

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05 листопада 2025 року № 1686



НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–7.18:2025

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

НАЛЕЖНА КЛІНІЧНА ПРАКТИКА (GCP)

ICH E6 (R3)

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2025

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, доктор фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **О. Семенченко**; **Т. Герасимчук**, канд. фарм. наук; **С. Распутняк**; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **Я. Мальцева**; **Д. Манакова**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05 листопада 2025 року № 1686

- 3 Ця настанова відповідає документу ЕМА/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.]

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО на заміну настанови «Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 травня 2020 року № 1023)

© Міністерство охорони здоров'я України, 2025

© Державний експертний центр МОЗ України, 2025

ЗМІСТ

	Стор.
Національний вступ	8
Сфера застосування	16
Нормативні посилання	17
Скорочення	18
Належна клінічна практика (GCP) [ICH E6 (R3)]	19
I. ВСТУП	19
1. Сфера дії	20
2. Структура настанови	20
II. ПРИНЦИПИ НАЛЕЖНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ	21
III. ДОДАТОК 1	30
1. Експертна рада медичного закладу / незалежний етичний комітет	30
1.1. Подання та комунікація	30
1.2. Обов'язки	30
1.3. Склад, функції та діяльність	33
1.4. Процедури	34
1.5. Документи	36
2. Дослідник	36
2.1. Кваліфікація та обов'язки дослідника	36
2.2. Ресурси	37
2.3. Обов'язки	37
2.4. Комунікація з експертною радою / незалежним етичним комітетом	38
2.5. Дотримання протоколу	39
2.6. Дострокове припинення чи тимчасова зупинка випробування	40
2.7. Медична допомога учасникам випробування та складання звітів про безпеку	41
2.7.1. Медична допомога учасникам випробування	41
2.7.2. Складання звітів про безпеку	42
2.8. Інформована згода учасників випробування	43

2.9. Завершення участі в клінічному дослідженні	49
2.10. Управління досліджуваним лікарським засобом	50
2.11. Процедури рандомізації та розсліплення	52
2.12. Документи	52
2.13. Звіти	55
3. Спонсор	56
3.1. Дизайн випробування	56
3.2. Ресурси	57
3.3. Розподіл функцій та обов'язків	57
3.4. Кваліфікація та підготовка	57
3.4.1. Медична компетентність	57
3.5. Фінансування	57
3.6. Договори	58
3.7. Вибір дослідника	60
3.8. Комунікація з експертною радою / незалежним етичним комітетом та регуляторним уповноваженим органом(ами)	61
3.8.1. Повідомлення регуляторного(их) уповноваженого(их) органа(ів) і подання йому (їм) документів	61
3.8.2. Схвалення експертного висновку експертною радою / незалежним етичним комітетом	61
3.9. Спонсорський нагляд	62
3.10. Управління якістю	63
3.10.1. Система управління ризиками	64
3.11. Забезпечення якості та контроль якості	66
3.11.1. Забезпечення якості	66
3.11.2. Аудит	66
3.11.3. Контроль якості	67
3.11.4. Моніторинг	68
3.12. Невідповідність	75
3.13. Оцінка безпеки та звітність	76
3.13.1. Огляд інформації з безпеки спонсором	76

3.13.2. <i>Складання звітів з безпеки</i>	77
3.13.3. <i>Управління безпосередньою загрозою</i>	78
3.14. <i>Страхування / відшкодування / компенсації учасникам випробування та дослідникам</i>	78
3.15. <i>Досліджуваний лікарський засіб</i>	79
3.15.1. <i>Інформація про досліджуваний лікарський засіб</i>	79
3.15.2. <i>Виробництво, пакування, маркування й кодування досліджуваного лікарського засобу</i>	79
3.15.3. <i>Постачання досліджуваного лікарського засобу і поводження з ним</i>	80
3.16. <i>Дані та записи</i>	82
3.16.1. <i>Обробка даних</i>	83
3.16.2. <i>Статистичне програмування та аналіз даних</i>	87
3.16.3. <i>Збір і ведення документації</i>	89
3.16.4. <i>Доступ до документів</i>	89
3.17. <i>Звіти</i>	90
3.17.1. <i>Дострокове завершення чи призупинення випробування</i>	90
3.17.2. <i>Звіти про клінічне випробування/дослідження</i>	90
4. Управління даними: дослідник і спонсор	91
4.1. <i>Захист засліплення в управлінні даними</i>	92
4.2. <i>Елементи життєвого циклу даних</i>	93
4.2.1. <i>Збір даних</i>	93
4.2.2. <i>Відповідні метадані, включно з документальним слідом</i>	94
4.2.3. <i>Перегляд даних і метаданих</i>	95
4.2.4. <i>Виправлення даних</i>	95
4.2.5. <i>Передача, обмін та перенесення даних</i>	95
4.2.6. <i>Завершення формування наборів даних перед аналізом</i>	95
4.2.7. <i>Зберігання та доступ</i>	96
4.2.8. <i>Знищення</i>	96
4.3. <i>Комп'ютеризовані системи</i>	96
4.3.1. <i>Порядок використання комп'ютеризованих систем</i>	97

4.3.2. Навчання	97
4.3.3. Безпека	97
4.3.4. Валідація	98
4.3.5. Запуск системи	99
4.3.6. Збій системи	100
4.3.7. Технічна підтримка	100
4.3.8. Управління користувачами	100
Доповнення А. Брошура дослідника	102
1. Вступ	102
2. Загальні рекомендації	104
2.1. Титульний аркуш	104
2.2. Заява про конфіденційність	104
3. Зміст брошури дослідника	104
3.1. Зміст	104
3.2. Резюме	105
3.3. Вступ	105
3.4. Фізичні, хімічні й фармацевтичні властивості, а також склад	105
3.5. Доклінічні дослідження	106
3.6. Вплив на людину	108
3.7. Висновок і вказівки для дослідника	110
Доповнення Б. Протокол клінічного випробування та поправка(и) до протоколу	111
1. Загальна інформація	112
2. Вихідна інформація	112
3. Мета й завдання випробування	112
4. Дизайн випробування	113
5. Відбір учасників	114
6. Припинення випробування та вихід учасника з випробування	114
7. Лікування та втручання для учасників випробування	114
8. Оцінка ефективності	115

9. Оцінка безпеки	115
10. Статистичні положення	116
11. Прямий доступ до первинних даних	116
12. Контроль якості та забезпечення якості	116
13. Етика	117
14. Обробка даних і зберігання документації	117
15. Фінансування та страхування	117
16. Політика щодо публікацій	117
Доповнення В. Основні документи для проведення клінічних випробувань	118
1. Вступ	118
2. Управління основними документами	119
3. Важливість документів клінічного випробування	121
Глосарій	129
Бібліографія	140

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Гармонізація законодавчої та нормативної бази України із відповідними директивами та нормами Європейського Союзу, як і євроінтеграційні заходи, відкривають нові можливості для розробників, виробників лікарських засобів та інших суб'єктів господарювання, що здійснюють господарську діяльність у цій сфері, а головне — створюють умови для виходу на ринок Європи із власною продукцією.

Міжнародне регулювання клінічних випробувань ґрунтується на чотирьох ключових документах, що встановлюють стандарти для планування та проведення досліджень лікарських засобів. Основоположним документом є Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації, яка встановлює етичні принципи для медичних досліджень, визначаючи важливість інформованої згоди учасників. Декларація доповнена рекомендаціями Ради міжнародних організацій медичних наук (CIOMS), що адаптують ці принципи до різних культурних і соціально-економічних умов. Крім того, існують два широко визнані міжнародні документи з належної клінічної практики від Всесвітньої організації охорони здоров'я (1995 р.) та ICH [*англ.* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для застосування людиною] (1997 р.), які уточнюють і розширюють ці принципи, встановлюючи детальні вимоги до організації та проведення досліджень.

Проведення клінічних випробувань (досліджень) відповідно до принципів GCP захищає учасників клінічних випробувань від невинного ризику та гарантує достовірність і точність отриманих даних. Належна клінічна практика забезпечує основу як для наукової та етичної доброчесності досліджень у людей, так і для отримання достовірних результатів і їх належного документування. GCP не лише слугує інтересам усіх сторін, залучених до дослідницького процесу, а й захищає права, безпеку та добробут суб'єктів, гарантуючи наукову

обґрунтованість досліджень і сприяючи досягненню цілей громадської охорони здоров'я.

Впровадження принципів GCP стало важливим етапом у розвитку регулювання клінічних досліджень, що дозволило не лише встановити єдині стандарти їх проведення, а й забезпечити пріоритетність прав, безпеки та добробуту учасників як фундаментальної складової кожного дослідження.

Кожному досліднику рекомендується бути добре ознайомленим з міжнародними та національними нормативними стандартами, що визначають методологію та етику проведення випробувань.

З моменту свого ухвалення документ ICH GCP неодноразово оновлювався з метою адаптації до еволюції методології проведення досліджень. Остання редакція ICH GCP E6 (R3) відображає зміну парадигми клінічних досліджень, приведення їх у відповідність до сучасних методів проведення випробувань, цифрових досягнень та посилення уваги до потреб пацієнтів. Ці оновлення мають на меті підвищити ефективність клінічних випробувань, зберігаючи при цьому наукову цілісність та дотримання етичних принципів.

Документ ICH E6 (R3) містить інноваційні положення, призначені для застосування в різних видах та умовах клінічних випробувань, що забезпечує його релевантність у контексті постійного технологічного та методологічного розвитку.

Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика» — це уніфікований міжнародний стандарт, що гарантує взаємне визнання даних клінічних випробувань компетентними регуляторними органами країн та регіонів, які є членами ICH. Керівництво складається з принципів та додатків, що містять деталі для різних видів клінічних випробувань. Крім того, воно містить докладні вимоги щодо управління даними та використання комп'ютеризованих систем.

ICH E6 (R3) застосовується до інтервенційних клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів, результати яких призначені для подання до регуляторних органів. Принципи GCP у цьому керівництві також можуть застосовуватися до інших інтервенційних клінічних випробувань досліджуваних

лікарських засобів, результати яких не призначені для підтримки реєстраційних заявок відповідно до вимог державного регулювання.

Ця настанова розроблена на заміну настанови «Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 травня 2020 року № 1023) на підставі оновлених рекомендацій керівництва ICH E6 (R3) GCP: EMA/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.] [10].

На відміну від керівництва ICH GCP E6 (R2), керівництво ICH GCP E6 (R3) не є інтегрованим додатком. Документ складається з таких частин: вступ (сфера дії, структура настанови), принципи GCP, додатки та глосарій. Принципи GCP покликані підтримувати ефективні підходи до планування та проведення випробувань. Вони є взаємозалежними та повинні розглядатися в їх сукупності для забезпечення етичного проведення випробувань та надійності результатів. Додаток 1 присвячений управлінню інтервенційними клінічними випробуваннями і складається з чотирьох розділів: «Експертна рада медичного закладу / незалежний етичний комітет», «Дослідник», «Спонсор» і «Управління даними: дослідник та спонсор». Він надає інформацію про те, як ці принципи можна належним чином застосовувати до клінічних випробувань. Додаток 2 охоплює розробку таких досліджень, як прагматичні клінічні випробування та децентралізовані клінічні випробування, а також ті випробування, що включають реальні джерела даних. Мета Додатка 2 — запропонувати міркування щодо належної клінічної практики для клінічних випробувань з різними елементами дизайну та джерелами даних, гарантуючи їхню відповідність цільовому призначенню. Додаток 2 буде прийнято після громадського обговорення в ЄС.

ICH GCP E6 (R3) встановлює 11 принципів GCP, порівняно з 13 в ICH GCP E6 (R2). Хоча основна мета принципів в E6 (R2) і E6 (R3) залишається схожою, їх застосування і спрямованість еволюціонували. Зокрема, додано два нові

принципи — принцип 7 («Пропорційний ризик») і принцип 10 («Ролі й обов'язки»), — а кілька існуючих принципів були об'єднані або уточнені для підвищення чіткості та ефективності.

У керівництві ICH GCP E6 (R3) розглядається підхід «якість шляхом розробки» (Quality by Design, QbD), який полягає у пріоритетному управлінні ризиками на етапі планування клінічних випробувань на протипагу реагуванню на проблеми після їх виникнення. Замість того, щоб зосереджуватися виключно на дотриманні вимог і покладатися на аудит забезпечення якості для виявлення та усунення проблем після їх виникнення, підхід «якість шляхом розробки» передбачає інтеграцію принципів якості безпосередньо в дизайн випробування на етапі його планування.

ICH GCP E6 (R3) акцентує на важливості залучення пацієнтів (пацієнтських організацій) до розробки дизайну випробувань. Такий підхід сприяє покращенню процесів набору учасників, їх утриманню в дослідженні та забезпеченню високої якості отриманих даних. Ця зміна відповідає світовим регуляторним тенденціям, зокрема ініціативі FDA (*англ.* Food and Drug Administration — Управління з контролю за продуктами і ліками США) щодо розробки лікарських засобів, орієнтованих на пацієнта (PFDD). Документ підтримує впровадження децентралізованих клінічних випробувань, дистанційного моніторингу та адаптивних дизайнів досліджень, які зменшують навантаження на пацієнтів без втрати достовірності та якості даних. Також підвищується увага до прозорості результатів клінічних випробувань завдяки залученню учасників та врахуванню їхніх побажань.

У зв'язку з використанням технологічних інновацій, таких як електронні медичні картки, у новій редакції настанови ICH GCP стосовно управління клінічними даними надано додаткові роз'яснення щодо забезпечення цілісності цифрових даних, кібербезпеки та можливостей дистанційного проведення випробувань. Документ акцентує увагу на віддаленому моніторингу та моніторингу даних у режимі реального часу, що сприяє дотриманню сучасних вимог до безпеки цифрової інформації. Крім того, підхід QbD також

поширюється на якість використовуваних електронних даних, де все частіше підкреслюється відповідальність дослідників за моніторинг цілісності даних та якості електронних систем, які вони використовують.

Ухвалення та впровадження нового документа ICH GCP E6 (R3) створює як виклики, так і можливості для постачальників послуг, таких як контрактні дослідницькі організації (CRO — Contract Research Organizations). Вони мають адаптувати свою діяльність, програми навчання та технологічні рішення до вимог оновленої настанови, щоб забезпечити регуляторну відповідність та високу якість проведення клінічних досліджень.

Щоб відповідати новим нормам ICH GCP E6 (R3), постачальники послуг повинні переглянути свої стандартні операційні процедури (СОП) та інтегрувати більш суворе управління якістю на основі оцінки ризиків. Це, своєю чергою, може вимагати впровадження додаткових програм навчання персоналу, орієнтованих на міждисциплінарний підхід з акцентом на якість, пацієнтоорієнтованість та модернізовані вимоги до управління даними. Крім того, в ICH GCP E6 (R3) зазначено, що постачальники послуг повинні зосередитися на виконанні протоколу і «уникати непотрібної складності», щоб звести до мінімуму майбутні зміни у випробуваннях, забезпечуючи при цьому наукову обґрунтованість і операційну ефективність випробувань.

