ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ УЗБЕКИСТАНА

НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Издание официальное

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

«O'ZSTANDART» AGENTLIGI
«AXBOROT-MA'LUMOT MARKAZI»
Me'yoriy hujjatlar Davlat fondini yuritish bo'limi
ISHCHIL NUSXASI

**Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан
Ташкент 2013 г.**

ПРЕДИСЛОВИЕ

1.РАЗРАБОТАН И ВНЕСЕН: Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (ГУККЛСМТ МЗ РУз).

2.УТВЕРЖДЕН и ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за № 42 от «13» февраля 2013 г.

3. ЗАРЕГИСТРИРОВАН: Узбекским агенством стандартизации, метрологии и сертификации (Агентство «Узстандарт») за №05-429 от «25» 02 2013 г

4. Настоящий стандарт разработан в соответствии с ICH GCP - Руководство по Надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH).

5 .ВВОДИТСЯ ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращения действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории Узбекистана публикуется в указателе, издаваемом Агентством Узстандарт. В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в информационном указателе, издаваемом Агентством Узстандарт.

Настоящий государственный стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI III
JORIY ETISH BOSHQARMASI

СОДЕРЖАНИЕ

1. Область применения.....1
2. Нормативные ссылки.....1
3. Термины и определения 1
4. Общие положения. 5
5. Независимый этический комитет.....6
6. Исследователь.....7
7. Контрактная исследовательская организация 12
8. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу.....15
9. Брошюра исследователя.....17
10. Основные документы для проведения клинического исследования.....21
11. Библиография.....29

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ УЗБЕКИСТАНА

ЯХШИ КЛИНИК АМАЛИЁТИ

НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

GOOD CLINICAL PRACTICE

Дата введения с «01» 03 2013 г.

Срок действия до «01» 03 2018 г.

1 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящий государственный стандарт распространяется на все виды клинических исследований, устанавливает планирование, организацию, проведение, документирование клинических исследований, а также анализ и представление их результатов, служит гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивает защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования.

Настоящий государственный стандарт необходимо соблюдать при проведении клинических исследований, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта.

2 НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем стандарте использован следующий нормативный документ:

СанПиН №0152-04 «Санитарные правила и нормы устройства, оборудования и эксплуатации аптек и складских помещений хранения лекарственных средств».

3 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем стандарте применяются следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **Благополучие субъектов исследования (Well-being (of the trial subjects)):** Физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в клиническом исследовании.

3.2 **Брошюра исследователя (Investigator's brochure):** Сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования на человеке.

3.3 **Документальный след (Audit trail):** Документация, позволяющая восстановить ход событий.

3.4 **Документация (Documentation):** Все записи в любой форме (включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы и т.п.), которые описывают либо регистрируют методы, организацию и/или результаты клинического исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
344 son bilan
«25» 02 2013 yilda
Davlat ro'yxatiga olindi

3.5 **Заключение** (применительно к Независимому этическому комитету) (opinion (in relation to Independent Ethics Committee)): Заключение и/или рекомендации Независимого этического комитета.

3.6 **Законный представитель (Legally acceptable representative):** Физическое или юридическое лицо, или иной субъект права, имеющий в силу закона право давать согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального субъекта исследования.

3.7 **Идентификационный код субъекта (subject identification code):** Уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта в отчетах по нежелательным явлениям и/или других данных, относящихся к исследованию.

3.8 **Индивидуальная регистрационная форма; ИРФ (Case Report Form; CRF):** Документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче КИО информации по каждому субъекту исследования.

3.9 **Информированное согласие (Informed consent):** Процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.

3.10 **Исследователь (Investigator):** Физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы).

3.11 **Исследователь-координатор (Coordinating investigator):** Исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании.

3.12 **Исследователь/организация (investigator/institution):** Термин, означающий: "исследователь и/или организация, в зависимости от нормативных требований".

3.13 **Исследовательский центр (Trial site):** Фактическое место проведения клинического исследования.

3.14 **Исследуемый продукт (Investigational product):** Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный продукт в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

3.15 **Клиническое испытание/исследование (clinical trial/study):** Любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность.

Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами.

3.16 **Контрактная исследовательская организация (contract research organization; CRO):** Физическое лицо или организация (коммерческая, научно-исследовательская или иная), которая выполняет обязанности по проведению клинических исследований.

3.17 **Контроль качества (quality control; QC):** Методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых при проведении исследования процедур предъявляемым требованиям к их качеству.

