

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ МОЗ України  
від 16.02.2009 р. № 95



**НАСТАНОВА**

---

# **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

**Належна клінічна практика**

**СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008**

*Видання офіційне*

**Київ**

**Міністерство охорони здоров'я України**

**2009**





**НАСТАНОВА**

---

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**  
**Належна клінічна практика**

*Видання офіційне*

**Київ**

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**2009**

## ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний фармакологічний центр Міністерства охорони здоров'я України»
- 2 ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **В. Мальцев**, доктор мед. наук (керівник розробки); **М. Ляпунов**, доктор фарм. наук (керівник розробки); **Т. Бухтіарова**, доктор мед. наук; **Т. Єфімцева**, канд. мед. наук; **Л. Ковтун**, канд. мед. наук; **І. Зупанець**, доктор мед. наук; **Н. Безугла**, канд. мед. наук; **В. Чумак**, канд. хім. наук; **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **А. Морозов**, доктор мед. наук.
- 3 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2009-02-16 № 95
- 4 Настанова відповідає документу CPMP/ICH/135/95 (E 6) Note for Guidance on Good Clinical Practice, 2002 (CPMP/ICH/135/95 (E 6) Керівні вказівки з належної клінічної практики, 2002) у частині розділів 3 і 5, а також додатків А і Б

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)  
Переклад з англійської (en)

НА ЗАМІНУ:

Настанова 42-7.0:2005 Лікарські засоби. Належна клінічна практика

## ЗМІСТ

	С.
Вступ .....	9
Національний вступ .....	9
Сфера застосування .....	
Нормативні посилання.....	
Позначки та скорочення.....	
1. Термінологія .....	13
1.1 Побічна реакція на ліки .....	13
1.2 Побічне явище .....	13
1.3 Поправка (до протоколу) .....	13
1.4 Діючі регуляторні вимоги .....	13
1.5 Схвалення (експертної ради медичного закладу) .....	13
1.6 Аудит .....	14
1.7 Сертифікат аудита .....	14
1.8 Звіт про аудит .....	14
1.9 Документальний слід .....	14
1.10 Сліпий/замаскований метод .....	14
1.11 Індивідуальна реєстраційна форма .....	14
1.12 Клінічне випробування/дослідження .....	14
1.13 Звіт про клінічне випробування/дослідження .....	15
1.14 Препарат порівняння .....	15
1.15 Відповідність (щодо клінічних випробувань) .....	15
1.16 Конфіденційність .....	15
1.17 Договір .....	15
1.18 Координаційний комітет .....	15
1.19 Дослідник-координатор .....	15
1.20 Контрактна дослідницька організація .....	15
1.21 Прямий доступ .....	16
1.22 Документація .....	16
1.23 Основні документи .....	16
1.24 Належна клінічна практика .....	16
1.25 Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження (комітет з оцінки результатів і безпеки дослідження, комітет з моніторингу дослідження, комітет з оцінки результатів дослідження) .....	16
1.26 Незаінтересований свідок .....	16
1.27 Незалежний етичний комітет .....	17
1.28 Інформована згода .....	17
1.29 Інспекція .....	17
1.30 Медичний заклад .....	17
1.31 Експертна рада медичного закладу (експертна рада) .....	17
1.32 Проміжний звіт про клінічне випробування/дослідження .....	18
1.33 Досліджуваний препарат .....	18
1.34 Дослідник .....	18
1.35 Дослідник/медичний заклад .....	18
1.36 Брошура дослідника .....	18
1.37 Законний представник .....	18

1.38	Моніторинг .....	18
1.39	Звіт щодо моніторингу .....	18
1.40	Багатоцентрове клінічне випробування .....	19
1.41	Неклінічне дослідження (доклінічне дослідження) .....	19
1.42	Рішення незалежного етичного комітету .....	19
1.43	Вихідний (первинний) медичний документ .....	19
1.44	Протокол .....	19
1.45	Поправка до протоколу .....	19
1.46	Забезпечення якості .....	19
1.47	Контроль якості .....	19
1.48	Рандомізація .....	19
1.49	Регуляторні уповноважені органи .....	20
1.50	Серйозне побічне явище чи серйозна побічна реакція на ліки .....	20
1.51	Первинні дані .....	20
1.52	Первинні документи .....	20
1.53	Спонсор .....	20
1.54	Спонсор-дослідник .....	20
1.55	Стандартні операційні процедури (СОП) .....	21
1.56	Субдослідник .....	21
1.57	Суб'єкт/суб'єкт випробування/досліджуваний .....	21
1.58	Ідентифікаційний код суб'єкта .....	21
1.59	Місце випробування (клінічна база) .....	21
1.60	Непередбачена побічна реакція на ліки .....	21
1.61	Вразливі суб'єкти .....	21
1.62	Благополуччя (суб'єктів випробування) .....	22
2	Принципи належної клінічної практики .....	22
3	Експертна рада медичного закладу/незалежний етичний комітет	23
3.1	Обов'язки .....	23
3.2	Склад, функції та діяльність .....	25
3.3	Процедури .....	25
3.4	Документи .....	26
4	Дослідник .....	27
4.1	Кваліфікація та обов'язки дослідника .....	27
4.2	Можливості дослідника .....	27
4.3	Медична допомога суб'єктам випробування .....	28
4.4	Контакти з експертною радою/незалежним етичним комітетом .....	28
4.5	Дотримання протоколу .....	28
4.6	Досліджуваний(і) препарат(и) .....	29
4.7	Процедури рандомізації та розкриття коду .....	30
4.8	Інформована згода суб'єктів випробування .....	30
4.9	Документи й звіти .....	33
4.10	Звіти про хід дослідження .....	34
4.11	Складання звітів про безпеку .....	35
4.12	Передчасне припинення чи призупинення випробування .....	35
4.13	Заключний(і) звіт(и) дослідника .....	36
5	Спонсор .....	36
5.1	Забезпечення якості та контроль якості .....	36
5.2	Контрактна дослідна організація .....	36

5.3	Медична компетентність .....	37
5.4	Дизайн випробування .....	37
5.5	Організація дослідження, збір даних і ведення документів .....	37
5.6	Вибір дослідника .....	38
5.7	Розподіл функцій та обов'язків .....	39
5.8	Компенсація суб'єктам випробування та дослідникам .....	39
5.9	Фінансування .....	39
5.10	Повідомлення регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів) і подання йому (їм) документів .....	39
5.11	Схвалення експертного висновку експертною радою/незалежним етичним комітетом .....	40
5.12	Інформація про досліджуваний(і) препарат(и) .....	40
5.13	Виробництво, пакування, маркування й кодування досліджуваного(их) препарату(ів) .....	41
5.14	Поставка досліджуваного(их) препарату(ів) і поводження з ним(и) .....	41
5.15	Доступ до документів .....	42
5.16	Інформація про безпеку .....	42
5.17	Складання звітів про побічні реакції на ліки .....	43
5.18	Моніторинг .....	43
5.19	Аудит .....	46
5.20	Невідповідність .....	47
5.21	Передчасне припинення чи призупинення випробування .....	47
5.22	Звіти про клінічне випробування/дослідження .....	47
5.23	Багатоцентрові випробування .....	47
6	Протокол клінічного випробування та поправка(и) до протоколу....	47
6.1	Загальна інформація .....	47
6.2	Вихідна інформація .....	48
6.3	Мета й завдання випробування .....	48
6.4	Дизайн випробування .....	48
6.5	Вибір і виключення суб'єктів .....	50
6.6	Лікування суб'єктів випробування .....	50
6.7	Оцінка ефективності .....	50
6.8	Оцінка безпеки .....	51
6.9	Статистика .....	51
6.10	Прямий доступ до первинних даних/документів .....	51
6.11	Контроль якості та забезпечення якості .....	51
6.12	Етика .....	51
6.13	Обробка даних і зберігання документів .....	51
6.14	Фінансування та страхування .....	51
6.15	Політика щодо публікацій .....	52
6.16	Додатки .....	52
7	Брошура дослідника .....	52
7.1	Вступ .....	52
7.2	Загальні положення .....	53
7.3	Зміст брошури дослідника .....	53
7.4	Додаток 1 .....	58
7.5	Додаток 2 .....	58

8	Основні документи для проведення клінічних випробувань .....	59
8.1	Вступ .....	59
8.2	Документи перед початком клінічної фази випробування .....	59
8.3	Документи в ході проведення клінічного випробування .....	62
8.4	Документи після завершення чи припинення випробування .....	65
	Бібліографія .....	66
	Ключові слова .....	67



## **ВСТУП**

Належна клінічна практика (Good Clinical Practice - GCP) — міжнародний етичний та науковий стандарт якості планування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів для застосування у людини, а також документального оформлення і наведення їх результатів. Дотримання правил належної клінічної практики для суспільства становить гарантію вірогідності результатів клінічних випробувань, безпеки суб'єктів випробувань, охорони їх прав і здоров'я відповідно до основних принципів Гельсінської декларації.

Метою керівництва ICH GCP було встановлення для країн Європейського Союзу (ЄС), Японії та Сполучених Штатів Америки єдиного стандарту, виконання якого має сприяти взаємному визнанню клінічних даних регуляторними уповноваженими органами різних держав.

Це керівництво розроблено з урахуванням чинних вимог Належної клінічної практики ЄС, Японії та Сполучених Штатів Америки, а також Австралії, Канади, Скандинавських країн і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Вимогам Належної клінічної практики необхідно дотримуватися при проведенні клінічних випробувань, результати яких планується надати до регуляторних уповноважених органів.

Крім того, принципи Належної клінічної практики можуть бути поширені на інші клінічні дослідження, при проведенні яких не можна виключити небажаний вплив на безпеку й благополуччя людини.

## **НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП**

У фармацевтичному секторі України відбувається гармонізація законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами й нормами Європейського Союзу (ЄС).

Перш ніж готовий лікарський засіб може бути виготовлений і розміщений на ринку, він має бути належним чином розроблений, досліджений та зареєстрований. У ЄС структура реєстраційного досьє встановлена в Загальному технічному документі (Common Technical Document — CTD). У CTD наведені посилання на спеціальні настанови, відповідно до яких слід проводити фармацевтичні, доклінічні та клінічні дослідження лікарських засобів.

Основним стандартом планування, організації та проведення клінічних досліджень на людині, а також оформлення і подання результатів цих випробувань є настанова CPMP/ICH/135/95 (E6) «Note for guidance on good clinical practice», на підставі якої і розроблена ця настанова.

У настанову внесено такі редакційні й структурні зміни:

а) відповідно до ДСТУ 1.5:2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладення, оформлення та вимоги до змісту нормативних

документів» додатково введені розділи «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення» і додаток «Бібліографія». У зв'язку з цим положення настанови СРМР/ІСН/135/95 (Е6) наведені в таких розділах, пунктах і додатках цієї настанови:

- терміни і визначення з розділу 1 «Glossary» наведені в розділі 1 «Терміни та визначення понять» за англійським алфавітом, що дало можливість зберегти зіставну нумерацію термінів

- скорочення, що використовуються в настанові СРМР/ІСН/135/95 (Е6) і в цій настанові, містяться в розділі «Позначки та скорочення»;

- основні положення настанови СРМР/ІСН/135/95 (Е6), викладені у вступі (Introduction) і розділах 2–8;

- б) посилання на нормативні документи, що зазначені в тексті, наведені в повному обсязі в розділі «Нормативні посилання». Поряд з посиланням на настанову з GMP, прийняту в ЄС, у тексті зроблено посилання на прийняту Мінздравом України відповідну гармонізовану Настанову 42-01-2001. При наведенні в тексті настанов, прийнятих ЄС/ІСН, у виносках у кінці відповідних сторінок зазначено: «Рекомендується користуватися зазначеним документом. Він набуде чинності в Україні з моменту його прийняття в установленому порядку»;

- в) у настанові замінені слова: «настанова ІСН GCP» — на «ця настанова»; «заявка на отримання торгової ліцензії» — на «заявка на реєстрацію»; «ліцензований лікарський засіб» — на «zareєстрований лікарський засіб»; «країна-учасниця (або регіон) ІСН» — на «Україна чи відповідна держава»; «IRB/IEC» — на «експертна рада/незалежний етичний комітет»;

- г) замість слів «вимоги належної клінічної практики (GCP)» зазначено «принципи належної клінічної практики (GCP)». Це пов'язане з тим, що на момент введення цієї настанови її положення мають форму рекомендацій, інструкцій і повідомлень, а не вимог. Після того як на цю настанову буде зроблене відповідне посилання в технічному регламенті, її положення стануть вимогами.;

- д) оскільки в Україні, на відміну від деяких держав, що представляють сторони ІСН, стоматологи мають таку ж кваліфікацію лікаря, як і фахівці в інших галузях медицини, за текстом цієї настанови, на відміну від настанови СРМР/ІСН/135/95 (Е6), під словами «кваліфікований лікар» у відповідних випадках також слід розуміти і лікаря-стоматолога. Згідно з цим у тексті цієї настанови зроблені редакційні зміни, наприклад, замість слів «кваліфікований лікар (чи стоматолог)» зазначено «кваліфікований лікар (у тому числі стоматолог)» або «кваліфікований лікар». Якщо з тексту виключене згадування про стоматолога чи стоматологію, то у виносках в кінці відповідних сторінок наведено переклад оригінального тексту настанови.

## СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Цей стандарт розповсюджується на всі види лікарських засобів для людини та встановлює загальні вимоги до планування, організації, проведення та документального оформлення результатів клінічних випробувань лікарських засобів для людини.

Цей стандарт рекомендується використовувати для спонсорів клінічних випробувань, контрактно-дослідницьких організацій, медичних закладів, у яких проводяться клінічні випробування, комісій з питань етики, осіб, які проводять аудит та інспектування клінічних випробувань, а також, експертів уповноваженого регуляторного органу, які здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів.

## НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цьому стандарті є посилання на такі нормативні документи:

Закон України Про лікарські засоби

Закон України Про ліцензування певних видів господарської діяльності

Цивільний Кодекс України

Господарський Кодекс України

ДСТУ 2923-94 Засоби лікарські. Терміни та визначення

ДСТУ ISO 9001-2001 Системи управління якістю. Вимоги

ДСТУ 1.0:2003 Національна стандартизація. Основні положення

ДСТУ 1.1:2003 Національна стандартизація. Стандартизація та суміжні види діяльності. Терміни та визначення основних понять

ДСТУ 1.2:2003 Національна стандартизація. Правила розроблення національних нормативних документів

ДСТУ 1.5:2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів

The ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting

(Керівництво ІСН з поводження з даними щодо клінічної безпеки: Терміни і стандарти для термінової звітності)

СРМР/ІСН/137/95 (Е3) Note for guidance on structure and content of clinical study reports, 1995

(СРМР/ІСН/137/95 (Е3) Керівництво щодо структури та змісту звітів з клінічного вивчення, 1995)

СРМР/ІСН/135/95 (Е6) Note for guidance on good clinical practice, 2002

(СРМР/ІСН/135/95 (Е6) Керівництво з належної клінічної практики, 2002).

**ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ**

- ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я  
ЄС — Європейський Союз
- ADR — Adverse Drug Reaction (побічна реакція на ліки)  
AE — Adverse Event (побічне явище)  
CPMP — Committee for Proprietary Medicinal Products (Комітет з патентованих лікарських засобів)  
CRF — Case Report Form (індивідуальна реєстраційна форма)  
CRO — Contract Research Organization (контрактна дослідна організація)  
GCP — Good Clinical Practice (належна клінічна практика)  
GMP — Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)  
IB — Investigator's Brochure (брошура дослідника)  
ICH — International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)  
IDMC — Independent Data-Monitoring Committee (комітет з незалежної оцінки результатів дослідження)  
IEC — Independent Ethics Committee (незалежний етичний комітет)  
IRB — Institutional Review Board (експертна рада медичного закладу)  
QA — Quality Assurance (гарантія (забезпечення) якості)  
QC — Quality Control (контроль якості)  
SAE — Serious Adverse Event (серйозне побічне явище)  
SOPs — Standard Operational Procedures (стандартні робочі методики)  
WMA — World Medical Association (Всесвітня медична асоціація).

## 1. ТЕРМІНОЛОГІЯ

### 1.1 Побічна реакція на ліки (*Adverse Drug Reaction — ADR*)

У межах передреєстраційного клінічного дослідження нового лікарського засобу чи його вивчення за новими показниками, особливо у разі якщо терапевтичні дози лікарського засобу не встановлені, до побічних реакцій на ліки слід відносити всі негативні чи непередбачені реакції, пов'язані із введенням будь-якої дози лікарського засобу. Вираз «пов'язані із введенням лікарського засобу» означає, що існує хоча б мінімальна ймовірність причинно-наслідкового зв'язку між лікарським засобом і негативним проявом (побічним явищем), тобто взаємозв'язок не можна виключити.

Щодо зареєстрованих лікарських засобів цей термін означає всі негативні чи непередбачені ефекти, пов'язані із введенням лікарського засобу у звичайних дозах, що використовуються для профілактики, діагностики чи лікування захворювань, або з метою впливу на фізіологічні функції (див. керівництво ІСН «Оцінка даних щодо клінічної безпеки: термінологія і стандарти для термінової звітності»).

### 1.2 Побічне явище (*Adverse Event — AE*)

Будь-які несприятливі клінічні прояви, виявлені у хворого чи суб'єкта випробування, якому було введено лікарський засіб, незалежно від наявності причинно-наслідкового зв'язку з його застосуванням. Таким чином, побічним явищем може бути будь-який небажаний чи непередбачений симптом (включаючи патологічні зміни лабораторних показників), скарга чи захворювання, що в часі пов'язане із застосуванням лікарського (досліджуваного) препарату, незалежно від наявності причинного зв'язку з його застосуванням (див. керівництво ІСН «Оцінка даних щодо клінічної безпеки: Термінологія і стандарти для термінової звітності»).