Підвищена увага до розробки і проведення випробувань з урахуванням ризиків вимагає більш тісної комунікації та співпраці між CRO, спонсорами й дослідниками. У документі ICH GCP E6 (R3) також сформульовано новий принцип, згідно з яким чіткий розподіл ролей та обов'язків у рамках системи управління якістю, що ґрунтується на оцінці ризиків, забезпечить проактивний, а не реактивний характер оцінки ризиків. Удосконалення стратегій обміну даними, проведення нарад з оцінки ризиків та прозорі структури звітності матимуть вирішальне значення для забезпечення дотримання нормативних вимог та ефективності випробувань.

Успішне впровадження E6 (R3) вимагає стратегічного планування, співпраці та інвестицій як у технології, так і в розвиток персоналу.

Організацією, відповідальною за цю настанову, є Міністерство охорони здоров'я України.

Положення цієї настанови відповідають чинному законодавству України: Закону України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби» [1], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 [2], Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною [8], Регламенту (ЄС) № 536/2014 Європейського парламенту та Ради ЄС від 16 квітня 2014 р. про клінічні випробування лікарських засобів для використання людиною та про скасування Директиви 2001/20/ЄС. [16]

Під час розроблення настанови до положень документа ЕМА/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.] [10] внесено окремі зміни, зумовлені чинним законодавством і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

- назву наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [3];

- додатково введено такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Скорочення», «Глосарій», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила

розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [3] та ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [4]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

- основні положення викладено у розділі «Належна клінічна практика [ICH E6 (R3)]»; при цьому кожен структурний елемент у цій настанові відповідає такому у документі ЕМА/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.] [10];

- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;

- перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Скорочення»;

- у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові.

Настанова має такі технічні відмінності щодо документа ЕМА/CHMP/ICH/135/1995 [ICH E6 (R3)]:

- замінено слова: «настанова ICH GCP» — на «ця настанова»; «заявка на отримання торгової ліцензії» — на «заявка на державну реєстрацію»; «ліцензований лікарський засіб» — на «zareєстрований лікарський засіб»; «країна-учасниця (або регіон) ICH» — на «Україна чи відповідна держава»; «IRB/IEC» — на «експертна рада медичного закладу /незалежний етичний комітет»;

- замість слів «вимоги належної клінічної практики» зазначено «принципи належної клінічної практики». Це пов'язано з тим, що на момент введення цієї настанови її положення мають форму рекомендацій, вказівок і повідомлень, а не вимог;

- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні одиниці цієї настанови:

- додатково до посилань на документи ICH та ЕМА (англ. European

Medicines Agency — Європейське агентство з лікарських засобів) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як рекомендації під час розробки, планування, проведення, аналізу та складання звітності клінічних випробувань.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідного документа ЕМА, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Ця настанова пов'язана з етичними та морально-правовими аспектами клінічного випробування. Положення настанови відображають гармонізований (на рівні ЄС та ІСН) підхід, що ґрунтується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова має рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики та зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження у медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Таке розуміння правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [15]. Це відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Належна клінічна практика [ICH E6 (R3)]

MEDICINAL PRODUCTS

ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)

Чинна від 05 листопада 20225 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова поширюється 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 до використання спонсорам/заявникам клінічних випробувань, контрактно-дослідницьким організаціям, лікарям-дослідникам, медичним закладам, у яких проводяться клінічні випробування, комісіям з питань етики, особам, які проводять аудит та інспектування клінічних випробувань, іншим організаціям, залученим до процесу планування, проведення та звітування клінічних випробувань, а також, експертам уповноваженого регуляторного органа, які здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.

Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського парламенту та Ради ЄС від 16 квітня 2014 р. про клінічні випробування лікарських засобів для використання людиною та про скасування Директиви 2001/20/ЄС].

EMA/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.].

СКОРОЧЕННЯ

ЄС	–	Європейський Союз
ADR	–	Adverse drug reaction (побічна реакція на лікарський засіб)
AE	–	Adverse Event (побічне явище)
CRF	–	Case Report Form (індивідуальна реєстраційна форма)
CRO	–	Contract Research Organization (контрактна дослідна організація)
IB	–	Investigator's Brochure (брошура дослідника)
ICH	–	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для застосування людиною)
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 (забезпечення якості)
QC	–	Quality Control (контроль якості)
RSI	–	Reference Safety Information (довідкова інформація з безпеки)
SAE	–	Serious Adverse Event (серйозне побічне явище)
SOPs	–	Standard Operational Procedures (стандартні операційні процедури)
SUSAR	–	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (підозрювана непередбачена серйозна побічна реакція)

НАЛЕЖНА КЛІНІЧНА ПРАКТИКА (GCP)[ICH E6 (R3)]

I. ВСТУП

Належна клінічна практика (GCP) — міжнародний етичний та науковий стандарт якості планування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів для застосування людиною. Дотримання правил належної клінічної практики для суспільства гарантує безпеку учасників випробувань, охорону їхніх прав і здоров'я відповідно до основних принципів Гельсінської декларації. Термін «проведення випробування» в цьому документі охоплює процеси від планування до звітності, зокрема планування, ініціювання, виконання, документування, нагляд, оцінювання, аналіз та складання звітності — відповідно до потреб.

Метою керівництва ICH GCP було встановлення для країн — членів ICH та регіонів з відповідними регуляторними органами єдиного стандарту, виконання якого має сприяти взаємному визнанню клінічних даних регуляторними уповноваженими органами цих держав.

Ця настанова базується на ключових засадах, викладених у ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» [13]. До них належать: сприяння культурі якості, завчасне планування стандартів якості в клінічних випробуваннях та під час планування розробки ліків, визначення чинників, важливих для якості випробувань, залучення зацікавлених сторін та застосування ризик-орієнтованого підходу.

Клінічні випробування розрізняються за масштабом, складністю і вартістю. Ретельне оцінювання чинників, критичних для якості, у межах кожного окремого випробування, а також ризиків, пов'язаних із цими чинниками, сприятиме ефективному проведенню дослідження, зосереджуючи увагу на заходах, важливих для досягнення його цілей.

1. Сфера дії

Ця настанова стосується інтервенційних клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів, які призначені до затвердження в регуляторних органах. Принципи GCP у цій настанові можуть також застосовуватися і до інших інтервенційних клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів, які не призначені для подання заявок на державну реєстрацію відповідно до чинних вимог.

Додатки створюють основу для відповідного тлумачення та застосування принципів і тому повинні бути належним чином розглянуті; однак допускається застосування альтернативних підходів до положень, викладених у додатках, за умови, що вони виправдані та досягають визначеної мети. Ця настанова заохочує ризик-орієнтований і пропорційний підхід до проведення клінічних випробувань.

2. Структура настанови

Ця настанова ICH GCP складається з принципів та додатків, які розширюють ці принципи, з конкретними деталями для різних видів клінічних випробувань. Принципи призначені для застосування в усіх умовах та видах клінічних випробувань і залишаються актуальними в міру розвитку технологічних та методологічних досягнень. Принципи, викладені в цій настанові, можуть реалізовуватися за допомогою різних підходів і повинні застосовуватися відповідно до цілей клінічного випробування.

Додаток 1, включно з доповненнями до нього, має на меті надання інформації щодо належного впровадження принципів у межах відповідного клінічного випробування. Доповнення до додатків розроблені для задоволення потреб зацікавлених сторін та для звернення до нових підходів у розробці та проведенні випробувань. Цю настанову слід застосовувати в комплексі з іншими

документами ІСН, що стосуються планування та проведення клінічних випробувань, зокрема багаторегіональних.

II. ПРИНЦИПИ НАЛЕЖНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Клінічні випробування є фундаментальною частиною досліджень, які підтримують процес розробки нових лікарських засобів або застосування вже існуючих. Належним чином сплановані та проведені клінічні випробування допомагають відповісти на ключові питання в сфері охорони здоров'я та розробки лікарських засобів. Їхні результати важливі для ухвалення науково обґрунтованих рішень у сфері охорони здоров'я.

Випробування з неналежним дизайном та/або неякісно проведені випробування можуть поставити під загрозу безпеку учасників, дати неадекватні або недостовірні результати і не відповідають етичним принципам. Такі випробування марно витрачають ресурси, зусилля і час дослідників та учасників.

Принципи GCP розроблені таким чином, щоб бути гнучкими та застосовними до широкого спектра клінічних випробувань. Ця настанова разом із ІСН E8 (R1) заохочує ретельне обґрунтування та планування з урахуванням специфічних і потенційно унікальних особливостей кожного окремого клінічного випробування [13]. Це передбачає оцінку характеристик випробування, таких як елементи дизайну, досліджуваний лікарський засіб, що оцінюється, медичний стан, що вивчається, особливості учасників, умови, в яких проводиться клінічне випробування, і тип даних, що збираються. Для кожного клінічного випробування слід ретельно оцінити фактори, що мають значення для забезпечення його якості.

Принципи GCP покликані підтримати ефективні підходи до розробки та проведення випробувань. Наприклад, цифрові технології у сфері охорони здоров'я, такі як переносні пристрої та датчики, можуть розширити можливі підходи до проведення випробувань. Такі технології можуть бути інтегровані в наявну інфраструктуру охорони здоров'я і дозволять використовувати різні

джерела даних в клінічних випробуваннях. Це сприятиме проведенню клінічних випробувань відповідно до сучасного рівня наукового і технологічного розвитку. Використання технологій у клінічних випробуваннях має бути адаптоване з урахуванням характеристик учасників і специфіки дизайну дослідження. Ця настанова не обмежує у виборі засобів передачі інформації, щоб забезпечити можливість використання різних технологій.

Розробка та проведення клінічного випробування можуть здійснюватися з урахуванням поглядів зацікавлених сторін, таких як пацієнти та їхні спільноти, громадські організації із захисту прав пацієнтів та медичні працівники. Їхній внесок може сприяти зменшенню надмірної складності, підвищенню здійсненності дослідження і збільшенню ймовірності отримання достовірних результатів. Використання інноваційних дизайнів і технологій може дозволити залучити ширшу та більш різноманітну групу учасників і, таким чином, розширити застосовність результатів випробувань.

Клінічні випробування мають бути розроблені таким чином, щоб захистити права, безпеку і благополуччя учасників випробування та забезпечити достовірність результатів. Підхід «якість шляхом розробки» повинен застосовуватися для визначення чинників (даних і процесів), які мають вирішальне значення для забезпечення якості випробувань, а також ризиків, які загрожують цілісності цих чинників і, зрештою, достовірності результатів випробувань. Процеси клінічних випробувань і стратегії зменшення ризиків, які впроваджуються для підтримки їх проведення, повинні бути пропорційними важливості даних, що збираються, і ризикам для безпеки учасників та достовірності результатів.

Загальні принципи забезпечують гнучку основу для проведення клінічних випробувань. Вони структуровані так, щоб надавати рекомендації на всіх етапах життєвого циклу клінічного випробування. Ці принципи застосовуються до випробувань у людей. Принципи є взаємозалежними і повинні розглядатися в сукупності, щоб забезпечити етичне проведення випробувань і достовірність результатів.

1. Клінічні випробування слід проводити згідно з етичними принципами Гельсінської декларації, правилами належної клінічної практики і чинними регуляторними вимогами. Клінічні випробування слід планувати та проводити таким чином, щоб гарантувати права, безпеку та благополуччя учасників клінічного випробування.

1.1. Права, безпека і благополуччя учасників випробування важливіші від інтересів науки і суспільства.

1.2. Безпека учасників має своєчасно переглядатися у разі надходження нової інформації, яка може вплинути на безпеку учасників та їхню готовність продовжувати випробування.

1.3. Передбачувані ризики та незручності повинні бути зіставлені з очікуваною користю для окремих учасників і суспільства. Клінічне випробування може бути почате й продовжене лише в тому разі, якщо очікувана користь виправдовує ризик.

1.4. Під час планування клінічного випробування слід ретельно враховувати його наукову мету та призначення, щоб уникнути необґрунтованого виключення окремих категорій учасників. Процес відбору учасників має бути репрезентативним для груп населення, для яких призначений досліджуваний лікарський засіб після отримання реєстраційного дозволу, що дозволить узагальнити результати для ширшої групи населення. Деякі випробування (рання фаза, доказове випробування, дослідження біоеквівалентності) можуть не вимагати такої гетерогенної популяції.

1.5. Загальну відповідальність за медичну допомогу, пов'язану з проведенням випробування, та за прийняття медичних рішень щодо учасників повинен нести кваліфікований лікар або, за потреби, стоматолог (чи інший кваліфікований медичний працівник відповідно до чинних нормативних вимог). Водночас практичні взаємодії з учасниками, надання медичної допомоги та прийняття рішень медичного характеру також можуть здійснювати належним чином кваліфіковані медичні працівники відповідно до чинних регуляторних вимог.

1.6. Конфіденційність інформації, за якою можна було б ідентифікувати учасників, повинна бути захищена відповідно до чинних вимог щодо захисту персональних даних і приватності.

2. Інформована згода є невід’ємною складовою етичного проведення випробування. Участь у клінічному випробуванні має бути добровільною та ґрунтуватися на процесі отримання згоди, який гарантує належну обізнаність учасників (їхніх законних представників).

2.1. До включення учасника у клінічне випробування потрібно отримати та задокументувати його добровільну інформовану згоду. Якщо учасник не в змозі надати інформовану згоду, його законний представник, діючи в його інтересах, повинен надати дозвіл на його участь у клінічному випробуванні. Такий учасник має бути належно проінформований про випробування на рівні його здатності зрозуміти цю інформацію. У випадку, якщо учасником є дитина, необхідно отримати згоду від цієї дитини відповідно до чинних регуляторних вимог (див. настанову ICH E11(R1) «Клінічне дослідження лікарських засобів у педіатричній популяції» [14]).

2.2. Процес отримання інформованої згоди та інформація, що надається, повинні бути розроблені для досягнення головної мети — дати можливість потенційним учасникам оцінити переваги, ризики та незручності, пов’язані з участю у випробуванні, і прийняти виважене рішення щодо участі або неучасті у випробуванні. Надана в межах процесу інформованої згоди інформація має бути чіткою та стислою, щоб її могли зрозуміти потенційні учасники дослідження або їхні законні представники.