3.18 **Конфиденциальность (Confidentiality):** Сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

3.19 **Многоцентровое клиническое исследование (multicentre trial):** Клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, значит, более чем одним исследователем.

3.20 **Надлежащая клиническая практика (Good clinical practice; GCP):** Процедура планирования, организации, проведения, документирования клинических исследований, а также анализа и представления их результатов, служащая гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивающая защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования.

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

Для зарегистрированных лекарственных продуктов этот термин означает все негативные реакции, связанные с применением лекарственного продукта в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций.

3.22 **Нежелательное явление; НЯ (adverse event; AE):** Любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

3.23 **Независимый этический комитет; НЭК (Independent Ethics Committee; IEC):** Независимый орган (Комитет, действующий на уровне организации и национальном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, одобрения протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования. НЭК должны функционировать в соответствии с настоящим стандартом (НС).

3.24 **Незаинтересованный свидетель (impartial witness):** Физическое лицо, непричастное к проведению клинического исследования, на которое не могут оказать давление участники клинического исследования и которое в случае, если субъект исследования или его законный представитель не умеет или не может читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы.

3.25 **Доклинические исследования (nonclinical study):** Биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта.

3.26 **Непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse drug reaction):** Нежелательная реакция, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией о продукте (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого продукта или с листком-вкладышем/сводной характеристикой лекарственного продукта в случае зарегистрированного продукта).

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

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

3.28 **Обеспечение качества (quality assurance; QA):** Совокупность систематических и планомерных действий, которые имеют целью обеспечить соответствие проведения исследования, сбора, регистрации и представления данных настоящему стандарту и нормативным требованиям.

3.29 **Основные документы (essential documents):** Документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных (см. раздел 10 настоящего стандарта).

3.30 **Отчет о клиническом испытании/исследовании (Clinical trial/study report):** Отчет в письменной форме, представляющий собой описание клинического испытания/исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта, объединяющий клиническое и статистическое описания, представление данных и их анализ.

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

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

3.33 **Поправка к протоколу (Protocol amendment):** Оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола.

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

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

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

3.37 **Рандомизация (Randomization):** Процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность.

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

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

или

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

- представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения.

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

3.40 **Стандартные операционные процедуры; СОП (Standard operating procedures; SOPs):** Подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности.

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

3.42 **Уполномоченные органы (Regulatory authorities):** Органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции. Применительно к настоящему стандарту термин "уполномоченные органы" включает в себя инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции. Эти органы также иногда называют компетентными органами.

3.43 **Уязвимые субъекты исследования (Vulnerable subjects):** Лица, на чье желание участвовать в клиническом исследовании может оказать чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или иных преимуществ, связанных с участием в исследовании, или санкции вышестоящих в иерархии лиц в случае отказа от участия. К уязвимым субъектам исследования также относятся больные, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, нищие и безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездомные, кочевники, беженцы, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, а также лица, неспособные дать согласие.

4 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1 Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

4.1.1 Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в настоящим стандартом и нормативных требованиях.

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

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

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

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

4.1.6 Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, одобренным НЭК.

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

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

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

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

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

4.1.12 Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с нормативными требованиями. Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.

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

5 НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ (НЭК)

5.1 НЭК создаётся на клинических базах и в Министерстве здравоохранения приказом руководителя учреждения. НЭК осуществляет свою деятельность в соответствии с Положением, стандартными операционными процедурами, соблюдает требования настоящего стандарта и законодательства Республики Узбекистан. Состав НЭК и Положение утверждаются руководителем учреждения.

5.1.1 НЭК призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Исследованиям с участием уязвимых субъектов должно быть уделено особое внимание.

5.1.2 В НЭК для проведения клинических исследований должны быть предоставлены следующие документы:

- протокол исследования/поправки;
- форма письменного информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;
- описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламные объявления);
- письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам;
- брошюра исследователя;
- информация, касающаяся безопасности;
- текущая версия научной биографии исследователя (curriculum vitae) и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
- НЭК должен рассмотреть вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования и документально оформить свое мнение, четко идентифицируя исследование, рассмотренные документы и даты при вынесении следующих решений:
- одобрения;
- требования о внесении изменений, необходимых для получения одобрения;
- отрицательного заключения/неодобрения;
- отмены/приостановления данного ранее одобрения.

5.1.3 НЭК должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его научной биографии (curriculum vitae).

5.1.4 Если согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель (см. 6.8.11 и 6.8.13), НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований.

5.1.5 Если протокол предусматривает невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта или его законного представителя (см. 6.8.14) до момента включения субъекта в исследование, НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований (например, при неотложных состояниях).