### 1.3 Поправка (до протоколу) (*Amendment (to the protocol)*)

Див. термін «поправка до протоколу».

### 1.4 Діючі регуляторні вимоги (*Applicable Regulatory Requirement(s)*)

Будь-який(і) закон(и) і положення нормативних документів, що регулюють проведення клінічних випробувань досліджуваних препаратів.

### 1.5 Схвалення (експертної ради медичного закладу) (*Approval (in relation to Institutional Review Boards)*)

Прийнятий експертною радою медичного закладу висновок, що підтверджує факт проведення експертизи клінічного випробування і є дозволом на його проведення в цьому медичному закладі згідно з інструкціями експертної ради медичного закладу, а також правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами.

## **1.6 Аудит (*Audit*)**

Систематична й незалежна перевірка документації та діяльності залучених у проведення клінічного випробування сторін, що проводиться для підтвердження факту здійснення цієї діяльності, а також для оцінки відповідності процедур збору, обробки й подання даних вимогам протоколу дослідження, стандартних операційних процедур спонсора, належної клінічної практики і діючих регуляторних вимог.

## **1.7 Сертифікат аудита (*Audit Certificate*)**

Документ, складений аудитором на підтвердження факту проведення аудита.

## **1.8 Звіт про аудит (*Audit Report*)**

Письмовий висновок про результати аудита, складений аудитором спонсора.

## **1.9 Документальний слід (*Audit Trail*)**

Документація, що дозволяє відновити хід подій.

## **1.10 Сліпий/замаскований метод (*Blinding/Masking*)**

Метод, при якому одній чи більше сторонам, що бере участь у клінічному випробуванні, не відомо, яке лікування призначене. Простий сліпий метод передбачає непоінформованість суб'єктів дослідження про призначений їм вид лікування, в той час як подвійний сліпий метод, як правило, передбачає непоінформованість суб'єктів випробування, дослідників, осіб, що здійснюють моніторинг, і в деяких випадках — осіб, які виконують статистичну обробку даних.

## **1.11 Індивідуальна реєстраційна форма (*Case Report Form — CRF*)**

Друкований, електронний чи оптичний документ, призначений для внесення в нього всієї інформації, що передбачена протоколом дослідження й підлягає передачі спонсору, щодо кожного суб'єкта випробування.

## **1.12 Клінічне випробування/дослідження (*Clinical Trial/Study*)**

Будь-яке дослідження на людях — суб'єктах випробування, призначене для виявлення чи перевірки фармакологічних і/або інших фармакодинамічних властивостей досліджуваного(их) препарату(ів), його (їх) впливу на клінічні прояви захворювання і/або для виявлення побічних реакцій, і/або для вивчення абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, і проведене з метою підтвердження його (їх) безпеки та/чи ефективності. Терміни «клінічне випробування» і «клінічне дослідження» — синоніми.

### **1.13 Звіт про клінічне випробування/дослідження** (*Clinical Trial/Study Report*)

Наведені в письмовій формі результати випробування/дослідження на людині будь-якого терапевтичного, профілактичного чи діагностичного засобу. Звіт містить опис клінічних і статистичних методів, а також наведені в наочній формі результати аналізу даних дослідження (див. керівництво ІСН «Структура та зміст звіту про клінічне випробування»).

### **1.14 Препарат порівняння** (*Comparator (Product)*)

Досліджуваний препарат або препарат, що перебуває на ринку, тобто активний контроль, або плацебо, використовувані для порівняння в межах клінічного випробування.

### **1.15 Відповідність (щодо клінічних випробувань)** (*Compliance (in relating to trials)*)

Точне дотримання всіх вимог, пов'язаних із клінічним випробуванням, вимог належної клінічної практики і діючих регуляторних вимог.

### **1.16 Конфіденційність** (*Confidentiality*)

Збереження в таємниці від неуповноважених осіб інформації, що належить спонсорів чи дозволяє встановити особистість суб'єкта випробування.

### **1.17 Договір** (*Contract*)

Письмова, датована й підписана угода між двома чи більше сторонами, що визначає будь-які домовленості щодо розподілу обсягу робіт і обов'язків, а також, якщо доречно, фінансових питань. Основою договору може бути протокол дослідження.

### **1.18 Координаційний комітет** (*Coordinating Committee*)

Комітет, який може бути організований спонсором для координації проведення багатоцентрового клінічного випробування.

### **1.19 Дослідник-координатор** (*Coordinating Investigator*)

Дослідник, який відповідає за координацію діяльності дослідників у різних центрах, що беруть участь у багатоцентровому клінічному випробуванні.

### **1.20 Контрактна дослідницька організація** (*Contract Research Organization — CRO*)

Фізична особа чи організація (комерційна, науково-дослідна чи інша), яка в межах договору зі спонсором виконує один чи більше його обов'язків або одну чи більше функцій, пов'язані з проведенням клінічного випробування.

### **1.21 Прямий доступ (*Direct Access*)**

Дозвіл на вивчення, аналіз, перевірку та копіювання будь-яких записів і звітів, необхідних для оцінки клінічного випробування. Всі особи, які мають право прямого доступу (наприклад, національні чи зарубіжні регуляторні уповноважені органи, особи, що здійснюють моніторинг, і аудитори спонсора), мають вживати оптимальних заходів обережності для дотримання нормативних вимог щодо збереження анонімності суб'єктів випробування та конфіденційності інформації, що належить спонсору.

### **1.22 Документація (*Documentation*)**

Усі записи в будь-якій формі (наприклад, записи на паперових, електронних, магнітних або оптичних носіях, сканограми, рентгенівські плівки, електрокардіограми тощо), які описують або реєструють методи, проведення та/чи результати клінічного випробування, фактори, що вплинули на випробування, і виконані дії.

### **1.23 Основні документи (*Essential Documents*)**

Документи, які разом або окремо дозволяють оцінити проведення дослідження та якість отриманих даних (див. розділ 8 «Основні документи для проведення клінічного випробування»).

### **1.24 Належна клінічна практика (*Good Clinical Practice — GCP*)**

Стандарт планування, проведення, виконання, моніторингу, аудита і документального оформлення клінічних випробувань, а також обробки та подання їх результатів. Він є гарантією вірогідності й точності отриманих даних і наведених результатів, захищеності прав і здоров'я суб'єктів дослідження, а також дотримання конфіденційності щодо них.

**1.25 Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження (комітет з оцінки результатів і безпеки дослідження, комітет з моніторингу дослідження, комітет з оцінки результатів дослідження) (*Independent Data-Monitoring Committee — IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)*)**

Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження, що може бути організований спонсором для періодичного розгляду ходу клінічного випробування, даних щодо безпеки лікарського засобу, основних показників його ефективності, а також для підготовки рекомендацій для спонсора щодо продовження, зміни чи припинення випробування.

### **1.26 Незаінтересований свідок (*Impartial Witness*)**

Фізична особа, непричетна до проведення клінічного випробування, на яку не можуть чинити тиску учасники клінічного випробування, і яка у разі якщо суб'єкт випробування чи його законний представник не вміють або не можуть читати, присутня під час отримання інформованої згоди й зачитує текст форми згоди та іншу інформацію, надану суб'єкту випробування.



### **1.27 Незалежний етичний комітет (*Independent Ethics Committee — IEC*)**

Незалежний орган (експертна рада чи комітет, що діє на рівні медичного закладу, регіону, країни чи співтовариства держав), до складу якого входять медичні наукові фахівці та представники інших спеціальностей, і який відповідає за забезпечення прав, безпеки і благополуччя суб'єктів випробування; за надання суспільству відповідних гарантій, у тому числі шляхом розгляду й схвалення/ухвалення позитивного рішення щодо протоколу випробування, відповідності дослідників, матеріально-технічного забезпечення медичного закладу, а також методів і засобів отримання від суб'єктів випробування інформованої згоди та її документального оформлення.

Хоча правовий статус, склад, функції, діяльність незалежного етичного комітету, а також регуляторні вимоги щодо нього можуть відрізнятися в різних країнах, однак вони не повинні суперечити положенням належної клінічної практики, викладеному у цьому керівництві.

### **1.28 Інформована згода (*Informed Consent*)**

Процедура, за допомогою якої суб'єкт добровільно підтверджує свою згоду на участь у певному клінічному випробуванні після ознайомлення з усіма особливостями дослідження, які можуть вплинути на його рішення. Інформована згода документально оформляється за допомогою підписання і датування форми згоди.

### **1.29 Інспекція (*Inspection*)**

Офіційна перевірка представником регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів) документів, матеріально-технічних засобів, записів, а також інших матеріалів, які розглядаються представником уповноваженого органу як ті, що стосуються клінічного випробування, і які можуть перебувати в медичному закладі, у спонсора та/чи в контрактній дослідницькій організації, а також в інших закладах на розсуд регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів).

### **1.30 Медичний заклад (*Institution (medical)*)**

Будь-яке приватне або державне підприємство чи відомство, чи медичний (у тому числі стоматологічний) заклад, у якому проводиться клінічне випробування.

### **1.31 Експертна рада медичного закладу (експертна рада) (*Institutional Review Board — IRB*)**

Незалежний орган, до складу якого входять медичні та наукові фахівці, а також представники інших спеціальностей, який відповідає за забезпечення прав, безпеки та благополуччя суб'єктів випробування, в тому числі шляхом розгляду, схвалення і перегляду протоколу дослідження і поправок до нього, а також методів і засобів отримання від суб'єктів випробування інформованої згоди та його документального оформлення.

### **1.32 Проміжний звіт про клінічне випробування/дослідження** (*Interim Clinical Trial/Study Report*)

Звіт про проміжні результати та їх оцінку, оснований на аналізі, проведеному в ході клінічного випробування.

### **1.33 Досліджуваний препарат** (*Investigation Product*)

Лікарська форма діючої речовини або плацебо, що є предметом вивчення чи використовується для контролю у межах клінічного випробування, в тому числі лікарський засіб, дозволений до медичного застосування, у разі, якщо спосіб його застосування чи виготовлення (лікарська форма чи розфасування) відрізняється від затвердженого, у разі його використання за новим показанням або для отримання додаткової інформації за затвердженим показанням.

### **1.34 Дослідник** (*Investigator*)

Фізична особа, яка несе відповідальність за проведення клінічного випробування в медичному закладі. Якщо випробування проводиться колективом співробітників медичного закладу, дослідником (відповідальним дослідником) є керівник колективу. Див. також термін «субдослідник».

### **1.35 Дослідник/медичний заклад** (*Investigator/Institution*)

Термін, що означає «дослідник і/чи медичний заклад залежно від діючих регуляторних вимог».

### **1.36 Брошура дослідника** (*Investigator's Brochure — IB*)

Реферативний виклад результатів клінічного і доклінічного вивчення лікарського засобу, значимих для його дослідження на людині (див. розділ 7 «Брошура дослідника»).

### **1.37 Законний представник** (*Legally Acceptable Representative*)

Фізична чи юридична особа чи інша організація, що має законне право дати від імені потенційного суб'єкта випробування згоду на участь у клінічному дослідженні.

### **1.38 Моніторинг** (*Monitoring*)

Процедура нагляду за ходом клінічного випробування і забезпеченням його проведення, за збором даних і поданням результатів дослідження згідно з протоколом, стандартними операційними процедурами, належною клінічною практикою і діючими регуляторними вимогами.

### **1.39 Звіт щодо моніторингу** (*Monitoring Report*)

Письмовий звіт монітора спонсора про кожний візит на клінічну базу і/чи переговори/переписку відповідно до стандартних операційних процедур спонсора.

**1.40 Багатоцентрове клінічне випробування** (*Multicentre Trial*)

Клінічне випробування, що проводиться за єдиним протоколом більше ніж на одній клінічній базі й, отже, більше ніж одним дослідником.

**1.41 Неклінічне дослідження (доклінічне дослідження)** (*Nonclinical Study*)

Біомедичні дослідження, що не включають експериментів на людині.

**1.42 Рішення незалежного етичного комітету** (*Opinion (in relation to Independent Ethics Committee)*)

Висновок і/або рекомендації незалежного етичного комітету.

**1.43 Вихідний (первинний) медичний документ** (*Original Medical Record*)

Див. термін «первинні документи».

**1.44 Протокол** (*Protocol*)

Документ, що описує завдання, дизайн, методологію, статистичні аспекти та організацію випробування. Крім того, протокол звичайно містить отримані раніше дані й обґрунтування дослідження, однак ці розділи можуть бути наведені в інших документах, на які робляться посилання у протоколі випробування. У межах цього керівництва ICH GCP термін «протокол» означає як сам протокол, так і поправки до нього.

**1.45 Поправка до протоколу** (*Protocol Amendment*)

Письмовий опис змін або формальне роз'яснення тексту протоколу.

**1.46 Забезпечення якості** (*Quality Assurance — QA*)

Комплекс планомірних і систематичних заходів, передбачених для забезпечення дотримання правил належної клінічної практики і діючих регуляторних вимог у ході проведення клінічного випробування, збору даних, документального оформлення (записів) і подання результатів дослідження.

**1.47 Контроль якості** (*Quality Control — QC*)

Методи і заходи, що є частиною системи забезпечення якості та використовуються для перевірки якості діяльності, здійснюваної в межах випробування.

**1.48 Рандомізація** (*Randomization*)

Процес розподілу суб'єктів випробування за основними і контрольними групами випадково, що дозволяє звести до мінімуму систематичну помилку та упередженість.

### **1.49 Регуляторні уповноважені органи (*Regulatory Authorities*)**

Органи, що мають право здійснювати регуляторні функції. У межах цього керівництва ІСН GCP термін «регуляторні уповноважені органи» означає регуляторні органи, уповноважені розглядати надані їм клінічні дані, а також проводити інспекції (див. пункт 1.29). Іноді їх називають компетентними уповноваженими органами.

### **1.50 Серйозне побічне явище чи серйозна побічна реакція на ліки (*Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)*)**

Будь-який несприятливий клінічний прояв, незалежно від доз лікарського засобу:

- призводить до смерті;
- становить загрозу для життя;
- потребує госпіталізації чи її продовження;
- призводить до стійкої чи вираженої непрацездатності/інвалідності;
- є вродженою аномалією/вадою розвитку.

(див.керівництво ІСН «Оцінка даних щодо клінічної безпеки: термінологія і стандарти для термінової звітності»).

### **1.51 Первинні дані (*Source Data*)**

Уся необхідна для відтворення картини клінічного випробування та його оцінки інформація, що міститься у вихідних записах чи їх засвідчених копіях, які відображають результати клінічного обстеження, спостереження чи інших дій у межах дослідження. Первинні дані містяться в первинних документах (оригіналах або їх засвідчених копіях).

### **1.52 Первинні документи (*Source Documents*)**

Дійсні документи, дані й записи (наприклад, історії хвороби, амбулаторні картки, лабораторні записи, службові записки, щоденники суб'єктів або контрольні таблиці для оцінки, журнали видачі медикаментів, роздруківки приладів, верифіковані й засвідчені копії чи розшифрування фонограм, мікрофіші, фотографічні негативи, мікроплівки або магнітні носії, рентгенівські знімки, адміністративні документи, записи, що зберігаються в аптеці, лабораторії та відділенні інструментальної діагностики, які беруть участь у клінічному випробуванні).

### **1.53 Спонсор (*Sponsor*)**

Фізична особа, компанія, установа чи організація, що приймає рішення про початок клінічного випробування і несе відповідальність за його організацію, контроль і/чи фінансування.

### **1.54 Спонсор-дослідник (*Sponsor-Investigator*)**

Особа, що одноосібно чи у співробітництві з іншими особами організовує і проводить клінічне випробування, під безпосереднім керівництвом якої досліджуваний препарат вводиться чи видається суб'єкту випробування, або

приймається останнім. Цей термін поширюється лише на фізичних осіб (не стосується компаній чи відомств). Обов'язки спонсора-дослідника включають як обов'язки спонсора, так і обов'язки дослідника.

### **1.55 Стандартні операційні процедури (СОП) (*Standard Operating Procedures — SOPs*)**

Докладні письмові інструкції, що забезпечують однаковість виконання певних функцій.

### **1.56 Субдослідник (*Subinvestigator*)**

Будь-який член дослідницького колективу (наприклад, інтерн, ординатор, науковий співробітник), що перебуває в підпорядкуванні у дослідника й уповноважений ним для виконання процедур клінічного випробування та/чи прийняття відповідальних рішень. Див. також термін «дослідник».

### **1.57 Суб'єкт/суб'єкт випробування/досліджуваний (*Subject/Trial Subject*)**

Особа, яка бере участь у клінічному випробуванні, що або приймає досліджуваний препарат, або включається у групу контролю.

### **1.58 Ідентифікаційний код суб'єкта (*Subject identification Code*)**

Унікальний ідентифікатор, що присвоюється дослідником кожному суб'єкту випробування для забезпечення його анонімності та використовується замість прізвища у звітах про побічні явища і/чи інших звітах щодо випробування.

### **1.59 Місце випробування (клінічна база) (*Trial Site*)**

Місце(я), де виконується діяльність, що пов'язана з безпосереднім проведенням клінічного випробування.

### **1.60 Непередбачена побічна реакція на ліки (*Unexpected Adverse Drug Reaction*)**

Побічна реакція, характер або тяжкість якої не відповідає наявній інформації про препарат (наприклад, брошурі дослідника у разі незареєстрованого досліджуваного препарату чи листку-вкладишу, інструкції з медичного застосування і стислій характеристиці у разі зареєстрованого лікарського засобу) (див. керівництво ІСН «Оцінка даних щодо клінічної безпеки: термінологія і стандарти для термінової звітності»).