2.3. Процес отримання інформованої згоди повинен враховувати відповідні аспекти випробування, такі як характеристики учасників, дизайн випробування, очікувані переваги і ризики медичного втручання, умови та обставини, у яких проводитиметься випробування (наприклад, випробування в надзвичайних ситуаціях), а також можливе використання технологій для інформування учасників (або їхніх законних представників) і отримання інформованої згоди.

2.4. В надзвичайних ситуаціях, коли згода не може бути отримана до початку участі у випробуванні, згода повинна бути отримана від учасника або його законного представника якомога швидше відповідно до чинних нормативних вимог та процедур, затверджених експертною радою медичного закладу / незалежним етичним комітетом.

3. Клінічні випробування мають підлягати незалежній експертизі з боку експертної ради медичного закладу / незалежного етичного комітету.

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

3.2. Періодичний перегляд клінічного випробування з боку експертної ради медичного закладу / незалежного етичного комітету також повинен здійснюватися відповідно до чинних регуляторних вимог.

4. Клінічні випробування повинні бути науково обґрунтованими відповідно до їхньої мети та базуватися на адекватних і актуальних наукових знаннях і підходах.

4.1. Наявних даних доклінічного і клінічного вивчення досліджуваного лікарського засобу має бути достатньо для обґрунтування клінічного випробування, що планується.

4.2. Клінічне випробування має бути науково обґрунтоване і відображати рівень знань і досвіду щодо досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів), включаючи, якщо потрібно, стан, що підлягає лікуванню, діагностиці або профілактиці; сучасне розуміння біологічного механізму (як захворювання, так і досліджуваного лікарського засобу); а також групу населення, для якої призначений досліджуваний лікарський засіб.

4.3. Слід періодично переглядати актуальні наукові знання та підходи, щоб визначити, чи потрібне внесення змін у випробування, оскільки після його початку можуть з'явитися нові або непередбачені дані.

5. Клінічні випробування мають розробляти та проводити кваліфіковані фахівці.

5.1. На всіх етапах клінічного випробування можуть знадобитися фахівці з різним досвідом і підготовкою, наприклад: лікарі, медичні сестри, фармацевти, науковці, фахівці з питань етики, експерти з технологій, координатори випробувань, монітори, аудитори і біостатистики. Усі особи, залучені до проведення клінічного випробування, повинні мати освіту, професійну підготовку й досвід, що відповідають виконуваним функціям.

6. Якість повинна бути невід’ємною частиною наукового та операційного дизайну і проведення клінічних випробувань.

6.1. Якість клінічного випробування розглядається в цій настанові як відповідність меті.

6.2. Фактори, критичні для якості випробування, повинні бути визначені завчасно. Ці фактори є атрибутами випробування, які мають фундаментальне значення для захисту учасників, достовірності та інтерпретованості результатів випробування, а також для прийняття рішень на їх основі. Підхід «якість шляхом розробки» передбачає зосередження уваги на критично важливих для якості факторах з метою максимального підвищення ймовірності того, що випробування досягне своїх цілей.

6.3. Необхідно впроваджувати стратегії, спрямовані на уникнення, виявлення, усунення та запобігання повторенню серйозних невідповідностей вимог GCP, протоколу випробування та чинних регуляторних вимог.

7. Процеси, заходи та підходи, що застосовуються у клінічних випробуваннях, повинні бути пропорційними ризикам для учасників і значущості зібраних даних, а також не створювати надмірного навантаження на учасників та дослідників.

7.1. Процеси випробування повинні бути пропорційними ризикам, притаманним випробуванню, і важливості зібраної інформації. Під ризиками в

цьому контексті слід розуміти ризики для прав, безпеки і благополуччя учасників випробування, а також ризики, які стосуються достовірності результатів випробування.

7.2. Основну увагу слід приділяти ризикам, пов'язаним з участю у випробуванні. У клінічних випробуваннях за участю пацієнтів основна увага повинна бути зосереджена на ризиках, які виходять за рамки звичайної медичної допомоги. Ризики, пов'язані з досліджуванним лікарським засобом, який вже має дозвіл на продаж, але застосовується в контексті клінічного випробування, можуть відрізнятися від ризиків, характерних для звичайного лікування пацієнтів, і їх також слід враховувати.

7.3. Ризиками, пов'язаними з критичними для якості факторами, слід керувати на випередження і коригувати у разі виникнення нових або непередбачених обставин після початку випробування.

7.4. Процеси проведення випробування мають бути операційно здійсненими та без надмірної складності, зайвих процедур та зайвого збору даних. Процеси випробування повинні сприяти досягненню ключових цілей випробування. Спонсор не повинен створювати надмірне навантаження на учасників та дослідників.

8. Клінічні випробування повинні бути описані в чіткому, лаконічному, науково обґрунтованому і операційно здійсненному протоколі.

8.1. Належно розроблений протокол випробування має фундаментальне значення для захисту прав учасників і отримання достовірних результатів випробування.

8.2. Наукові цілі будь-якого випробування повинні бути чіткими і ясно сформульованими в протоколі.

8.3. Протокол клінічного випробування, а також плани або документи для виконання протоколу (наприклад, план статистичного аналізу, план управління даними, план моніторингу) повинні бути чіткими, лаконічними та операційно здійсненими.

9. Клінічні випробування повинні гарантувати достовірні результати.

9.1. Якість і обсяг інформації, отриманої в межах клінічного випробування, повинні відповідати меті і бути достатніми для забезпечення достовірності результатів випробування і прийняття правильних рішень.

9.2. Системи і процеси, які допомагають у зборі, обробці та аналізі даних, а також забезпечують якість інформації, отриманої під час випробування, повинні відповідати поставленій меті, забезпечувати збір даних, передбачених протоколом, і впроваджуватися таким чином, щоб бути пропорційними ризикам для учасників і важливості отриманих даних.

9.3. Комп'ютеризовані системи, що використовуються в клінічних випробуваннях, повинні бути придатними для використання за призначенням (наприклад, шляхом валідації на основі оцінки ризиків, якщо це доречно), а фактори, що мають вирішальне значення для їх якості, повинні бути враховані при їх розробці або адаптації для цілей клінічних випробувань, щоб забезпечити цілісність даних випробування.

9.4. У клінічних випробуваннях слід впроваджувати ефективні та надійні процеси управління документацією (включно з даними) для збереження цілісності та простежуваності записів, а також для захисту персональної інформації, що дозволить забезпечити точну звітність, інтерпретацію та верифікацію відповідної інформації, пов'язаної з клінічним випробуванням.

9.5. Спонсори та дослідники повинні надійно зберігати основну документацію протягом встановленого періоду відповідно до чинних регуляторних вимог. Ця основна документація повинна бути доступна регуляторним органам, моніторам, аудиторам та експертній раді медичного закладу / незалежному етичному комітету (якщо є потреба) за запитом для проведення оцінки випробування і забезпечення достовірності його результатів.

9.6. Прозорість клінічних випробувань передбачає своєчасну реєстрацію в загальнодоступних і визнаних базах даних, а також оприлюднення результатів клінічних випробувань. Також потрібно розглянути можливість інформування

учасників про результати випробування. Таке інформування має бути об'єктивним і не носити рекламного характеру.

10. Ролі та обов'язки в клінічних випробуваннях повинні бути чітко визначені та належним чином задокументовані. 10.1. Спонсор може передавати, а дослідник — делегувати свої завдання, обов'язки або функції (далі — діяльність), однак вони зберігають загальну відповідальність за свою діяльність.

10.2. Договори повинні чітко визначати ролі, діяльність та відповідальність за клінічне випробування і бути належним чином задокументовані. Якщо діяльність була передана або делегована постачальникам послуг, відповідальність за проведення випробування, включно із забезпеченням якості і достовірності даних випробування, покладається на спонсора або дослідника відповідно.

10.3. Спонсор або дослідник мають здійснювати належний нагляд за вищезазначеною діяльністю.

11. Досліджувані лікарські засоби, що використовуються в клінічному випробуванні, повинні виготовлятися відповідно до чинних стандартів належної виробничої практики (GMP) і використовуватися згідно зі специфікаціями препарату та протоколом випробування.

11.1. Досліджувані лікарські засоби, що використовуються в клінічному випробуванні, повинні бути виготовлені відповідно до чинних стандартів GMP.

11.2. Потрібно вживати заходів для збереження якості досліджуваного лікарського засобу, що надається учасникам випробування.

11.3. Досліджуваний лікарський засіб слід використовувати тільки згідно із затвердженим протоколом випробування та відповідними документами.

11.4. Виробництво, використання та маркування досліджуваного лікарського засобу має здійснюватися відповідно до призначення лікування та з дотриманням принципу засліплення, де це можливо.

11.5. Маркування досліджуваного лікарського засобу має відповідати чинним регуляторним вимогам.

11.6. Слід запровадити відповідні процеси для обробки, транспортування, зберігання, видачі, повернення та знищення або альтернативної утилізації досліджуваного препарату.

III. ДОДАТОК 1

1. ЕКСПЕРТНА РАДА МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ / НЕЗАЛЕЖНИЙ ЕТИЧНИЙ КОМІТЕТ

Експертна рада медичного закладу / незалежний етичний комітет відповідає за етичні аспекти клінічного випробування. Вимоги до експертної ради / незалежного етичного комітету у цій настанові слід застосовувати в комплексі з чинними регуляторними вимогами.

1.1. Подання та комунікація

Для подання або комунікації з експертною радою / незалежним етичним комітетом у більшості регіонів, де вимагається подання заяви до відповідного регуляторного органа, такі заяви можна об'єднувати в одне подання відповідно до чинних регуляторних вимог. Подання заяв та повідомлень до експертної ради / незалежного етичного комітету та до регуляторного органа в деяких регіонах здійснює дослідник / медичний заклад, в інших же регіонах відповідно до чинних регуляторних вимог подання здійснює спонсор.

1.2. Обов'язки

1.2.1. Основним завданням експертної ради / незалежного етичного комітету є захист прав, безпеки та благополуччя учасників випробування.

Особливу увагу слід приділяти тим випробуванням, до яких передбачається залучення вразливих учасників.

1.2.2. Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується отримувати на розгляд такі документи:

- а) протокол(и) випробування / поправку(и) до протоколу;
- б) матеріал(и) інформованої згоди, матеріал(и) погодження, якщо такі потрібні, і будь-які оновлення, включно з описом процесу отримання інформованої згоди та погодження;
- в) брошуру дослідника (ІВ) або поточну наукову інформацію, таку як брошура з основною інформацією про лікарський засіб (коротка характеристика лікарського засобу [*англ.* Summary of Product Characteristics, SmPC], інструкція для медичного застосування або маркування), включно з оновленнями, де це доцільно;
- г) іншу пов'язану з випробуванням інформацію, яку потрібно надати учасникам випробування, включно з описом засобів, через які така інформація буде надаватися;
- г) оголошення про набір учасників дослідження (якщо потрібно) та інформацію про процес набору;
- д) інформацію про виплати й компенсації учасникам (якщо така є);
- е) наявні оновлення щодо безпеки;
- є) актуальне резюме дослідника та/або інші документи, що підтверджують його кваліфікацію;
- ж) будь-які інші документи, що можуть знадобитися експертній раді / незалежному етичному комітету для виконання своїх обов'язків.

1.2.3. Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується розглянути питання про проведення клінічного випробування в оптимальний термін і надати висновок у письмовому вигляді, чітко зазначаючи назву дослідження, розглянуті документи й дату одного із можливих рішень:

- а) схвалення / позитивного рішення;

- б) вимоги про внесення змін для отримання схвалення / позитивного рішення;
- в) відмови у схваленні / негативного рішення;
- г) скасування/призупинення будь-якого попереднього схвалення / позитивного рішення.

1.2.4. Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується проводити періодичний контроль за ходом дослідження з частотою, що залежить від ступеня ризику, якому піддаються учасники випробування.

1.2.5. Експертна рада / незалежний етичний комітет може вимагати, щоб учасникам випробування, крім інформації, зазначеної в пункті 2.8.11, були надані додаткові дані про дослідження, якщо на думку експертної ради / незалежного етичного комітету це необхідно для захисту прав, безпеки та/або благополуччя учасників.

1.2.6. Якщо протокол вказує на те, що попередня згода учасника випробування або його законного представника неможлива (див. пункт 2.8.8), експертна рада / незалежний етичний комітет має переконатися в тому, що в наданому протоколі та/або іншій документації повноцінно відображені етичні аспекти цього дослідження і ця документація відповідає чинним регуляторним вимогам до подібних клінічних випробувань (наприклад, у надзвичайних ситуаціях).

1.2.7. Якщо в клінічне випробування планується включення дітей, експертна рада / незалежний етичний комітет повинен переглянути матеріали для надання згоди, враховуючи вік, рівень зрілості та психологічний стан цільової групи неповнолітніх, а також відповідні регуляторні вимоги.

1.2.8. Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується оцінити порядок і суми виплат учасникам випробування, щоб переконатися у відсутності як неправомірного впливу, так і примусу учасників. Виплати учасникам повинні бути своєчасні, пропорційні тривалості участі та не можуть повністю залежати від того, чи продовжувалася участь у дослідженні протягом

усього встановленого протоколом терміну. Відшкодування витрат учасника, наприклад на проїзд і проживання, не є примусовим.

1.2.9. Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується переконатися в тому, що інформація щодо матеріальної винагороди учасникам, включаючи способи, розміри й порядок виплат, повністю відображена у формі письмової інформованої згоди та/або інших інформаційних матеріалах, що надаються учасникам.

1.3. Склад, функції та діяльність

1.3.1. До експертної ради / незалежного етичного комітету мають входити члени, які в сукупності мають досвід і кваліфікацію, необхідні для експертної оцінки наукових, медичних і етичних аспектів планованого випробування. Рекомендується включення до складу експертної ради медичного закладу / незалежного етичного комітету:

- а) щонайменше п'яти членів;
- б) принаймні одного члена, основна сфера інтересів якого не пов'язана з медичними науками;
- в) принаймні одного члена, який не є співробітником медичного закладу / дослідницького центру.

Лише члени експертної ради / незалежного етичного комітету, що не залежать від дослідника або спонсора випробування, можуть брати участь у голосуванні. Рекомендується складати список членів експертної ради / незалежного етичного комітету із зазначенням їхньої кваліфікації.

1.3.2. Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується здійснювати свої функції відповідно до задокументованих стандартних операційних процедур, вести облік своєї роботи та протоколи засідань. Його діяльність повинна відповідати правилам належної клінічної практики і чинним регуляторним вимогам.

1.3.3. На своїх офіційних засіданнях Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується приймати рішення за наявності кворуму, визначеного відповідною стандартною процедурою. Для прискореного розгляду можуть застосовуватися альтернативні процедури (див. пункт 1.4.5).

1.3.4. Лише ті члени експертної ради / незалежного етичного комітету, які беруть участь у розгляді та обговоренні, можуть голосувати / висловлювати свої думки та/або давати рекомендації.