5.2 Состав, функции и порядок работы НЭК установлен Уставом.

5.2.1 НЭК должен осуществлять деятельность в соответствии с письменными процедурами, документировать свою работу, вести протоколы заседаний, а также соблюдать требования настоящего стандарта и нормативные требования.

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

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

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

5.3 Процедуры

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

5.3.2 Его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган.

5.3.3 Порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организацию заседаний.

5.3.4 Порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию.

5.3.5 Периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию.

5.3.6 Порядок, согласно нормативным требованиям, ускоренного рассмотрения и одобрения незначительных изменений для исследований, ранее одобренных им же.

5.3.7 Недопустимость включения субъектов в исследование до того, как НЭК выдаст письменное одобрение на проведение исследования.

5.3.8 Недопустимость отклонений от протокола или его изменений без предварительного одобрения соответствующих поправок НЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (см. 6.5.2.).

5.3.9 Обязанность НЭК незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю/организации:

а) о своих решениях/заключениях, касающихся исследования;

б) о причинах принятия решений/заключений;

в) о порядке обжалования его решений/заключений.

5.4 Документация

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

6 ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

6.1 Квалификация и обязательства исследователя.

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

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

6.1.3 Исследователь должен знать и соблюдать требования настоящего стандарта и нормативные требования.

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

6.2 Соответствующие ресурсы.

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

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

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

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

6.3 Оказание медицинской помощи субъектам исследования.

6.3.1 Врач, являющийся исследователем, несет ответственность за все принимаемые в рамках исследования решения медицинского характера.

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

6.4 Контакты с НЭК.

6.4.1 Перед тем, как начать исследование, исследователь/организация должны получить письменное и датированное одобрение от НЭК протокола исследования, письменной формы информированного согласия и ее последующих редакций, мер, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламных объявлений), и любых других письменных материалов, которые предполагается предоставить субъектам.

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

6.5 Соблюдение протокола.

6.5.1 Исследователь/организация должны проводить исследование в соответствии с протоколом, согласованным, при необходимости, с уполномоченными органами, и одобренным НЭК. В подтверждение договоренности исследователь/организация и КИО подписывают протокол.

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

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

а) НЭК для рассмотрения и одобрения;

б) КИО для согласования с ним;

в) уполномоченным органам, если необходимо.

6.6 Исследуемые продукты.

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

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

6.6.3 Исследуемые продукты следует хранить в соответствии с инструкциями КИО (см. 7.13.2. и 7.14.3) и нормативными требованиями СанПиН № 0152.

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

6.6.5 Исследователь или уполномоченное исследователем/организацией лицо должно объяснить каждому субъекту правила применения исследуемых продуктов и через приемлемые интервалы времени (в зависимости от исследования) проверять соблюдение этих инструкций каждым субъектом.

6.7 Рандомизация и раскрытие кода.

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

6.8 Информированное согласие субъектов исследования.

6.8.1 При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать нормативные требования и требования настоящего стандарта и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации ВМА. До начала исследования исследователь должен получить письменное одобрение НЭК формы письменного информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам.

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

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

6.8.4 Исследователь или назначенное им лицо должно в полной мере проинформировать субъекта или, если субъект не способен дать информированное согласие, его законного представителя обо всех значимых аспектах исследования, в том числе

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

ознакомить с письменной информацией об исследовании и одобрением/положительным заключением НЭК.

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

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

6.8.7 До начала участия в исследовании субъект или его законный представитель, а также лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны подписать и собственноручно датировать форму письменного информированного согласия.

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

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

а) Исследование носит экспериментальный характер.

б) Цель исследования.

в) Варианты лечения в процессе исследования и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения.

г) Процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры.

д) Участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод.

ж) Записи, идентифицирующие субъекта, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность данных субъекта будет сохранена.

з) Субъект или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании.

и) Предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании.

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

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

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

6.8.12 Кроме случаев, описанных в 6.8.14., в исследование, не связанное с лечением (т.е. исследование, в котором не предполагается получение непосредственной, с медицинской точки зрения, пользы для субъекта), могут быть включены только субъекты, которые лично дают свое согласие и собственноручно подписывают и датируют письменную форму информированного согласия.

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

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

б) Ожидаемый риск для субъектов незначителен.

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

г) Исследование не запрещено законодательством.

