

(КНОРИ/IDMC) для оценки хода клинического испытания, включая данные по безопасности и критические показатели эффективности, а также для предоставления рекомендаций заявителю относительно продолжения, изменения или прекращения испытания. КНОРИ/IDMC должен иметь письменные рабочие СОП и вести письменные протоколы всех своих заседаний.

5.5.3. При использовании электронных способов обработки данных и (или) передачи данных испытания с помощью электронных систем, заявитель должен:

а) обеспечить и документально оформить соответствие систем электронной обработки данных требованиям, предъявляемым заявителем к полноте, правильности, надежности и постоянству эксплуатационных качеств (то есть валидации);

б) поддерживать стандартные операционные процедуры (СОП) по использованию этих систем;

в) гарантировать, что функционирование системы позволяет изменять данные таким образом, чтобы одновременно регистрировать внесенные изменения, и чтобы введенные данные не могли быть удалены (то есть поддерживать документальный след, прослеживаемость данных, прослеживаемость редактирования);

г) поддерживать систему защиты от несанкционированного доступа к данным;

д) вести список лиц, уполномоченных вносить изменения в данные (см. пп. 4.1.5 и 4.9.3);

е) регулярно осуществлять резервное копирование данных;

ж) гарантировать сохранение маскировки данных, если применяется слепой метод (например, поддерживать маскировку данных в ходе ввода и их обработки).

5.5.4. Если в ходе обработки данные преобразуются, всегда должна существовать возможность сравнения исходных данных и наблюдений с обработанными данными.

5.5.5. Заявитель должен использовать недвусмысленные идентификационные коды испытуемых (см. термин 1.58), позволяющие идентифицировать все отчетные данные для каждого испытуемого.

5.5.6. Заявитель или другие владельцы данных должны хранить все специальные основные документы заявителя относительно клинического испытания (см. подраздел 8 «Основные документы для проведения клинического испытания»).

5.5.7. Заявитель должен сохранять все свои документы по клиническому испытанию в соответствии с законодательством Республики Беларусь или тех стран, в которых препарат зарегистрирован и (или) в которые заявитель планирует подать заявку на его регистрацию.

5.5.8. При прекращении заявителем клинической разработки исследуемого лекарственного средства (то есть по одному или всем показаниям, путям введения или лекарственным формам) заявитель должен сохранять все специфические основные документы заявителя в течение по крайней мере 5 лет с момента официального прекращения разработки или согласно соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь.

5.5.9. При прекращении заявителем клинической разработки исследуемого препарата заявитель должен сообщить об этом всем участвующим в испытании исследователям/исследовательским центрам и регуляторным уполномоченным органам.

5.5.10. О любой передаче прав собственности на данные необходимо сообщать соответствующим уполномоченным органам согласно требованиям законодательства Республики Беларусь.

5.5.11. Специальные основные документы заявителя следует хранить не менее 5 лет в случае регистрации лекарственного средства в Республике Беларусь или утверждения последнего заявления на государственную регистрацию лекарственного средства в соответствующем государстве и до тех пор, пока хотя бы одно заявление находится на рассмотрении или планируется подача новых заявлений, или не менее 5 лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого препарата. Эти документы следует хранить в течение более длительного срока, если это предусмотрено соответствующими требованиями законодательства Республики Беларусь или необходимо заявителю.

5.5.12. Заявитель должен письменно информировать исследователя(ей)/исследовательский(ие) центр(ы) о необходимости сохранять документы (записи) и должен письменно уведомлять исследователя(ей)/исследовательский(ие) центр(ы), если нет необходимости в дальнейшем хранении связанных с испытанием документов (записей).

5.6. Выбор исследователя

5.6.1. Заявитель несет ответственность за выбор исследователя(ей)/исследовательского(их) центра(ов). Каждый исследователь должен иметь полученные в результате обучения квалификацию и опыт, а также достаточные возможности (см. пп. 4.1 и 4.2), чтобы должным образом провести испытание, для которого его выбрали. При мультицентровых испытаниях может быть организован координационный комитет и (или) выбран(ы) исследователь(и)/координатор(ы); организация координационного комитета и (или) выбор исследователя(ей)/координатора(ов) входит в обязанности заявителя.

5.6.2. До подписания договора с исследователем/исследовательским центром на проведение испытания заявитель должен предоставить исследователю/исследовательскому центру для ознакомления программу (протокол) и брошюру исследователя в текущей редакции и для того, чтобы исследователь/исследовательский центр в течение 30 дней рассмотрели полученные программу (протокол) и информацию.

5.6.3. Заявитель должен получить согласие исследователя/исследовательского центра:

а) проводить испытание в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, соответствующими требованиями законодательства Республики Беларусь (см. п. 4.1.3) и программой (протоколом), согласованным заявителем и получившим одобрение/положительное решение КЭ/ЭСИЦ (см. п. 4.5.1);

б) регистрировать данные/составлять отчеты в соответствии с СОП;

в) позволять осуществлять мониторинг, аудит и инспектирование (см. п. 4.1.4);

г) сохранять основные документы, связанные с испытанием, до тех пор, пока заявитель не сообщит исследователю/исследовательскому центру, что нет необходимости в их дальнейшем хранении (см. п. 4.9.4 и 5.5.12).

Заявитель и исследователь/исследовательский центр должны подписать программу (протокол) и гражданско-правовой договор в подтверждение этого соглашения.

#### 5.7. Распределение обязанностей

Перед началом испытания заявитель должен определить, установить и распределить все обязанности и функции участников испытания, связанные с данным клиническим испытанием.

#### 5.8. Вознаграждение субъектов и исследователей

5.8.1. Заявитель обеспечивает личное страхование испытуемых в соответствии с главой 48 Гражданского кодекса Республики Беларусь. В договоре личного страхования заявитель является страхователем, а испытуемый – выгодоприобретателем. Возмещение вреда, причиненного жизни и (или) здоровью испытуемых, осуществляется заявителем в порядке, установленном Гражданским кодексом Республики Беларусь. В случае необходимости заявитель имеет право на основании договора делегировать полномочия по организации страхования испытуемых контрактно-исследовательской организации/лицу или другой организации, компетентной в данных вопросах.

5.8.2. В страховых полисах и СОП заявителя должны быть указаны суммы расходов на лечение испытуемых в случае нанесения им вреда в ходе испытания согласно соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь.

5.8.3. Если испытуемые получают вознаграждение, то порядок и способ выплат должны отвечать соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь.

#### 5.9. Финансирование

Финансовые аспекты испытания должны быть документированы в договоре между заявителем и исследователем/исследовательским центром.

#### 5.10. Уведомление регуляторного(ых) органа(ов) и представление ему (им) документов

До начала клинического(их) испытания(ий) заявитель должен предоставить в уполномоченный(е) орган(ы) заявление (заявления) для экспертной оценки, одобрения и (или) разрешения начала испытания(ий) в произвольной форме в случае проведения национальных клинических испытаний и в соответствии с формой приложения Г настоящего Технического кодекса при проведении мультицентровых испытаний. Любое заявление должно быть датировано; оно должно содержать достаточную информацию для идентификации программы (протокола).

#### 5.11. Получение решения КЭ/ЭСИЦ

5.11.1. Заявитель должен получить от исследователя/исследовательского центра:

а) название и адрес КЭ/ЭСИЦ исследователя/исследовательского центра;

б) документ, полученный от КЭ/ЭСИЦ о том, что он основан и действует согласно правилам Надлежащей клинической практики и законодательства Республики Беларусь;

в) документально оформленное одобрение КЭ/ЭСИЦ и, если требует заявитель, копию текущей версии программы (протокола), форму(ы) письменного информированного согласия и любые другие письменные информационные материалы, предоставляемые испытуемым, методики привлечения испытуемых, документы относительно выплат и компенсаций испытуемым, а также любые другие документы, которые могут быть затребованы КЭ/ЭСИЦ.