1.3.5. Дослідник, персонал дослідницького центру і/або спонсор, якщо це потрібно, можуть надавати інформацію щодо будь-яких аспектів випробування, однак вони не повинні брати участь ні в прийнятті рішення експертною радою / незалежним етичним комітетом, ні в голосуванні / ухваленні рішення.

1.3.6. Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується звертатися по допомогу до незалежних експертів щодо спеціальних питань.

1.4. Процедури

Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується розробити, документально оформити і дотримуватися стандартних операційних процедур, які мають включати:

1.4.1. Визначення складу експертної ради / незалежного етичного комітету (прізвища і кваліфікація членів) із зазначенням уповноваженого органа, що його затвердив.

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

1.4.3. Первинний і повторний розгляд документації щодо випробування.

1.4.4. Визначення періодичності розгляду документації щодо дослідження за потреби.

1.4.5. Розгляд за спрощеною процедурою та схвалення / позитивне рішення щодо незначної(их) зміни (змін) у ході дослідження, раніше схваленого експертною радою / незалежним етичним комітетом.

1.4.6. Положення про те, що жоден учасник не може бути включений у випробування раніше, ніж експертна рада / незалежний етичний комітет надасть письмове схвалення / позитивне рішення щодо клінічного випробування.

1.4.7. Положення про неприпустимість відхилень від протоколу чи його змін без попереднього письмового схвалення / позитивного рішення щодо цих поправок експертної ради / незалежного етичного комітету, крім випадків, коли зміни спрямовані на усунення безпосередньої небезпеки, що загрожує учасникам випробування, або, відповідно до чинних нормативних вимог, стосуються лише адміністративних і матеріально-технічних аспектів дослідження.

1.4.8. Положення про те, що дослідник / медичний заклад повинні вчасно повідомляти експертну раду / незалежний етичний комітет про такі обставини (див. пункт 1.1):

- а) про відхилення від протоколу з метою усунення безпосередньої небезпеки, що загрожує учасникам випробування (див. пункти 1.4.7, 2.5.4 та 2.5.5);
- б) про обставини, що підвищують ступінь ризику для учасників та/або істотно впливають на проведення випробування (див. пункт 2.4.6);
- в) про всі підозрювані непередбачені серйозні побічні реакції на досліджуваний лікарський засіб, відповідно до чинних регуляторних вимог;
- г) про появу нових даних, які можуть свідчити про негативний вплив на безпеку учасників випробування або вплинути на хід дослідження в цілому.

1.4.9. Положення про те, що експертна рада медичного закладу / незалежний етичний комітет (див. пункт 1.1) має вчасно письмово (у паперовому або електронному вигляді) повідомити дослідника / медичний заклад або спонсора:

- а) про свої рішення/висновки щодо випробування;
- б) про причини цих рішень/висновків;

в) про порядок оскарження цих рішень/висновків.

1.5. Документи

1.5.1. Експертній раді / незалежному етичному комітету рекомендується 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), відповідно до чинних регуляторних вимог і надавати їх на вимогу регуляторного(их) уповноваженого(их) органа(ів).

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

2. ДОСЛІДНИК

2.1. Кваліфікація та обов'язки дослідника

2.1.1. Дослідник(и) повинен (повинні) мати освіту, професійну підготовку та досвід, що дозволяють йому (їм) взяти на себе відповідальність за належне проведення клінічного випробування, і повинен надати підтвердження своєї кваліфікації.

2.1.2. Дослідник повинен уважно ознайомитися зі способом належного застосування досліджуваного лікарського засобу відповідно до протоколу, поточної редакції брошури дослідника, інформації про лікарський засіб та інших джерел інформації, отриманих від спонсора.

2.2. Ресурси

2.2.1. Дослідник повинен мати можливість довести (наприклад, на підставі ретроспективних або наявних даних) свою здатність набрати протягом встановленого терміну необхідну кількість учасників, які відповідають критеріям відбору, погодженого зі спонсором.

2.2.2. Дослідник повинен мати достатньо часу, достатню кількість кваліфікованого персоналу та відповідні умови, щоб належним чином та безпечно провести і завершити дослідження протягом встановленого терміну.

2.3. Обов'язки

2.3.1. Дослідник може делегувати діяльність, пов'язану з клінічним випробування, іншим особам чи сторонам. Спонсор може підтримати дослідника в пошуку постачальника(ів) послуг; однак дослідник залишає за собою право приймати остаточне рішення щодо відповідності постачальника послуг на основі інформації, отриманої від спонсора (див. пункт 3.6.5).

Дослідник несе кінцеву відповідальність і повинен здійснювати належний контроль будь-якої особи або сторони, якій він делегує обов'язки в рамках дослідження, щоб забезпечити права, безпеку і благополуччя учасників випробування, а також достовірність отриманих даних. Рівень контролю з боку дослідника за делегованою діяльністю має відповідати характеру делегованої діяльності і бути пропорційним значущості даних, що збираються, та рівню ризику для безпеки учасників випробування і достовірності даних.

2.3.2. Дослідник повинен переконатися, що особи або сторони, яким він делегував діяльність, пов'язану з випробуванням, мають належну кваліфікацію для виконання цих обов'язків та належним чином поінформовані про відповідні аспекти протоколу, досліджуваний лікарський засіб та призначені їм обов'язки (включно з діяльністю персоналу сторони, якій він делегує обов'язки відповідно до чинних регуляторних вимог). Підготовка осіб, які беруть участь у випробуванні, повинна відповідати рівню, необхідному для належного

виконання делегованих функцій, які виходять за рамки їхньої підготовки та досвіду.

2.3.3. Дослідник повинен вести записи стосовно відповідних кваліфікованих співробітників, яким він передає важливі обов'язки, пов'язані із проведенням випробування. Обсяг документації, пов'язаної з делегуванням, повинен відповідати ролі діяльності, пов'язаної з випробуванням. У випадках, коли така діяльність виконується в рамках звичайної клінічної практики, ведення документації про делегування може не вимагатися.

2.3.4. Угоди, укладені дослідником / медичним закладом з постачальниками послуг, щодо діяльності, пов'язаної з дослідженням, повинні бути задокументовані.

2.3.5. Дослідник / медичний заклад повинні дозволяти проведення моніторингу й аудиту з боку спонсора, інспекції з боку відповідного(их) регуляторного(их) уповноваженого(их) органа(ів), а також, відповідно до чинних регуляторних вимог, проведення оцінки з боку експертної ради / незалежного етичного комітету.

2.4. Комунікація з експертною радою / незалежним етичним комітетом

2.4.1. Подання до експертної ради / незалежного етичного комітету може здійснювати дослідник / медичний заклад або спонсор відповідно до чинних регуляторних вимог (див. пункт 1.1).

2.4.2. Дослідник / медичний заклад можуть починати випробування лише після того, як експертна рада / незалежний етичний комітет надасть письмове датоване схвалення / позитивне рішення щодо протоколу випробування, форми письмової інформованої згоди, методики залучення учасників (наприклад, рекламні оголошення) та іншої письмової інформації, призначеної для учасників випробування.

2.4.3. У рамках подання до експертної ради / незалежного етичного комітету дослідник / медичний заклад повинні надати також копію брошури дослідника в

поточній редакції або брошуру з основною інформацією про лікарський засіб (див. доповнення А, пункт 1.1). Якщо брошура дослідника актуалізується в процесі випробування, дослідник / медичний заклад повинні надати експертній раді / незалежному етичному комітету примірник брошури дослідника в новій редакції.

2.4.4. Під час проведення дослідження дослідник / медичний заклад або спонсор повинні надавати експертній раді / незалежному етичному комітету будь-яку оновлену інформацію для учасників випробування відповідно до чинних регуляторних вимог.

2.4.5. Дослідник або спонсор повинен подавати задокументоване резюме про поточний стан клінічного випробування до експертної ради / незалежного етичного комітету відповідно до чинних регуляторних вимог або за запитом.

2.4.6. Дослідник або спонсор повинен негайно повідомити експертну раду / незалежний етичний комітет (див. пункт 1.4.8) і, якщо це можливо, медичний заклад про будь-які зміни, які істотно впливають на проведення випробування та/або підвищують ризик для учасників.

2.5. Дотримання протоколу

2.5.1. Дослідник / медичний заклад має підписати протокол або окремий договір для підтвердження угоди зі спонсором.

2.5.2. Дослідник повинен дотримуватися протоколу, правил належної клінічної практики і чинних регуляторних вимог.

2.5.3. Дослідник повинен задокументувати всі виявлені відхилення від протоколу. Крім того, спонсор може повідомити про відхилення від протоколу, що стосуються учасників випробування та його проведення (див. пункт 3.11.4.5.1, б). У кожному разі дослідник повинен проаналізувати відхилення, а щодо тих відхилень, які вважаються суттєвими, — дати пояснення і вжити відповідних заходів для запобігання їх повторенню, якщо це можливо (див. пункт 3.9.3).

2.5.4. Дослідник повинен дотримуватися протоколу і може відхилятися від нього лише тоді, коли це необхідно для усунення безпосередньої небезпеки для учасників випробування. У разі таких відхилень дослідник повинен негайно повідомити про це спонсора.

2.5.5. Дослідник повинен повідомляти про безпосередню небезпеку, впроваджену зміну і наступну запропоновану поправку до протоколу, якщо така є, в експертну раду / незалежний етичний комітет і, де це можливо, в регуляторний орган (див. пункт 1.1).

2.6. Дострокове припинення чи тимчасова зупинка випробування

2.6.1. У разі дострокового завершення чи тимчасової зупинки випробування з будь-якої причини дослідник / медичний заклад повинні негайно сповістити про це учасників випробування, забезпечити їм відповідне лікування й подальше спостереження.

2.6.2. Якщо дослідник достроково припиняє або тимчасово зупиняє випробування без попередньої згоди спонсора, він повинен негайно повідомити про це медичний заклад, де це можливо, спонсора, експертну раду / незалежний етичний комітет та регуляторні органи відповідно до чинних регуляторних вимог і надати детальне пояснення причин.

2.6.3. Якщо спонсор достроково припиняє або тимчасово зупиняє випробування, дослідник / медичний заклад або спонсор, відповідно до чинних регуляторних вимог, повинні негайно повідомити експертну раду / незалежний етичний комітет і регуляторні органи та надати відповідне пояснення (див. пункт 3.17.1).

2.6.4. Якщо експертна рада / незалежний етичний комітет достроково припиняє або тимчасово зупиняє своє схвалення / позитивне рішення щодо проведення випробування (див. пункти 1.2.3 та 1.4.9), дослідник повинен повідомити про це медичний заклад, якщо можливо, а дослідник / медичний заклад має негайно повідомити спонсора.

2.7. Медична допомога учасникам випробування та складання звітів про безпеку

2.7.1. Медична допомога учасникам випробування

- а) Кваліфікований лікар або, за потреби, кваліфікований стоматолог (або інший кваліфікований медичний працівник відповідно до чинних регуляторних вимог), що є дослідником або співдослідником, повинен нести відповідальність за всі рішення з питань надання відповідної медичної допомоги у межах дослідження.
- б) До надання медичної допомоги учасникам випробування можуть залучатися інші медичні працівники, які мають належну кваліфікацію, відповідно до їхніх звичайних обов'язків та згідно з чинними регуляторними вимогами.
- в) Під час та після закінчення участі учасника у випробуванні дослідник / медичний заклад повинні забезпечити надання йому належної медичної допомоги у разі виявлення будь-яких негативних проявів, зокрема клінічно значущих змін лабораторних показників, пов'язаних із випробуванням. Дослідник / медичний заклад зобов'язані повідомити учасника про необхідність лікування інтеркурентного(их) захворювання(нь), виявленого(их) під час випробування.
- г) Дослідник повинен повідомити сімейного лікаря учасника про його участь у випробуванні, якщо учасник перебуває під наглядом цього лікаря і не заперечує проти інформування останнього.

2.7.2. Складання звітів про безпеку

- а) Необхідно повідомляти спонсора про побічні явища та/або патологічні відхилення лабораторних параметрів, передбачені протоколом для оцінки безпеки, відповідно до вимог щодо звітності

та в строки, визначені спонсором у протоколі. Несприятливі медичні прояви, що виникають в учасників до початку застосування досліджуваного лікарського засобу (наприклад, під час скринінгу), слід ураховувати і повідомляти про них спонсору, якщо цього вимагає протокол.

- б) Слід негайно повідомляти спонсора про всі серйозні побічні явища (після того, як дослідник дізнається про це явище). Дослідник також повинен надати оцінку причинно-наслідкового зв'язку. Відповідно до чинних регуляторних вимог, у протоколі можуть бути визначені серйозні побічні реакції, які не потребують негайного звітування; наприклад, смерть або інші явища, які є кінцевими точками. Подальша інформація повинна бути представлена у вигляді додаткового звіту, якщо це потрібно.
- в) Разом із повідомленням про смерть учасника випробування дослідник повинен надати спонсору, експертній раді / незалежному етичному комітету та, якщо потрібно, регуляторним органам будь-яку додаткову інформацію (наприклад, звіти про розтин і підсумкові медичні звіти), як тільки вона стане доступною.
- г) Дослідник може делегувати діяльність зі складання звітів про безпеку кваліфікованому персоналу дослідницького центру, але зберігає за собою загальну відповідальність за безпеку учасників, що перебувають під його контролем, а також за дотримання вимог щодо звітності.

2.8. Інформована згода учасників випробування

2.8.1. Під час отримання та документального оформлення інформованої згоди (у паперовому або електронному форматі) дослідник повинен дотримуватися чинних регуляторних вимог, правил належної клінічної практики

і етичних принципів Гельсінської декларації. Процес отримання інформованої згоди має відповідати таким вимогам:

- а) перед початком випробування дослідник повинен отримати письмове схвалення / позитивне рішення експертної ради / незалежного етичного комітету щодо форми інформованої згоди;
- б) інформація, що надається, має бути максимально чіткою та лаконічною, викладена простою мовою без зайвої складності. Це потрібно для того, щоб учасники випробування або їхні законні представники мали належне розуміння цілей випробування, альтернативних методів лікування, потенційних переваг і ризиків, навантаження, своїх прав, а також очікувань від учасників для прийняття виваженого рішення щодо участі або неучасті у випробуванні;
- в) у процесі отримання інформованої згоди можуть використовуватися різні підходи (наприклад: текст, зображення, відео або інші інтерактивні методи), зокрема для надання інформації учаснику. Під час розробки матеріалів інформованої згоди та методу отримання згоди слід брати до уваги особливості досліджуваної популяції (наприклад, учасники можуть бути недостатньо знайомі з комп'ютеризованими системами). Якщо для отримання інформованої згоди використовуються комп'ютеризовані системи, учасникам випробування може бути запропоновано альтернативу у вигляді паперового формату;
- в) в разі потреби може також розглядатися віддалене отримання інформованої згоди;
- г) незалежно від того, чи відбувається процес надання інформованої згоди особисто чи віддалено, дослідник повинен переконатися у належному ідентифікуванні особи учасника (або законного представника) відповідно до чинних регуляторних вимог.