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

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

6.8.14 При неотложных состояниях, когда до включения в исследование невозможно получить согласие самого субъекта, оно должно быть запрошено у его законного представителя, если таковой присутствует. Если предварительное согласие самого субъекта невозможно и отсутствует его законный представитель, то для включения субъекта в исследование должны быть предприняты предусмотренные протоколом и/или другими документами и одобренные НЭК меры, направленные на защиту прав, безопасности и благополучия субъекта, а также обеспечивающие соответствие нормативным требованиям. Субъект или его законный представитель должен быть в кратчайшие сроки поставлен в известность об исследовании, и у него должно быть запрошено согласие на продолжение участия в исследовании, а также другое согласие, как это положено (см. 6.8.9.).

6.9 Записи и отчеты.

6.9.1 Исследователь должен обеспечивать правильность, полноту, разборчивость и своевременность предоставления данных, содержащихся в ИРФ и во всех требуемых отчетах.

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

6.9.3 Любые изменения или исправления в ИРФ должны быть подписаны, датированы, объяснены (при необходимости) и не должны скрывать первоначальную запись (т.е. должен быть сохранен "документальный след"); это относится как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

6.9.4 Исследователь/организация должны вести документацию по исследованию согласно разделу 10 настоящего стандарта и нормативным требованиям. Исследователь/организация должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

6.9.5 Основные документы должны храниться в течение срока, предусмотренного нормативными требованиями.

6.10 Отчеты о ходе исследования.

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

6.10.2 Исследователь должен незамедлительно предоставлять письменные отчеты КИО, НЭК и, в соответствующих случаях, организации о любых изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и/или увеличивающих риск для субъектов.

6.11 Отчетность по безопасности.

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

6.11.2 При сообщениях о смерти исследователь обязан по запросу КИО, НЭК и/или уполномоченным органам предоставить любую дополнительную информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз).

6.12 Преждевременное прекращение или приостановка исследования.

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

6.12.1 Если исследователь/организация преждевременно прекращает или приостанавливает исследование без предварительного согласия КИО, об этом должны незамедлительно проинформировать КИО, НЭК и регуляторные органы.

6.13 Итоговый отчет исследователя.

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

7 КОНТРАКТНАЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ (КИО)

7.1 Обеспечение качества и контроль качества.

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

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

7.2 Медицинская квалификация.

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

7.3 Дизайн исследования.

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

7.4 Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации.

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

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

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

б) Иметь СОП по использованию этих систем.

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

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

д) Иметь список лиц, наделенных правом вносить изменения в данные (см. 6.1.4. и 6.9.3.).

е) Обеспечивать адекватное резервное копирование данных.

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

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

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

7.4.5 Относящиеся к КИО основные документы должны храниться согласно нормативным требованиям.

7.5 Выбор исследователя.

7.5.1 КИО несет ответственность за выбор исследователей/организаций. Каждый исследователь должен иметь квалификацию, опыт и ресурсы (см. 6.1., 6.2.), достаточные для проведения исследования, для которого он выбран.

7.5.2 КИО должен получить согласие исследователя/организации:

а) проводить исследование в соответствии с Настоящим стандартом и нормативными требованиями (см. 6.1.3.), а также с протоколом.

б) соблюдать процедуры регистрации/представления данных;

в) хранить основные документы, связанные с исследованием, до тех пор, пока КИО не сообщит исследователю/организации, что эти документы больше не требуются (см. 6.9.4.).

7.6 Информация об исследуемых продуктах.

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

7.6.2 КИО должен обновлять брошюру исследователя по мере получения новой существенной информации (см. раздел 9 настоящего стандарта).

7.7 Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых продуктов.

7.7.1 КИО должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты (включая, в соответствующих случаях, активные препараты сравнения и плацебо) имели характеристики, соответствующие стадии разработки данных продуктов, были произведены в соответствии с применимыми требованиями и, в соответствующих случаях, закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки. Кроме того, маркировка должна соответствовать нормативным требованиям TSt 42-01.

7.7.2 КИО должен указать для исследуемых продуктов температуру хранения, условия хранения (например, в защищенном от света месте), срок хранения, растворители и

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

процедуры для разведения и восстановления, а также, если таковые предусмотрены, устройства для введения продукта.

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

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

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

7.8 Поставка исследуемых продуктов и правила обращения с ними.

7.8.1 КИО отвечает за поставку исследователю/организации исследуемого продукта.

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

7.8.3 Письменные процедуры КИО должны включать в себя инструкции для исследователя/организации по правилам хранения исследуемого продукта и обращения с ним, а также по ведению соответствующей документации (СанПиН № 0152).