5.11.2. Если для получения положительного решения КЭ/ЭСИЦ необходимо(ы) изменение(я) по любому аспекту испытания, например, внесение изменений в программу (протокол), в форму письменного информированного согласия и любые другие информационные материалы, предоставляемые испытуемым, другие методики, заявитель должен получить от исследователя/исследовательского центра копии всех измененных документов и узнать дату получения положительного решения КЭ/ЭСИЦ.

5.11.3. Заявитель должен получить от исследователя/исследовательского центра документацию, а также узнать даты каждого повторного положительного решения или решения об отзыве или приостановке положительного решения, выносимого КЭ/ЭСИЦ.

#### 5.12. Информация об исследуемом(ых) препарате(ах)

5.12.1. В ходе планирования испытания заявитель должен обеспечить достаточное количество данных о безопасности и эффективности исследуемого препарата, полученных в результате доклинического исследования и (или) клинических испытаний, для обоснования его применения у человека при изучаемых путях, длительности введения и дозах в данной популяции испытуемых.

5.12.2. Заявитель должен обновлять брошюру исследователя по мере получения новой важной информации (см. подраздел 7 «Брошюра исследователя»).

#### 5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемого(ых) препарата(ов)

5.13.1. Заявитель должен гарантировать, что исследуемый(ые) препарат(ы) (включая активные препараты сравнения и плацебо, если необходимо) имеет(ют) характеристики, соответствующие стадия его (их) разработки, что он (они) произведен(ы) согласно международным или национальным правилам Надлежащей производственной практики, а также закодирован(ы) и маркирован(ы) таким образом, чтобы обеспечить, если необходимо, испытание с использованием слепого метода. Кроме того, маркировка должна отвечать соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь.

5.13.2. Заявитель должен указать соответствующие температуру и условия хранения (например, в защищенном от света месте) исследуемого(ых) препарата(ов), сроки хранения, методики и жидкости для растворения или разведения, а также, если необходимо, приспособления для инфузионного введения препарата. Заявитель должен довести эти требования до сведения всех участников испытания (лиц, осуществляющих мониторинг, исследователей, фармацевтов/провизоров, лиц, ответственных за хранение).

5.13.3. Упаковка исследуемого препарата должна защищать его от контаминации или порчи при транспортировании и хранении.

5.13.4. При испытании с применением «слепого метода» система кодирования исследуемого препарата должна включать механизм, позволяющий быстро идентифицировать препарат в случае состояний, требующих неотложной медицинской помощи, но в то же время не допускающий возможности незаметного раскрытия кода.

5.13.5. В случае существенных изменений состава исследуемого препарата или препарата сравнения во время клинической разработки, прежде чем новый состав подвергнется клиническому изучению, должны быть проведены дополнительные доклинические и химико-фармацевтические исследования (например, стабильности, растворения, биодоступности), чтобы оценить, насколько существенно эти изменения могут повлиять на фармакокинетический профиль.

5.14. Поставка исследуемого(ых) препарата(ов) и обращение с ним(и)

5.14.1. Заявитель отвечает за поставку исследователю/исследовательскому центру исследуемого(ых) препарата(ов).

5.14.2. Заявитель не должен поставлять исследователю/исследовательскому центру исследуемый(ые) препарат(ы) до тех пор, пока не получит всю требуемую документацию (например, положительное решение КЭ/ЭСИЦ и регуляторного(ых) уполномоченного(ых) органа(ов)).

5.14.3. В письменных методиках заявителя (СОП) должны содержаться инструкции по хранению исследуемого препарата и обращению с ним, а также по ведению соответствующей документации, которые исследователь/исследовательский центр должны соблюдать. В методиках должны быть описаны соответствующие требования и безопасные процедуры получения, обработки, хранения, выдачи, изъятия неиспользованного препарата у испытуемых и возвращения неиспользованного исследуемого препарата заявителю (или другие способы уничтожения, одобренные заявителем и отвечающие требованиям законодательства Республики Беларусь).

5.14.4. Заявитель должен:

- а) обеспечить своевременную поставку исследуемого(ых) препарата(ов) исследователю(ям);
- б) вести документы относительно поставки, получения, размещения, возврата и уничтожения исследуемого(ых) препарата(ов) (см. подраздел 8 «Основные документы для проведения клинического испытания»);
- в) организовать систему изъятия исследуемых препаратов и документирования этого изъятия (например, отзыва бракованного препарата, возвращения после окончания испытаний или по истечении срока годности);
- г) организовать систему уничтожения неиспользованного(ых) исследуемого(ых) препарата(ов) и документирования этого уничтожения.

5.14.5. Заявитель должен:

- а) принять меры, обеспечивающие стабильность исследуемого препарата на протяжении периода его применения;
- б) иметь достаточное количество исследуемого(ых) препарата(ов), используемого(ых) при испытании, для подтверждения его(их) соответствия требованиям нормативной документации, если это потребуется; он должен вести документацию относительно результатов анализа образцов серий и показателей качества. Насколько позволяет стабильность, следует хранить образцы до окончания анализа данных испытания или в течение срока, определенного соответствующими требованиями законодательства Республики Беларусь, в зависимости от того, какой период более продолжителен.

5.15. Доступ к документам

5.15.1. Заявитель должен гарантировать, что в программе (протоколе) или в другом договоре указано, что исследователь(и)/исследовательский(ие) центр(ы) обеспечивает(ют) прямой доступ к первичным данным/документам для мониторинга испытания, аудитов, проверки со стороны КЭ/ЭСИЦ, а также инспектирования со стороны регуляторного органа.

5.15.2. Заявитель должен проверить, что каждый испытуемый дал письменное согласие на прямой доступ к касающимся его подлинным медицинским записям для мониторинга испытания, аудита, проверки со стороны КЭ/ЭСИЦ, а также инспектирования со стороны регуляторного органа.

5.16. Информация о безопасности

5.16.1. Заявитель несет ответственность за текущую оценку безопасности исследуемого(ых) препарата(ов).

5.16.2. Заявитель должен незамедлительно сообщить всем имеющим отношение к клиническому испытанию – исследователям/исследовательским центрам и регуляторным органам – обо всех полученных данных, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность испытуемых, проведение испытания или изменить положительное решение КЭ/ЭСИЦ относительно продолжения испытания.

5.17. Предоставление отчетов о побочных реакциях на лекарственное средство

5.17.1. Заявитель должен незамедлительно предоставлять отчеты обо всех побочных реакциях на лекарственное средство (СПР/ADRs), которые одновременно являются неожиданными и серьезными всем сторонам, участвующим в испытании – исследователю(ям)/исследовательскому(им) центру(ам), если требуется – КЭ/ЭСИЦ и регуляторному(ым) органу(ам).

5.17.2. Такие срочные отчеты должны отвечать требованиям законодательства Республики Беларусь, а также положениям документа [4]<sup>9</sup>.

5.17.3. Заявитель должен представлять в регуляторный(ые) орган(ы) все новые данные по безопасности и периодические отчеты по безопасности согласно требованиям законодательства Республики Беларусь.

5.18. Мониторинг

5.18.1. Цель

Мониторинг проводится с целью подтверждения того:

- а) обеспечена защита прав и благополучия людей – участников испытания;
- б) содержащиеся в отчетах данные являются точными, полными и подтверждены первичными документами;
- в) испытание проводится в соответствии с утвержденной программой (протоколом)/поправкой(ами) в текущей редакции, правилами Надлежащей клинической практики и соответствующими требованиями законодательства Республики Беларусь.

5.18.2. Выбор лиц, осуществляющих мониторинг и их квалификация

- а) лица, осуществляющие мониторинг должны быть назначены заявителем;
- б) лица, осуществляющие мониторинг должны пройти соответствующее обучение; они должны иметь научные и (или) клинические знания, необходимые для надлежащего мониторинга испытания. Квалификация лица, осуществляющего мониторинг должна быть документально подтверждена;
- в) лицо, осуществляющее мониторинг должно хорошо знать свойства исследуемого(ых) препарата(ов), программу (протокол), форму письменного информированного согласия и любые другие предоставляемые испытуемым письменные информационные материалы, стандартные операционные процедуры (СОП) заявителя, правила Надлежащей клинической практики и соответствующие требования законодательства Республики Беларусь.