2.8.2. Учасник або його законний представник повинні бути вчасно ознайомлені з новою інформацією, яка може вплинути на бажання учасника продовжити участь у випробуванні. Факт повідомлення цієї інформації має бути документально підтверджено.

Нову інформацію, яка може вплинути на готовність учасника продовжувати участь у випробуванні, слід оцінити, щоб визначити, чи потрібне повторне отримання інформованої згоди (наприклад, залежно від стадії випробування слід розглянути, чи нова інформація стосується лише нових учасників чи тих, хто вже бере участь у дослідженні). Якщо повторне отримання згоди є необхідним (наприклад, стає доступна нова інформація щодо безпеки), нова інформація повинна бути чітко позначена в оновленій формі інформованої згоди. Оновлена форма інформованої згоди повинна отримати схвалення / позитивне рішення від експертної ради / незалежного етичного комітету до її використання.

2.8.3. Ні дослідник, ні співробітники, які беруть участь у випробуванні, не повинні чинити тиску на учасника або викликати в нього необґрунтовану зацікавленість в участі чи продовженні участі у випробуванні.

2.8.4. Жодна інформація, яка надається учаснику або його законному представнику під час процесу отримання інформованої згоди, не повинна містити формулювань, що змушують учасника відмовитися від своїх законних прав, та не повинна містити заяв, що звільняють дослідника, медичний заклад, спонсора чи постачальника послуг від відповідальності за допущене недбальство.

2.8.5. Процес отримання інформованої згоди має здійснюватися дослідником або призначеною дослідником особою відповідно до чинних регуляторних вимог. Якщо учасник не може надати згоду сам (наприклад, дитина або особа із серйозними порушеннями здатності приймати рішення), його законний представник повинен надати свою згоду від імені учасника.

2.8.6. Перш ніж отримати інформовану згоду, дослідник або призначена дослідником особа, згідно з протоколом і попередньо отриманим схваленням / позитивним рішенням від експертної ради / незалежного етичного комітету,

повинні дати учаснику (чи законному представнику учасника) достатньо часу, окрім випадків, коли це не виправдано (наприклад надзвичайна ситуація), для ухвалення рішення про участь у випробуванні і дати можливість поставити запитання щодо деталей випробування. Учасник або законний представник учасника повинні отримати вичерпні відповіді на всі запитання про дослідження.

2.8.7. Перед участю учасника у дослідженні форма інформованої згоди повинна бути підписана та датована учасником (або його законним представником), а за потреби — неупередженим свідком, а також дослідником або призначеною дослідником особою, що брала участь в бесіді при отриманні інформованої згоди. Підписуючи форму згоди, дослідник або призначена дослідником особа засвідчує, що учасник (або його законний представник) добровільно надав згоду, а інформація стосовно згоди була точно пояснена учаснику або його законному представнику, вичерпна та зрозуміла. Отримання інформованої згоди має бути датоване і може передбачати особистий або електронний підпис (див. термін «підпис» у глосарії).

2.8.8. У невідкладних ситуаціях, коли отримати попередню згоду учасника неможливо, слід отримати згоду його законного представника, якщо він присутній. Коли неможливо дістати попередню згоду учасника і відсутній його законний представник, для включення учасника в дослідження необхідно вжити заходів, передбачених протоколом і/або іншим документом, з письмовим схваленням / позитивним рішенням експертної ради / незалежного етичного комітету з метою захисту прав, безпеки й благополуччя учасника, а також дотримання чинних регуляторних вимог. Учасник або його законний представник повинні бути поінформовані про дослідження в найкоротший термін, і в них необхідно отримати згоду на продовження випробування у разі потреби.

2.8.9. Якщо учасник або його законний представник не вміють читати, протягом всієї бесіди про інформовану згоду має бути присутній незаінтересований свідок (дистанційно або особисто). Після того як учаснику чи

законному представнику учасника прочитали й роз'яснили форму письмової інформованої згоди та інші письмові інформаційні матеріали, що надаються учаснику, учасник або його законний представник дають усну згоду на участь учасника 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 учаснику чи законному представникові учасника і що згода на участь у дослідженні дана добровільно учасником або його законним представником.

2.8.10. Під час обговорення інформованої згоди та матеріалів щодо інформованої згоди, що надаються учасникам, повинні бути роз'яснені такі питання:

- а) мета дослідження;
- б) дослідний характер випробування та коротка характеристика аспектів випробування, що мають експериментальний характер;
- в) досліджуваний лікарський засіб у межах випробування та ймовірність рандомізованого призначення досліджуваного засобу, якщо потрібно;
- г) процедури, що застосовуються в ході випробування, включно з усіма інвазійними процедурами;
- г) що очікується від учасників;
- д) незручності для учасника, а також об'єктивно передбачуваний ризик як для самого учасника, партнера учасника, так і для ембріона, плода чи немовляти;
- е) об'єктивно очікувана користь; якщо дослідження не має терапевтичної мети, потрібно сповістити про це учасника;
- є) альтернативні процедури чи курс(и) лікування, які можуть бути призначені учаснику, а також їх потенційні користь і ризик;

- ж) компенсація та/або лікування, на які учасник може розраховувати у разі завдання йому шкоди під час дослідження;
- з) передбачуваний розмір виплат учаснику, пропорційний тривалості його участі в дослідженні;
- и) будь-які передбачувані витрати учасника, пов'язані з участю у випробуванні;
- і) участь учасника у випробуванні є добровільною, і учасник може вирішити припинити прийом досліджуваного лікарського засобу або вийти з випробування в будь-який час без штрафних санкцій або втрати переваг, на які учасник мав би право в іншому разі;
- ї) подальша процедура для учасників, які припинили прийом досліджуваного лікарського засобу, відмовились від участі в дослідженні або припинили участь в дослідженні;
- й) процедура обробки даних учасника, зокрема в разі його виходу з дослідження або припинення участі, відповідно до чинних регуляторних вимог;
- к) погоджуючись на участь у дослідженні, учасник або його законний представник надає прямий доступ до первинної документації, виходячи з розуміння того, що конфіденційність медичної документації учасника буде збережена. Цей доступ обмежується з метою перевірки діяльності, пов'язаної з випробуванням, а також перевірки або підтвердження даних і документації регуляторним(и) органом(ами) і представниками спонсора, наприклад монітором(ами) або аудитором(ами), відповідно до чинних регуляторних вимог і вимог експертної ради / незалежного етичного комітету;
- л) документація, що ідентифікує особу учасника, буде зберігатися в таємниці й не буде оприлюднена в межах, установлених відповідними законами та/або правилами. При публікації результатів дослідження анонімність учасника буде збережена. Випробування

може бути зареєстроване в загальнодоступних і визнаних базах даних відповідно до чинних регуляторних вимог;

- м) учасник або його законний представник будуть вчасно ознайомлені з новою інформацією, що може вплинути на бажання учасника продовжити участь у дослідженні;
- н) до якої особи чи осіб можна звернутися для отримання додаткової інформації про дослідження й права учасників випробування, а також у разі підозри на завдання шкоди учаснику в ході дослідження;
- о) можливі обставини і/або причини, через які участь учасника у випробуванні може бути припинена;
- п) передбачувана тривалість участі учасника в дослідженні;
- р) приблизна кількість учасників, які беруть участь у випробуванні;
- с) результати випробування та інформація про фактичне лікування учасника, якщо це доречно, будуть надані йому за його бажанням, після того як ця інформація буде отримана від спонсора.

2.8.11. До включення у випробування учасник або його законний представник повинні отримати копію (паперову або електронну) підписаної та датованої форми інформованої згоди та інші надані інформаційні матеріали, призначені для учасників. Під час участі у випробуванні учасник або його законний представник повинні отримувати копії актуалізованих версій форми інформованої згоди й копії будь-яких інших оновлених матеріалів, що стосуються інформованої згоди.

2.8.12. У випадку, коли до участі в дослідженні залучається дитина, то в рамках процесу отримання інформованої згоди дитині слід надати та обговорити з нею інформацію, що відповідає її віку, а також отримати від неї згоду на участь у випробуванні. Якщо під час дослідження дитина досягає віку, з якого вона має право надавати юридично чинну згоду, потрібно передбачити відповідний процес отримання згоди згідно з чинними регуляторними вимогами.

2.8.13. Для учасників, які можуть бути включені в дослідження лише на підставі згоди їхніх законних представників, потрібно надати доступну для

їхнього розуміння інформацію про дослідження. Якщо учасник спроможний, він повинен підписати й особисто датувати форму інформованої згоди або будь-які інші оновлені матеріали інформованої згоди, залежно від ситуації.

2.9. Завершення участі в клінічному дослідженні

2.9.1. Якщо учасник вирішує припинити лікування досліджуваним лікарським засобом чи відмовитися від участі в дослідженні або якщо клінічне випробування припиняється чи досягає зазначеного кінця, дослідник повинен діяти відповідно до протоколу дослідження та/або інших пов'язаних з протоколом документів. У випадку, коли учасник, не досягає зазначеного кінця випробування, може застосовуватися інструкція щодо уникнення втрати вже зібраних даних, відповідно до чинних регуляторних вимог, щоб забезпечити достовірність отриманих результатів. Загалом, втрата вже зібраних даних може призвести до неточних висновків щодо профілю безпеки досліджуваного лікарського засобу.

2.9.2. Хоча учасник 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 учасника. Дослідник також має визначити доцільність проведення обговорення з учасником або його законним представником. Таке обговорення потрібно зосередити на причинах виходу з дослідження, щоб визначити, чи є способи розв'язання проблем таким чином, щоб учасник міг переглянути свій вихід, при цьому не впливаючи на його рішення. Дослідник або призначена дослідником особа повинні розглянути можливість роз'яснення учаснику цінності продовження його участі для мінімізації кількості випадків виходу учасників з випробування. При цьому дослідник має забезпечити, щоб такі дії не впливали на рішення учасника про вихід з дослідження у будь-який час.

2.9.3. Якщо це доречно, дослідник повинен повідомити учасника про результати випробування та лікування, після того як ця інформація буде

отримана від спонсора після розсліплення, з урахуванням бажання учасника бути поінформованим.

2.10. Управління досліджуванним лікарським засобом

Відповідальність за управління досліджуванним лікарським засобом, включаючи облік, поводження, відпуск, введення та повернення, покладається на дослідника / медичний заклад. Спонсор може сприяти деяким аспектам керування досліджуванним лікарським засобом (наприклад, надаючи форми і технічні рішення, такі як комп'ютеризовані системи, а також організовуючи розподіл досліджуваного лікарського засобу учасникам дослідження).

2.10.2. Коли дослідник / медичний заклад делегує частину або всю свою діяльність щодо управління досліджуванним лікарським засобом фармацевту чи іншій особі відповідно до чинних регуляторних вимог, уповноважена особа повинна перебувати під контролем дослідника / медичного закладу.

2.10.3. Якщо дослідник делегував діяльність, пов'язану з управлінням досліджуванним лікарським засобом, або окремі аспекти цієї діяльності були забезпечені спонсором, рівень нагляду з боку дослідника залежатиме від низки факторів, зокрема від характеристик досліджуваного лікарського засобу, шляху і складності його введення, рівня наявних знань про безпеку досліджуваного лікарського засобу та маркетингового статусу.

2.10.4. Дослідник / медичний заклад і/або фармацевт чи інша відповідна особа, призначена дослідником / медичним закладом, повинні вести документацію щодо постачання досліджуваного лікарського засобу, його обліку, використання кожним учасником (включно з фіксацією того, що учасникам були надані дози, передбачені протоколом), а також щодо повернення спонсорів або утилізації невикористаного лікарського засобу. У документах мають бути зазначені дати, кількості, номери партій/серій, дати закінчення терміну придатності (якщо застосовно) та унікальні числові коди, присвоєні досліджуваному лікарському засобу і учасникам випробування. Для

зареєстрованих лікарських засобів можуть бути розглянуті альтернативні підходи до зазначених вище процедур відповідно до чинних регуляторних вимог.

2.10.5. Досліджуваний лікарський засіб потрібно зберігати згідно з інструкціями спонсора і відповідно до чинних регуляторних вимог.

2.10.6. Дослідник повинен переконатися, що досліджуваний лікарський засіб використовується лише відповідно до схваленого протоколу.

2.10.7. Якщо можливо, дослідник або особа, призначена дослідником / медичним закладом, повинні пояснити правила прийому досліджуваного лікарського засобу кожному учаснику випробування і перевіряти через певні проміжки часу, відповідно до дизайну випробування, належне дотримання кожним учасником цих правил.

2.10.8. Досліджуваний лікарський засіб може бути доставлений за місцем перебування учасника або наданий/відпущений у закладі, розташованому найближче до учасника (наприклад, в аптеці або місцевому медичному центрі). Введення досліджуваного лікарського засобу може здійснювати кваліфікований персонал у дослідницькому центрі за місцем перебування учасника, безпосередньо сам учасник, опікун або медичний працівник.

1.1.1. Управління досліджуванним лікарським засобом повинно бути організовано та здійснюватися відповідно до чинних регуляторних вимог, із впровадженням заходів контролю для забезпечення цілісності лікарського засобу, його застосування згідно з протоколом та безпеки учасників.

2.11. Процедури рандомізації та розсліплення

Дослідник повинен дотримуватися процедури рандомізації в ході дослідження, якщо така передбачена, і забезпечувати, щоб розкриття коду здійснювалося лише згідно з протоколом випробування. У разі виникнення надзвичайної ситуації, заради безпеки учасника, дослідник повинен бути готовим і спроможним без зайвих зволікань здійснити розсліплення. Дослідник повинен негайно зареєструвати й пояснити спонсорів будь-яке передчасне

розсліплення учасника (наприклад, випадкове розкриття коду, розсліплення заради безпеки учасника чи розкриття коду у зв'язку із серйозним побічним явищем).

2.12. Документи

2.12.1. При створенні, реєстрації та звітуванні про дані клінічного випробування дослідник повинен забезпечити їх цілісність у межах своєї відповідальності, незалежно від використовуваних носіїв інформації.

2.12.2. Дослідник / медичний заклад повинен вести адекватні та точні первинні документи й записи щодо клінічного випробування, що охоплюють усі відповідні дані спостережень стосовно кожного учасника в дослідницькому центрі. Первинні записи мають бути зрозумілими, розбірливими, оригінальними, достовірними та повними. Зміни в первинних документах повинні прослідковуватись, вони не повинні приховувати початковий запис та бути такими, щоб за необхідності їх можна було пояснити (наприклад, в разі аудиту випробування). Дослідник повинен визначити, що вважається первинними документами, які засоби збору даних застосовуються та де ці документи зберігатимуться до початку випробування, а також оновлювати це визначення за потреби. Слід уникати непотрібних етапів копіювання даних між первинними документами і засобами збору даних.