7.8.4 КИО должен:

а) обеспечить своевременную поставку исследуемых продуктов исследователям;

б) документировать поставки, получение, выдачу, возврат и уничтожение (либо иное распоряжение) исследуемых продуктов (см. раздел 10 настоящего стандарта);

в) иметь разработанный комплекс мер возврата исследуемого продукта и документирования подобного изъятия (например, отзыва бракованного продукта (гост), возврата продукта КИО после окончания исследования или по истечении срока годности продукта (гост));

г) иметь разработанный комплекс мер по уничтожению (либо иному использованию) неиспользованных исследуемых продуктов и документирования подобного уничтожения (либо иного использования) (гост).

7.9 Информация, относящаяся к безопасности.

7.9.1 КИО отвечает за постоянную оценку безопасности исследуемых продуктов.

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

7.10 Сообщения о нежелательных реакциях.

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

7.10.2 Такие экспресс-отчеты должны соответствовать нормативным требованиям.

7.10.3 КИО должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого продукта в соответствии с нормативными требованиями (приказ).

7.11 Отчет о клиническом исследовании/испытании.

Независимо от того, было ли исследование завершено по протоколу или прекращено досрочно, КИО должен обеспечить составление и представление в уполномоченные органы (в соответствии с нормативными требованиями (приказ)) отчетов о клиническом исследовании.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH KOSHQARMASI

7.12 Многоцентровые исследования.

При многоцентровых исследованиях КИО должен обеспечить следующее:

7.12.1 Все исследователи проводят исследование в строгом соответствии с протоколом, согласованным с КИО и, если требуется, с уполномоченными органами и одобренным НЭК.

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

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

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

7.12.5 Связь между исследователями должна быть без препятствий.

8 ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ

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

8.1 Общая информация.

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

8.1.2 Наименование/имя и адрес КИО.

8.1.3 Имя и должность лиц, уполномоченных от имени КИО подписывать протокол и поправки к протоколу.

8.1.4 Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного КИО медицинского эксперта по данному исследованию.

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

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

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

8.2. Обоснование исследования.

8.2.1 Название и описание исследуемых продуктов.

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

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

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

8.2.5 Указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, Настоящим стандартом и нормативными требованиями.

8.3. Цели и задачи исследования.

Детальное описание целей и задач исследования.

8.4 Дизайн исследования.

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

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

8.4.1 Описание типа/дизайна проводимого исследования (например, полное сокращенное, ограниченное/двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное).

8.4.2 Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности (если таковые предусмотрены), например:

а) рандомизации;

б) слепого метода/маскировки.

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

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

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

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

8.4.7 Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.

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

8.5 Отбор и исключение субъектов.

8.5.1 Критерии включения субъектов.

8.5.2 Критерии невключения субъектов.

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

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

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

в) Заменены ли и каким образом выбывшие субъекты.

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

8.6 Лечение субъектов.

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

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

8.6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.

8.7 Оценка эффективности.

8.7.1 Перечень параметров эффективности.

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

8.8. Оценка безопасности.

8.8.1 Перечень параметров безопасности.

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

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

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

8.9 Статистика.

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

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

8.9.2 Планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре.

8.9.3 Применяемый уровень значимости.

8.9.4 Критерии прекращения исследования.

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

8.10 Контроль качества и обеспечение качества.

8.11 Этика.

Описание этических аспектов исследования (раздел 5 настоящего стандарта).

8.12 Работа с данными и ведение записей.

8.13 Публикации.

8.14 Приложения.

9 БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

9.1 Введение

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

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

9.2. Общие положения.

БИ должна включать в себя:

9.2.1 Титульный лист

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

Должны быть указаны наименование КИО, идентификаторы каждого исследуемого продукта (т.е. номер исследования, химическое или одобренное дженерическое название, а также торговые названия, где разрешено законодательством и по желанию КИО) и дата редакции БИ. Рекомендуется указывать номер версии БИ, а также номер и дату предыдущей редакции БИ. Структура титульного листа:

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

НАЗВАНИЕ КИО

Продукт:

Номер исследования:

Название(я): химическое, дженерическое (если подходит), торговое название (если разрешено законодательством и по желанию КИО)

БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Номер редакции:

Дата версии:

Заменяет предыдущую редакцию номер:

Дата:

9.2.2 Указание на конфиденциальность

9.3. Содержание брошюры исследователя.