5.18.3. Объем и характер мониторинга

Заявитель должен обеспечить надлежащий мониторинг испытания, а также определить объем и характер мониторинга. Определение объема и характера мониторинга должно основываться на таких критериях, как цель, задача, дизайн, сложность, наличие «слепого метода», масштаб испытания и показатели, определяемые при испытании. С целью мониторинга требуется посещение исследовательского центра на месте испытания до, во время и после его проведения; в исключительных случаях заявитель может решить, что мониторинг без визитов в исследовательские центры в сочетании с такими процедурами, как обучение исследователей, проведение совещаний исследователей и предоставление подробной письменной брошюры исследователя и СОП может обеспечить проведение испытания в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики. Для выбора данных для проверки может быть использован статистический метод отбора.

5.18.4. Обязанности лица, осуществляющего мониторинг

Лицо, осуществляющее мониторинг в соответствии с требованиями заявителя должно удостовериться, что испытание проводилось и документировалось должным образом, посредством выполнения следующих функций (если это обосновано и необходимо для испытания и места испытания):

- а) действует как основное связующее звено между заявителем и исследователем;
- б) проверяет наличие у исследователя должной квалификации и возможности (см. пп. 5.4.1, 5.4.2, 5.5.6) выполнения клинического испытания, материально-технических средств, включая лаборатории и оборудование, а также персонал для безопасного и надлежащего проведения испытания;
- в) в отношении исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(ств) проверяет выполнение следующих условий:
  - i) соблюдение условий и сроков хранения, а также наличие достаточного количества исследуемого(ых) препарата(ов) на протяжении всего испытания;
  - ii) выдача исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(ств) производится только тем испытуемым, которые соответствуют критериям отбора для его (их) приема, и в дозе(ах),

<sup>9</sup> Указанным документом рекомендуется пользоваться в рамках проведения международных мультицентровых испытаний.



- определенной(ых) программой (протоколом);
- iii) представление испытуемым необходимых инструкций по правильному применению, хранению и возврату исследуемого(ых) препарата(ов), а также по обращению с ним(и);
- iv) получение, применение и возврат исследуемого(ых) препарата(ов) в местах испытания надлежащим образом контролируется и документируется;
- v) уничтожение неиспользованного(ых) исследуемого(ых) препарата(ов) в местах испытания отвечает соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь и согласована с заявителем;
- г) проверяет, действует ли исследователь в соответствии с одобренной программой (протоколом) и всеми одобренными поправками к ним, если таковые имеются;
- д) проверяет, получено ли письменное информированное согласие у каждого испытуемого до его включения в испытание;
- е) подтверждает получение исследователем брошюры исследователя в текущей редакции, всех документов и всех материалов, необходимых для надлежащего проведения испытания и для соблюдения соответствующих требований законодательства Республики Беларусь;
- ж) подтверждает, что исследователь и его персонал, занятый в испытании, надлежащим образом информированы о целях, задачах, порядке выполнения и документирования хода испытания;
- з) проверяет выполнение исследователем и его персоналом, занятым в испытании функций связанных с клиническим испытанием в соответствии с программой (протоколом) или договором между заявителем и исследователем/исследовательским центром с целью недопущения передачи этих функций лицам, не уполномоченным их выполнять;
- и) проверяет включение в испытание исследователем только тех субъектов, которые соответствуют критериям отбора;
- к) сообщает заявителю и регуляторным уполномоченным органам о ходе набора испытуемых;
- л) проверяет точность, полноту, своевременность и постоянное ведение первичных и других документов испытания;
- м) проверяет предоставление исследователем всех требуемых отчетов, уведомлений, заявок и представлений; точность, полноту, своевременное представление, удобочитаемость этих документов, чтобы они были датированными, а также правильно идентифицировали испытание;
- н) проверяет точность и полноту данных в индивидуальных регистрационных картах, а также их соответствие первичным и другим документам испытания. Монитор должен проверить, что:
  - i) данные, предусмотренные программой (протоколом), правильно занесены в индивидуальные регистрационные карты и соответствуют первичным документам;
  - ii) любые изменения дозы и (или) терапии должным образом документированы для каждого испытуемого;
  - iii) побочные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания зарегистрированы в соответствии с программой (протоколом) в индивидуальных регистрационных картах;
  - iv) в индивидуальных регистрационных картах обязательно указаны визиты, пропущенные испытуемыми, тесты, которые не были проведены, и обследования, которые не были выполнены;
  - v) в индивидуальных регистрационных картах указаны и объяснены все случаи исключения и выбывания зарегистрированных испытуемых из испытания;
- о) сообщает исследователю о любых ошибочных, пропущенных и неразборчивых записях в индивидуальной регистрационной карте. Лицо, осуществляющее мониторинг, должно удостовериться, что соответствующие исправления, добавления или удаления были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и подписаны самим исследователем или его сотрудником, являющимся членом исследовательского коллектива и уполномоченным подписывать изменения в индивидуальных регистрационных картах. Такое полномочие должно быть письменно подтверждено;
- п) проверяет, что все отчеты о побочных явлениях были представлены и оформлены надлежащим образом и своевременно в соответствии с правилами Находящей клинической практики, требованиями программы (протокола), требованиями КЭ/ЭСИЦ и заявителя, а также в соответствии с требованиями законодательства Республики Беларусь;
- р) проверяет, чтобы исследователь вел основные документы (см. подраздел 8 «Основные документы для проведения клинического испытания»);
- с) указывает исследователю на отклонения от программы (протокола), стандартных рабочих методик или СОП, правил Находящей клинической практики и соответствующих требований законодательства Республики Беларусь, а также обеспечивает принятие надлежащих мер для предотвращения повторения обнаруженных отклонений.

#### 5.18.5. Методики мониторинга

Лицо, осуществляющее мониторинг, должно соблюдать введенные заявителем письменные стандартные операционные процедуры (СОП), а также те методики, которые подготовлены заявителем для

мониторинга конкретного испытания.

#### 5.18.6. Отчет о мониторинге

- а) лицо, осуществляющее мониторинг, должно представить заявителю письменный отчет после каждого визита на место испытания или обмена информацией, связанного с испытанием;
- б) отчеты должны содержать дату, название места испытания, фамилию лица, осуществляющего мониторинг, фамилию исследователя или другого контактировавшего лица;
- в) отчеты должны содержать краткое описание объектов проверки лица, осуществляющего мониторинг, а также его доклад относительно полученных данных/фактов, отклонений и недостатков, выводы, описание принятых или планируемых мер и (или) мер, рекомендованных для обеспечения соответствия испытания требованиям Надлежащей клинической практики, программы (протокола) испытаний и законодательства Республики Беларусь;
- г) факт рассмотрения отчета о мониторинге заявителем и результаты последующих действий должны быть письменно подтверждены назначенным представителем заявителя.

#### 5.19. Аудит

Если заявитель проводит аудиты, являющиеся одной из мер по обеспечению качества, то при их проведении заявитель должен принять во внимание следующее:

##### 5.19.1. Цель

Целью проводимого заявителем аудита, который является независимой и самостоятельной процедурой, не связанной с текущим мониторингом или функциями по контролю качества, должна быть оценка проведения испытания и его соответствия программе (протоколу), стандартным рабочим методикам или СОП, правилам Надлежащей клинической практики и соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь.

##### 5.19.2. Выбор аудиторов и их квалификация

- а) для проведения аудитов заявитель должен назначить лиц, не зависящих от клинических испытаний/организаций, причастных к исследованию;
- б) заявитель должен гарантировать, что аудиторы являются квалифицированными, прошедшими соответствующее обучение и имеющими опыт для надлежащего проведения аудита. Квалификация аудитора должна быть документально подтверждена.