2.12.3. Спонсор повинен надати досліднику своєчасний доступ до даних (див. пункт 3.16.1, и), і дослідник несе відповідальність за своєчасний їх огляд, включно з відповідними даними із зовнішніх джерел, які можуть вплинути, наприклад, на відповідність учасника критеріям дослідження, лікування або безпеку учасника (дані центральної лабораторії, дані централізованого зчитування зображень, записи інших медичних закладів і, якщо потрібно, дані на основі опитування пацієнтів [ePRO]). Протокол може передбачати винятки щодо доступу до даних, зокрема з метою збереження засліплення.

2.12.4. Дослідник повинен переконатися, що засоби збору даних та інші системи, надані спонсором, використовуються так, як зазначено в протоколі або інструкціях, пов'язаних із проведенням випробування.

2.12.5. Дослідник має забезпечити точність, повноту, зручність читання і своєчасність надання спонсору даних через засоби збору даних, що використовуються в дослідницькому центрі (наприклад, індивідуальні реєстраційні форми [CRF]), а також через інші обов'язкові звіти (наприклад, звіти про серйозне побічне явище [SAE]). Дослідник повинен переглядати та затверджувати звітні дані на важливих етапах, узгоджених зі спонсором (наприклад, проміжний аналіз) (див. пункт 3.16.1, к).

2.12.6. Дані, що надаються спонсору, повинні відповідати первинним записам, а розбіжності повинні бути пояснені. Зміни або виправлення в наданих даних повинні бути відстежуваними, пояснюватися (за необхідності) і не приховувати оригінальний запис.

2.12.7. Дослідник / медичний заклад повинен вжити належних заходів для захисту приватності та конфіденційності особистої інформації учасників випробування відповідно до чинних регуляторних вимог щодо захисту персональних даних.

2.12.8. Дані, що передаються спонсору, повинні ідентифікуватися за особистим кодом учасника, який може бути співвіднесений із особою учасника дослідником / медичним закладом.

2.12.9. Для систем, задіяних дослідником / медичним закладом, які зберігають та підтримують дані (або інформацію про випробування), дослідник / медичний заклад повинен забезпечити належний захист від несанкціонованого доступу, розголошення, поширення або змін даних, а також від неналежного знищення або випадкової втрати.

2.12.10. Під час використання комп'ютеризованих систем у клінічному випробуванні дослідник / медичний заклад повинен здійснювати такі дії:

- а) для систем, задіяних дослідником / медичним закладом, забезпечити надання відповідним особам безпечного та персоніфікованого доступу;
- б) для систем, задіяних спонсором, повідомляти спонсора про необхідність зміни або анулювання прав доступу певних осіб;
- в) для систем, що задіяні дослідником / медичним закладом спеціально для цілей клінічних випробувань, забезпечити виконання вимог до комп'ютеризованих систем, викладених у розділі 4, пропорційно значущості даних, що збираються, та ризикам для безпеки учасників випробування;
- г) якщо обладнання для збору даних надається учасникам випробування дослідником, забезпечити відстежуваність такого обладнання і належне навчання учасників;
- г) забезпечити інформування спонсора та, за потреби, експертної ради / незалежного етичного комітету про інциденти, пов'язані з використанням та експлуатацією комп'ютеризованих систем, які, на думку дослідника / медичного закладу, можуть мати значний та/або тривалий вплив на дані випробування або безпеку системи.

2.12.11. Дослідник / медичний заклад повинен вести документацію випробування, як зазначено в додатку В, і обов'язково згідно з чинними регуляторними вимогами. Дослідник / медичний заклад повинні мати контроль над усіма важливими документами, створеними дослідником / медичним закладом до початку і під час проведення випробування.

2.12.12. Дослідник / медичний заклад повинен зберігати основну документацію протягом встановленого терміну згідно з чинними нормативними вимогами або до тих пір, поки спонсор не повідомить дослідника / медичний заклад про те, що ця документація більше не потрібна, — залежно від того, який з цих термінів довший. Дослідник / медичний заклад має вжити заходів для забезпечення наявності, доступності та читабельності цієї документації, а також

для запобігання несанкціонованому доступу та випадковому або передчасному знищенню цих записів (див. доповнення В).

2.12.13. Дослідник / медичний заклад повинен проінформувати спонсора про ім'я особи, відповідальної за ведення основної документації протягом періоду зберігання; наприклад, коли дослідницький центр закривається або дослідник залишає центр.

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

2.13. Звіти

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

3. СПОНСОР

Відповідальність спонсора передбачає впровадження підходів, пропорційних рівню ризику, для забезпечення прав, безпеки і благополуччя учасників та достовірності результатів протягом усього життєвого циклу клінічного випробування.

3.1. Дизайн випробування

3.1.1. Під час планування випробування спонсор повинен забезпечити наявність достатніх даних про безпеку та ефективність досліджуваного

лікарського засобу (наприклад, отриманих у доклінічних дослідженнях, клінічних випробуваннях та/або з практичних джерел) для обґрунтування його застосування людині — з урахуванням шляху введення, дозування, тривалості застосування та характеристик досліджуваної популяції.

3.1.2. Спонсори повинні включити питання якості в дизайн клінічного випробування, визначивши фактори, які є критично важливими для якості випробування, і керуючи ризиками, пов'язаними з цими факторами.

3.1.3. Спонсори повинні враховувати думки широкого кола зацікавлених сторін, наприклад медичних працівників та пацієнтів, під час розробки плану дослідження та протоколів клінічних випробувань, як описано в ICH E8 (R1), а також при створенні матеріалів для отримання інформованої згоди та будь-яких інших матеріалів, призначених для учасників [13].

3.1.4. Спонсор повинен переконатися, що всі аспекти випробування є операційно можливими, і уникати непотрібної складності під час процедури і збору даних. Протоколи, засоби збору даних та інші операційні документи повинні відповідати меті, бути чіткими, лаконічними і послідовними. Спонсор не повинен створювати зайвого навантаження для учасників та дослідників.

3.2. Ресурси

Спонсор повинен забезпечити наявність достатніх ресурсів для належного проведення випробування.

3.3. Розподіл функцій та обов'язків

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

3.4. Кваліфікація та підготовка

Спонсор повинен залучати фахівців, які мають відповідну кваліфікацію для виконання доручених їм завдань (наприклад, біостатистики, клінічні фармакологи, лікарі, фахівці з аналізу даних / менеджери даних, аудитори та монітори), протягом усього процесу випробування.

3.4.1. Медична компетентність

Спонсор повинен мати співробітників, компетентних у відповідній галузі медицини, для з'ясування питань або розв'язання проблем медичного характеру, пов'язаних з дослідженням.

3.5. Фінансування

Фінансові аспекти випробування повинні бути задокументовані в угоді між спонсором і дослідником / медичним закладом.

3.6. Договори

3.6.1. Договори, укладені спонсором з дослідником / медичним закладом, постачальником послуг та будь-якими іншими сторонами (наприклад, із комітетом з незалежної оцінки результатів дослідження [IDMC]), що беруть участь у клінічному випробуванні, повинні бути задокументовані до початку випробування.

3.6.2. Договори слід оновлювати за потреби, щоб відобразити суттєві зміни в діяльності, що передається.

3.6.3. Спонсор повинен отримати договори дослідника / медичного закладу та, за необхідності, постачальника послуг для того, щоб:

- а) проводити випробування згідно із затвердженим протоколом, правилами належної клінічної практики та чинними регуляторними вимогами;

- б) реєструвати дані / складати звіти відповідно до встановлених процедур;
- в) зберігати основні документи, пов'язані з випробуванням, протягом встановленого терміну відповідно до чинних регуляторних вимог або доти, поки спонсор не повідомить дослідника / медичний заклад, що немає необхідності в їх подальшому зберіганні, — залежно від того, який з цих термінів є довшим;
- г) забезпечити можливість проведення моніторингу й аудиту з боку спонсора, інспекції з боку відповідного регуляторного уповноваженого органа, а також, відповідно до чинних регуляторних вимог, експертної ради / незалежного етичного комітету, зокрема надання прямого доступу до первинної документації, у тому числі до об'єктів постачальників послуг.

3.6.4. Факт передачі постачальнику послуг будь-якого обов'язку і будь-якої функції, пов'язаної з випробуванням, має бути задокументований у договорі. Обов'язки й функції, пов'язані з випробуванням, що не були прямо передані постачальнику послуг і не прийняті ним до виконання, залишаються в компетенції спонсора.

3.6.5. Спонсор повинен надати досліднику інформацію про кожного постачальника послуг, визначеного спонсором, якому передано функції, пов'язані з випробуванням, що підпадають під відповідальність дослідника. Відповідальність за таку діяльність залишається за дослідником (див. пункт 2.3.1).

3.6.6. Спонсор може повністю або частково передати обов'язки та функції, пов'язані з проведенням дослідження, постачальнику послуг відповідно до чинних регуляторних вимог; однак кінцеву відповідальність, що пов'язана із забезпеченням прав, безпеки і благополуччя учасників випробування та надійності отриманих даних, завжди несе спонсор. Постачальник послуг, задіяний у клінічному випробуванні, повинен впровадити належну систему

управління якістю та повідомляти спонсора про інциденти, які можуть вплинути на безпеку учасників випробувань та/або результати випробувань.

3.6.7. Спонсор несе відповідальність за вибір постачальника послуг та оцінку його придатності з метою забезпечення належного виконання переданих йому обов'язків та функцій. За потреби спонсор повинен надати постачальнику послуг протокол випробування, а також будь-які інші документи, необхідні для його діяльності.

3.6.8. Спонсор повинен мати доступ до відповідної інформації (наприклад, до СОПів та показників ефективності) для відбору та контролю постачальників послуг.

3.6.9. Спонсор повинен забезпечити належний нагляд за важливою діяльністю, пов'язаною з випробуванням, яка передається постачальникам послуг, включно з діяльністю, яка далі передана за договором субпідряду.

3.6.10. Обов'язки й функції, пов'язані з випробуванням, які виконуються постачальником послуг, повинні відповідати вимогам GCP; вони можуть здійснюватися на базі вже існуючих процесів управління якістю постачальника послуг, які не були розроблені спеціально відповідно до принципів GCP, але придатні для мети дослідження.

3.6.11. Клінічне випробування може мати одного або декількох спонсорів, якщо це дозволено відповідно до чинних регуляторних вимог. У випробуваннях з більш ніж одним спонсором спонсори повинні мати задокументовану угоду, яка визначає їхні відповідні обов'язки згідно з чинними регуляторними вимогами. Якщо в задокументованій угоді не вказано, якому саме спонсору належить певна відповідальність, ця відповідальність покладається на всіх спонсорів.

3.7. Вибір дослідника

3.7.1. 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, щоб належним чином провести випробування, для якого його вибрали. При багатоцентричних дослідженнях повинен бути організований координаційний комітет та/або обраний(і) дослідник(и)/координатор(и); організація координаційного комітету та/або вибір дослідника(ів)/координатора(ів) входить в обов'язки спонсора; їхні ролі та обов'язки мають бути задокументовані до їх участі в клінічному випробуванні.

3.7.2. Спонсор повинен надати досліднику / медичному закладу для розгляду протокол і брошуру дослідника в поточній редакції й дати достатній час для ознайомлення з протоколом і наданою інформацією.

3.8. Комунікація з експертною радою / незалежним етичним комітетом та регуляторним уповноваженим органом(ами)

3.8.1. Повідомлення регуляторного(их) уповноваженого(их) органа(ів) і подання йому (їм) документів

До початку клінічного випробування спонсор (або спонсор і дослідник, якщо це потрібно згідно з чинними регуляторними вимогами) повинен подати у відповідний(і) уповноважений(і) орган(и) необхідну заяву (заяви) для експертної оцінки, схвалення та/або дозволу (як передбачено чинними регуляторними вимогами) початку дослідження(нь). Будь-яке повідомлення/подання має бути датоване; воно повинне містити достатньо інформації для ідентифікації протоколу.

3.8.2. Схвалення експертного висновку експертною радою / незалежним етичним комітетом

- а) Якщо йдеться про подання документів до експертної ради / незалежного етичного комітету, це може зробити дослідник / медичний заклад або спонсор відповідно до чинних регуляторних вимог (див. пункт 1.1).
- б) Спонсор повинен забезпечити отримання:

- назви та адреси відповідної експертної ради / незалежного етичного комітету, разом із:
 - підтвердженням про те, що він заснований і діє за принципами належної клінічної практики, які відповідають регуляторним вимогам;
 - задокументованим початковим та подальшим схваленням / позитивним висновком експертної ради / незалежного етичного комітету, а також будь-яким припиненням випробування або призупиненням схвалення / позитивного висновку.

3.9. Спонсорський нагляд

3.9.1. Спонсор повинен переконатися, що планування та проведення випробування, виконувані процеси, отримана інформація та дані мають достатню якість для забезпечення достовірних результатів випробування, безпеки учасників випробування та прийняття належних рішень.

3.9.2. Спонсор повинен переконатися, що процеси випробування проводяться відповідно до протоколу випробування та супутніх документів, а також згідно з чинними регуляторними вимогами та етичними стандартами.

3.9.3. Спонсор повинен визначити необхідні критерії, специфічні для конкретного випробування, для класифікації відхилень від протоколу як важливих. Важливі відхилення від протоколу — це підгрупа відхилень, які можуть суттєво вплинути на повноту, точність та/або достовірність даних випробування або які можуть істотно вплинути на права, безпеку або благополуччя учасника.

3.9.4. Рішення, пов'язані з випробуванням, повинні бути належно оцінені щодо їхнього впливу на права, безпеку і благополуччя учасників, а також на достовірність результатів випробування. Ризики, пов'язані з такими рішеннями,

мають бути відповідним чином керовані на всіх етапах —планування, проведення та звітування про випробування.

3.9.5. Спектр і обсяг заходів спонсорського нагляду повинні відповідати меті і бути адаптовані до складності та ризиків, пов'язаних з випробуванням. Відбір дослідників і постачальників послуг, а також контроль за їхньою діяльністю є ключовими елементами процесу нагляду. Нагляд з боку спонсора включає процеси забезпечення якості та контролю якості, пов'язані з діяльністю дослідників та постачальників послуг.

3.9.6. Спонсор повинен забезпечити належне та своєчасне інформування про проблеми, а також контроль за їх розв'язанням для оперативного впровадження корегувальних заходів.