### **1.61 Вразливі суб'єкти (*Vulnerable Subjects*)**

Особи, чия добровільна згода на участь у клінічному випробуванні може бути результатом їх надмірної заінтересованості, пов'язаної з обґрунтованими чи необґрунтованими уявленнями про переваги участі в дослідженні чи про санкції з боку керівництва у разі відмови від участі. До

вразливих суб'єктів належать, зокрема, представники підлеглої ланки ієрархічних організацій: учні вищих і середніх медичних (у тому числі тих, що спеціалізуються в галузі стоматології) і фармацевтичних навчальних закладів, персонал клінік і лабораторій, співробітники фармацевтичних компаній, а також службовці збройних сил і ув'язнені. Крім того, до вразливих суб'єктів належать пацієнти з невиліковними захворюваннями, особи, які проживають у будинках пристарілих, безробітні та малозабезпечені, пацієнти, які перебувають у стані, що потребує невідкладної медичної допомоги, представники національних меншостей, бездомні, бродяги, біженці, неповнолітні, а також особи, не здатні дати інформовану згоду.

### **1.62 Благополуччя (суб'єктів випробування) (*Well-being (of the trial subjects)*)**

Фізичне і психічне благополуччя суб'єктів, які беруть участь у клінічних випробуваннях

## **2. ПРИНЦИПИ НАЛЕЖНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ**

2.1 Клінічні випробування слід проводити згідно з етичними принципами Гельсінської декларації, правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами.

2.2 До початку клінічного випробування має бути проведена оцінка співвідношення ризику, що передбачається, і незручностей з очікуваною користю для суб'єкта випробування та суспільства. Клінічне випробування може бути почате й продовжене лише в тому разі, якщо очікувана користь виправдовує ризик.

2.3 Права, безпека і благополуччя суб'єктів випробування важливіші від інтересів науки і суспільства.

2.4 Наявних даних доклінічного і клінічного вивчення досліджуваного препарату має бути достатньо для обґрунтування клінічного випробування, що планується.

2.5 Клінічне випробування має бути науково обґрунтоване, докладно і чітко описане у протоколі.

2.6 Випробування слід проводити відповідно до протоколу, щодо якого заздалегідь отримане схвалення/позитивне рішення експертної ради медичного закладу/незалежного етичного комітету.

2.7 Лише кваліфікований лікар або стоматолог може взяти на себе відповідальність за надання суб'єктам випробування медичної допомоги і прийняття рішень медичного характеру.

2.8 Усі особи, що беруть участь у проведенні клінічного випробування, повинні мати освіту, професійну підготовку й досвід, що відповідають виконуваним функціям.

2.9 До включення суб'єкта у клінічне випробування необхідно отримати його добровільну інформовану згоду.

2.10 Реєструвати, обробляти і зберігати всю інформацію, що отримують в ході клінічного випробування, слід таким чином, щоб забезпечити коректне подання, інтерпретацію та верифікацію даних.

2.11 Необхідно забезпечити конфіденційність документів, що дозволяють установити особистість суб'єкта, при дотриманні прав на недоторканність приватного життя та конфіденційність згідно з відповідними регуляторними вимогами.

2.12 Виробництво й зберігання досліджуваних препаратів, а також поводження з ними слід здійснювати відповідно до правил належної виробничої практики (GMP). Препарати необхідно застосовувати відповідно до затвердженого протоколу.

2.13 Слід використовувати систему процедур, що забезпечують якість клінічного випробування у всіх його аспектах.

### **3. ЕКСПЕРТНА РАДА МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ/НЕЗАЛЕЖНИЙ ЕТИЧНИЙ КОМІТЕТ**

#### **3.1. Обов'язки**

3.1.1 Основним завданням експертної ради/незалежного етичного комітету є захист прав, безпеки та благополуччя суб'єктів випробування. Особливу увагу слід приділяти тим випробуванням, учасниками яких можуть бути вразливі суб'єкти.

3.1.2 Експертна рада/незалежний етичний комітет має отримувати на розгляд такі документи: протокол(и) випробування/поправку(и) до протоколу, форму(и) письмової інформованої згоди та її (їх) подальші редакції, які пропонує дослідник для використання при випробуванні, методики залучення суб'єктів (наприклад, рекламні оголошення) та інші надавані суб'єктам письмові матеріали, брошуру дослідника (ІВ), наявну інформацію щодо безпеки, інформацію про виплати й компенсації суб'єктам, *curriculum vitae* дослідника на даний момент і/чи іншу документацію, що підтверджує його кваліфікацію, а також будь-які інші

документи, що можуть знадобитися експертній раді/незалежному етичному комітету для виконання своїх обов'язків.

Експертна рада/незалежний етичний комітет має обов'язок розглянути питання про проведення клінічного випробування в оптимальний термін і дати висновок у письмовому вигляді, однозначно зазначаючи назву дослідження, розглянуті документи й дату одного із можливих рішень:

- схвалення/позитивного рішення;
- вимоги про внесення змін для отримання схвалення/позитивного рішення;
- відмови у схваленні/негативного рішення;
- скасування/призупинення даного раніше схвалення/позитивного рішення.

3.1.3 Експертна рада/незалежний етичний комітет має оцінити кваліфікацію дослідника на підставі його *curriculum vitae* на дійсний момент і/чи іншої необхідної документації, отриманої за запитом експертної ради/незалежного етичного комітету.

3.1.4 У процесі дослідження експертна рада/незалежний етичний комітет має періодично розглядати документацію з частотою, що залежить від ступеня ризику, якому піддаються суб'єкти випробування, але не рідше одного разу на рік.

3.1.5 Експертна рада/незалежний етичний комітет може вимагати, щоб суб'єктам випробування, крім інформації, зазначеної в п. 4.8.10, були надані додаткові дані про дослідження, якщо на думку експертної ради/незалежного етичного комітету це необхідно для захисту прав, безпеки та/чи благополуччя суб'єктів.

3.1.6 Якщо згоду на участь суб'єкта в нетерапевтичному випробуванні дає його законний представник (див. п. 4.8.12 і 4.8.14), експертна рада/незалежний етичний комітет має переконатися в тому, що в наданому протоколі та/чи іншій документації повноцінно відображені етичні аспекти цього дослідження і ця документація відповідає відповідним регуляторним вимогам до подібних клінічних випробувань.

3.1.7 Якщо в протоколі зазначено про неможливість отримання згоди на участь у дослідженні в суб'єкта випробування чи його законного представника (див. п. 4.8.15) до моменту включення суб'єкта в дослідження (наприклад, терапія станів, що потребують невідкладної медичної допомоги), експертна рада/незалежний етичний комітет має переконатися в тому, що в наданому протоколі та/чи іншій документації повноцінно відображені етичні аспекти цього дослідження і ця документація відповідає відповідним регуляторним вимогам до таких клінічних випробувань.

3.1.8 Експертна рада/незалежний етичний комітет має розглядати порядок і суми виплат суб'єктам випробування, щоб переконатися у відсутності як необгрунтованої заінтересованості, так і примусу суб'єктів. Суми виплат мають бути пропорційні тривалості участі суб'єкта у випробуванні й не можуть повністю залежати від того, чи брав суб'єкт участь у дослідженні протягом усього встановленого протоколом терміну.



3.1.9 Експертна рада/незалежний етичний комітет має переконатися в тому, що інформація щодо матеріальної винагороди суб'єктів, включаючи методи, суми й порядок виплат, повністю відображена у формі письмової інформованої згоди та/чи іншій письмовій інформації, що надається суб'єктам. Необхідно зазначити, на яких етапах дослідження будуть проводитися виплати, і навести їх суми.

### **3.2. Склад, функції та діяльність**

3.2.1 До експертної ради/незалежного етичного комітету має входити достатня кількість осіб, які мають необхідний сумарний досвід і кваліфікацію для експертної оцінки наукових, медичних і етичних аспектів планованого випробування. Рекомендується включення до складу експертної ради/незалежного етичного комітету:

- а) принаймні, п'яти членів;
- б) принаймні, одного члена, який не є науковцем;
- в) принаймні, одного члена, який не є співробітником медичного закладу/місця випробування.

Лише члени експертної ради/незалежного етичного комітету, що не залежать від дослідника або спонсора випробування, можуть брати участь у голосуванні при ухваленні рішення щодо цього дослідження.

Експертна рада/незалежний етичний комітет має вести список своїх членів із зазначенням їх кваліфікації.

3.2.2 Експертна рада/незалежний етичний комітет має здійснювати свої функції відповідно до письмових стандартних операційних процедур, вести письмові протоколи в ході своєї діяльності й протоколювати свої засідання. Його діяльність повинна відповідати правилам належної клінічної практики і діючим регуляторним вимогам.

3.2.3 На своїх офіційних засіданнях експертна рада/незалежний етичний комітет має приймати рішення за наявності кворуму, визначеного у відповідній стандартній процедурі.

3.2.4 Лише ті члени експертної ради/незалежного етичного комітету, які беруть участь у розгляді та обговоренні, можуть брати участь у голосуванні/висловлювати свої думки та/чи давати рекомендації.

3.2.5 Дослідник може надавати інформацію щодо будь-яких аспектів випробування, однак він не повинен брати участь ні в дебатах експертної ради/незалежного етичного комітету, ні в голосуванні/ухваленні рішення експертної ради/незалежного етичного комітету.

3.2.6 Експертна рада/незалежний етичний комітет може звертатися за допомогою до незалежних експертів щодо спеціальних питань.

### **3.3 Процедури**

Експертна рада/незалежний етичний комітет має розробити, документально оформити і дотримуватися стандартних операційних процедур, які мають включати:

3.3.1 Склад експертної ради/незалежного етичного комітету (прізвища і кваліфікацію осіб, які входять до нього) із зазначенням уповноваженого органу, що його заснував.

3.3.2 Складання графіка засідань, оповіщення про них членів і проведення засідань.

3.3.3 Первинний і повторний розгляд документації щодо випробування.

3.3.4 Визначення періодичності розгляду документації щодо дослідження за необхідності.

3.3.5 Розгляд за спрощеною процедурою та схвалення/ухвалення позитивного рішення щодо незначного(их) зміни (змін) у ході дослідження, раніше схваленого експертною радою/незалежним етичним комітетом.

3.3.6 Зазначення того, що жоден суб'єкт не може бути включений у випробування раніше, ніж експертна рада/незалежний етичний комітет видасть письмове схвалення/позитивне рішення щодо клінічного випробування.

3.3.7 Зазначення щодо неприпустимості відхилень від протоколу чи його змін без попереднього письмового схвалення/позитивного рішення щодо відповідних поправок експертною радою/незалежним етичним комітетом, за винятком тих випадків, коли зміни спрямовані на усунення безпосередньої небезпеки, що загрожує суб'єктам випробування, або коли вони стосуються лише адміністративних і матеріально-технічних аспектів дослідження (наприклад, заміна монітора(ів), зміна номера(ів) телефону) (див. п. 4.5.2).

3.3.8 Зазначення того, що дослідник повинен вчасно повідомляти експертну раду/незалежний етичний комітет про такі події:

а) про відхилення від протоколу чи зміни протоколу з метою усунення безпосередньої небезпеки, що загрожує суб'єктам випробування (див. п. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

б) про обставини, що підвищують ступінь ризику для суб'єктів і/чи істотно впливають на проведення клінічного випробування (див. п. 4.10.2);

в) про всі серйозні й непередбачені побічні реакції на ліки;

г) про появу нових даних, які можуть свідчити про несприятливий вплив на безпеку суб'єктів випробування або вплинути на хід дослідження в цілому.

3.3.9 Зазначення того, що експертна рада/незалежний етичний комітет має вчасно в письмовому вигляді повідомити дослідника/медичний заклад:

а) про свої рішення/висновки щодо випробування;

б) про причини цих рішень/висновків;

в) про процедури оскарження цих рішень/висновків.

### **3.4 Документи**

Експертна рада/незалежний етичний комітет має зберігати всі документи, що стосуються дослідження (наприклад, письмові стандартні операційні процедури, списки членів із зазначенням роду діяльності та місця роботи, подані на розгляд документи, протоколи засідань і кореспонденцію)

протягом, принаймні, трьох років після завершення дослідження і надавати їх на вимогу регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів).

Дослідники, спонсори, регуляторні уповноважені органи можуть запросити в експертної ради/незалежного етичного комітету його письмові стандартні операційні процедури і списки його членів.

## **4. ДОСЛІДНИК**

### **4.1 Кваліфікація та обов'язки дослідника**

4.1.1 Дослідник(и) повинен (повинні) мати освіту, професійну підготовку та досвід, що дозволяють йому (їм) взяти на себе відповідальність за належне проведення клінічного випробування. Дослідник повинен мати кваліфікацію, що відповідає діючим регуляторним вимогам і підтверджується його *curriculum vitae* на дійсний момент і/чи іншими необхідними документами, що пред'являються на вимогу спонсора, експертної ради/незалежного етичного комітету і/чи регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів).

4.1.2 Дослідник повинен уважно ознайомитися зі способом належного застосування досліджуваного(их) препарату(ів) відповідно до протоколу, поточної редакції брошури дослідника, інформації про препарат та інших джерел інформації, отриманих від спонсора.

4.1.3 Дослідник повинен знати й дотримуватися правил належної клінічної практики і діючих регуляторних вимог.

4.1.4 Дослідник/медичний заклад не повинні перешкоджати проведенню моніторингу й аудита спонсором, а також інспекції з боку відповідного(их) регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів).

4.1.5 Дослідник повинен вести список відповідних кваліфікованих співробітників, яким він передає важливі обов'язки, пов'язані із проведенням випробування.

### **4.2 Можливості дослідника**

4.2.1 Дослідник повинен мати можливість довести (наприклад, на підставі ретроспективних даних) свою здатність набрати протягом встановленого терміну необхідну кількість суб'єктів, які відповідають критеріям відбору.

4.2.2 Дослідник повинен мати достатньо часу, щоб належним чином провести і завершити дослідження протягом встановленого терміну.

4.2.3 Дослідник повинен мати у своєму розпорядженні достатню кількість кваліфікованих співробітників і відповідні матеріально-технічні засоби протягом усього передбачуваного терміну дослідження для проведення його належним чином і безпечно.

4.2.4 Дослідник має гарантувати, що весь персонал, який бере участь у випробуванні, ознайомлений із протоколом, інформацією про досліджуваний(і) препарат(и), а також зі своїми функціями й обов'язками у випробуванні.

### **4.3 Медична допомога суб'єктам випробування**

4.3.1 Кваліфікований лікар (або стоматолог), що є дослідником або субдослідником, повинен відповідати за всі рішення з питань щодо надання відповідної медичної допомоги у межах дослідження.

4.3.2 Протягом і після закінчення участі суб'єкта у випробуванні дослідник/медичний заклад повинні забезпечити надання суб'єкту необхідної медичної допомоги у разі будь-яких виявлених у ході дослідження негативних проявів, включаючи клінічно значимі зміни лабораторних показників. Дослідник/медичний заклад зобов'язані повідомити суб'єкта про необхідність лікування інтеркурентного(их) захворювання(нь), виявленого(их) у ході випробування.

4.3.3 Досліднику рекомендується повідомити участкового лікаря (лікуючого лікаря) про участь суб'єкта у випробуванні, якщо суб'єкт перебуває під наглядом цього лікаря і не заперечує проти повідомлення останнього.

4.3.4 Хоча суб'єкт випробування і не зобов'язаний повідомляти про причини, що спонукали його достроково перервати участь у випробуванні, дослідник повинен спробувати з'ясувати ці причини, не порушуючи при цьому прав суб'єкта.

### **4.4 Контакти з експертною радою/незалежним етичним комітетом**

4.4.1 Дослідник/медичний заклад можуть починати випробування лише після того, як експертна рада/незалежний етичний комітет дасть письмове схвалення/позитивне рішення із зазначенням дати щодо протоколу випробування, форми письмової інформованої згоди, її нових редакцій, методик залучення суб'єктів до участі в дослідженні (наприклад, рекламні оголошення) та іншої письмової інформації, призначеної для суб'єктів випробування.

4.4.2 Разом з іншими документами дослідник/медичний заклад повинні надати експертній раді/незалежному етичному комітету копію брошури дослідника в поточній редакції. Якщо брошура дослідника актуалізується в процесі випробування, дослідник/медичний заклад повинні надати експертній раді/незалежному етичному комітету примірник брошури дослідника в новій редакції.

4.4.3 Під час проведення дослідження дослідник/медичний заклад повинні надавати експертній раді/незалежному етичному комітету всі документи, що підлягають розгляду.

### **4.5 Дотримання протоколу**

4.5.1 Дослідник/медичний заклад повинні проводити випробування відповідно до протоколу, погодженого зі спонсором і, за необхідності, з регуляторним(и) уповноваженим(и) органом(ами) і схваленого експертною радою/незалежним етичним комітетом. Дослідник/медичний заклад і спонсор на підтвердження досягнутої домовленості підписують протокол або окремий договір.

4.5.2 Дослідник не повинен допускати ніяких відхилень від протоколу чи вносити в нього зміни без згоди спонсора і без попереднього розгляду та документально оформленого схвалення/позитивного рішення щодо поправки експертної ради/незалежного етичного комітету, крім випадків, коли необхідно усунути безпосередню небезпеку, що загрожує суб'єктам випробування, або коли зміни стосуються лише матеріально-технічних чи адміністративних аспектів дослідження (наприклад, заміна монітора(ів), зміна номера(ів) телефону).

4.5.3 Дослідник або призначена ним особа зобов'язані реєструвати і пояснювати будь-яке відхилення від затвердженого протоколу.

4.5.4 Дослідник може відхилитися від протоколу або внести в нього зміни для усунення безпосередньої небезпеки, що загрожує суб'єктам випробування, без попереднього схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету. У найкоротший термін опис допущеного відхилення чи зміни, їх причини й, за необхідності, пропонування(і) поправка(и) до протоколу повинні бути надані:

- а) експертній раді/незалежному етичному комітету для розгляду і схвалення/позитивного рішення;
- б) спонсору для узгодження;
- в) регуляторному(им) уповноваженому(им) органу(ам), якщо потрібно.

#### **4.6 Досліджуваний(і) препарат(и)**

4.6.1 Відповідальність за облік досліджуваного(их) препарату(ів) на місці(ях) випробування покладається на дослідника/медичний заклад.