##### 5.19.3. Методики аудита

- а) заявитель должен гарантировать проведение аудита клинических испытаний/причастных к клиническим испытаниям организаций в соответствии с письменными методиками или СОП заявителя, которые определяют следующее: предмет аудита, методику аудита, частоту аудитов, а также форму и содержание отчетов по аудитам;
- б) план аудита заявителя и его методики по аудиту испытания должны зависеть от значимости данного испытания для представления в регуляторные уполномоченные органы, количества испытуемых, типа и сложности испытания, степени риска для испытуемых и любых выявленных проблем;
- в) наблюдения аудитора(ов) и полученные данные следует документировать;
- г) чтобы сохранить независимость и значимость функции аудита, регуляторный уполномоченный орган не должен на постоянной основе запрашивать отчеты об аудитах. Регуляторный орган может запросить доступ к отчету об аудите в случае серьезных нарушений правил Надлежащей клинической практики или в ходе судебных разбирательств;
- д) в ситуациях, предусмотренных п. 5.19 г) заявитель должен представить регуляторным уполномоченным органам запрашиваемый отчет об аудите.

#### 5.20. Выявление несоответствий

5.20.1. При нарушении программы (протокола), стандартных рабочих методик или СОП, правил Надлежащей клинической практики и (или) соответствующих требований законодательства Республики Беларусь исследователем/исследовательским центром или сотрудником(ами) заявителя необходимо, чтобы заявитель незамедлительно принял меры по обеспечению соответствия хода клинического испытания указанным документам.

5.20.2. Если в ходе мониторинга и (или) аудита выявляются серьезные и (или) систематические факты нарушения со стороны исследователя/исследовательского центра, заявитель должен отстранить исследователя/исследовательский центр от участия в испытании. Если участие исследователя/исследовательского центра прекращено вследствие нарушения, заявитель должен немедленно информировать об этом регуляторные органы.

#### 5.21. Преждевременное прекращение или приостановка испытания

Если испытание преждевременно прекращено или приостановлено, заявитель должен немедленно информировать исследователя/исследовательский центр, а также регуляторные органы о прекращении или приостановке испытания с указанием причины (причин). Заявитель или исследователь/исследовательский центр должны немедленно известить КЭ/ЭСИЦ и регуляторные уполномоченные органы о факте и причинах прекращения или приостановки испытания согласно приложению М к настоящему Техническому кодексу.

#### 5.22. Отчеты о клиническом испытании

Вне зависимости от того, было ли испытание закончено или преждевременно прекращено,

заявитель должен обеспечить подготовку отчетов о клиническом испытании и их представление в регуляторный орган в срок не позднее 30 дней с момента подачи сообщения о завершении/временном приостановлении клинического испытания (форма приложения М к настоящему Техническому кодексу). Заявитель должен обеспечить соответствие отчетов о клинических испытаниях, входящих в состав регистрационного досье для государственной регистрации лекарственного средства, положениям приложения Н к настоящему техническому кодексу в случае национальных клинических испытаний или руководства CPMP/ICH/137/95 (E3) «Note for guidance on structure and content of clinical study reports» в случае проведения мультицентровых испытаний.

В соответствии с руководством CPMP/ICH/137/95 (E3) «Note for guidance on structure and content of clinical study reports» в определенных случаях допускается предоставление сокращенных отчетов.

#### 5.23. Мультицентровые испытания

При проведении мультицентровых испытаний заявитель должен обеспечить следующее:

5.23.1. Все исследователи проводят испытание в строгом соответствии с программой (протоколом), согласованной с заявителем и с регуляторными органами, а также при условии одобрения/положительного решения КЭ/ЭСИЦ.

5.23.2. Индивидуальные регистрационные карты должны быть разработаны таким образом, чтобы их можно было использовать для сбора и внесения данных во всех местах испытания. Исследователям, осуществляющим сбор дополнительных данных со всех исследовательских центров, где производятся клинические испытания, должны быть предоставлены дополнительные индивидуальные регистрационные карты, которые разработаны для внесения дополнительных данных.

5.23.3. Обязанности исследователя-координатора и других исследователей, участвующих в испытании, должны быть документально оформлены до начала испытания.

5.23.4. Все исследователи должны получить инструкции по соблюдению программы (протокола), единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению индивидуальных регистрационных карт.

5.23.5. Возможность исследователям различных исследовательских центров легко контактировать друг с другом.

### 6. Программа (протокол) клинического испытания и поправка(и) к протоколу

Содержание программы (протокола) клинического испытания должно включать разделы, представленные ниже. Информация, касающаяся места испытания, может быть представлена на отдельных страницах программы (протокола) или в отдельном договоре. Кроме того, часть представленной ниже информации может содержаться в других документах, на которые приведены ссылки в программе (протоколе), например, в брошюре исследователя.

#### 6.1. Общая информация

6.1.1. Название программы (протокола), идентификационный номер протокола и дата. В каждой поправке к программе (протоколу) также должны быть указаны ее номер и дата принятия.

6.1.2. Название (имя) заявителя и фамилия лица, осуществляющего мониторинг, а также их адреса (если они отличаются).

6.1.3. Фамилия и должность/звание лица (лиц), уполномоченного(ых) подписывать программу (протокол) и поправки к программе (протоколу) от лица заявителя.

6.1.4. Фамилия, должность/звание, адрес и номер(а) телефона(ов) эксперта заявителя в области медицины для данного испытания<sup>10</sup>.

6.1.5. Фамилия и должность/звание исследователя(ей), ответственного(ых) за проведение испытания, а также адрес(а) и номер(а) телефона(ов) места (мест) испытания.

6.1.6. Фамилия, должность/звание, адрес и номер(а) телефона(ов) квалифицированного врача, несущего ответственность за принятие всех решений медицинского характера в месте испытания (если данное лицо не является исследователем)<sup>11</sup>.

6.1.7. Названия и адреса клинических лабораторий и других медицинских и (или) технических отделений, и (или) государственных организаций здравоохранения, участвующих в испытании.

#### 6.2. Исходная информация

6.2.1. Название и описание исследуемого(ых) препарата(ов).

6.2.2. Резюме результатов доклинических исследований, имеющих потенциально клиническую значимость, а также результатов клинических испытаний, важных для данного испытания.

6.2.3. Краткое описание известных и возможных рисков и пользы (при наличии) для испытуемых.

6.2.4. Описание и обоснование пути введения, дозировки, схемы применения и длительности лечения.

6.2.5. Указание на то, что данное испытание будет проводиться с соблюдением программы

<sup>10</sup> В руководстве ICH по GCP указано «эксперт заявителя в области медицины (или стоматолог, в зависимости от ситуации)».

<sup>11</sup> В руководстве ICH по GCP указано «квалифицированный врач (или стоматолог, в зависимости от ситуации) ... всех решений медицинского (или стоматологического) характера».

(протокола), правил Надлежащей клинической практики и соответствующих требований законодательства Республики Беларусь.

6.2.6. Описание исследуемой популяции.

6.2.7. Ссылки на литературу и данные, имеющие отношение к испытанию и использованные для обоснования испытания.

6.3. Цели и задачи испытания

Подробное описание целей и задач испытания.

6.4. Дизайн испытания

Научная составляющая испытания и достоверность данных, полученных при испытании, зависят от дизайна. Описание дизайна испытания должно содержать:

6.4.1. Точное указание на первичные и вторичные (если таковые имеются) конечные точки, которые определяются на протяжении клинического испытания.

6.4.2. Описание вида/дизайна планируемого испытания (например, двойной слепой дизайн, плацебо-контролируемый дизайн, дизайн параллельных групп) и схематическое изображение дизайна, процедур и стадий испытания.

6.4.3. Описание мер, позволяющих снизить/избежать необъективности исследователей, включая:

- а) рандомизацию;
- б) применение «слепого метода».

6.4.4. Описание лечения при испытании, а также дозировки и схемы применения исследуемого(ых) препарата(ов). Раздел также содержит описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемого(ых) препарата(ов).

6.4.5. Предполагаемая длительность участия испытуемых, описание последовательности и продолжительности всех этапов испытания, включая период последующего наблюдения (если предусмотрен).

6.4.6. Описание «правил остановки» или «критериев прекращения» для отдельных испытуемых, всего испытания или его частей.