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

9.3.1 Оглавление

ОГЛАВЛЕНИЕ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Указание на конфиденциальность (необязательно)

Подписи (необязательно)

1. Оглавление
2. Резюме
3. Введение
4. Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма
5. Доклинические исследования
5.1. Доклиническая фармакология
5.2. Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных
5.3. Токсикология
6. Эффекты у человека
6.1. Фармакокинетика и метаболизм у человека
6.2. Безопасность и эффективность
6.3. Пострегистрационный опыт применения
7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя

Ссылки на:

1. Публикации
2. Отчеты

Данные ссылки должны быть приведены в конце каждой главы. Приложения (при наличии).

9.3.2 Резюме

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

9.3.3 Введение

В кратком вводном разделе должны быть указаны химическое название (а также дженерическое и торговое названия, если одобрены) исследуемого продукта, все активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый продукт, и место, на которое он в ней претендует (например, преимущества), обоснование для изучения

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, METROLOGIYA
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

исследуемого продукта, а также его ожидаемые профилактические, терапевтические или диагностические показания. Кроме того, в вводном разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого продукта.

9.3.4 Физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма

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

9.3.5 Доклинические исследования

Введение

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

Использованные в исследованиях виды животных.

Количество и пол животных в каждой группе.

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

Кратность введения.

Путь введения.

Длительность курса введения.

Информация, относящаяся к системному распределению.

Продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата.

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов:

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

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

а) Доклиническая фармакология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого продукта и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных.

б) Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных

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

в) Токсикология

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

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

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

9.3.6 Действие у человека

Введение

В этом разделе подробно обсуждают известные эффекты исследуемого продукта у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности.

а) Фармакокинетика и метаболизм у человека

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

- Фармакокинетику (в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение).
- Биодоступность исследуемого продукта (абсолютную, где это возможно, и/или относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения.
- Субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов).
- Взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи).
- Другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических испытаний фармакокинетических исследований на различных группах).

б) Безопасность и эффективность

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

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

в) Пострегистрационный опыт применения

В БИ должны быть указаны страны, в которых исследуемый продукт уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения продукта, должна быть представлена в обобщенном виде (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции).

O'ZBEKISTON STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI JORIY ETISH BOSHQARMASI

Также в БИ должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в одобрении/регистрации продукта для коммерческого использования или же разрешение на продажу/свидетельство о регистрации было аннулировано.

9.3.7 Обсуждение данных и инструкции для исследователя

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

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

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического исследования. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого продукта.

10 ОСНОВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

1) перед началом клинической фазы исследования;

2) во время клинической фазы исследования;

3) после завершения или преждевременного прекращения исследования.

Дано объяснение целей каждого документа, указано, где документ должен храниться: в файлах исследователя/организации либо КИО, либо в обоих местах.

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

10.2 Перед началом клинической фазы исследования.

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

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя /организации	КИО
10.2.1 Брошюра исследователя	Документально закрепить факт передачи исследователю необходимой и актуальной научной информации об исследуемом продукте	X	X
10.2.2 Подписанный протокол и поправки к нему (если таковые имеются), образец индивидуальной регистрационной формы (ИРФ)	Документально закрепить факт утверждения КИО и исследователем протокола/поправок и ИРФ	X	X

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

10.2.3 Информация, предоставляемая субъекту исследования - Форма информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы)	Документально оформить факт получения информированного согласия	X	X
- Любая другая письменная информация	Документально подтвердить, что субъектам будет предоставлена соответствующая (с точки зрения содержания и доступности для понимания) письменная информация, помогающая им дать согласие на основе полной информированности	X	X
- Рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально подтвердить, что меры по привлечению субъектов адекватны и отсутствует элемент принуждения	X	
10.2.4. Страховое обязательство (если требуется)	Документально подтвердить, что в случае причинения ущерба, связанного с исследованием, субъектам будет доступна компенсация	X	X
10.2.5 Подписанное соглашение вовлеченных сторон, например: - между исследователем/ организацией и контрактной исследовательской организацией	Документально закрепить соглашения	X	X
- между исследователем/организацией и уполномоченными органами (если требуется)		X	X (если требуется)
10.2.6 Датированное и документально оформленное одобрение НЭК следующих документов: - протокола и любых поправок - ИРФ (если требуется) - формы информированного согласия - любой другой пись-	Документально подтвердить, что данное исследование было рассмотрено и одобрено НЭК. Указывают номер версии и дату документа	X	X