4.6.2 Якщо це дозволено/необхідно, дослідник/медичний заклад можуть/повинні передати деякі чи всі обов'язки щодо обліку досліджуваного(их) препарату(ів) на місці(ях) випробування відповідному фармацевту чи іншій особі, що перебуває під контролем дослідника/медичного закладу.

4.6.3 Дослідник/медичний заклад і/або фармацевт чи інша відповідна особа, призначена дослідником/медичним закладом, повинні вести документи про доставку препарату(ів) на місце випробування, його (їх) інвентаризацію на місці, використання кожним суб'єктом і повернення спонсорів чи інші способи ліквідації невикористаного(их) препарату(ів). У цих документах мають бути зазначені дати, кількості, номери партій/серій, дати закінчення терміну придатності (якщо застосовно) та унікальні числові коди, присвоєні досліджуваному(им) препарату(ам) і суб'єктам випробування. Дослідники зобов'язані вести записи, які документально підтверджують, що суб'єкти отримують досліджуваний препарат у передбачених протоколом дозах, і які повністю враховують кількість досліджуваного(их) препарату(ів), отриману від спонсора.

4.6.4 Досліджуваний препарат необхідно зберігати згідно з інструкціями спонсора (див. п. 5.13.2 і 5.14.3) і відповідними регуляторними вимогами.

4.6.5 Дослідник повинен забезпечити використання досліджуваного(их) препарату(ів) лише відповідно до схваленого протоколу.

4.6.6 Дослідник або особа, призначена дослідником/медичним закладом, повинні пояснити правила прийому досліджуваного(их) препарату(ів) кожному суб'єкту випробування і перевіряти через певні проміжки часу (залежно від характеру дослідження) належне дотримання кожним суб'єктом цих правил.

#### **4.7 Процедури рандомізації та розкриття коду**

Дослідник повинен дотримуватися процедури рандомізації в ході дослідження, якщо така передбачена, і забезпечувати, щоб розкриття коду здійснювалося лише згідно з протоколом. Якщо випробування проводиться сліпим методом, дослідник повинен негайно зареєструвати й пояснити спонсорів будь-яке передчасне розкриття коду досліджуваного(их) (наприклад, випадкове розкриття коду чи розкриття коду у зв'язку із серйозним побічним явищем).

#### **4.8 Інформована згода суб'єктів випробування**

4.8.1 При отриманні та документальному оформленні інформованої згоди дослідник повинен дотримуватися діючих регуляторних вимог, правил належної клінічної практики і етичних принципів Гельсінської декларації. Перед початком випробування дослідник повинен мати письмове схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету форми письмової інформованої згоди та будь-якої іншої письмової інформації, що надається суб'єктам випробування.

4.8.2 Форму письмової інформованої згоди та іншу письмову інформацію, що надається суб'єктам, слід переглядати з появою нової важливої інформації, здатної вплинути на згоду суб'єктів. Нові редакції форми письмової інформованої згоди і письмової інформації можна застосовувати після попередньої оцінки і схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету. Суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні бути вчасно ознайомлені з новою інформацією, здатною вплинути на бажання суб'єкта продовжити участь у випробуванні. Факт повідомлення цієї інформації має бути документально підтвердженим.

4.8.3 Ні дослідник, ні співробітники, які беруть участь у випробуванні, не повинні чинити тиску на суб'єкта або викликати в нього необгрунтовану заінтересованість в участі чи продовженні участі у випробуванні.

4.8.4 Ні усна, ні письмова інформація про випробування, включаючи форму письмової інформованої згоди, не повинні містити будь-якого формулювання, що прямо змушує суб'єкта чи законного представника суб'єкта відмовитися від своїх законних прав або допускає подібне тлумачення. Вони також не повинні містити заяв, що звільняють дослідника, медичний заклад, спонсора чи його представників від відповідальності за допущену халатність, або формулювань, що дозволяють подібну інтерпретацію.

4.8.5 Дослідник або призначена дослідником особа повинні повною мірою проінформувати суб'єкта або, якщо суб'єкт не здатний дати інформовану

згоду, законного представника суб'єкта про всі значимі аспекти випробування, у тому числі ознайомити його з письмовими інформаційними матеріалами і схваленням/позитивним рішенням експертної ради/незалежного етичного комітету.

4.8.6 Усна інформація та письмові інформаційні матеріали про дослідження, включаючи форму письмової інформованої згоди, за можливістю не повинні містити спеціальних термінів і мають бути зрозумілими суб'єкту чи законному представнику суб'єкта й, у разі потреби, незаінтересованому свідку.

4.8.7 Дослідник або призначена дослідником особа до отримання інформованої згоди повинні дати суб'єкту чи законному представнику суб'єкта достатній час для ухвалення рішення про участь у випробуванні й надати можливість зробити запит щодо інформації про подробиці випробування. Суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні отримати вичерпні відповіді на всі запитання про дослідження.

4.8.8 До включення суб'єкта у випробування він сам або його законний представник і особа, яка проводила роз'яснювальну бесіду, повинні підписати й датувати форму письмової інформованої згоди.

4.8.9 Якщо суб'єкт або його законний представник не вміють або не можуть читати, протягом всієї бесіди про інформовану згоду має бути присутній незаінтересований свідок. Після того як суб'єкту чи законному представнику суб'єкта прочитали й роз'яснили форму письмової інформованої згоди та інші письмові інформаційні матеріали, що надаються суб'єкту, суб'єкт або законний представник суб'єкта дають усну згоду на участь суб'єкта у випробуванні та, якщо спроможні, особисто підписують і датують форму інформованої згоди. Свідок також повинен підписати й особисто датувати форму письмової інформованої згоди; цим він підтверджує, що інформація, яка міститься в цьому документі й будь-яких інших письмових інформаційних матеріалах, була точно роз'яснена й, очевидно, зрозуміла суб'єкту чи законному представникові суб'єкта, і що згода на участь у дослідженні дана добровільно суб'єктом або законним представником суб'єкта.

4.8.10 У бесіді при отриманні інформованої згоди, у самій формі письмової інформованої згоди, а також у будь-яких інших письмових інформаційних матеріалах, що надаються суб'єктам, повинні бути пояснені такі питання:

- а) дослідний характер випробування;
- б) мета дослідження;
- в) лікування в ході випробування та ймовірність розподілу в одну із груп дослідження;
- г) процедури, що застосовуються в ході випробування, включаючи всі інвазивні процедури;
- д) зобов'язання суб'єкта випробування;
- е) аспекти випробування, що мають експериментальний характер;
- ж) незручності для суб'єкта, а також об'єктивно передбачуваний ризик як для самого суб'єкта, так і для ембріона, плоду чи немовляти;

- і) об'єктивно очікувана користь; якщо дослідження не має терапевтичної мети, необхідно сповістити про це суб'єкту;
- к) альтернативні процедури чи курс(и) лікування, які можуть бути призначені суб'єкту, а також їх потенційні користь і ризик;
- л) компенсація та/чи лікування, на які суб'єкт може розраховувати у разі нанесення йому шкоди в ході дослідження;
- м) передбачуваний розмір виплат суб'єкту, якщо такі передбачені, пропорційно тривалості його участі в дослідженні;
- н) передбачувані витрати суб'єкта, якщо такі очікуються, пов'язані з його участю в дослідженні;
- п) участь у дослідженні добровільна, суб'єкт може відмовитися від участі в дослідженні чи вибути з нього в будь-який момент без будь-яких штрафів або втрати привілеїв суб'єкта;
- р) монітор(и), аудитор(и), експертна рада/незалежний етичний комітет і регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и) отримують безпосередній доступ до записів у первинній медичній документації суб'єкта в обсязі, визначеному відповідними законами і правилами, для перевірки процедур і/або даних клінічного дослідження, не порушуючи при цьому анонімності суб'єкта випробування. Підписуючи форму письмової інформованої згоди, суб'єкт або законний представник суб'єкта дають дозвіл на такий доступ до цієї документації;
- с) документація, що ідентифікує особистість суб'єкта, буде зберігатися в таємниці й не буде доступна громадськості в межах, установлених відповідними законами та/чи правилами. При публікації результатів дослідження анонімність суб'єкта буде збережена;
- т) суб'єкт або законний представник суб'єкта будуть вчасно ознайомлені з новою інформацією, що може вплинути на бажання суб'єкта продовжити участь у дослідженні;
- у) до якої особи чи осіб (з наданням списку) можна звернутися для отримання додаткової інформації про дослідження й права суб'єктів випробування, а також у разі нанесення шкоди суб'єкту в ході дослідження;
- ф) можливі обставини і/чи причини, за якими участь суб'єкта у випробуванні може бути припинена;
- х) передбачувана тривалість участі суб'єкта в дослідженні;
- ц) приблизна кількість суб'єктів, які беруть участь у випробуванні.

4.8.11 До включення у випробування суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні отримати копію підписаної та датованої форми письмової інформованої згоди та інші письмові інформаційні матеріали, призначені для суб'єктів. Під час участі суб'єкта у випробуванні суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні отримувати копії датованих і підписаних актуалізованих версій форми інформованої згоди й копії будь-яких поправок до письмових інформаційних матеріалів, призначених для суб'єкта.

4.8.12 Якщо в клінічному випробуванні (терапевтичному або нетерапевтичному) беруть участь суб'єкти, які можуть бути включені в дослідження лише на підставі згоди їх законних представників (наприклад,



неповнолітні діти чи пацієнти з вираженим слабоумством), суб'єкту повинна бути надана доступна його розумінню інформація про дослідження, і, якщо суб'єкт спроможний, він повинен підписати й особисто датувати форму письмової інформованої згоди.

4.8.13 Крім випадків, описаних у п. 4.8.14, у нетерапевтичні дослідження (тобто, дослідження, які не передбачають безпосередньої терапевтичної користі для суб'єктів) слід включати лише тих суб'єктів, які особисто дають свою згоду, а також підписують і датують форму письмової інформованої згоди.

4.8.14 У нетерапевтичні дослідження можуть бути включені суб'єкти за згодою їх законних представників при дотриманні таких положень:

а) мета випробування потребує включення суб'єктів, стан яких не дозволяє їм особисто дати згоду на участь;

б) можливий ризик для суб'єктів невисокий;

в) негативний вплив на благополуччя суб'єктів зведено до мінімуму й незначний;

г) дослідження не є протизаконним;

д) для включення таких суб'єктів зроблено запит щодо схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету, і в такому письмовому схваленні/позитивному рішенні враховані ці аспекти.

Подібні випробування слід проводити на пацієнтах, які перебувають у стані або із захворюванням, що є показанням до застосування досліджуваного препарату (винятки можливі лише за наявності обґрунтування). У таких випробуваннях стан суб'єктів потребує особливо ретельного контролю, а їх участь у дослідженні має бути припинена, якщо вони відчують невинуваті страждання.

4.8.15 Якщо суб'єкт перебуває в стані, що потребує невідкладної медичної допомоги, і в нього неможливо отримати згоду до включення в дослідження, вона повинна бути отримана у його законного представника, якщо останній присутній при цьому. Коли неможливо дістати попередню згоду суб'єкта і відсутній його законний представник, для включення суб'єкта в дослідження необхідно вжити заходів, передбачених протоколом і/або іншим документом, з документованим схваленням/позитивним рішенням експертної ради/незалежного етичного комітету для захисту прав, безпеки й благополуччя суб'єкта, а також дотримання діючих регуляторних вимог. Суб'єкт або законний представник суб'єкта повинні бути поінформовані про дослідження в найкоротший термін, і в них необхідно отримати згоду на продовження випробування та іншу згоду у разі потреби (див. п. 4.8.10).

## **4.9 Документи й звіти**

4.9.1 Дослідник має забезпечити точність, повноту, зручність читання і своєчасне надання спонсору даних в індивідуальних реєстраційних формах (CRFs) і всіх необхідних звітах.

4.9.2 Дані, наведені в індивідуальних реєстраційних формах, мають відповідати первинним документам, з яких вони перенесені, або відмінності повинні бути пояснені.

4.9.3 Будь-які зміни чи виправлення в індивідуальній реєстраційній формі мають дозволяти прочитати первинний запис (тобто, необхідно зберегти документальний слід); вони повинні бути підписані, датовані й, за необхідності, пояснені. Це стосується змін і виправлень в індивідуальній реєстраційній формі як на паперовому, так і на електронному носії (див. п. 5.18.4(p)). Спонсори мають проінструктувати дослідника(ів) та/чи співробітників, які його представляють, про порядок внесення таких виправлень. У спонсорів мають бути письмові стандартні операційні процедури, виконання яких гарантує, що зміни чи виправлення в індивідуальних реєстраційних формах, зроблені його представниками, є необхідними й погодженими з дослідником. Дослідник повинен зберігати записи про ці зміни та виправлення.

4.9.4 Дослідник/медичний заклад повинні вести документи щодо випробування згідно з основними документами для проведення клінічного випробування (див. розділ 8 «Основні документи для проведення клінічного випробування») і обов'язково згідно з діючими регуляторними вимогами. Дослідник/медичний заклад мають вживати заходів, що запобігають випадковому чи передчасному знищенню цих документів.

4.9.5 Основні документи слід зберігати не менше 2 років після затвердження останньої заявки на реєстрацію в Україні чи відповідній державі, тобто, коли жодна із заявок не перебуває на розгляді й не планується нових заявок, або не менше 2 років після офіційного припинення клінічної розробки досліджуваного препарату. Ці документи необхідно зберігати протягом тривалішого терміну, якщо це передбачається відповідними регуляторними вимогами чи договором зі спонсором. Спонсор зобов'язаний повідомити дослідника/медичний заклад про закінчення терміну зберігання документів (див. п. 5.5.12).

4.9.6 Фінансові аспекти дослідження мають бути відображені в договорі між спонсором і дослідником/медичним закладом.

4.9.7 На вимогу монітора, аудитора, експертної ради/незалежного етичного комітету чи регуляторного уповноваженого органу дослідник/медичний заклад мають забезпечити їм прямий доступ до всіх необхідних документів щодо дослідження.

#### **4.10 Звіти про хід дослідження**

4.10.1 Дослідник має надавати на розгляд експертній раді/незалежному етичному комітету стислі письмові звіти про хід дослідження щорічно або частіше на вимогу експертної ради/незалежного етичного комітету.

4.10.2 Дослідник повинен негайно надавати письмові звіти спонсорів, експертній раді/незалежному етичному комітету (див. п. 3.3.8) і, в разі потреби, медичному закладу про всі зміни, що істотно впливають на проведення випробування та/чи ті, що підвищують ризик для суб'єктів.

#### **4.11 Складання звітів про безпеку**

4.11.1 Слід негайно повідомляти спонсора про всі серйозні побічні явища, крім тих серйозних побічних явищ, які визначені в протоколі чи в іншому документі (наприклад, у брошурі дослідника) як такі, що не потребують негайного повідомлення. Слідом за негайними звітами необхідно відразу надавати докладні письмові звіти. Негайний і подальший звіти мають ідентифікувати суб'єктів за їх індивідуальними числовими кодами, а не за прізвищами, особистими ідентифікаційними номерами і/чи адресами. Дослідник повинен дотримуватися також діючих регуляторних вимог щодо складання звітів про непередбачені серйозні побічні реакції на ліки регуляторному(им) уповноваженому(им) органу(ам) і експертній раді/незалежному етичному комітету.

4.11.2 Відповідно до вимог щодо звітності та в строки, визначені спонсором у протоколі, необхідно повідомляти спонсора про побічні явища та/чи патологічні відхилення лабораторних параметрів, передбачені протоколом для оцінки безпеки.

4.11.3 Разом із повідомленням про смерть суб'єкта випробування дослідник повинен за вимогою надати спонсору й експертній раді/незалежному етичному комітету будь-яку додаткову інформацію (наприклад, звіти про розтин і заключні медичні звіти).

#### **4.12 Передчасне припинення чи призупинення випробування**

У разі передчасного припинення чи призупинення випробування з будь-якої причини дослідник/медичний заклад повинні негайно сповістити про це суб'єктів випробування, забезпечити їм відповідне лікування й подальше спостереження, а також повідомити регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и), якщо це передбачено відповідними регуляторними вимогами. Крім того:

4.12.1 Якщо дослідник передчасно припиняє чи призупиняє випробування без попередньої згоди спонсора, дослідник, у разі потреби, повинен повідомити про це медичний заклад. Дослідник/медичний заклад мають негайно поінформувати спонсора й експертну раду/незалежний етичний комітет про припинення чи призупинення дослідження з докладним поясненням причин у письмовій формі.

4.12.2 Якщо спонсор припиняє чи призупиняє випробування (див. п. 5.21), дослідник повинен негайно повідомити про це медичний заклад, у разі потреби, а дослідник/медичний заклад повинні негайно поінформувати експертну раду/незалежний етичний комітет і надати експертній раді/незалежному етичному комітету докладне письмове пояснення причин припинення чи призупинення дослідження.

4.12.3 Якщо експертна рада/незалежний етичний комітет припиняє чи призупиняє винесення схвалення/позитивного рішення щодо проведення випробування (див. п. 3.1.2 і 3.3.9), дослідник повинен сповістити про це медичний заклад, у разі потреби, а дослідник/медичний заклад мають негайно повідомити спонсора й надати спонсору докладне письмове пояснення причин припинення чи призупинення.

#### **4.13 Заключний(і) звіт(и) дослідника**

При завершенні випробування дослідник, у разі потреби, повинен сповістити про це медичний заклад; дослідник/медичний заклад мають надати резюме результатів дослідження в експертну раду/незалежний етичний комітет, а також будь-які звіти, що вимагаються, в регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и).

### **5. СПОНСОР**

#### **5.1 Забезпечення якості та контроль якості**

5.1.1 Спонсор відповідає за впровадження і підтримку систем забезпечення якості та контролю якості з письмовими стандартними операційними процедурами, які гарантують проведення дослідження, отримання, документування (протоколювання) і подання даних згідно з протоколом, правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами.