6.4.7. Методики учета исследуемого(ых) препарата(ов), включая плацебо и препарат(ы) сравнения (если предусмотрены).

6.4.8. Поддержание анонимности рандомизационных кодов испытания и методики раскрытия кодов.

6.4.9. Указание всех данных, которые должны быть внесены непосредственно в индивидуальную регистрационную карту (то есть данных, которых прежде не было в письменном или электронном виде) и должны рассматриваться в качестве первичных данных.

6.5. Выбор и исключение испытуемых

6.5.1. Критерии включения испытуемых.

6.5.2. Критерии невключения испытуемых.

6.5.3. Критерии исключения испытуемых (то есть прекращения лечения исследуемым препаратом/лечения в ходе испытания), а также методики, регламентирующие:

- а) когда и как исключать испытуемых из испытания/прекращать лечение исследуемым препаратом;
- б) сроки получения и вид данных, которые должны быть собраны относительно исключенных испытуемых;
- в) должны ли быть исключенные испытуемые заменены и каким образом;
- г) последующее наблюдение исключенных испытуемых, которые прекратили лечение исследуемым препаратом/лечение в ходе испытания.

6.6. Лечение испытуемых

6.6.1. Назначенное лечение с указанием названий всех препаратов, доз, схем применения, пути/способа(ов) введения, длительности лечения, в том числе периодов последующего наблюдения для испытуемых каждой группы, получающей лечение исследуемым препаратом/лечение в ходе испытания.

6.6.2. Лекарственные средства/способы лечения, которые разрешены (включая жизненно важные препараты) и не разрешены перед испытанием и (или) в его ходе.

6.6.3. Методики мониторинга за соблюдением испытуемыми инструкций.

6.7. Оценка эффективности

6.7.1. Подробное описание показателей эффективности.

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

6.8. Оценка безопасности

6.8.1. Подробное описание показателей безопасности.

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

6.8.3. Методики для составления отчетов о выявлении побочных явлений и интеркуррентных заболеваний, их регистрации и сообщения о них.

6.8.4. Вид и продолжительность наблюдения за испытуемыми после возникновения побочных явлений.

6.9. Статистика

6.9.1. Описание всех статистических методов, которые будут применяться, в том числе сроки

любых планируемых промежуточных статистических анализов.

6.9.2. Планируемое количество включаемых испытуемых. В случае мультицентровых испытаний должно быть отдельно указано планируемое количество включаемых испытуемых для каждого места испытания. Обоснование размера выборки, включая оценку (или расчеты) мощности испытания и клиническое обоснование.

6.9.3. Применяемый уровень значимости.

6.9.4. Критерии прекращения испытания.

6.9.5. Методика учета недостающих, необычных и фальсифицированных данных.

6.9.6. Методики сообщения о любых отклонениях от первоначального плана статистической обработки (все отклонения от первоначального плана статистической обработки должны быть описаны и обоснованы в протоколе и (или) окончательном отчете в зависимости от ситуации).

6.9.7. Выбор испытуемых, данные по которым будут включены в анализ (например, все рандомизированные испытуемые; все испытуемые, хотя бы один раз получившие дозу исследуемого препарата; все включенные в испытание испытуемые; испытуемые, прошедшие контрольную оценку).

6.10. Прямой доступ к первичным данным/документам

Заявитель должен гарантировать, что в программе (протоколе) или другом письменном соглашении есть указание, что исследователь/исследовательский центр будет позволять проводить связанные с испытанием мониторинг, аудиты, проверки со стороны КЭ/ЭСИЦ и инспекции со стороны регуляторных органов, предоставляя при этом прямой доступ к первичным данным/документам.

6.11. Контроль качества и обеспечение качества

6.12. Этика

Описание этических аспектов, имеющих отношение к испытанию.

6.13. Обработка данных и хранение документов

6.14. Финансирование и страхование

Вопросы финансирования и страхования, если они не рассматриваются в отдельном гражданско-правовом договоре.

6.15. Политика относительно публикаций

Политика относительно публикаций, если она не рассматривается в отдельном гражданско-правовом договоре.

6.16. Приложения<sup>12</sup>

## 7. Брошюра исследователя

7.1. Введение

Брошюра исследователя – сборник клинических, доклинических и химико-фармацевтических данных относительно исследуемого(ых) препарата(ов), которые могут иметь значение для его (их) изучения на людях. Задача этого документа – предоставить исследователям и всем, кто причастен к проведению испытания, информацию, способствующую пониманию и соблюдению ключевых положений программы (протокола), таких как доза, частота/периодичность применения, способы введения, а также методики мониторинга безопасности. Брошюра исследователя должна способствовать адекватному оказанию медицинской помощи испытуемым в ходе клинического испытания. Информация должна быть изложена лаконично, доступно, объективно, без использования прямой или скрытой рекламы, позволяя врачу или потенциальному исследователю понять ее и сформировать собственное непредвзятое мнение относительно целесообразности планируемого испытания, основанное на оценке «риск/польза». По этой причине в издании брошюры исследователя, должен принимать участие высококвалифицированный врач, содержание брошюры исследователя должно быть согласовано со специалистами в тех отраслях, в рамках которых были получены приведенные данные.

Технический кодекс определяет минимальный объем информации, который должен быть включен в брошюру исследователя и последовательность ее изложения. Характер и объем имеющейся информации зависят от стадии разработки исследуемого препарата. Если лекарственное средство находится на рынке и его фармакологические свойства хорошо известны практикующим врачам, брошюра исследователя может быть менее подробной. С согласия регуляторных органов вместо брошюры исследователя могут быть использованы резюме с основной информацией о лекарственном средстве, инструкция по применению, листок-вкладыш или информация на упаковке при условии, что они содержат современную, всестороннюю и достаточно подробную информацию обо всех свойствах лекарственного средства, которая может быть важной для исследователя. Если находящееся на рынке лекарственное средство изучается для нового применения (то есть по новому показанию), должна быть подготовлена брошюра исследователя специально для этого нового применения. Брошюру исследователя следует проверять не реже одного раза в год и, при необходимости, пересматривать в соответствии с письменными методиками или СОП заявителя. Брошюра исследователя может пересматриваться и более часто, в зависимости от стадии разработки и по мере

<sup>12</sup> Поскольку при мультицентровых испытаниях программа (протокол) и отчет о клиническом испытании тесно взаимосвязаны, в качестве важного источника дополнительной информации рекомендуется использовать документ [5]

получения значимой новой информации. Согласно правилам Надлежащей клинической практики, новая информация может быть настолько важной, что ее необходимо сообщить исследователям, а также, в КЭ/ЭСИЦ и (или) в регуляторные уполномоченные органы до того, как она будет включена в новую редакцию брошюры исследователя.

Заявитель несет ответственность за предоставление исследователю действующей редакции брошюры исследователя, а исследователь отвечает за ее представление в соответствующий КЭ/ЭСИЦ. Если заявителем испытания является исследователь, он должен определить возможность получения брошюры от производителя лекарственного средства. Если исследуемый препарат предоставлен самим заявителем, являющимся одновременно исследователем, то он должен довести необходимую информацию до участвующего в проведении испытания персонала. Если составление официальной брошюры исследователя неосуществимо, в качестве альтернативы должен быть предоставлен расширенный информационный раздел программы (протокола) испытания, обосновывающий испытание и содержащий тот минимальный объем современной информации, который предусмотрен в настоящем техническом кодексе.

## 7.2. Общие положения

Брошюра исследователя должна содержать:

### 7.2.1. Титульный лист

На титульном листе должны быть указаны название (имя) заявителя, идентификаторы каждого исследуемого препарата (то есть номер исследования, химическое или утвержденное непатентованное название, а также торговое(ые) название(я)) и дата издания. Кроме того, рекомендуется указывать номер данного издания, а также номер и дату предыдущей редакции. Образец титульного листа приведен в приложении А.

### 7.2.2. Заявление о конфиденциальности

По своему желанию заявитель может включить в брошюру исследователя указание, которое предписывает исследователям/получателям обращаться с брошюрой исследователя как с конфиденциальным документом, предназначенным исключительно для информирования и использования коллективом исследователей и КЭ/ЭСИЦ.