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

менной информации, предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются) информации о компенсации субъектам (при наличии) - любых иных утвержденных/одобренных документов			
10.2.7 Состав НЭК	Документально закрепить соответствие состава НЭК требованиям настоящего стандарта	X	X (где требуется)
10.2.8 Разрешение/ одобрение протокола/ уведомление о протоколе от уполномоченных органов (где требуется)	Документально подтвердить, что при наличии соответствующих нормативных требований разрешение/одобрение/ уведомление уполномоченных органов получено до начала исследования	X (где требуется)	X (где требуется)
10.2.9 Curriculum vitae и/или другие документы, подтверждающие квалификацию исследователей и соисследователей	Документально подтвердить квалификацию и пригодность для проведения исследования и/или осуществления медицинского наблюдения за субъектами	X	X
10.2.10 Нормальный диапазон значений для предусмотренных протоколом медицинских/ лабораторных/ технических процедур и/или тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений для лабораторных тестов	X	X
10.2.11 Медицинские/ лабораторные/ технические процедуры/тесты: - сертификация - или аккредитация - или внутренний и/или внешний контроль качества - или другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить пригодность оборудования для проведения требуемых тестов и обеспечения надежности результатов	X (где требуется)	X

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

10.2.12 Образцы этикеток на упаковках исследуемых продуктов	Документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке исследуемого препарата и пригодность инструкций для субъектов		X
10.2.13 Инструкция по обращению с исследуемыми продуктами и расходными материалами (если не включено в протокол или брошюру исследователя)	Документально закрепить инструкции для обеспечения надлежащего хранения, упаковки, распределения и утилизации исследуемых продуктов и расходных материалов	X	X
10.2.14 Учет поставок исследуемых продуктов и расходных материалов	Документально закрепить даты и способ поставки, номера серий исследуемых продуктов и расходных материалов. Позволяет отследить серию продукта, контролировать условия поставки и вести учет	X	X
10.2.15 Сертификаты анализов поставленных исследуемых продуктов	Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых продуктов		X
10.2.16 Процедуры раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом	Документально закрепить процедуру экстренной идентификации маскированного исследуемого продукта без нарушения маскировки для остальных субъектов	X	X (в соответствующих случаях, третья сторона)
10.2.17 Рандомизационный список	Документально закрепить метод рандомизации субъектов исследования	X	X (в соответствующих случаях, третья сторона)

10.3 Во время клинической фазы исследования.

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

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя /организации	КИО
10.3.1 Обновленные версии брошюры исследователя	Документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю необходимой информации по мере ее поступления	X	X

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

10.3.2 Любое изменение: - протокола/поправок и ИРФ - формы информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально закрепить изменения данных документов, произведенные во время исследования	X	X
10.3.3 Датированное и документально оформленное одобрение НЭК следующих документов: - поправок к протоколу - новых редакций: - формы информированного согласия - предоставляемых субъектам материалов - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется) - других утвержденных/ одобренных документов - результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)	Документально подтвердить факт рассмотрения и одобрения НЭК поправок и/или новых редакций. Указываются редакция и дата документа	X	X
10.3.4 Где требуется, разрешение/одобрение/уведомление уполномоченных органов для: - поправок к протоколу и других документов	Документально закрепить соответствие нормативным требованиям	X (где требуется)	X
10.3.5 Научную биографию (curriculum vitae) новых исследователей	См. 10.2.9.	X	X
10.3.6 Изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских/лабораторных/ технических процедур/тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений тестов, измененных в ходе исследования (см. 10.2.10.)	X	X
10.3.7 Изменения в медицинских/лабораторных/ технических процедурах/ тестах:	Документально подтвердить, что тесты продолжают отвечать требованиям в течение периода исследования (см. 10.2.11.)	X (где требуется)	X

O'ZSTANDART AGENTLIGI STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI JORIY ETISH BOSHQARMASI

- сертификация - или аккредитация - или внутренний и/или внешний контроль качества - или другие методы подтверждения (где требуется)			
10.3.8. Документация по поставкам исследуемых продуктов и расходных материалов	См. 10.2.14.	X	X
10.3.9 Сертификаты анализа новых серий исследуемых продуктов	См. 10.2.15.		X
10.3.10 Существенные для исследования переговоры/переписка (помимо визитов): - переписка - записи встреч - записи телефонных переговоров	Документально закрепить любые соглашения либо существенные переговоры, касающиеся вопросов проведения исследования, его административных аспектов, нарушений протокола, отчетности по нежелательным явлениям	X	X
10.3.11 Подписанные формы информированного согласия	Документально подтвердить, что согласие каждого субъекта получено в соответствии с настоящим стандартом и протоколом до начала участия в исследовании.	X	
10.3.12 Первичная документация	Документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу субъекта	X	
10.3.13 Заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные формы (ИРФ)	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя зарегистрированных данных	X (копия)	X (оригинал)
10.3.14 Документирование исправлений в ИРФ	Документально закрепить все изменения/дополнения или исправления, сделанные в ИРФ после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
10.3.15 Уведомление КИО исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты	Уведомление КИО исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты согласно 6.11.	X	X