5.1.2 Спонсор відповідає за отримання письмової згоди всіх залучених сторін на надання прямого доступу (див. п. 1.21) в усі місця, пов'язані з випробуванням, до всіх первинних даних/документів і звітів з метою моніторингу й аудиторської перевірки з боку спонсора, а також інспекції з боку вітчизняних і зарубіжних регуляторних уповноважених органів.

5.1.3 Контроль якості слід здійснювати на кожному етапі обробки даних, щоб забезпечити їх вірогідність і правильність обробки.

5.1.4 Договори, що укладаються між спонсором і дослідником/медичним закладом або будь-якою іншою стороною, що бере участь у клінічному випробуванні, мають бути в письмовому вигляді як частина протоколу чи у вигляді окремої угоди.

#### **5.2 Контрактна дослідна організація**

5.2.1 Спонсор може повністю або частково передати обов'язки та функції, пов'язані з проведенням дослідження, контрактній дослідній організації, однак, зрештою, відповідальність за якість і повноту даних, отриманих у ході випробування, завжди несе спонсор. Контрактна дослідна організація повинна здійснювати забезпечення якості та контроль якості.

5.2.2 Факт передачі контрактній дослідній організації будь-якого обов'язку і будь-якої функції, пов'язаних з випробуванням, має бути письмово визначений у договорі.

5.2.3 Будь-які обов'язки й функції, пов'язані з випробуванням, що конкретно не передані контрактній дослідній організації і не прийняті нею до виконання, залишаються в компетенції спонсора.

5.2.4 Усі рекомендації спонсору, викладені в цьому керівництві, також дійсні щодо контрактної дослідної організації настільки, наскільки контрактна дослідна організація бере на себе обов'язки та функції щодо проведення випробування.

### **5.3 Медична компетентність**

Спонсор повинен призначити співробітників, компетентних у відповідній галузі медицини, для вирішення питань або проблем медичного характеру, пов'язаних з дослідженням. У разі необхідності для цієї мети можуть залучатися зовнішні консультанти.

### **5.4 Дизайн випробування**

5.4.1 Спонсор повинен використовувати кваліфікованих відповідних осіб (наприклад, біостатистиків, клінічних фармакологів і лікарів) на всіх етапах проведення випробування, починаючи з розробки протоколу та індивідуальних реєстраційних форм, планування аналізу для обробки даних і закінчуючи підготовкою проміжного й остаточного звітів клінічного випробування.

5.4.2 Для отримання додаткової інформації дивись розділ 6 «Протокол клінічного випробування та поправка(и) до протоколу», керівництво ІСН «Структура та зміст звіту про клінічне випробування», а також інші відповідні керівництва щодо дизайну, протоколу й проведення випробування.

### **5.5 Організація дослідження, збір даних і ведення документів**

5.5.1 Спонсор повинен використовувати послуги відповідних кваліфікованих осіб для здійснення загального нагляду за проведенням випробування, обробки даних, перевірки даних, проведення статистичного аналізу й підготовки звітів про випробування.

5.5.2 Спонсор може сформувати комітет з незалежної оцінки результатів дослідження для оцінки ходу клінічного випробування, включаючи дані щодо безпеки й критичні показники ефективності, а також для надання рекомендацій спонсору щодо продовження, зміни чи припинення випробування. Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження повинен мати письмові стандартні операційні процедури й вести письмові протоколи всіх своїх засідань.

5.5.3 При використанні електронних способів обробки даних і/або передачі даних випробування за допомогою електронних систем, спонсор повинен:

а) забезпечити й документально оформити відповідність систем електронної обробки даних вимогам, пропонованим спонсором, щодо повноти, правильності, надійності й сталості експлуатаційних якостей (тобто, валідацію);

б) мати стандартні операційні процедури щодо використання цих систем;

в) гарантувати, що функціонування системи дозволяє змінювати дані таким чином, щоб одночасно реєструвати внесені зміни, і щоб уведені дані не могли бути вилучені (тобто підтримувати документальний слід, простежуваність даних, простежуваність редагування);

г) мати систему захисту від несанкціонованого доступу до даних;

д) вести список осіб, уповноважених вносити зміни в дані (див. п. 4.1.5 і 4.9.3);

е) регулярно здійснювати резервне копіювання даних;

ж) гарантувати збереження маскування, якщо застосовується сліпий метод (наприклад, підтримувати маскування в ході введення й обробки даних).

5.5.4 Якщо в ході обробки дані перетворюються, завжди має існувати можливість порівняння вихідних даних і спостережень з обробленими даними.

5.5.5 Спонсор повинен використовувати недвозначні ідентифікаційні коди суб'єктів (див. п. 1.58), що дозволяють ідентифікувати всі звітні дані для кожного суб'єкта випробування.

5.5.6 Спонсор або інші власники даних повинні зберігати всі спеціальні основні документи спонсора щодо випробування (див. розділ 8 «Основні документи для проведення клінічного випробування»).

5.5.7 Спонсор повинен зберігати всі спеціальні основні документи спонсора згідно з відповідними регуляторними вимогами тих країн, у яких препарат зареєстрований, і/або в які спонсор планує подати заявку на його реєстрацію.

5.5.8 При припиненні спонсором клінічної розробки досліджуваного препарату (тобто за одним або всіма показаннями, шляхами введення або лікарськими формами) спонсор повинен зберігати всі специфічні основні документи спонсора протягом принаймні 2 років з моменту офіційного припинення розробки або згідно з відповідними регуляторними вимогами.

5.5.9 При припиненні спонсором клінічної розробки досліджуваного препарату спонсор повинен повідомити про це всім дослідникам/медичним закладам, які беруть участь у випробуванні, і регуляторним уповноваженим органам.

5.5.10 Про будь-яке передавання прав власності на дані необхідно повідомити відповідні уповноважені органи згідно з регуляторними вимогами.

5.5.11 Спеціальні основні документи спонсора слід зберігати не менше 2 років після затвердження останньої заявки на реєстрацію лікарського засобу у відповідній країні-учасниці ІСН й доти, поки хоча б одна заявка перебуває на розгляді чи планується подання нових заявок, або не менше 2 років після офіційного припинення клінічної розробки досліджуваного препарату. Ці документи потрібно зберігати протягом тривалішого терміну, якщо це передбачено відповідними регуляторними вимогами чи необхідно спонсору.

5.5.12 Спонсор повинен письмово інформувати дослідника(ів)/медичний(і) заклад(и) про необхідність зберігати документи (записи) і повинен письмово повідомляти дослідника(ів)/медичний(і) заклад(и), якщо немає необхідності надалі зберігати документи (записи), пов'язані з випробуванням.

## **5.6 Вибір дослідника**

5.6.1 Спонсор відповідає за вибір дослідника(ів)/медичного(их) закладу(ів). Кожен дослідник повинен мати отримані в результаті навчання кваліфікацію та досвід, а також достатні можливості (див. п. 4.1 і 4.2), щоб належним чином провести випробування, для якого його вибрали. При багатоцентрових дослідженнях повинен бути організований координаційний комітет і/чи

обраний(і) дослідник(и)/координатор(и); організація координаційного комітету та/чи вибір дослідника(ів)/координатора(ів) входить в обов'язки спонсора.

5.6.2 До підписання договору з дослідником/медичним закладом на проведення випробування спонсор повинен надати досліднику/медичному закладу для ознайомлення протокол і брошуру дослідника в поточній редакції й дати достатній час для того, щоб дослідник/медичний заклад розглянули отримані протокол та інформацію.

5.6.3 Спонсор повинен отримати згоду дослідника/медичного закладу:

а) проводити випробування згідно з правилами належної клінічної практики, діючими регуляторними вимогами (див. п. 4.1.3) і протоколом, який погоджений спонсором і отримав схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету (див. п. 4.5.1);

б) реєструвати дані/складати звіти відповідно до встановлених процедур;

в) дозволяти здійснювати моніторинг, аудит і інспектування (див. п. 4.1.4);

г) зберігати основні документи, пов'язані з випробуванням, доти, поки спонсор не повідомить дослідника/медичний заклад, що немає необхідності в їх подальшому зберіганні (див. п. 4.9.4 і 5.5.12).

Спонсор і дослідник/медичний заклад повинні підписати протокол або альтернативний документ на підтвердження цієї угоди.

## **5.7 Розподіл функцій та обов'язків**

Перед початком випробування спонсор повинен визначити, встановити й розподілити всі обов'язки та функції, пов'язані з випробуванням.

## **5.8 Компенсація суб'єктам випробування та дослідникам**

5.8.1 Якщо це передбачено відповідними діючими регуляторними вимогами, спонсор повинен забезпечити страхування чи компенсувати затрати (судові й фінансові витрати) дослідника/медичного закладу у разі пред'явлення йому позовів у зв'язку з дослідженням, за винятком тих із них, які є результатом злочинної халатності та/чи недбалості.

5.8.2 У страхових полісах і процедурах спонсора повинні бути зазначені суми витрат на лікування суб'єктів випробування у разі нанесення їм шкоди в ході дослідження згідно з відповідними регуляторними вимогами.

5.8.3 Якщо суб'єкти випробування отримують компенсацію, то порядок і спосіб виплат повинні відповідати відповідним діючим регуляторним вимогам.

## **5.9 Фінансування**

Фінансові аспекти випробування мають бути документовані в угоді між спонсором і дослідником/медичним закладом.

## **5.10 Повідомлення регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів) і подання йому (їм) документів**

До початку клінічного(их) випробування(нь) спонсор (або спонсор і дослідник, якщо це необхідно згідно з діючими регуляторними вимогами)

повинен подати у відповідний(і) уповноважений(і) орган(и) будь-яку необхідну заявку (заявки) для експертної оцінки, схвалення та/чи дозволу (як передбачено відповідними регуляторними вимогами) початку дослідження(нь). Будь-яке повідомлення/подання має бути датоване; воно повинне містити достатньо інформації для ідентифікації протоколу.

### **5.11 Схвалення експертного висновку експертною радою/незалежним етичним комітетом**

5.11.1 Спонсор повинен отримати від дослідника/медичного закладу:

а) назву й адресу експертної ради/незалежного етичного комітету дослідника/медичного закладу;

б) документ, отриманий від експертної ради/незалежного етичного комітету про те, що він заснований і діє відповідно до правил належної клінічної практики, які відповідають законам і положенням;

в) документально оформлене схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету та, якщо вимагає спонсор, копію поточної версії протоколу, форму(и) письмової інформованої згоди та будь-які інші письмові інформаційні матеріали, що надаються суб'єктам, методики залучення суб'єктів, документи щодо виплат і компенсацій суб'єктам, а також будь-які інші документи, які можуть вимагати експертна рада/незалежний етичний комітет.

5.11.2 Якщо для отримання схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету необхідна(і) зміна(и) щодо будь-якого аспекту випробування, наприклад, внесення змін до протоколу, у форму письмової інформованої згоди й будь-які інші інформаційні матеріали, що надаються суб'єктам випробування, та/чи інші методики, спонсор повинен отримати від дослідника/медичного закладу копії всіх змінених документів і з'ясувати дату отримання схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету.

5.11.3 Спонсор повинен отримати від дослідника/медичного закладу документацію, а також з'ясувати дати кожного повторного схвалення/позитивного рішення чи рішення про відкликання або припинення схвалення/позитивного рішення.

### **5.12 Інформація про досліджуваний(і) препарат(и)**

5.12.1 Під час планування випробування спонсор повинен забезпечити достатню кількість даних про безпеку та ефективність досліджуваного препарату, отриманих у результаті доклінічного дослідження та/чи клінічних випробувань, для обґрунтування його застосування в людини при досліджуваних шляхах, тривалості введення й дозах у цій популяції суб'єктів випробування.

5.12.2 Спонсор повинен актуалізувати брошуру дослідника в міру отримання нової важливої інформації (див. розділ 7 «Брошура дослідника»).



### **5.13 Виробництво, пакування, маркування й кодування досліджуваного(их) препарату(ів)**

5.13.1 Спонсор повинен гарантувати, що досліджуваний(і) препарат(и) (включаючи активні препарати порівняння та плацебо, у разі потреби) має(ють) характеристики, що відповідають стадії його (їх) розробки, що він (вони) виготовлений(і) згідно з відповідними правилами належної виробничої практики, а також закодований(і) і маркований(і) таким чином, щоб забезпечити, якщо необхідно, дослідження з використанням сліпого методу. Крім того, маркування має відповідати діючим регуляторним вимогам.

5.13.2 Спонсор повинен зазначити прийнятну температуру й умови зберігання (наприклад, у захищеному від світла місці) досліджуваного(их) препарату(ів), терміни зберігання, методики й рідини для розчинення чи розведення, а також, у разі потреби, пристрій для інфузійного введення препарату. Спонсор зобов'язаний довести ці вимоги до відома всіх учасників дослідження (моніторів, дослідників, фармацевтів, осіб, відповідальних за зберігання).

5.13.3 Пакування досліджуваного препарату має захищати його від контамінації чи псування при транспортуванні та зберіганні.

5.13.4 При випробуванні із застосуванням «сліпого методу» система кодування досліджуваного препарату повинна включати механізм, що дозволяє швидко ідентифікувати препарат у разі станів, що потребують невідкладної медичної допомоги, але водночас не допускає можливості непомітного розкриття коду.

5.13.5 У разі істотних змін складу досліджуваного препарату чи препарату порівняння під час клінічної розробки, перш ніж новий склад піддається клінічному вивченню, мають бути проведені додаткові дослідження (наприклад, стабільності, розчинення, біодоступності), щоб оцінити, наскільки суттєво ці зміни можуть вплинути на фармакокінетичний профіль.

### **5.14 Поставка досліджуваного(их) препарату(ів) і поводження з ним(и)**

5.14.1 Спонсор відповідає за поставку досліднику/медичному закладу досліджуваного(их) препарату(ів).

5.14.2 Спонсор не повинен поставляти досліднику/медичному закладу досліджуваний(і) препарат(и) доти, поки не отримає всієї необхідної документації (наприклад, схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету й регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів)).

5.14.3 У письмових процедурах спонсора мають міститися інструкції щодо зберігання досліджуваного препарату і поводження з ним, а також щодо ведення відповідної документації, яких дослідник/медичний заклад повинні дотримуватися. У методиках мають бути описані процедури отримання, обробки, зберігання, видачі, вилучення невикористаного препарату в суб'єктів випробування та повернення невикористаного досліджуваного препарату спонсоріві, які відповідають вимогам та безпечні (чи інші способи

ліквідації, що санкціоновані спонсором і відповідають діючим регуляторним вимогам).

5.14.4 Спонсор повинен:

а) забезпечити своєчасну поставку досліджуваного(их) препарату(ів) досліднику(ам);

б) вести документи щодо поставки, отримання, розміщення, повернення та знищення досліджуваного(их) препарату(ів) (див. розділ 8 «Основні документи для проведення клінічного випробування»);

в) організувати систему вилучення досліджуваних препаратів і документування цього вилучення (наприклад, відкликання бракованого препарату, повернення після закінчення випробувань або після закінчення терміну придатності);

г) організувати систему ліквідації невикористаного(их) досліджуваного(их) препарату(ів) і документування цієї ліквідації.

5.14.5 Спонсор повинен:

а) вжити заходів, що забезпечують стабільність досліджуваного препарату протягом періоду його застосування;

б) мати достатню кількість досліджуваного(их) препарату(ів), що використовується(ються) при випробуванні, для підтвердження його (їх) відповідності специфікаціям у разі потреби; він зобов'язаний вести документацію щодо результатів аналізу зразків серій і показників якості. Наскільки дозволяє стабільність, слід зберігати зразки до закінчення аналізу даних випробування чи протягом терміну, визначеного відповідними регуляторними вимогами, залежно від того, який період триваліший.

## **5.15 Доступ до документів**

5.15.1 Спонсор повинен гарантувати, що в протоколі чи в іншій письмовій угоді зазначено, що дослідник(и)/медичний(і) заклад(и) забезпечує(ють) прямий доступ до первинних даних/документів для моніторингу випробування, аудитів, перевірки з боку експертної ради/незалежного етичного комітету, а також інспектування з боку регуляторного органу.

5.15.2 Спонсор повинен перевірити, що кожний суб'єкт дав письмову згоду на прямий доступ до дійсних медичних записів, що стосуються його, для моніторингу випробування, аудита, перевірки з боку експертної ради/незалежного етичного комітету, а також інспектування з боку регуляторного органу.

## **5.16 Інформація про безпеку**

5.16.1 Спонсор відповідає за поточну оцінку безпеки досліджуваного(их) препарату(ів).

5.16.2 Спонсор повинен негайно повідомити всіх, хто має відношення до справи, — дослідників/медичні заклади і регуляторні уповноважені органи — про всі отримані дані, які можуть несприятливо вплинути на безпеку суб'єктів, проведення дослідження чи змінити схвалення/позитивне рішення

експертної ради/незалежного етичного комітету щодо продовження випробування.

### **5.17 Складання звітів про побічні реакції на ліки**

5.17.1 Спонсор повинен негайно повідомляти про усі як серйозні, так і непередбачені побічні реакції на ліки (ADRs) всіх, хто має відношення до справи, — дослідника(ів)/медичний(і) заклад(и), експертну(і) раду(и)/незалежний(і) етичний(і) комітет(и) — і, в разі потреби — регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и).

5.17.2 Такі термінові звіти повинні відповідати діючим регуляторним вимогам, а також положенням керівництва ІСН «Оцінка даних щодо клінічної безпеки: термінологія і стандарти для термінової звітності».

5.17.3 Спонсор повинен надати в регуляторний(і) уповноважений(і) орган(и) всі актуалізовані й періодичні звіти щодо безпеки згідно з діючими регуляторними вимогами.