## 7.3. Содержание брошюры исследователя

Брошюра исследователя должна содержать следующие разделы, в каждом из которых при необходимости могут быть ссылки на литературу:

### 7.3.1. Содержание

Образец содержания приведен в приложении Б.

### 7.3.2. Резюме

Краткое резюме (не более чем на 2 страницах), в котором описана информация о важных физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических свойствах и метаболизме лекарственного средства, а также приведены имеющиеся клинические данные, которые соответствуют стадии клинической разработки исследуемого лекарственного средства.

### 7.3.3. Введение

В кратком введении должны быть указаны химическое название исследуемого(ых) препарата(ов) (а также непатентованное и торговое название, если они утверждены), все действующие вещества, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый препарат, и его позиция в этой группе (например, преимущества), обоснование дальнейшего изучения исследуемого препарата, а также предполагаемые показания к его профилактическому, терапевтическому или диагностическому применению. Во введении необходимо раскрыть общий подход к оценке исследуемого препарата.

### 7.3.4. Физические, химические и фармацевтические свойства, а также состав

Должно быть приведено описание вещества (веществ), входящего(их) в состав исследуемого препарата (включая химическую(ие) и (или) структурную(ые) формулу(ы)), а также краткое описание их основных физических, химических и фармацевтических свойств.

Для соблюдения соответствующих мер безопасности в ходе испытания должен быть приведен и обоснован (если это необходимо для клинического изучения) состав, который будет использоваться, включая вспомогательные вещества. Также должны быть приведены инструкции по хранению лекарственной формы и обращению с ней.

Должно быть указано любое структурное сходство с другими известными соединениями.

### 7.3.5. Доклинические исследования

Во введении в краткой форме должны быть представлены результаты всех существенных фармакологических, токсикологических и фармакокинетических исследований, а также изучения метаболизма исследуемого препарата. В этом резюме следует указать использованные методы и результаты, а также представить значимость полученных данных в связи с изучаемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными и непредвиденными эффектами у человека.

Представленная информация может содержать следующее (если эти сведения известны/доступны):

- i) виды экспериментальных животных;
- ii) количество и пол животных в каждой группе;
- iii) единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм массы тела (мг/кг));

- iv) периодичность введения;
- v) путь введения;
- vi) длительность курса введения;
- vii) информация о распределении по органам и системам;
- viii) продолжительность наблюдения после окончания введения;
- ix) результаты, включая следующие аспекты:
  - характер фармакологических и частота токсических эффектов;
  - выраженность или степень фармакологических или токсических эффектов;
  - скорость развития эффектов;
  - обратимость эффектов;
  - продолжительность эффектов;
  - дозозависимость эффектов.

Указанные данные, если возможно, следует представлять в виде таблиц/перечней.

В последующих разделах следует представить наиболее важные результаты исследований, включая дозозависимость выявляемых эффектов, значимость для человека, а также любые аспекты, подлежащие изучению на человеке. Если возможно, следует провести сравнение результатов исследований на одних и тех же видах животных при использовании как эффективных, так и нетоксичных доз (то есть следует указать терапевтический индекс). Следует указать значимость этой информации относительно доз, предлагаемых для человека. Если возможно, при сравнении следует использовать единицы, отражающие уровень содержания лекарственного средства в крови/ткани, а не его удельную дозу.

#### а) Доклиническая фармакология

Необходимо привести краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Такое краткое описание должно содержать результаты изучения потенциальной специфической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследований, направленных на оценку безопасности (например, специальных экспериментов для оценки фармакологического действия, отличающегося от планируемых терапевтических эффектов).

#### б) Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных

Необходимо привести краткое описание фармакокинетики и биотрансформации, а также распределения исследуемого препарата для всех видов животных, на которых проводились эксперименты. Обсуждение полученных данных должно включать анализ абсорбции, местной и системной биодоступности исследуемого препарата и его метаболитов, а также их корреляцию с результатами фармакологических и токсикологических исследований на тех же видах животных.

#### в) Токсикология

Необходимо кратко описать токсические эффекты, обнаруженные при соответствующих исследованиях на разных видах животных, под следующими заголовками (в зависимости от наличия данных):

- i) токсичность при однократном введении;
- ii) токсичность при многократном введении;
- iii) канцерогенность;
- iv) специальные исследования (например, местнораздражающее и аллергизирующее действие);
- v) репродуктивная токсичность;
- vi) генотоксичность (мутagenность).

### 7.3.6. Клинические испытания

#### Введение:

Должно быть представлено всестороннее обсуждение известных эффектов исследуемого препарата у человека, включая информацию о фармакокинетике, метаболизме, фармакодинамике, дозозависимости, безопасности, эффективности и других фармакологических свойствах. Если возможно, следует привести краткое описание каждого из завершенных клинических испытаний. Также следует представить информацию, полученную не только в результате клинических испытаний, но и при любом другом применении лекарственного средства, например, данные пострегистрационного опыта применения.

#### а) Фармакокинетика и метаболизм препарата у человека

Необходимо представить краткое изложение информации по фармакокинетике исследуемого(ых) препарата(ов), включая следующее (в зависимости от наличия данных):

- i) фармакокинетика (включая метаболизм, абсорбцию, связывание с белками плазмы крови, распределение и элиминацию);
- ii) биодоступность исследуемого препарата (абсолютная и (или) относительная) с применением референтного препарата;
- iii) фармакокинетика в популяционных подгруппах (например, в зависимости от пола, возраста и нарушений функций органов);
- iv) взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние продуктов питания);
- v) другие данные по фармакокинетике (например, результаты исследований в различных популяционных группах, проведенных в рамках клинических испытаний).

## б) Безопасность и эффективность

Необходимо представить в краткой форме информацию о безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов каждого исследуемого препарата (включая его метаболиты, если это изучалось), полученную в ходе проведенных ранее испытаний на человеке (на здоровых добровольцах и (или) на больных). Следует представить анализ этой информации. Если часть клинических испытаний уже завершена, для более четкого представления данных можно использовать краткие сводные отчеты по эффективности и безопасности по отдельным показаниям в разных подгруппах пациентов по результатам различных испытаний. Целесообразно включать сводные таблицы побочных реакций на лекарственное средство по всем клиническим испытаниям (включая испытания для всех изученных показаний). Следует проанализировать существенные различия в характере/частоте побочных реакций на лекарственное средство как для разных показаний, так и для разных подгрупп пациентов.

В брошюре исследователя должно быть представлено описание возможных рисков и побочных реакций на лекарственное средство, которые можно ожидать на основании предшествующего опыта его применения, так и сходных с ним лекарственных средств. Также следует описать меры предосторожности или специальные рекомендации, которые необходимо выполнять при применении лекарственного средства в ходе испытания.

## в) Пострегистрационный опыт

В брошюре исследователя необходимо указать страны, в которых исследуемый препарат был размещен на рынке или зарегистрирован. В обобщенном виде должна быть приведена любая важная информация, полученная в ходе пострегистрационного применения (например, состав, дозировка, пути введения и побочные реакции на лекарственное средство). В брошюре исследователя также необходимо указать страны, в которых заявителю было отказано в регистрации исследуемого препарата или в которых он был изъят с рынка/лишен регистрации.

## 7.3.7. Заключение и указания для исследователя

В этом разделе следует привести всестороннее обсуждение доклинических и клинических данных и обобщить информацию из разных источников по различным свойствам исследуемого препарата. Исследователю может быть предоставлена наиболее информативная часть имеющихся данных, а также оценка значимости этой информации для последующих клинических испытаний.

Следует проанализировать опубликованные отчеты по подобным лекарственным средствам. Это может дать исследователю информацию относительно возможных побочных реакций на лекарственное средство или других осложнений при выполнении клинических испытаний.

Основная цель настоящего раздела – помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и побочных реакциях, а также о специальных тестах, наблюдениях и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического испытания. Это представление должно быть основано на имеющейся информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого(ых) препарата(ов). Исследователю также должны быть предоставлены указания по диагностике и лечению в случае возможной передозировки и побочных реакций на исследуемые препараты, которые основаны на существующем клиническом опыте и их фармакологических свойствах.