3.9.7. Спонсор може сформувати комітет з незалежної оцінки результатів дослідження для оцінки ходу клінічного випробування, включно з аналізом даних щодо безпеки й критичних показників ефективності, а також для надання рекомендацій щодо продовження, зміни чи припинення випробування.

3.9.8. За потреби спонсори можуть також створювати комітет з оцінки/верифікації кінцевих точок у межах окремих випробувань для аналізу кінцевих точок, про які повідомляють дослідники, щоб визначити, чи відповідають вони критеріям, зазначеним у протоколі. Щоб мінімізувати упередженість, такі комітети, як правило, повинні бути засліплені до призначеного лікування під час проведення своїх оцінок, незалежно від того, чи проводиться саме випробування засліпленим способом.

3.9.9. Створені комітети, що відповідають за безпеку учасників або достовірність результатів випробування, повинні включати фахівців, які мають відповідний досвід та врегульовані конфлікти інтересів, мати письмові операційні процедури (наприклад, статuti) та документувати свої рішення.

3.10. Управління якістю

Спонсор повинен впровадити відповідну систему управління якістю на

всіх етапах випробування. Управління якістю передбачає розробку та впровадження ефективних протоколів клінічного випробування, включаючи засоби та процедури проведення випробування (у тому числі для збору та управління даними), з метою забезпечення захисту прав, безпеки та благополуччя учасників, а також достовірності результатів випробування. Спонсор повинен застосовувати пропорційний та орієнтований на ризики підхід до управління якістю, що передбачає інтеграцію принципів якості на етапі розробки клінічного випробування (підхід «якість шляхом розробки») і визначення тих факторів, які можуть мати суттєвий вплив на права, безпеку і благополуччя учасників, а також на достовірність результатів (тобто критично важливих для якості факторів, як описано в ICH E8 (R1) [13]). Спонсор повинен описати застосований підхід до управління якістю у звіті про клінічне випробування (див. керівництво ICH «Структура та зміст звіту про клінічне випробування» [5]).

3.10.1. Система управління ризиками

Нижче описано пропорційний підхід до ідентифікації та управління ризиками.

3.10.1.1. Ідентифікація ризику

Спонсор повинен ідентифікувати ризики для критичних процесів та даних дослідження до початку випробування та під час його проведення. Слід враховувати ризики в усіх процесах і системах, включаючи комп'ютеризовані системи, що використовуються в клінічному випробуванні (наприклад: дизайн дослідження, відбір учасників, процес отримання інформованої згоди, рандомізація, засліплення, застосування досліджуваного лікарського засобу, обробка даних і діяльність постачальника послуг).

3.10.1.2. Оцінка ризику

Спонсор повинен оцінити виявлені ризики та наявні засоби контролю, щоб зменшити ризик, враховуючи:

- а) ймовірність виникнення шкоди/небезпеки;
- б) ступінь прояву такої шкоди/небезпеки;
- в) вплив такої шкоди/небезпеки на захист досліджуваних та достовірність результатів випробувань.

3.10.1.3. Контроль ризику

Контроль ризиків повинен бути пропорційним їхньому потенційному впливу на права, безпеку та добробут учасників, а також на достовірність результатів випробувань. Заходи зі зниження ризиків можуть бути інтегровані, зокрема, у дизайн та реалізацію протоколу, плани моніторингу, угоди між сторонами щодо розподілу ролей і відповідальності, а також у програми навчання.

У відповідних випадках спонсор має встановити заздалегідь визначені прийнятні діапазони/межі (наприклад, допустимі відхилення якості на рівні випробування) для забезпечення контролю ризиків, що стосуються критичних факторів якості. Ці попередньо визначені межі відображають порогові значення, перевищення яких може негативно вплинути на безпеку учасників або достовірність результатів випробувань. У разі виявлення відхилень від попередньо визначених допустимих меж якості потрібно провести оцінку для визначення необхідності вжиття певних заходів.

3.10.1.4. Інформування про ризики

Спонсор повинен документувати виявлені ризики та відповідні заходи щодо їх зниження (якщо це можливо), а також повідомляти про них осіб, яких вони стосуються. Інформування також сприяє аналізу ризиків і постійному вдосконаленню процесів під час проведення клінічних випробувань.

3.10.1.5. Перегляд ризиків

Спонсор повинен періодично переглядати заходи з контролю ризиків, щоб оцінити, чи впроваджені заходи з управління якістю залишаються ефективними та актуальними з огляду на нові знання та набутий досвід. За потреби можуть бути впроваджені додаткові заходи контролю ризиків.

3.10.1.6. Звітність про ризики

Спонсор повинен узагальнити та задокументувати суттєві питання, пов'язані з якістю (включно з випадками перевищення допустимих меж, як описано в пункті 3.10.1.3), а також вжиті коригувальні заходи і включити цю інформацію до звіту про клінічне випробування (див. ICH E3 [5]).

3.11. Забезпечення якості та контроль якості

Спонсор відповідає за створення, впровадження та підтримання відповідних процесів гарантування та контролю якості, а також документованих процедур для забезпечення проведення дослідження, отримання, документування (протоколювання) і подання даних згідно з протоколом, правилами належної клінічної практики і чинними регуляторними вимогами.

3.11.1. Забезпечення якості

Забезпечення якості повинно застосовуватися протягом усього клінічного випробування, в тому числі через впровадження стратегій, що ґрунтуються на оцінці ризику, для виявлення потенційних або фактичних причин серйозних порушень протоколу, принципів GCP та/або чинних регуляторних вимог, що дозволяє здійснювати коригувальні та запобіжні заходи.

3.11.2. Аудит

У разі проведення аудитів їх слід здійснювати відповідно до ризиків, пов'язаних із проведенням випробування (див. пункт 3.10.1.1).

Метою проведеного спонсором аудиту, 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, принципам належної клінічної практики і чинним регуляторним вимогам.

3.11.2.1. Вибір аудиторів та їхня кваліфікація

- а) Для проведення аудитів спонсор має призначити осіб, не залежних від клінічних випробувань/процесів, що підлягають аудиту.
- б) Спонсор повинен гарантувати, що аудитори мають відповідну підготовку та досвід для належного проведення аудиту.

3.11.2.2. Процедури аудиту

- а) Спонсор повинен гарантувати, що аудит клінічних випробувань/процесів проводиться відповідно до задокументованих процедур спонсора щодо того, як проводити аудит (на місці та/або віддалено), що перевіряти, щодо частоти перевірок, форми та змісту аудиторських звітів.
- б) План аудиту, програма та процедури спонсора щодо проведення аудиту випробування мають визначатися, зокрема, важливістю цього дослідження для подання в регуляторні уповноважені органи, кількістю учасників випробування, типом і складністю дослідження, ступенем ризику для учасників випробування та будь-якими виявленими проблемами.
- в) Спостереження та висновки аудитора(ів) повинні бути задокументовані.
- г) Щоб зберегти незалежність і значущість функції аудиту, регуляторний уповноважений орган не повинен робити запити на аудиторські звіти на постійній основі. Регуляторний уповноважений орган може зробити запит на доступ до аудиторського звіту в

окремих випадках (наприклад, у разі серйозних порушень принципів належної клінічної практики або в межах судового провадження).

- д) У разі вимоги відповідно до чинних регуляторних положень спонсор повинен надати сертифікат аудиту.

3.11.3. Контроль якості

Контроль якості рекомендується застосовувати з використанням ризик-орієнтованого підходу на кожному етапі обробки даних, щоб гарантувати, що дані достовірні та були правильно оброблені. У клінічних випробуваннях основними заходами контролю якості є моніторинг та процеси управління даними. За потреби заходи контролю якості можуть також застосовуватися за межами дослідницького центру (наприклад, центр обробки та аналізу зображень).

3.11.4. Моніторинг

Метою моніторингу є забезпечення прав, безпеки і благополуччя учасників випробування, а також достовірності результатів випробування в процесі його проведення. Моніторинг є одним з основних видів контролю якості. Моніторинг передбачає широкий спектр заходів, зокрема комунікацію з дослідницькими центрами, перевірку кваліфікації дослідника і персоналу дослідницького центру, оцінку ресурсів центру, проведення навчання, аналіз документації та інформації про випробування з використанням різних підходів, включаючи огляд вихідних даних, перевірку вихідних даних, аналіз даних і відвідування медичних закладів, діяльність яких пов'язана з випробуваннями.

Деякі з цих видів моніторингу (наприклад, централізований моніторинг) можуть здійснюватися різними методами та особами з різними функціями (наприклад, фахівцем з аналізу даних). Проте моніторинг мають проводити особи, не залучені до клінічного випробування у дослідницькому центрі. Підхід

до моніторингу повинен враховувати всі види діяльності та послуг, зокрема децентралізовані, і бути включеним до плану моніторингу. Монітори та інший персонал, залучений до випробування, повинні дотримуватися вимог щодо захисту даних і конфіденційності відповідно до чинного регуляторного законодавства, політики медичного закладу та встановлених стандартів безпеки даних.

Моніторинг може включати моніторинг в дослідницькому центрі (на місці та/або віддалено) і централізований моніторинг, залежно від стратегії аналізу та дизайну клінічного випробування.

Спонсор повинен визначити обсяг і характер моніторингу на основі виявлених ризиків. Потрібно врахувати такі фактори, як мета, завдання, дизайн, складність, метод засліплення, кількість учасників випробування, досліджуваний лікарський засіб, наявні дані щодо профілю безпеки та кінцеві точки випробування.

3.11.4.1. Моніторинг місця проведення випробування

- а) Моніторинг може здійснюватися у місцях проведення випробування (включаючи аптеки та місцеві лабораторії). Частоту моніторингових заходів слід визначати з урахуванням виявлених ризиків. Моніторингові заходи та їх частоту слід коригувати відповідно до отриманих знань і накопиченого досвіду.
- б) Моніторинг може здійснюватися на місці та/або віддалено, залежно від характеру діяльності та її цілей.
- в) Моніторинг може включати віддалений і безпечний доступ тільки в режимі читання до первинної документації, інших засобів збору даних і основних систем зберігання записів.

3.11.4.2. Централізований моніторинг

- а) Централізований моніторинг — це оцінка накопичених даних, що здійснюється своєчасно кваліфікованими та підготовленими

фахівцями з боку спонсора (наприклад, медичний монітор, фахівець з аналізу даних / менеджер даних, біостатистик).

- б) Процеси централізованого моніторингу надають додаткові можливості контролю, які можуть доповнювати і скорочувати обсяг та/або частоту моніторингу в місці проведення випробування або використовуватися самостійно. Використання централізованого аналізу даних дає змогу виявляти системні або специфічні для конкретного місця проведення випробування проблеми, зокрема порушення протоколу та потенційну недостовірність даних.
- в) Централізований моніторинг може сприяти вибору місця проведення та/або процесів для цільового моніторингу на місцях.

3.11.4.3. План моніторингу

Спонсор повинен розробити план моніторингу, адаптований до виявлених ризиків для безпеки, ризиків для якості даних та/або інших ризиків, що можуть вплинути на достовірність результатів дослідження. Особливу увагу слід приділити процедурам, пов'язаним з безпекою учасників дослідження та кінцевими точками випробування. План повинен містити опис стратегії моніторингу, обов'язків усіх залучених сторін, різних методів та інструментів моніторингу, що будуть використовуватися, та обґрунтування їх використання. Стратегія моніторингу повинна забезпечити належний нагляд за проведенням випробування, враховуючи можливості дослідницьких центрів та потенційне навантаження. План має зосереджуватися на аспектах, критично важливих для якості. Також план моніторингу має відповідати принципам діяльності спонсора та його процедурам.

Моніторинг критичних даних та процесів (наприклад, тих, що стосуються первинних кінцевих точок і ключових вторинних кінцевих точок та процесів, призначених для забезпечення безпеки учасників), що виконується за межами дослідницького центру (наприклад, у центрах обробки та аналізу зображень, центральних лабораторіях), має бути відображений у плані моніторингу.

3.11.4.4. Процедури моніторингу

Особи, які здійснюють моніторинг, повинні дотримуватися плану моніторингу та відповідних процедур моніторингу спонсора.

3.11.4.5. Моніторингова діяльність

Моніторинг відповідно до вимог спонсора та плану моніторингу загалом має включати нижчезазначені заходи протягом життєвого циклу клінічного випробування (за потреби).

3.11.4.5.1. Взаємодія сторін, що проводять випробування

- а) Встановлення і підтримання комунікації між спонсором, дослідником та іншими сторонами й особами, залученими до проведення випробування. Загалом, для кожного дослідницького центру повинен бути призначений монітор, який слугує контактною особою.
 - б) Інформування дослідника або інших сторін, залучених до проведення випробування, про порушення протоколу, принципів належної клінічної практики, чинних регуляторних вимог, а за потреби — вжиття належних заходів для запобігання повторенню виявлених порушень. Необхідно виокремити всі важливі порушення і, якщо потрібно, зосередитися на заходах для їх усунення.
 - в) Інформування дослідника або інших сторін, залучених до проведення випробування, про будь-які помилки, пропуски й нерозбірливі записи у первинній документації та/або засобах збору даних, а також забезпечення внесення відповідних виправлень, доповнень або вилучень із зазначенням дати, поясненням (за потреби) та належним документуванням погодження змін.
- Дії, вжиті у зв'язку з відхиленнями, помилками або пропусками, повинні бути пропорційними їх значущості.

3.11.4.5.2. Вибір місця проведення, ініціювання, управління та закриття дослідницького центру

- а) Вибір місця проведення та підтвердження того, що дослідник або інші сторони, залучені до проведення випробування, мають належну кваліфікацію, ресурси (див. пункти 2.1, 2.2 та 3.7) і відповідну матеріально-технічну базу, включаючи лабораторії та обладнання, а також персонал, необхідні для безпечного й належного проведення випробування.
- б) Підтвердження, з урахуванням делегованих функцій та досвіду, що дослідник, його персонал та інші сторони, залучені до проведення випробування, належним чином поінформовані про випробування та дотримуються схваленого протоколу та інших пов'язаних з протоколом документів, таких як актуальна брошура дослідника та відповідні матеріали, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.
- в) Підтвердження того, що дослідник веде належний облік основної документації (див. доповнення В).
- г) Підтвердження того, що інформована згода була надана кожним учасником до його включення у випробування (див. пункт 2.8).
- г) Визначення, чи повідомляється про побічні явища належним чином у межах строків, встановлених протоколом, GCP та чинними регуляторними вимогами.
- д) Підтвердження додержання вимог протоколу до первинної документації та місця її зберігання в дослідницькому центрі.
- е) Перевірка дотримання умов засліплення, якщо це передбачено.
- є) Аналіз та звітування щодо рівня залучення та утримання учасників дослідження.