### **5.18 Моніторинг**

#### **5.18.1 Мета**

Моніторинг проводиться для перевірки того, що:

а) забезпечено захист прав і благополуччя людей — суб'єктів випробування;

б) дані, що містяться у звітах, є точними, повними й підтвержені первинними документами;

в) дослідження проводиться згідно з затвердженим протоколом/поправкою(ми) у поточній редакції, правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами.

#### **5.18.2 Вибір моніторів та їх кваліфікація**

а) монітори мають бути призначені спонсором;

б) монітори повинні пройти відповідне навчання; вони повинні мати наукові та/чи клінічні знання, необхідні для належного моніторингу випробування. Кваліфікація монітора має бути документально підтверджена;

в) монітор повинен добре знати властивості досліджуваного(их) препарату(ів), протокол, форму письмової інформованої згоди та будь-які інші письмові інформаційні матеріали, що надаються суб'єктам, стандартні операційні процедури спонсора, правила належної клінічної практики і відповідні регуляторні вимоги.

#### **5.18.3 Обсяг і характер моніторингу**

Спонсор має забезпечити належний моніторинг випробування. Спонсор повинен визначити обсяг і характер моніторингу. Визначення обсягу й характеру моніторингу має ґрунтуватися на таких критеріях, як мета, завдання, дизайн, складність, «сліпий метод», масштаб випробування та показники, що визначаються при випробуванні. Як правило, це необхідно для

моніторингу на місці випробування до, під час і після проведення дослідження; однак у виняткових випадках спонсор може вирішити, що основний моніторинг у поєднанні з такими процедурами, як навчання дослідників, зустрічі з ними й надання докладної письмової вказівки може забезпечити проведення випробування згідно з правилами належної клінічної практики. Для вибору даних для перевірки може бути використаний статистичний метод відбору.

#### **5.18.4 Обов'язки монітора**

Монітор відповідно до вимог спонсора повинен засвідчити, що випробування проводилося й документувалося належним чином, за допомогою виконання таких функцій (якщо це має відношення до справи й необхідно для випробування та місця випробування):

- а) діє як основна сполучна ланка між спонсором і дослідником;
- б) перевіряє, що дослідник має належну кваліфікацію і можливості (див. п. 4.1, 4.2 і 5.6), що матеріально-технічні засоби, включаючи лабораторії та устаткування, а також персонал, придатні для безпечного й належного проведення випробування і відповідають вимогам протягом усього випробування;
- в) щодо досліджуваного(их) препарату(ів) перевіряє, що:
  - 1) дотримуються умови й терміни зберігання, а також поставляється достатня кількість досліджуваного(их) препарату(ів) протягом усього випробування;
  - 2) досліджуваний(і) препарат(и) видають лише тим суб'єктам, які відповідають критеріям відбору для його (їх) прийому, і в дозі(ах), визначеній(их) протоколом;
  - 3) суб'єктам надані необхідні інструкції щодо правильного застосування, зберігання і повернення досліджуваного(их) препарату(ів), а також щодо поводження з ним(и);
  - 4) отримання, застосування та повернення досліджуваного(их) препарату(ів) у місцях випробування належним чином контролюють і документують;
  - 5) ліквідація невикористаного(их) досліджуваного(их) препарату(ів) у місцях випробування відповідає відповідним регуляторним вимогам і погоджена зі спонсором;
- г) перевіряє, чи діє дослідник відповідно до схваленого протоколу і всіх схвалених поправок до нього, якщо такі є;
- д) перевіряє, чи отримана письмова інформована згода в кожного суб'єкта до його включення у випробування;
- е) засвідчує, чи отримав дослідник брошуру дослідника в поточній редакції, всі документи і всі матеріали, необхідні для належного проведення випробування та для дотримання відповідних регуляторних вимог;
- ж) засвідчує, що дослідник і його персонал, зайнятий у випробуванні, належним чином інформовані про випробування;

і) перевіряє, щоб дослідник і його персонал, зайнятий у випробуванні, виконували пов'язані з дослідженням функції згідно з протоколом чи будь-якою іншою письмовою угодою між спонсором і дослідником/медичним закладом і не передавали ці функції особам, не уповноваженим їх виконувати;

к) перевіряє включення у випробування дослідником лише тих суб'єктів, які відповідають критеріям відбору;

л) повідомляє про хід набору суб'єктів;

м) перевіряє точність, повноту, актуалізацію та постійне ведення первинних та інших документів випробування;

н) перевіряє надання дослідником усіх необхідних звітів, повідомлень, заявок і подань; точність, повноту, своєчасне подання, зручність читання цих документів; щоб вони були датованими, а також ідентифікували випробування;

п) перевіряє точність і повноту даних в індивідуальних реєстраційних формах, первинних та інших документах випробування, а також їх відповідність у цих документах. Особливо ретельно монітор повинен перевірити, що:

1) дані, передбачені протоколом, правильно занесені в індивідуальні реєстраційні форми і відповідають первинним документам;

2) будь-які зміни дози та/чи терапії належним чином документовані для кожного суб'єкта випробування;

3) побічні явища, супровідне лікування та інτερкурентні захворювання зареєстровані відповідно до протоколу в індивідуальних реєстраційних формах;

4) в індивідуальних реєстраційних формах обов'язково зазначені візити, пропущені суб'єктами, тести, які не були проведені, й обстеження, що не були виконані;

5) в індивідуальних реєстраційних формах зазначені та пояснені всі випадки виключення і вибування зареєстрованих суб'єктів з випробування;

р) повідомляє дослідника про будь-які помилкові, пропущені й нерозбірливі записи в індивідуальній реєстраційній формі. Монітор повинен засвідчити, що відповідні виправлення, доповнення чи видалення були зроблені, датовані, пояснені (якщо необхідно) і підписані самим дослідником або його співробітником, що є членом дослідницького колективу й уповноважений підписувати зміни в індивідуальних реєстраційних формах. Таке повноваження має бути задокументоване;

с) перевіряє, що всі звіти про побічні явища були надані належним чином і вчасно згідно з правилами належної клінічної практики, вимогами протоколу, експертної ради/незалежного етичного комітету й спонсора, а також із діючими регуляторними вимогами;

т) перевіряє, щоб дослідник вів основні документи (див. розділ 8 «Основні документи для проведення клінічного випробування»);

у) вказує досліднику на відхилення від протоколу, стандартних операційних процедур, правил належної клінічної практики і відповідних

регуляторних вимог, а також забезпечує вживання належних заходів для запобігання повторення виявлених відхилень.

### **5.18.5 Процедури моніторингу**

Монітор повинен дотримуватися введених спонсором письмових стандартних операційних процедур, а також тих процедур, що підготовлені спонсором для моніторингу конкретного випробування.

### **5.18.6 Звіт про моніторинг**

а) монітор повинен надати спонсорові письмовий звіт після кожного візиту на місце випробування чи обміну інформацією, пов'язаною з випробуванням;

б) звіти повинні містити дату, назву місця випробування, прізвище монітора, прізвище дослідника чи іншої контактної особи;

в) звіти повинні містити стислий опис об'єктів перевірки монітора, а також доповідь монітора щодо важливих отриманих даних/фактів, відхилень і недоліків, висновки, опис вжитих або запланованих заходів і/чи заходів, рекомендованих для забезпечення відповідності;

г) факт розгляду звіту про моніторинг спонсором і результати подальших дій мають бути документовані призначеним представником спонсора.

### **5.19 Аудит**

Якщо спонсори проводять аудити, що є одним із заходів щодо забезпечення якості, то при їх проведенні спонсори мають враховувати таке:

#### **5.19.1 Мета**

Метою проведеного спонсором аудита, що є незалежною і самостійною процедурою, не пов'язаною з поточним моніторингом або функціями щодо контролю якості, має бути оцінка проведення дослідження та його відповідності протоколу, стандартним операційним процедурам, правилам належної практики і діючим регуляторним вимогам.

#### **5.19.2 Вибір аудиторів та їх кваліфікація**

а) для проведення аудитів спонсор має призначити осіб, не залежних від клінічних випробувань/структур, що мають відношення до дослідження;

б) спонсор повинен гарантувати, що аудитори є кваліфікованими завдяки навчанню і мають досвід для належного проведення аудита. Кваліфікація аудитора повинна бути документально підтверджена.

#### **5.19.3 Процедури аудита**

а) спонсор повинен гарантувати проведення аудита клінічних випробувань/причетних структур відповідно до письмових стандартних процедур спонсора, які визначають таке: що піддають аудиту, як проводять аудит, частоту аудитів, а також форму і зміст звітів щодо аудитів;

б) план аудита спонсора і його процедури щодо аудита випробування мають залежати від значимості цього дослідження для подання в регуляторні

уповноважені органи, кількості суб'єктів випробування, типу й складності дослідження, ступеня ризику для суб'єктів випробування та будь-яких виявлених проблем;

в) спостереження аудитора(ів) і отримані дані слід документувати;

г) щоб зберегти незалежність і значимість функції аудита, регуляторний уповноважений орган не повинен на постійній основі робити запит на звіти про аудити. Регуляторний уповноважений орган може зробити запит щодо доступу до звіту про аудит у разі серйозних порушень правил належної клінічної практики або в ході судових розглядів;

д) спонсор повинен надати сертифікат аудита, якщо це вимагається згідно з діючим законодавством або правилами.

## **5.20 Невідповідність**

5.20.1 При порушенні протоколу, стандартних процедур, правил належної клінічної практики та/чи діючих регуляторних вимог дослідником/медичним закладом або співробітником(ами) спонсора необхідно, щоб спонсор негайно вжив заходів щодо забезпечення відповідності.

5.20.2 Якщо в ході моніторингу і/чи аудита виявляються серйозні та/чи систематичні факти порушення з боку дослідника/медичного закладу, спонсор повинен відсторонити дослідника/медичний заклад від участі у випробуванні. Якщо участь дослідника/медичного закладу припинено внаслідок порушення, спонсор зобов'язаний негайно інформувати про це регуляторні уповноважені органи.

## **5.21 Передчасне припинення чи призупинення випробування**

Якщо випробування передчасно припинене чи призупинене, спонсор повинен негайно інформувати дослідника/медичний заклад, а також регуляторні уповноважені органи про припинення чи призупинення випробування із зазначенням причини (причин). Спонсор або дослідник/медичний заклад мають негайно сповістити експертну раду/незалежний етичний комітет про факт і причини припинення чи призупинення дослідження згідно з діючими регуляторними вимогами.

## **5.22 Звіти про клінічне випробування/дослідження**

Незалежно від того, чи було дослідження закінчене чи передчасно припинене, спонсор має забезпечити підготовку звітів про клінічне випробування та їх подання в регуляторний орган згідно з діючими регуляторними вимогами. Спонсору також рекомендується забезпечити відповідність звітів про клінічні випробування, що входять до складу заявки на реєстрацію лікарського засобу, положенням керівництва ІСН «Структура та зміст звіту про клінічне випробування». (Примітка. У відповідності до керівництва ІСН «Структура та зміст звіту про клінічне випробування» в деяких випадках може бути наданий скорочений звіт про випробування).

## **5.23 Багатоцентрові випробування**

При проведенні багатоцентрових випробувань спонсор повинен забезпечити таке:

5.23.1 Всі дослідники проводять випробування в суворій відповідності із протоколом, погодженим зі спонсором і, за необхідності, з регуляторними уповноваженими органами, а також за умови схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету.

5.23.2 Індивідуальні реєстраційні форми мають бути розроблені таким чином, щоб можна було вносити необхідні дані у всіх місцях багатоцентрового випробування. Дослідникам, які здійснюють збір додаткових даних, необхідно надати додаткові індивідуальні реєстраційні форми, розроблені для внесення додаткових даних.

5.23.3 Обов'язки дослідника-координатора та інших дослідників, які беруть участь у випробуванні, мають бути документально оформлені до початку дослідження.

5.23.4 Усі дослідники повинні отримати інструкції щодо дотримання протоколу, єдиних стандартів оцінки клінічних і лабораторних даних, а також щодо заповнення індивідуальних реєстраційних форм.

5.23.5 Дослідників необхідно забезпечити можливістю легко контактувати один з одним.

## **6. ПРОТОКОЛ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ ТА ПОПРАВКА(И) ДО ПРОТОКОЛУ**

Як правило, зміст протоколу клінічного випробування має включати нижченаведені розділи. Однак інформація, що стосується місця випробування, може бути наведена на окремих сторінках протоколу чи в окремій угоді. Крім того, деяка нижченаведена інформація може міститися в інших документах, на які є посилання в протоколі, наприклад, у брошурі дослідника.

### **6.1 Загальна інформація**

6.1.1 Назва протоколу, ідентифікаційний номер протоколу й дата. У кожній поправці до протоколу також повинні бути зазначені її номер і дата прийняття.

6.1.2 Назва (ім'я) спонсора та прізвище монітора, а також їх адреси (якщо вони відрізняються).

6.1.3 Прізвище й посада/звання особи (осіб), уповноваженого(их) підписувати протокол і поправки до протоколу від імені спонсора.

6.1.4 Прізвище, посада/звання, адреса й номер(и) телефону(ів) експерта спонсора в галузі медицини для цього випробування.

6.1.5 Прізвище й посада/звання дослідника(ів), відповідального(их) за проведення випробування, а також адреса й номер(и) телефону(ів) місця (місць) випробування.



6.1.6 Прізвище, посада/звання, адреса та номер(и) телефону(ів) кваліфікованого лікаря, що несе відповідальність за прийняття всіх рішень медичного характеру в місці випробування (якщо ця особа не є дослідником).

6.1.7 Назви й адреси клінічних лабораторій та інших медичних і/або технічних відділень, і/або медичних закладів, що беруть участь у випробуванні.

## **6.2 Вихідна інформація**

6.2.1 Назва й опис досліджуваного(их) препарату(ів).

6.2.2 Резюме результатів доклінічних досліджень, що мають потенційно клінічну значимість, а також результатів клінічних досліджень, важливих для цього випробування.

6.2.3 Стислий опис відомих і передбачуваних ризиків і користі (за наявності) для людей — суб'єктів випробування.

6.2.4 Опис і обґрунтування шляху введення, дозування, схеми застосування і тривалості лікування.

6.2.5 Зазначення того, що це випробування буде проводитися з дотриманням протоколу, правил належної практики і діючих регуляторних вимог.

6.2.6 Опис досліджуваної популяції.

6.2.7 Посилання на літературу й дані, що мають відношення до випробування і використані для обґрунтування дослідження.

## **6.3 Мета й завдання випробування**

Докладний опис мети і завдань випробування.

## **6.4 Дизайн випробування**

Наукова цілісність дослідження і вірогідність даних, отриманих при випробуванні, багато в чому залежать від дизайну випробування. Опис дизайну випробування має містити:

6.4.1 Точне зазначення основних та другорядних (якщо є) показників, що визначаються у ході випробування.

6.4.2 Опис виду/дизайну випробування, що планується (наприклад, подвійний сліпий, плацебо-контрольований, дизайн паралельних груп), та схематичне зображення дизайну, процедур і стадій випробування.

6.4.3 Опис заходів, що дозволяють знизити/уникнути необ'єктивності, включаючи:

а) рандомізацію;

б) сліпий метод.

6.4.4 Опис лікування при випробуванні, а також дозування і схеми застосування досліджуваного(их) препарату(ів). Розділ також містить опис лікарської форми, пакування та маркування досліджуваного(их) препарату(ів).

6.4.5 Передбачувана тривалість участі суб'єктів, опис послідовності й тривалості всіх етапів випробування, включаючи період подальшого спостереження (якщо передбачено).

6.4.6 Опис «правил зупинки» або «критеріїв припинення» для окремих суб'єктів, усього випробування чи його частин.

6.4.7 Процедури обліку досліджуваного(их) препарату(ів), включаючи плацебо й препарат(и) порівняння (якщо передбачені).

6.4.8 Сбереження рандомізаційних кодів випробування і процедура розкриття кодів.

6.4.9 Зазначення всіх даних, які повинні бути внесені безпосередньо в індивідуальну реєстраційну форму (тобто даних, яких раніше не було в письмовому чи електронному вигляді) і повинні розглядатися як первинні дані.

## **6.5 Вибір і виключення суб'єктів**

6.5.1 Критерії включення суб'єктів.

6.5.2 Критерії невключення суб'єктів.

6.5.3 Критерії виключення суб'єктів (тобто припинення лікування досліджуваним препаратом/лікування в ході випробування), а також процедури, що регламентують:

а) коли і як виключати суб'єктів з випробування/припиняти лікування досліджуваним препаратом;

б) терміни отримання і вигляд даних, які повинні бути зібрані щодо виключених суб'єктів;

в) чи мають бути виключені суб'єкти замінені та яким чином;

г) подальше спостереження виключених суб'єктів, які припинили лікування досліджуваним препаратом/лікування в ході випробування.

## **6.6 Лікування суб'єктів випробування**

6.6.1 Призначене лікування із зазначенням назв усіх препаратів, доз, схем застосування, шляху/способу(ів) введення, тривалості лікування, в тому числі періодів подальшого спостереження для суб'єктів кожної групи/підрозділу випробування, які отримують лікування досліджуваним препаратом/лікування в ході випробування.

6.6.2 Лікарські засоби/способи лікування, які дозволені (включаючи життєво важливі препарати) і не дозволені перед випробуванням і/або в ході дослідження.

6.6.3 Процедури моніторингу за дотриманням суб'єктами інструкцій щодо лікування.

## **6.7 Оцінка ефективності**

6.7.1 Докладний опис показників ефективності.

6.7.2 Методи й терміни оцінки, реєстрації та аналізу показників ефективності.

## **6.8 Оцінка безпеки**

6.8.1 Докладний опис показників безпеки.

6.8.2 Методи й терміни оцінки, реєстрації та аналізу показників безпеки.

6.8.3 Вимоги для складання звітів про виявлення побічних явищ та інтеркурентних захворювань, їх реєстрації та повідомлення про них.