**8. Основные документы для проведения клинического испытания**

## 8.1. Введение

Основные документы – это документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение испытания и качество полученных данных. Эти документы необходимы для доказательства соблюдения исследователем, заявителем и лицом, осуществляющим мониторинг, положений Надлежащей клинической практики и соответствующих требований законодательства Республики Беларусь.

Основные документы необходимы для выполнения ряда других задач. Хранение основных документов исследователем/исследовательским центром и заявителем способствует успешному управлению клиническим испытанием со стороны исследователя, заявителя и лица, осуществляющего мониторинг. Эти документы обычно являются объектом независимого аудита со стороны заявителя и инспекции со стороны регуляторных уполномоченных органов в ходе подтверждения правомерности проведения испытания и полноты собранных данных.

Ниже приведен минимальный перечень основных документов, которые должны быть разработаны. Представлено объяснение цели каждого документа, указано, где необходимо хранить документ: в архиве исследователя/исследовательского центра и (или) в архиве заявителя. Эти документы подразделяют на три категории в зависимости от того, на какой стадии испытания их необходимо создавать: 1) перед началом клинической фазы испытания; 2) в ходе проведения клинического испытания; 3) после завершения или прекращения испытания. Допустимо объединение некоторых документов, если при этом данные документы могут быть легко идентифицированы.

После начала клинического испытания (включение первого испытуемого) в соответствии с одобренным протоколом заявитель или его уполномоченное лицо информируют об этом УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и КЭ/ЭСИЦ, которые одобрили клиническое испытание, в срок до 10 рабочих дней согласно форме, приведенной в приложении Л. При проведении



мультицентровых клинических испытаний, если не все заявленные исследовательские центры привлекаются к испытанию, заявитель или его уполномоченное лицо извещает об этом УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и КЭ/ЭСИЦ.

Основной архив испытания должен быть создан в начале испытания как у исследователя/исследовательского центра, так и у заявителя. Испытание может быть официально завершено только после того, как лицо, осуществляющее мониторинг, проверит архивы исследователя/исследовательского центра и заявителя и подтвердит наличие всех необходимых документов в соответствующих архивах.

Документы (все вместе или любой из них), указанные в данном техническом кодексе, могут быть объектом аудита заявителя и инспекции со стороны регуляторных уполномоченных органов.

Документы перед началом клинической фазы испытания

На этой стадии планирования до официального начала клинического испытания необходимо подготовить и хранить документы, указанные в таблице 1.

Таблица 1

Наименование документа	Цель создания и хранения	Участник клинического испытания, у которого находится документация	
		Исследователь/исследовательский центр	Заявитель
1	2	3	4
8.1.1. Брошюра исследователя	Документально подтвердить факт передачи исследователю всей необходимой и современной информации о лекарственном средстве	x	x
8.1.2. Подписанная программа (протокол) и поправки к ней, образец индивидуальной регистрационной карты испытуемого	Документально подтвердить факт согласования заявителем и исследователем протокола/поправок и индивидуальной регистрационной карты испытуемого	x	x
8.1.3. Предоставляемые испытуемым материалы: форма информированного согласия (включая необходимые переводы); другие материалы;  объявления о наборе испытуемых (если используются)	Документально подтвердить информированное согласие Документально подтвердить наличие подробной и доступной для понимания информации, которая будет предоставлена испытуемым для получения их согласия Документально подтвердить адекватность мер, принимаемых для набора испытуемых, и отсутствие элемента принуждения	x x x	x x
8.1.4. Калькуляция расходов на клиническое испытание	Документально подтвердить обоснованность формирования цены	x	x
8.1.5. Страхование обязательство (если требуется)	Документально подтвердить тот факт, что испытуемым будет выплачена страховая сумма в случае причинения вреда их здоровью в ходе испытания	x	x
8.1.6. Подписанный договор между сторонами: исследователем/исследовательским центром и заявителем; исследователем/исследовательским центром и контрактной исследовательской организацией; заявителем и контрактной	Документально подтвердить достигнутые соглашения, права и обязанности сторон, финансовые обязательства и иное	x x	x x (если требуется) x

исследовательской организацией; исследователем/исследовательским центром и уполномоченными органами		x (по усмотрению стороны)	x
8.1.7. Датированное и документально оформленное положительное решение КЭ/ЭСИЦ следующих документов: программы (протокола) и поправок к ним; индивидуальной регистрационной карты (если необходимо); формы информированного согласия; других предоставляемых испытуемым письменных информационных материалов; объявлений о наборе испытуемых (если имеются); информации о выплатах испытуемым (если необходимо); любых других документов, одобренных комитетом по этике	Документальное подтверждение факта экспертизы испытания КЭ/ЭСИЦ и положительного решения проведения испытания. Установить номер редакции документа(ов) и дату	x	x
8.1.8. Состав КЭ/ЭСИЦ	Документально подтвердить соответствие состава КЭ/ЭСИЦ положениям Надлежащей клинической практики	x	x (если требуется)
8.1.9. Разрешение/одобрение/регистр ация протокола регуляторными органами (если требуется)	Документально подтвердить, что до начала испытания, были соответствующие разрешение / одобрение/регистрация протокола регуляторными органами согласно соответствующим требованиям законодательства Республики Беларусь	x (если требуется)	x (если требуется)
8.1.10. Служебная биография исследователя(ей) и субисследователя(ей) и (или) другие документы, подтверждающие их квалификацию	Документально подтвердить, квалификацию и пригодность исследователя(ей) и субисследователя(ей) для проведения испытания и (или) обеспечение медицинского наблюдения испытуемых	x	x
8.1.11. Лабораторные нормы / диапазоны для клинических или лабораторных или инструментальных тестов (испытаний), предусмотренных программой (протоколом)	Документально оформить нормальные значения и (или) диапазоны для этих тестов	x	x
8.1.12. Клинические или лабораторные или инструментальные тесты (испытания): сертификация или аккредитация или внутренний и/или внешний контроль качества другие методы верификации (если требуется)	Документально подтвердить пригодность материально- технической базы для качественного проведения тестов и обеспечения достоверности получаемых результатов	x (если требуется)	x
8.1.13. Образец этикетки на контейнере (первичной упаковке) исследуемого лекарственного средства	Документально подтвердить соблюдение требований к маркировке исследуемого лекарственного средства и достоверность инструкции для испытуемых		x

8.1.14. Инструкция по обращению с исследуемым(и) лекарственным(и) средством(ами) и необходимыми расходными материалами (если они не включены в программу (протокол) или брошюру исследователя)	Документально подтвердить наличие инструкций по хранению, упаковке, расходу и уничтожению исследуемого лекарственного средства и необходимых расходных материалов	x	x
8.1.15. Накладные (почтовые квитанции, акты передачи) на поставку исследуемого препарата(ов) и необходимых расходных материалов	Документировать даты и способ поставки, номера серий исследуемого препарата(ов) и необходимых расходных материалов. Контроль учета номеров серий, оценка условий поставки	x	x
8.1.16. Сертификат(ы) анализа(ов) полученного(ых) исследуемого(ых) препарата(ов)	Документально подтвердить подлинность, чистоту и активность исследуемого препарата		x
8.1.17. Процедура раскрытия рандомизационного кода для слепого метода испытания	Документально подтвердить наличие процедуры идентификации препарата без нарушения анонимности кода для испытуемых	x	x (третья сторона если необходимо)
8.1.18. Основной рандомизационный список	Документально оформить метод рандомизации испытуемых		x (третья сторона если необходимо)
8.1.19. Предварительный отчет о мониторинге до испытания	Документально подтвердить пригодность места испытания для проведения испытания (документ может быть объединен с отчетом, указанным в пункте 8.1.20)		x
8.1.20. Отчет о мониторинге перед началом испытания	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и его сотрудников с процедурами клинического испытания (документ может быть объединен с отчетом, указанным в пункте 8.1.19)	x	x