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

10.3.16 Уведомление КИО и/или исследователем (что применимо) уполномоченных органов и НЭК о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях и о другой информации по безопасности	Уведомление КИО и/или исследователем (что применимо) уполномоченных органов и НЭК о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях в соответствии с 7.9. и 7.10.1. и о другой информации по безопасности в соответствии с 7.9.2. и 6.10.2.	X (где требуется)	X
10.3.17 Сообщение КИО исследователю информации по безопасности	Сообщение КИО исследователю информации по безопасности в соответствии с 7.9.2.	X	X
10.3.18 Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые НЭК и уполномоченным органам	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые НЭК в соответствии с 6.10. и уполномоченным органам в соответствии с 7.10.3.	X	X (где требуется)
10.3.19 Журнал скрининга субъектов	Документально закрепить идентификацию субъектов, прошедших перед исследованием скрининг	X	X (где требуется)
10.3.20 Список идентификационных кодов субъектов	Документально подтвердить, что исследователь/организация хранят конфиденциальный список имен всех субъектов, которым при включении в исследование были присвоены идентификационные коды. Позволяет исследователю/ организации идентифицировать любого субъекта	X	
10.3.21 Журнал регистрации включения субъектов	Документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам	X	
10.3.22 Учет исследуемого продукта в исследовательском центре	Документально закрепить использование исследуемого продукта в соответствии с протоколом	X	X
10.3.23 Лист образцов подписей	Документально закрепить образцы подписей и инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и/или исправления в ИРФ	X	X
10.3.24 Учет хранящихся образцов биологических жидкостей/тканей (если имеются)	Документально закрепить местонахождение и идентификацию хранящихся образцов в случае необходимости проведения повторных анализов	X	X

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI

10.4 После завершения или прекращения исследования.

После завершения или прекращения исследования все документы, перечисленные в 10.2 и 10.3, должны содержаться в файле исследования вместе с нижеуказанными документами:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя /организации	КИО
10.4.1 Учет исследуемого продукта в исследовательском центре	Документально закрепить использование исследуемого продукта в соответствии с протоколом. Документально закрепить результаты окончательного подсчета количества исследуемого продукта, полученного исследовательским центром, выданного субъектам, возвращенного субъектами.	X	X
10.4.2 Документация по уничтожению исследуемого продукта	Документально закрепить факт уничтожения неиспользованных исследуемых продуктов КИО или в исследовательском центре	X (если уничтожен в клиническом центре)	X
10.4.3 Итоговый список идентификационных кодов субъектов	Сделать возможной идентификацию всех включенных в исследование субъектов в случае необходимости их последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в течение согласованного срока	X	
10.4.4 Документация по распределению субъектов по группам и раскрытию кодов	Возвращается КИО для документального закрепления имевших место случаев вскрытия кодов		X
10.4.5 Итоговый отчет исследователя, предоставляемый НЭК (если требуется) и уполномоченным органам (где применимо)	Документально закрепить завершение исследования	X	
10.4.6 Отчет о клиническом исследовании	Документально закрепить результаты исследования и их интерпретацию	X (если применимо)	X

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Закон Республики Узбекистан 29.08.1996 г. N 265-I «Об охране здоровья граждан»

2. Закон Республики Узбекистан 25.04.1997 г. N 415-I «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности»

3. Приказ МЗ РУз №370 от 10.07.2000 г., Приложение 4 «Положение о комитете по этике при УМС»

4. Приказ МЗ РУз №334 от 25.07.2001 г «Дори воситалари клиник синовларини ўтказишни такомиллаштириш тўғрисида»

5. Приказ МЗ РУз №36 от 30.01.2008 г. «Дори воситаларининг ножўя таъсирларини қайд этиш ва мониторинги бўйича низомни тасдиқлаш тўғрисида»

O'ZSTANDART AGENTLIGI
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI
JORIY ETISH BOSHQARMASI

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ДАННЫЕ

Начальник Главного Управления
по контролю качества лекарственных средств и
медицинской техники МЗ РУз — Х.К.Джалилов

Председатель Фармакологического комитета — Б.Ш.Шаисламов

Заместитель председателя
Фармакологического комитета — З.Солиходжаев

Ведущий специалист
Фармакологического комитета — М.И.Айзиков

Ведущий специалист
Фармакологического комитета — С.Р.Абдуллаев