6.8.4 Вид і тривалість спостереження за суб'єктами після виникнення побічних явищ.

## **6.9 Статистика**

6.9.1 Опис всіх статистичних методів, які будуть застосовуватися, в тому числі строки будь-яких планованих проміжних аналізів.

6.9.2 Запланована кількість суб'єктів, що включаються. У разі багатоцентрових випробувань має бути окремо зазначена запланована кількість суб'єктів, що включаються, для кожного місця випробування. Обґрунтування розміру вибірки, включаючи оцінку (чи розрахунки) потужності випробування й клінічне обґрунтування.

6.9.3 Застосовуваний рівень значимості.

6.9.4 Критерії припинення випробування.

6.9.5 Процедура обліку відсутніх, незвичайних і фальсифікованих даних.

6.9.6 Процедури повідомлення про будь-які відхилення від первинного плану статистичної обробки (всі відхилення від первинного плану статистичної обробки повинні бути описані й обґрунтовані в протоколі та/чи остаточному звіті, залежно від ситуації).

6.9.7 Вибір суб'єктів, дані про яких будуть включені в аналіз (наприклад, всі рандомізовані суб'єкти; всі суб'єкти, які хоча б один раз отримали дозу досліджуваного препарату; всі включені у випробування суб'єкти; суб'єкти, що піддаються оцінці).

## **6.10 Прямий доступ до первинних даних/документів**

Спонсор має гарантувати, що в протоколі чи іншій письмовій угоді зазначено, що дослідник/медичний заклад буде дозволяти проводити пов'язані з випробуванням моніторинг, аудити, перевірки з боку експертної ради/незалежного етичного комітету й інспекції з боку регуляторних органів, надаючи при цьому прямий доступ до первинних даних/документів.

## **6.11 Контроль якості та забезпечення якості**

### **6.12 Етика**

Опис етичних аспектів, що стосуються випробування.

### **6.13 Обробка даних і зберігання документів**

### **6.14 Фінансування та страхування**

Питання фінансування та страхування, якщо вони не розглядаються в окремій угоді.

## 6.15 Політика щодо публікацій

Політика щодо публікацій, якщо вона не розглядається в окремій угоді.

## 6.16 Додатки

*(Примітка.* Оскільки протокол і звіт про клінічне випробування/дослідження тісно взаємозв'язані, як важливе джерело додаткової інформації слід використовувати керівництво ІСН «Структура та зміст звіту про клінічне випробування»).

## 7. БРОШУРА ДОСЛІДНИКА

### 7.1 Вступ

Брошура дослідника - реферативне викладення клінічних і доклінічних даних щодо досліджуваного(их) препарату(ів), які можуть мати значення для його (їх) вивчення на людях. Завдання цього документа — надати дослідникам і всім, хто причетний до проведення випробування, інформацію, що сприяє розумінню основ і, отже, дотриманню багатьох ключових положень протоколу, таких як доза, частота/періодичність застосування, способи введення, а також методики моніторингу безпеки.

Брошура дослідника також має сприяти адекватному наданню медичної допомоги суб'єктам у ході клінічного випробування. Інформація має бути викладена лаконічно, доступно, об'єктивно, зважено, у формі, позбавленій рекламного відтінку, що дозволяє клініцистові чи потенційному досліднику зрозуміти її та сформулювати власну неупереджену думку щодо доцільності дослідження, що планується, оснований на оцінці ризик/користь. З цієї причини у виданні брошури дослідника, як правило, має брати участь висококваліфікований медик, однак зміст брошури дослідника необхідно погодити з фахівцями тих галузей, у межах яких були отримані наведені дані.

Ця настанова визначає мінімальний обсяг інформації, що має бути включений у брошуру дослідника, і пропонує послідовність її викладу. Очевидно, що характер і обсяг наявної інформації будуть залежати від стадії розробки досліджуваного препарату. Якщо досліджуваний препарат перебуває на ринку і його фармакологічні властивості добре відомі практичним лікарям, брошура дослідника може бути менш докладною. За згодою регуляторних уповноважених органів замість брошури дослідника можуть бути використані брошура з основною інформацією про препарат, інструкція для застосування, листок-вкладиш або інформація на маркуванні, за умови, що вони містять актуалізовану, всебічну й досить докладну інформацію про всі властивості досліджуваного препарату, яка може бути важливою для дослідника. Якщо лікарський засіб, що перебуває на ринку, вивчається для нового застосування (тобто за новим показанням), має бути підготовлена брошура дослідника спеціально для цього нового застосування. Брошуру дослідника необхідно перевіряти не рідше одного разу на рік і, за необхідності, переглядати згідно з письмовими методиками спонсора. Брошура дослідника може переглядатися і частіше, залежно від стадії

розробки та в міру отримання нової значимої інформації. Однак, відповідно до правил належної клінічної практики, нова інформація може бути настільки важливою, що про неї необхідно повідомити дослідників, а також, можливо, експертну раду/незалежний етичний комітет і/або регуляторні уповноважені органи раніше, ніж вона буде включена в нову редакцію брошури дослідника.

Як правило, спонсор відповідає за надання досліднику актуалізованої брошури дослідника, а дослідник відповідає за її подання у відповідну експертну раду/незалежний етичний комітет. Якщо спонсором випробування є дослідник, спонсор-дослідник має визначити можливість отримання брошури від виробника лікарського засобу. Якщо досліджуваний препарат наданий самим спонсором-дослідником, то він зобов'язаний довести необхідну інформацію до персоналу, який бере участь у проведенні дослідження. Якщо укладання офіційної брошури дослідника нездійснено, як альтернатива спонсор-дослідник повинен надати розширений інформаційний розділ протоколу випробування, що обґрунтовує дослідження і містить той мінімальний обсяг актуалізованої інформації, що передбачений цим керівництвом.

## **7.2 Загальні положення**

Брошура дослідника має містити:

### **7.2.1 Титульний аркуш**

На титульному аркуші мають бути зазначені назва (ім'я) спонсора, ідентифікатори кожного досліджуваного препарату (тобто номер дослідження, хімічна чи затверджена непатентована назва, а також торгова(і) назва(и), якщо це допускається законодавством і відповідає бажанню спонсора) і дата видання. Крім того, рекомендується зазначити номер цього видання, а також номер і дату попередньої редакції. Зразок титульного аркуша наведений у додатку 1.

### **7.2.2 Заява про конфіденційність**

За бажанням спонсор може зазначити в брошурі дослідника, що пропонує дослідникам/отримувачам поводитися із брошурою дослідника як із конфіденційним документом, призначеним винятково для інформування і використання колективом дослідників і експертною радою/незалежним етичним комітетом.

## **7.3 Зміст брошури дослідника**

Брошура дослідника має містити такі розділи, у кожному з яких, за необхідності, повинні бути посилання на літературу:

### **7.3.1 Зміст**

Зразок змісту наведений у додатку 2.

### 7.3.2 Резюме

Слід дати стисле резюме (бажано не більше ніж на двох сторінки), в якому описано інформацію про важливі фізичні, хімічні, фармацевтичні, фармакологічні, токсикологічні, фармакокінетичні властивості та метаболізм, а також наведено наявні клінічні дані, що відповідають стадії клінічної розробки досліджуваного препарату.

### 7.3.3 Вступ

У стислому вступі мають бути зазначені хімічна назва досліджуваного(их) препарату(ів) (а також непатентована назва й торгова назва, якщо вони затверджені), всі діючі речовини, фармакологічна група, до якої належить досліджуваний препарат, і його позиція в цій групі (наприклад, переваги), обґрунтування подальшого вивчення досліджуваного препарату, а також передбачувані показання до його профілактичного, терапевтичного чи діагностичного застосування. Нарешті, у вступі необхідно розкрити загальний підхід до оцінки досліджуваного препарату.

### 7.3.4 Фізичні, хімічні й фармацевтичні властивості, а також склад

Мають бути наведені опис речовини (речовин), що входить(ять) до складу досліджуваного препарату (включаючи хімічну(і) та/чи структурну(і) формулу(и)), а також стислий опис їх основних фізичних, хімічних і фармацевтичних властивостей.

Для дотримання відповідних заходів безпеки в ході випробування має бути наведений і обґрунтований (якщо це важливо для клінічного вивчення) склад, що буде використовуватися, включаючи допоміжні речовини. Також повинні бути інструкції щодо зберігання лікарської форми й поводження з нею. Має бути зазначена будь-яка структурна подібність з іншими відомими сполуками.

### 7.3.5 Доклінічні дослідження

Вступ:

У стислій формі мають бути наведені результати всіх суттєвих фармакологічних, токсикологічних і фармакокінетичних досліджень, а також вивчення метаболізму досліджуваного препарату. У цьому резюме необхідно зазначити використані методи й результати, а також обговорити значимість отриманих даних у контексті досліджуваних терапевтичних і можливих несприятливих і непередбачених ефектів у людини.

Залежно від ситуації наведена інформація може містити таке (якщо ці дані відомі/доступні):

- види експериментальних тварин;
- кількість і стать тварин у кожній групі;
- одиниці вимірювання дози (наприклад, міліграм/кілограм (мг/кг));
- періодичність введення;
- шлях введення;

- тривалість курсу введення;
- інформація про системний розподіл;
- тривалість спостереження після закінчення введення;
- результати, включаючи такі аспекти:
  - характер фармакологічних і частота токсичних ефектів;
  - вираженість або ступінь фармакологічних чи токсичних ефектів;
  - швидкість розвитку ефектів;
  - зворотність ефектів;
  - тривалість ефектів;
  - дозозалежність ефектів.

Для більшої наочності дані, якщо можливо, слід наводити у вигляді таблиць/переліків.

У наступних розділах необхідно обговорити найбільш важливі результати досліджень, включаючи дозозалежність ефектів, що виявляються, значимість для людини, а також будь-які аспекти, що підлягають вивченню на людині. Якщо можливо, слід провести порівняння результатів досліджень на одних і тих же видах тварин при використанні як ефективних, так і нетоксичних доз (тобто варто обговорити терапевтичний індекс). Необхідно зазначити значимість цієї інформації щодо доз, пропонованих для людини. Якщо можливо, при порівнянні слід використовувати одиниці, що відображають рівень вмісту в крові/тканині, а не мг/кг.

#### а) Доклінічна фармакологія

Необхідно навести стислий опис фармакологічних властивостей досліджуваного препарату і, якщо це можливо, його основних метаболітів за результатами досліджень на тваринах. Такий стислий опис повинен містити результати вивчення потенційної специфічної активності (наприклад, ефективність при експериментальній патології, рецепторна взаємодія і специфічність дії), а також досліджень, спрямованих на оцінку безпеки (наприклад, спеціальних експериментів для оцінки фармакологічної дії, що відрізняється від планованих терапевтичних ефектів).

#### б) Фармакокінетика та метаболізм препарату у тварин

Необхідно навести стислий опис фармакокінетики та біотрансформації, а також розподілу досліджуваного препарату для всіх видів тварин, на яких проводились експерименти. Обговорення отриманих даних має бути спрямоване на абсорбцію, місцеву і системну біодоступність досліджуваного препарату та його метаболітів, а також на їх кореляцію з результатами фармакологічних і токсикологічних досліджень на тих самих видах тварин.

#### в) Токсикологія

Необхідно стисло описати токсичні ефекти, виявлені при відповідних дослідженнях на різних видах тварин, під такими заголовками (залежно від ситуації):

- токсичність при однократному введенні;
- токсичність при багаторазовому введенні;
- канцерогенність;

- спеціальні дослідження (наприклад, місцевоподразнювальна й алергізувальна дія);
- репродуктивна токсичність;
- генотоксичність (мутагенність).

### 7.3.6 Клінічні дослідження

Вступ:

Необхідно представити всебічне обговорення відомих ефектів досліджуваного препарату в людини, включаючи інформацію про фармакокінетику, метаболізм, фармакодинаміку, дозозалежність, безпеку, ефективність та інші фармакологічні властивості. У разі можливості слід навести стислий опис кожного із завершених клінічних досліджень. Також необхідно навести інформацію, отриману не лише в результаті клінічних випробувань, але й при будь-якому іншому застосуванні досліджуваного препарату, наприклад, дані післяреєстраційного досвіду застосування.

а) Фармакокінетика та метаболізм препарату в людини

Необхідно представити стислий виклад інформації з фармакокінетики досліджуваного(их) препарату(ів), включаючи таке (залежно від наявності даних):

- фармакокінетика (включаючи метаболізм, за необхідності, абсорбцію, зв'язування з білками плазми крові, розподіл та елімінацію);
- біодоступність досліджуваного препарату (абсолютна, якщо можливо, і/чи відносна) із застосуванням референтного препарату;
- фармакокінетика в популяційних підгрупах (наприклад, залежно від статі, віку та порушень функцій органів);
- взаємодії (наприклад, лікарські взаємодії та вплив продуктів харчування);
- інші дані щодо фармакокінетики (наприклад, результати досліджень у різних популяційних групах, проведених у межах клінічних випробувань).

б) Безпека й ефективність

Необхідно навести у стислій формі інформацію про безпеку, фармакодинаміку, ефективність і дозозалежність ефектів кожного досліджуваного препарату (включаючи його метаболіти, якщо це вивчалось), отриману в ході проведених раніше випробувань на людині (на здорових добровольцях і/чи на хворих). Слід обговорити інтерпретацію цієї інформації. Якщо ряд клінічних випробувань уже завершений, для більш чіткого подання відомостей можна використовувати стислі зведені звіти щодо ефективності й безпеки за окремими показниками в різних підгрупах популяції за результатами різних випробувань. Також доцільно включити зведені таблиці побічних реакцій на ліки за всіма клінічними випробуваннями (включаючи випробування для всіх вивчених показань).



Слід обговорити суттєві відмінності в характері/частоті побічних реакцій на ліки як для різних показань, так і для різних підгруп популяції.

У брошурі дослідника необхідно навести опис можливих ризиків і побічних реакцій на ліки, яких можна очікувати з урахуванням попереднього досвіду застосування як досліджуваного препарату, так і подібних до нього лікарських засобів. Також слід описати запобіжні заходи чи спеціальні рекомендації, яких необхідно дотримуватися при застосуванні препарату в ході дослідження.

#### в) Післяреєстраційний досвід

У брошурі дослідника необхідно зазначити країни, в яких досліджуваний препарат був розміщений на ринку чи зареєстрований. В узагальненому вигляді має бути наведена будь-яка важлива інформація, отримана в ході післяреєстраційного застосування (наприклад, склад, дозування, шляхи введення та побічні реакції на препарат). У брошурі дослідника також необхідно зазначити країни, в яких заявнику було відмовлено в реєстрації досліджуваного препарату чи останній був вилучений з ринку/позбавлений реєстрації.

### **7.3.7 Висновок і вказівки для дослідника**

У цьому розділі необхідно навести всебічне обговорення доклінічних і клінічних даних і узагальнити інформацію з різних джерел щодо різних властивостей досліджуваного препарату, наскільки це можливо. Таким чином, досліднику може бути надана найбільш інформативна інтерпретація наявних даних, а також оцінка значимості цієї інформації для подальших клінічних випробувань.

Якщо це доречно, слід обговорити опубліковані звіти про подібні лікарські засоби. Це може надати допомогу досліднику щодо його готовності до можливих побічних реакцій на ліки чи до інших проблем при клінічних дослідженнях.

**Основна мета цього розділу — допомогти досліднику отримати чітке уявлення про можливі ризики й побічні реакції, а також про спеціальні тести, спостереження та запобіжні заходи, які можуть знадобитися в ході клінічного випробування. Це чітке уявлення має бути ґрунтоване на наявній інформації про фізичні, хімічні, фармацевтичні, фармакологічні, токсикологічні та клінічні властивості досліджуваного(их) препарату(ів). Клінічному досліднику також мають бути надані вказівки щодо діагностики й лікування у разі можливого передозування й побічних реакцій на ліки, що ґрунтуються на наявному клінічному досвіді й фармакологічних властивостях досліджуваного препарату.**

**7.4 Додаток 1****ЗРАЗОК ТИТУЛЬНОГО АРКУША БРОШУРИ ДОСЛІДНИКА (зразок)****Назва (ім'я) спонсора****Препарат:****Код дослідження:**

**Назва(и):** хімічна, непатентована (якщо затверджена), торгова назви (якщо це допускається чинним законодавством і відповідає бажанню спонсора)

**БРОШУРА ДОСЛІДНИКА**

Номер видання:

Дата випуску:

Вводиться замість попереднього видання №:

Дата:

**7.5 Додаток 2****ЗРАЗОК ЗМІСТУ БРОШУРИ ДОСЛІДНИКА (зразок)**

— Гриф конфіденційності (необов'язково)

— Сторінка з підписами (необов'язково)

1. Зміст

2. Резюме

3. Вступ

4. Фізичні, хімічні й фармацевтичні властивості, а також склад лікарської форми

5. Доклінічні дослідження

5.1 Доклінічна фармакологія

5.2 Фармакокінетика та метаболізм препарату у тварин

5.3 Токсикологія

6. Клінічні дослідження

6.1 Фармакокінетика та метаболізм препарату в людини

6.2 Безпека і ефективність

6.3 Післяреєстраційний досвід застосування препарату

7. Висновок і вказівки для дослідника

NB: Посилання на 1. Публікації

2. Звіти

Посилання слід наводити в кінці кожного розділу.

Додатки (якщо є)

## 8. ОСНОВНІ ДОКУМЕНТИ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

### 8.1 Вступ

Основні документи клінічного випробування — це документи, які разом або окремо дозволяють оцінити проведення випробування та якість отриманих даних. Ці документи необхідні для доказу дотримання дослідником, спонсором і монітором положень GCP і діючих регуляторних вимог.

Основні документи необхідні також для виконання ряду інших важливих завдань. Зберігання основних документів дослідником/медичним закладом і спонсором значною мірою сприяє успішному керівництву клінічним випробуванням з боку дослідника, спонсора і монітора. Ці документи звичайно є об'єктом незалежного аудита з боку спонсора та інспекції з боку регуляторних уповноважених органів у ході підтвердження правомірності проведення випробування і повноти зібраних даних.