## 8.2. Документы в ходе проведения клинического испытания.

В ходе испытания к вышеперечисленным документам добавляются новые документы, указанные в таблице 2, в подтверждение того, что вся необходимая информация документально оформляется по мере ее поступления

Таблица 2

Наименование документа	Цель создания и хранения	Участник клинического испытания, у которого находится документация	
		Исследователь/исследовательский центр	Заявитель
1	2	3	4
8.2.1. Новые редакции Брошюры исследователя	Документально подтвердить факт своевременного сообщения исследователю/исследовательскому центру необходимой информации	x	x
8.2.2. Любое изменение: программы (протокола)/поправок и индивидуальной регистрационной карты формы информированного согласия любых других письменных материалов, предоставляемых испытуемым объявлений о наборе испытуемых (если используются)	Документально оформить новые редакции этих документов, которые связаны с испытанием и вступают в действие во время испытания	x	x
8.2.3. Датированное и документально оформленное положительное решение КЭ/ЭСИЦ относительно следующих документов: поправок к программе (протоколу) новых редакций: формы информированного согласия любых других предоставляемых испытуемым письменных материалов объявлений о наборе испытуемых (если используются) любых других одобренных документов текущего обзора испытания (если проводилось)	Документально подтвердить факт рассмотрения и положительного решения КЭ/ЭСИЦ поправок и (или) новых редакций документов. Установить номер новой редакции каждого документа и дату	x	x
8.2.4. Разрешение / утверждение / регистрация регуляторными органами (если требуется): поправок к программе (протоколу) и других документов	Документально подтвердить соблюдение законодательства Республики Беларусь	x (если требуется)	x
8.2.5. Служебная биография нового исследователя и (или) субисследователей	См. п. 8.1.10	x	x
8.2.6. Изменения нормальных значений/диапазонов для клинических или лабораторных или инструментальных тестов / испытаний, предусмотренных программой (протоколом)	Документально оформить нормальные значения / диапазоны пересмотренные в ходе испытания (см. п. 8.1.11)	x (если требуется)	x

8.2.7. Изменения в процедурах клинических или лабораторных или инструментальных тестов / испытаний: сертификация или аккредитация или внутренний и (или) внешний контроль качества другие методы подтверждения (если требуются)	Документально подтвердить достоверность тестов на протяжении всего испытания (см. п. 8.1.12)	x (если требуется)	x
8.2.8. Документация по поставке исследуемого(ых) препарата(ов) и материалов, необходимых для испытания	См. п. 8.1.15	x	x
8.2.9. Сертификат(ы) анализа новых серий исследуемого лекарственного средства	См. п. 8.1.16		x
8.2.10. Отчеты о визитах лиц, осуществляющих мониторинг	Документально подтвердить визиты лиц, осуществляющих мониторинг, в исследовательский центр и их результаты		x
8.2.11. Документы по другим важным контактам (за исключением визитов на место испытания): корреспонденция протоколы заседаний записи телефонных переговоров	Документально подтвердить любые договоренности или важные результаты обсуждения административных вопросов испытания, нарушений программы (протокола) проведения испытаний и отчетности по побочным явлениям	x	x
8.2.12. Подписанные формы информированного согласия	Документально подтвердить согласие каждого испытуемого до начала испытания, полученное в соответствии с положениями НКП/GCP и программой (протоколом), дату его получения до начала участия в испытании. Документально подтвердить разрешение на прямой доступ (см. п. 8.1.3)	x	
8.2.13. Первичная документация	Документально подтвердить факт существования испытуемых и достоверность собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к испытанию, лечению и анамнезу испытуемого	x	
8.2.14. Заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные карты испытуемых	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченным сотрудником исследователя зарегистрированных данных	x (копия)	x (оригинал)
8.2.15. Регистрация исправлений в индивидуальных регистрационных картах	Документально оформить все изменения/дополнения или исправления в индивидуальных регистрационных картах, сделанные после записи первоначальных данных	x (копия)	x (оригинал)
8.2.16. Уведомление заявителя исследователем о серьезных побочных явлениях и соответствующие извещения (отчеты)	Уведомление заявителя исследователем о серьезных побочных явлениях и связанные с этим отчеты в соответствии с п. 4.11	x	x
8.2.17. Уведомление регуляторных органов и КЭ/ЭСИЦ исследователем и (или)	Уведомление регуляторных органов контроля и КЭ/ЭСИЦ исследователем и (или) заявителем о	x (если требуется)	x

заявителем о непредвиденных серьезных побочных реакциях и другой информации по безопасности	побочных реакциях (в соответствии с пп. 4.11.1, 5.17) и другой информации о безопасности (в соответствии с п. 5.16.2)		
8.2.18. Сообщение заявителем исследователю новой информации по безопасности	Информирование заявителем исследователя о новой информации по безопасности в соответствии с п. 5.16.2	×	×
8.2.19. Промежуточные или годовые отчеты, представляемые КЭ/ЭСИЦ и уполномоченным органам	Предоставить КЭ/ЭСИЦ (согласно п. 4.10) и уполномоченным органам (согласно п. 5.17.3) промежуточные или годовые отчеты	×	×
8.2.20. Журнал скрининга испытуемых	Документально идентифицировать испытуемых, прошедших скрининг до начала испытания	×	×
8.2.21. Список идентификационных кодов испытуемых	Документально подтвердить наличие у исследователя / исследовательского центра поименного списка всех испытуемых и их идентификационных кодов, под которыми они введены в испытание. Дать возможность исследователю /исследовательскому центру установить личность любого испытуемого	×	
8.2.22. Журнал регистрации испытуемых	Документально оформить факт включения испытуемых в хронологическом порядке используя их идентификационные коды	×	
8.2.23. Учет исследуемого лекарственного средства в месте испытания	Документально подтвердить факт использования исследуемого лекарственного средства в соответствии с протоколом	×	×
8.2.24. Лист образцов подписей	Документально оформить образцы подписей и инициалы всех лиц, уполномоченных вносить данные и (или) исправления в индивидуальную регистрационную карту	×	×
8.2.25. Документ учета хранящихся образцов биологических жидкостей или тканей	Документально оформить местонахождение и маркировку образцов, для повторного проведения анализов	×	×

## 8.3. Документы для завершения или досрочного прекращения испытания.

После завершения или досрочного прекращения испытания все документы, перечисленные в п. 0, 8.2, необходимо сохранять в архиве вместе с документами, указанными в таблице 3.

Таблица 3.

Наименование документа	Цель создания и хранения	Участник клинического испытания, у которого находится документация	
		Исследователь/исследовательский центр	Заявитель
1	2	3	4
8.3.1. Учет исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства в месте испытания	Документально подтвердить, что исследуемое(ые) лекарственное средство(а) использован(ы) в соответствии с программой (протоколом). Документировать окончательный подсчет количества исследуемого лекарственного средства, полученного на месте испытания, выданного испытуемым, возвращенного ими и возвращенного заявителю	×	×
8.3.2. Документация по уничтожению исследуемого лекарственного средства	Документировать уничтожения неиспользованных остатков лекарственного средства заявителем или на месте испытания	×	×
8.3.3. Итоговый список идентификационных кодов испытуемых	Установить личность испытуемых, в случае необходимости последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением конфиденциальности в течение указанного в договоре промежутка времени	×	
8.3.4. Сертификат аудита (если имеется)	Документально подтвердить факт проведения аудита		×
8.3.5. Отчет монитора о завершающем визите	Документально подтвердить факт окончания всех процедур испытания, требуемых для его завершения и наличия копий основных документов в соответствующих архивах		×
8.3.6. Документация о распределении испытуемых по группам и раскрытии идентификационных кодов	Возвращается заявителю для регистрации имевших место случаев раскрытия идентификационных кодов		×
8.3.7. Итоговый отчет исследователя, представляемый КЭ/ЭСИЦ (если требуется) и регуляторным органам	Документально подтвердить факт завершения клинического испытания	×	
8.3.8. Отчет о клиническом испытании	Документально оформить результаты испытания и их интерпретацию	×	×