Нижче наведено мінімальний перелік основних документів, які повинні бути розроблені. Дано пояснення мети кожного документа, зазначено, де необхідно зберігати документ: в архіві дослідника/медичного закладу та/чи в архіві спонсора. Ці документи розділяють на три категорії залежно від того, на якій стадії випробування їх необхідно створювати: 1) перед початком клінічної фази випробування; 2) у ході проведення клінічного випробування; 3) після завершення чи припинення випробування. Припустимим є об'єднання деяких документів, якщо при цьому окремі документи можуть бути легко ідентифіковані.

Основний архів (майстер-файл) випробування має бути створений на початку випробування як у дослідника/медичного закладу, так і в офісі спонсора. Випробування може бути офіційно завершено лише після того, як монітор перевірить архіви дослідника/медичного закладу й спонсора і підтвердить наявність всіх необхідних документів у відповідних архівах.

Документи (всі разом або кожен із них), зазначені в цьому керівництві, можуть бути об'єктом аудита спонсора та інспекції з боку регуляторних уповноважених органів, для чого їх необхідно надавати.

### 8.2 Документи перед початком клінічної фази випробування

На цій стадії планування до офіційного початку клінічного випробування необхідно підготувати й розмістити документи, зазначені в таблиці 1.

**Таблиця 1**

Назва документа		Мета	Перебуває в архівах	
			дослідника/ медичного закладу	спонсора
8.2.1	Брошура дослідника	Документально підтвердити факт передачі досліднику всієї необхідної та актуалізованої наукової інформації про досліджуваний препарат	+	+

Назва документа		Мета	Перебуває в архівах	
			дослідника/ медичного закладу	спонсора
8.2.2	Підписаний протокол і поправки до нього (якщо такі є), зразок індивідуальної реєстраційної форми (CRF)	Документально підтвердити факт узгодження спонсором і дослідником протоколу/поправок та індивідуальної реєстраційної форми (CRF)	+	+
8.2.3	Матеріали, що надаються суб'єктам випробування: а) форма інформованої згоди (включаючи всі необхідні переклади); б) інші письмові інформаційні матеріали;  в) оголошення про набір суб'єктів випробування (якщо використовується)	Документально підтвердити інформовану згоду Документально підтвердити, що суб'єктам буде надано докладну й доступну для розуміння інформацію для отримання їх згоди на основі повної поінформованості Документально підтвердити придатність заходів щодо набору суб'єктів випробування та відсутність примусу	+	+
8.2.4	Фінансові аспекти випробування	Документально підтвердити фінансову угоду між дослідником/медичним закладом і спонсором щодо випробування	+	+
8.2.5	Страхові зобов'язання (за вимогою)	Документально підтвердити, що суб'єктам буде виплачено компенсацію у разі заподіяння їм шкоди в ході випробування	+	+
8.2.6	Підписана угода між сторонами, які беруть участь, наприклад: а) дослідником/медичним закладом і спонсором; б) дослідником/медичним закладом і контрактною дослідною організацією; в) спонсором і контрактною дослідною організацією; г) дослідником/медичним закладом та уповноваженими органами (за вимогою)	Документально підтвердити досягнуті угоди	+	+
8.2.7	Датоване і документально оформлене схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету щодо таких документів: а) протоколу і поправок до нього; б) індивідуальної реєстраційної форми (за необхідності); в) форми інформованої згоди; г) інших письмових інформаційних матеріалів, що надаються суб'єктам випробування;  д) оголошення про набір суб'єктів випробування (якщо використовуються); е) інформації про виплати суб'єктам (якщо передбачені); ж) будь-яких інших схвалених документів	Документально підтвердити факт експертизи випробування експертною радою/незалежним етичним комітетом і схвалення/ позитивного рішення щодо його проведення. Встановити номер редакції документа(ів) і дату	+	+
8.2.8	Склад експертної ради/незалежного етичного комітету	Документально підтвердити відповідність складу експертної ради/незалежного етичного комітету положенням GCP	+	+

Назва документа		Мета	Перебуває в архівах	
			дослідника/ медичного закладу	спонсора
8.2.9	Дозвіл/схвалення/реєстрація протоколу регуляторними уповноваженими органами (за вимогою)	Документально підтвердити, що до початку випробування були відповідні дозвіл/схвалення/реєстрація протоколу регуляторними уповноваженими органами згідно з відповідними регуляторними вимогами	+	+
8.2.10	Curriculum vitae дослідника(ів) та субдослідника(ів) та/чи інші відповідні документи, що підтверджують їх кваліфікацію	Документально підтвердити кваліфікацію та придатність дослідника(ів) і субдослідника(ів) для проведення випробування та/чи забезпечення медичного спостереження суб'єктів	+	+
8.2.11	Нормальні значення/діапазони для клінічних/лабораторних/інструментальних методів і/чи випробувань, передбачених протоколом	Документально оформити нормальні значення та/чи діапазони для цих випробувань	+	+
8.2.12	Клінічні/лабораторні/інструментальні методи/випробування: а) сертифікація або б) акредитація, або в) встановлений контроль якості та/чи зовнішня оцінка якості, чи г) інше затвердження (за вимогою)	Документально підтвердити придатність матеріально-технічної бази для проведення необхідних випробувань і забезпечення вірогідності результатів	+	+
8.2.13	Зразок етикетки, прикріпленої на контейнері досліджуваного препарату	Документально підтвердити дотримання відповідних вимог щодо маркування та вірогідність інструкцій, що надаються суб'єктам		+
8.2.14	Інструкція щодо поводження з досліджуваним(и) препаратом(ами) і матеріалами, необхідними для випробування (якщо не включена в протокол чи Брошуру дослідника)	Документально оформити інструкції, необхідні для забезпечення належного зберігання, пакування, розподілу та ліквідації досліджуваних препаратів і матеріалів, необхідних для випробування	+	+
8.2.15	Транспортні накладні досліджуваного(их) препарату(ів) і матеріалів, необхідних для випробування	Документувати дати поставки, номери серій та спосіб поставки досліджуваного(их) препарату(ів) і матеріалів, необхідних для випробування. Дати можливість відстежувати серії препарату, перевіряти умови поставки, вести облік	+	+
8.2.16	Сертифікат(и) аналізу(ів) поставленого(их) досліджуваного(их) препарату(ів)	Документально підтвердити ідентичність, чистоту та силу дії досліджуваного препарату, що буде використовуватися при випробуванні		+
8.2.17	Процедура розкриття коду для сліпого методу випробування	Документально описати, як у випадках, що потребують невідкладної медичної допомоги, можна встановити ідентичність досліджуваного препарату без порушення сліпого методу випробування при лікуванні інших суб'єктів	+	+

Назва документа		Мета	Перебуває в архівах	
			дослідника/ медичного закладу	спонсора
8.2.18	Основний рандомізаційний список	Документально оформити процедуру рандомізації популяції суб'єктів випробування		+ (третя сторона, за вимогою)
8.2.19	Попередній звіт про моніторинг до випробування	Документально підтвердити придатність місця випробування для проведення дослідження (документ може бути об'єднаний зі звітом, зазначеним у п. 8.2.20)		+
8.2.20	Звіт про моніторинг перед початком випробування	Документально підтвердити факт ознайомлення дослідника та його співробітників, що беруть участь у випробуванні, з методиками дослідження (документ може бути об'єднаний зі звітом, зазначеним у п. 8.2.19)	+	+

### 8.3 Документи в ході проведення клінічного випробування

У ході випробування на підтвердження того, що вся нова суттєва інформація документується в міру її надходження, до вищезазначених документів необхідно додавати документи, зазначені у таблиці 2.

Таблиця 2

Назва документа		Мета	Перебуває в архівах	
			дослідника/ медичного закладу	спонсора
8.3.1	Актуалізовані версії брошури дослідника	Документально підтвердити факт своєчасного повідомлення дослідника про важливу інформацію в міру її надходження	+	+
8.3.2	Будь-які переглянуті версії: а) протоколу/поправок та індивідуальної реєстраційної форми; б) форми інформованої згоди; в) будь-яких інших письмових інформаційних матеріалів, що надаються суб'єктам; г) оголошень про набір суб'єктів (якщо використовуються)	Документально оформити нові редакції цих документів, які пов'язані з випробуванням і набувають чинності під час випробування	+	+
8.3.3	Датоване й документально оформлене схвалення/позитивне рішення експертної ради/незалежного етичного комітету щодо таких документів: а) поправок до протоколу; б) нових редакцій: 1) форми інформованої згоди; 2) будь-яких інших письмових інформаційних матеріалів, що надаються суб'єктам; 3) оголошень про набір суб'єктів (якщо використовуються); в) будь-яких інших схвалених документів; г) поточного огляду випробування (за вимогою)	Документально підтвердити факт розгляду та схвалення/позитивного рішення експертної ради/незалежного етичного комітету поправок і/чи нових редакцій документів. Встановити номер нової редакції кожного документа й дату	+	+

Назва документа		Мета	Перебуває в архівах	
			дослідника/ медичного закладу	спонсора
8.3.4	Дозвіл/затвердження/реєстрація регуляторними уповноваженими органами (за вимогою): а) поправок до протоколу та інших документів	Документально підтвердити дотримання відповідних регуляторних вимог	+	+
8.3.5	Сurriculum vitae нового дослідника(ів) та/чи субдослідника(ів)	(Див. п. 8.2.10)	+	+
8.3.6	Актуалізовані нормальні значення/діапазони для клінічних/лабораторних/інструментальних методів і/чи випробувань, передбачених протоколом	Документально оформити нормальні значення й діапазони, переглянуті в ході випробування (див. п.8.2.11).	+	+
8.3.7	Актуалізовані клінічні/лабораторні/інструментальні методи/випробування: а) сертифікація чи б) акредитація, чи в) встановлений контроль якості та/чи зовнішня оцінка якості, чи г) інше затвердження (за вимогою)	Документально підтвердити, що ці випробування відповідають вимогам протягом усього випробування (див. п. 8.2.12)	+	+
8.3.8	Документація щодо поставки досліджуваного(их) препарату(ів) і матеріалів, необхідних для випробування	(Див. п. 8.2.15)	+	+
8.3.9	Сертифікат(и) аналізу нових серій досліджуваних препаратів	(Див. п. 8.2.16)		+
8.3.10	Звіти про візити моніторів	Документально оформити візити моніторів на місце випробування і результати моніторингу		+
8.3.11	Документи щодо інших важливих контактів (за винятком візитів на місце випробування): а) кореспонденція; б) протоколи зустрічей; в) записи телефонних переговорів	Документально оформити будь-які домовленості чи важливі результати обговорення адміністративних питань випробування, порушень протоколу, проведення випробування і звітності щодо побічних явищ	+	+
8.3.12	Підписані форми інформованої згоди	Документально підтвердити, що згоду кожного суб'єкта випробування отримано згідно з положеннями GCP і протоколом і датовано перед початком його участі в дослідженні. Крім того, документально підтвердити дозвіл на прямий доступ (див. п. 8.2.3)	+	
8.3.13	Первинні документи	Документально підтвердити існування суб'єкта і довести вірогідність зібраних даних щодо випробування. Приєднати вихідні документи, що стосуються випробування, документи щодо лікування та анамнезу суб'єкта	+	
8.3.14	Підписані, датовані й заповнені індивідуальні реєстраційні форми	Документально оформити підтвердження дослідником чи уповноваженим членом дослідницького персоналу внесених даних	+	+
8.3.15	Документація щодо виправлень в індивідуальній реєстраційній формі	Документально оформити всі зміни/доповнення чи виправлення в індивідуальній реєстраційній формі, зроблені після внесення первинних даних	+	+

Назва документа	Мета	Перебуває в архівах		
		дослідника/ медичного закладу	спонсора	
8.3.16	Повідомлення спонсора дослідником про серйозні побічні явища та відповідні звіти	Повідомлення спонсора дослідником про серйозні побічні явища й пов'язані з цим звіти згідно з п. 4.11	+	+
8.3.17	Повідомлення регуляторних уповноважених органів і експертної ради/ незалежного етичного комітету спонсором і/чи дослідником про непередбачені серйозні побічні реакції на ліки та повідомлення іншої інформації щодо безпеки	Повідомлення регуляторних уповноважених органів і експертної ради/незалежного етичного комітету спонсором і/чи дослідником, залежно від ситуації, про непередбачені серйозні побічні реакції на ліки відповідно до п. 5.17 і 4.11.1 та повідомлення іншої інформації щодо безпеки згідно з п. 5.16.2.	+	+
8.3.18	Повідомлення спонсором дослідника щодо безпеки	Інформування спонсором дослідника щодо безпеки згідно з п. 5.16.2	+	+
8.3.19	Проміжні чи річні звіти, що надаються експертній раді/незалежному етичному комітету та уповноваженим органам	Надати експертній раді/незалежному етичному комітету (згідно з п. 4.10) і уповноваженим органам (згідно з п. 5.17.3) проміжні чи річні звіти	+	+
8.3.20	Журнал скринінгу суб'єктів випробування	Документально ідентифікувати суб'єктів, які пройшли скринінг до початку випробування	+	+
8.3.21	Список ідентифікаційних кодів суб'єктів випробування	Документально підтвердити наявність у дослідника/медичного закладу конфіденційного поіменного списку всіх суб'єктів із зазначенням номерів, за якими вони введені у випробування. Дати можливість досліднику/медичному закладу встановити особу будь-якого суб'єкта випробування	+	
8.3.22	Журнал реєстрації суб'єктів випробування	У хронологічному порядку документально зареєструвати суб'єктів за допомогою номерів, за якими вони введені у випробування	+	
8.3.23	Облік досліджуваних препаратів у місці випробування	Документально підтвердити, що досліджуваний препарат був використаний згідно з протоколом	+	+
8.3.24	Аркуш зразків підписів	Документально оформити зразки підписів та ініціали всіх осіб, уповноважених вносити дані та/чи виправлення в індивідуальні реєстраційні форми	+	+
8.3.25	Документ щодо обліку зразків біологічних рідин/тканин, що зберігаються (за необхідності)	Документально оформити місцезнаходження та ідентифікацію зразків, що зберігаються, якщо необхідне повторне проведення аналізів	+	+



### 8.4 Документи після завершення чи припинення випробування

Після завершення чи припинення випробування всі документи, приведені в п. 8.2 і п. 8.3, слід зберігати в архіві разом з документами, приведеними в таблиці 3.

Таблиця 3

Назва документа		Мета	Перебуває в архівах	
			дослідника/ медичного закладу	спонсора
8.4.1	Облік досліджуваного(их) препарату(ів) у місці випробування	Документально підтвердити, що досліджуваний(і) препарат(и) використаний(і) відповідно до протоколу. Документувати остаточний розрахунок кількості досліджуваного препарату, отриманого на місці випробування, виданого суб'єктам, повернутого суб'єктами і повернутого спонсору	+	+
8.4.2	Документація щодо знищення досліджуваного препарату	Документувати знищення невикористаного досліджуваного препарату спонсором або на місці випробування	+	+
8.4.3	Підсумковий список ідентифікаційних кодів суб'єктів випробування	Дати можливість, у разі необхідності подальшого спостереження, встановити особу всіх суб'єктів, включених у випробування. Список слід зберігати з дотриманням конфіденційності протягом обумовленого часу	+	
8.4.4	Сертифікат аудита (за наявності)	Документально підтвердити, що було проведено аудит		+
8.4.5	Підсумковий звіт монітора про завершення випробування	Документально підтвердити, що всі необхідні для завершення дослідження дії виконані і копії основних документів зберігаються у відповідних архівах		+
8.4.6	Документація про призначення лікування та розкриття кодів	Повертається спонсору для документування будь-яких випадків розкриття кодів, що мали місце		+
8.4.7	Підсумковий звіт дослідника, що надається експертній раді/незалежному етичному комітету (у разі вимоги) та регуляторним уповноваженим органам (за необхідності)	Документально підтвердити закінчення випробування	+	
8.4.8	Звіт про клінічне дослідження	Документально оформити результати випробування та їх інтерпретацію	+	+

**Національний додаток  
(довідковий)**

**БІБЛІОГРАФІЯ**

- 1 CPMP/ICH/135/95 (E6) Note for guidance on good clinical practice, 1997  
(CPMP/ICH/135/95 (E6) Керівні вказівки з належної клінічної практики, 1997)
- 2 WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. — WMA, 2004  
(ГЕЛЬСИНКСЬКА ДЕКЛАРАЦІЯ ВСЕСВІТНЬОЇ МЕДИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ. Етичні принципи для медичних досліджень із залученням людини як суб'єкта випробування. — WMA, 2004)
- 3 Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС / Под ред. А.В. Стефанова и др.; Авт.-сост.: В.А. Усенко, Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая и др. — К.: МОРИОН, 2002. — 256 с.
- 4 Настанова 42-7.1:2005 Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності
- 5 CPMP/ICH/291/95 (E8) Note for guidance on general consideration for clinical trials, 1997  
(CPMP/ICH/291/95 (E8) Керівні вказівки із загальних питань щодо клінічних випробувань, 1997)
- 6 CPMP/ICH/363/96 (E9) Note for guidance on statistical principles for clinical trials, 1998  
(CPMP/ICH/363/96 (E9) Керівні вказівки щодо статистичних принципів для клінічних випробувань, 1998)
- 7 CPMP/ICH/364/96 (E10) Note for guidance on choice of control group in clinical trials, 2000  
(CPMP/ICH/364/96 (E10) Керівні вказівки щодо вибору контрольної групи при клінічних випробуваннях, 2000).

**Ключові слова:** досліджуваний препарат, дослідник, експертна рада/незалежний етичний комітет, клінічне випробування/дослідження, медичний заклад, місце випробування, належна клінічна практика, основні документи, спонсор, суб'єкт випробування.