- ж) Перевірка надання дослідником усіх необхідних звітів, повідомлень та іншої інформації відповідно до протоколу та процедур випробування.
- з) Підтвердження домовленостей про зберігання основних документів та фінальної звітності щодо лікарського засобу (наприклад, повернення та знищення або альтернативна утилізація, за потреби) під час закриття дослідницького центру.

3.11.4.5.3. Моніторинг поводження з досліджуваним лікарським засобом

- Підтвердження, що:
 - досліджуваний лікарський засіб зберігається належним чином, і умови зберігання відповідають вимогам, зазначеним у протоколі або інших відповідних документах;
 - дотримуються умови й терміни зберігання, а також поставляється достатня кількість досліджуваного лікарського засобу протягом усього випробування;
 - досліджуваний лікарський засіб видають лише тим учасникам, які відповідають критеріям відбору для його прийому, і в дозі(ах), визначеній(их) протоколом та, за потреби, відповідно до процедур рандомізації;
 - учасники, дослідник, персонал дослідницького центру або інші сторони, залучені до проведення випробування, отримали необхідні інструкції щодо належного зберігання, правильного застосування, повернення лікарського засобу та знищення або альтернативної утилізації цього лікарського засобу;
 - отримання, зберігання, використання, обробка, повернення та знищення або альтернативна утилізація досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів) контролюються та документуються належним чином;

- переміщення невикористаного(их) досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів) відповідає чинним регуляторним вимогам і погоджене зі спонсором.

Якщо використовується лікарський засіб, доступний на ринку, і він відпускається і застосовується відповідно до чинних регуляторних вимог, деякі з наведених вище положень можуть не застосовуватися.

3.11.4.5.4. Моніторинг даних клінічного випробування

- а) Перевірка того, чи дослідник включає у випробування лише тих учасників, які відповідають критеріям відбору.
- б) Перевірка точності, повноти, актуальності та узгодженості первинних та інших документів випробування, а також того, чи були вони надані вчасно. Така перевірка може здійснюватися вибірково, із застосуванням аналітики даних, якщо це доцільно. Розмір вибірки та типи даних або записів можуть потребувати коригування на основі попередніх результатів моніторингу або інших ознак недостатньої якості даних. Під час процесу моніторингу слід:
 - переконатися, що дані, які вимагаються протоколом і визначені в плані моніторингу як критично важливі, узгоджуються з первинною документацією;
 - виявляти відсутні дані, неузгодженість, аномальні значення, неочікувану відсутність варіативності та відхилення від протоколу;
 - аналізувати тенденції у даних, такі як діапазон, узгодженість та варіативність даних у межах одного дослідницького центру та між різними центрами.

- в) Виявлення суттєвих помилок у зборі даних та звітності в одному або кількох дослідницьких центрах, потенційних випадків маніпуляції з даними та проблем із цілісністю даних.

3.11.4.6. Звіт про моніторинг

- а) Звіти про моніторингову діяльність повинні містити стислий виклад того, що було перевірено, опис виявлених суттєвих недоліків, висновки та дії для їх усунення, а також інформацію про подальше розв'язання цих питань, включаючи ті, що залишилися нерозв'язаними з попередніх звітів. Вимоги до звітів про моніторинг (зокрема їх зміст і періодичність) повинні бути описані в процедурах спонсора.
- б) Звіти про моніторинг на місці та/або централізований моніторинг повинні своєчасно надаватися відповідним співробітникам спонсора, як описано в процедурах спонсора, для розгляду та подальших дій.

У разі потреби у звіті мають бути описані дії та рішення, які потребують посиленого контролю. Спонсор повинен прийняти рішення про відповідні дії, які слід вжити, а також зафіксувати ці рішення та, за необхідності, результати їх реалізації.

3.12. Невідповідність

3.12.1. При недотриманні протоколу, стандартних операційних процедур, правил належної клінічної практики та/або чинних регуляторних вимог дослідником / медичним закладом чи співробітником(ами) спонсора необхідно, щоб спонсор негайно вжив заходів для забезпечення дотримання вимог.

3.12.2. У разі виявлення невідповідності, що суттєво впливає або може суттєво вплинути на права, безпеку чи благополуччя учасників або на достовірність результатів випробування, спонсор повинен провести аналіз першопричини, вжити відповідних коригувальних та запобіжних заходів і підтвердити їхню адекватність, якщо не обґрунтовано інше. Якщо спонсор

виявить невідповідності, які можуть суттєво вплинути на права, безпеку або благополуччя учасників або на достовірність результатів випробування (тобто серйозні невідповідності), він повинен повідомити про це регуляторний орган та/або експертну раду / незалежний етичний комітет відповідно до чинних регуляторних вимог, а також дослідника, залежно від обставин.

3.12.3. Якщо виявлено значну невідповідність з боку дослідника / медичного закладу або постачальника послуг, яке не усувається, незважаючи на зусилля, спрямовані на його виправлення, спонсор повинен розглянути можливість припинення участі дослідника / медичного закладу або постачальника послуг у випробуванні. За таких обставин спонсор повинен негайно повідомити регуляторний(і) орган(и) та експертну раду / незалежний етичний комітет про серйозну невідповідність, а також вжити заходів для мінімізації впливу на учасників випробування та достовірність результатів.

3.13. Оцінка безпеки та звітність

Спонсор несе відповідальність за поточну оцінку безпеки досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів).

Брошура дослідника або, за наявності, актуальна наукова інформація, така як брошура із загальною інформацією про лікарський засіб, є основою для оцінки безпеки та звітування в межах клінічного випробування.

Більш детально див. у доповненні А.

3.13.1. Огляд інформації з безпеки спонсором

Спонсор повинен, за потреби, збирати та своєчасно аналізувати відповідну інформацію з безпеки, зокрема повідомлення про випадки несприятливих медичних явищ, що сталися в учасників до початку застосування досліджуваного лікарського засобу (наприклад, під час скринінгу). За результатами такого аналізу можуть бути внесені зміни до протоколу, брошури дослідника, матеріалів інформованої згоди та супутніх документів.

Спонсор повинен переглядати наявну нову інформацію з безпеки, щоб оцінити, чи з'явилися дані, які можуть вплинути на готовність учасника продовжувати участь у випробуванні, змінити хід випробування або вплинути на схвалення / позитивний висновок експертної ради / незалежного етичного комітету та/або регуляторного(их) органа(ів) — відповідно до ситуації. Будь-яка інформація такого характеру повинна бути своєчасно доведена до відома учасників дослідження, дослідника, експертної ради / незалежного етичного комітету та регуляторних органів, залежно від обставин.

3.13.2. Складання звітів з безпеки

- а) Спонсор повинен подавати до регуляторного органа(ів) оновлення щодо безпеки та періодичні звіти, зокрема зміни до брошури дослідника, відповідно до чинних регуляторних вимог.
- б) Спонсор повинен, відповідно до чинних регуляторних вимог та згідно з ICH E2A «Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» (Керування даними з клінічної безпеки: визначення та стандарти для прискореного звітування), оперативно повідомляти до регуляторного органа(ів) про всі підозрювані непередбачені серйозні побічні реакції (SUSAR) [7].
- в) Надання звітів з безпеки до регуляторного органа повинно здійснюватися з урахуванням очікуваності реакції відповідно до наявної інформації про лікарський засіб (наприклад, довідкової інформації з безпеки (RSI), що міститься в брошурі дослідника або альтернативних документах) згідно з чинними регуляторними вимогами. Докладніше про RSI див. у ICH E2F «Development Safety Update Report» (Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки) [11].
- г) Повідомлення про підозрювані непередбачені серйозні побічні реакції (SUSAR) досліднику / медичному закладу, експертній раді / незалежному етичному комітету має здійснюватися з урахуванням невідкладності необхідних дій, а також з огляду на розвиток знань про профіль безпеки

лікарського засобу, відповідно до чинних регуляторних вимог. У деяких регіонах може бути доцільним подання періодичного звіту у вигляді структурованого списку із загальною оцінкою безпеки.

- г) Про невідкладні питання безпеки, що вимагають негайної уваги або дій, необхідно без зволікань повідомляти регуляторний(і) орган(и), експертну раду / незалежний етичний комітет і дослідника відповідно до чинних регуляторних вимог.
- д) Альтернативні механізми звітування про безпеку регуляторним органам, експертній раді / незалежному етичному комітету та досліднику, а також для звітування дослідника перед спонсором мають бути попередньо узгоджені з регуляторним органом, експертною радою / незалежним етичним комітетом і описані в протоколі клінічного випробування (наприклад, серйозні побічні явища [SAE], що розглядаються як кінцеві точки ефективності або безпеки, які не підлягають розсліпленню та оперативному звітуванню; див. ICH E2A [7]). Див. також ICH E19 «A Selective Approach to Safety Data Collection» (Вибірковий підхід до збору даних про безпеку) [9].

3.13.3. Управління безпосередньою загрозою

Спонсор повинен вжити невідкладних дій для усунення безпосередньої загрози для учасників дослідження. Спонсор має визначити причини такої загрози та на основі цього вжити відповідних заходів.

Спонсор повинен проаналізувати, чи вимагає протокол випробування поправки у відповідь на безпосередню загрозу. Інформація про безпосередню загрозу, за потреби, та подальші поправки до протоколу надаються дослідником / медичним закладом або спонсором відповідно до чинних регуляторних вимог регуляторному органу та експертній раді / незалежному етичному комітету.

3.14. Страхування / відшкодування / компенсації учасникам

випробування та дослідникам

3.14.1. Якщо це передбачено відповідними чинними 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 недбалості та/або медичних помилок.

3.14.2. У страхових полісах і процедурах спонсора повинні бути зазначені суми витрат на лікування учасників випробування у разі завдання їм шкоди в ході дослідження, згідно з відповідними регуляторними вимогами.

3.14.3. Якщо учасники випробування отримують компенсацію, то порядок і спосіб виплат повинні відповідати чинним регуляторним вимогам.

3.15. Досліджуваний лікарський засіб

3.15.1. Інформація про досліджуваний лікарський засіб

Спонсор повинен забезпечити розробку та оновлення брошури дослідника в міру отримання нової важливої інформації про досліджуваний лікарський засіб. Для зареєстрованих лікарських засобів спонсор повинен визначити основну інформацію про лікарський засіб, що буде використовуватися в дослідженні (див. доповнення А, пункт 1.1).

3.15.2. Виробництво, пакування, маркування й кодування досліджуваного лікарського засобу

- а) Спонсор повинен гарантувати, що досліджуваний лікарський засіб (включаючи активні препарати порівняння та плацебо, у разі потреби) мають характеристики, що відповідають стадії їх розробки, що вони виготовлені згідно з відповідними правилами належної виробничої практики, а також заковані і промарковані таким чином, щоб забезпечити дослідження з використанням сліпого методу. Крім того, маркування має відповідати чинним регуляторним вимогам.

- б) Спонсор повинен визначити прийнятну температуру й умови зберігання (наприклад, у захищеному від світла місці), терміни зберігання, методики й рідини для розчинення чи розведення, а також, у разі потреби, пристрої для інфузійного введення препарату. Спонсор зобов'язаний довести ці вимоги до відома всіх учасників дослідження (моніторів, дослідників, фармацевтів, осіб, відповідальних за зберігання).
- в) Пакування досліджуваного лікарського засобу має захищати його від забруднення чи псування при транспортуванні та зберіганні.
- г) У випробуваннях із застосуванням «сліпого методу» спонсор повинен впровадити:
- Процедуру засліплення осіб, у тому числі персоналу спонсора, учасників дослідження, дослідників та/або персоналу дослідницького центру, для належного кодування та розподілення досліджуваного лікарського засобу, а також механізм запобігання та виявлення недоцільного розсліплення (розкриття коду).
 - Процедуру та механізм, що дозволяє досліднику швидко ідентифікувати препарат у разі станів, що потребують невідкладної медичної допомоги, коли розкриття засліплення є необхідним, при цьому зберігаючи засліплення щодо інших учасників випробування.
 - Механізм, який забезпечує збереження засліплення дослідження у випадках, коли призначення лікування учаснику розкривається з метою звітування про безпеку регуляторним органам та/або експертній раді / незалежному етичному комітету, де це можливо.
- г) У разі істотних змін складу досліджуваного лікарського засобу (включаючи активні препарати порівняння та плацебо) 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.

3.15.3. Постачання досліджуваного лікарського засобу і поводження з ним

- а) Спонсор відповідає за постачання дослідника / медичному закладу досліджуваного лікарського засобу. У разі потреби спонсор може постачати досліджуваний лікарський засіб учасникам випробування відповідно до чинних регуляторних вимог. Постачання досліджуваного лікарського засобу має здійснюватися після отримання необхідного схвалення / позитивного рішення експертної ради / незалежного етичного комітету й регуляторного уповноваженого органа. Можуть застосовуватися різні підходи до постачання та видачі, з урахуванням характеристик досліджуваного лікарського засобу, способу та складності введення, а також рівня наявних знань про профіль безпеки досліджуваного лікарського засобу. Управління досліджуванним лікарським засобом повинно бути організовано і проводитися відповідно до чинних регуляторних вимог, із забезпеченням запобіжних заходів для збереження цілісності лікарського засобу, його використання згідно з протоколом і безпеки учасників.
- б) Спонсор повинен забезпечити доступність інструкцій для дослідника / медичного закладу або учасників випробування щодо зберігання досліджуваного лікарського засобу і поводження з ним. Процедури повинні передбачати належне та безпечне отримання, обробку, зберігання, видачу, вилучення невикористаного препарату в учасників та повернення невикористаного досліджуваного лікарського засобу спонсорів (чи інші способи поводження, що санкціоновані спонсором і відповідають чинним регуляторним вимогам).
- в) Спонсор повинен:

- забезпечити своєчасне постачання досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів) досліднику(ам) або, за потреби, учасникам випробування відповідно до чинних регуляторних вимог, щоб уникнути переривання випробування, а також для продовження лікування учасників;
- вести документацію щодо ідентифікації, поставки, отримання, розміщення, повернення та знищення або альтернативного переміщення досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів) (див. доповнення В);
- організувати процес вилучення досліджуваного лікарського засобу і документування цього вилучення (наприклад, відкликання бракованого лікарського засобу, повернення та знищення або альтернативне переміщення після завершення дослідження чи після закінчення терміну придатності);
- організувати процес переміщення невикористаного досліджуваного лікарського засобу і документування цього процесу;
- вжити заходів, що забезпечують стабільність досліджуваного лікарського засобу протягом періоду його застосування і використання тільки в межах терміну придатності;
- мати достатню кількість досліджуваного лікарського засобу, що використовується під час випробування, для підтвердження його відповідності специфікаціям у разі потреби, а також вести документацію щодо результатів аналізу зразків серій і показників якості. Зразки слід зберігати до закінчення аналізу даних випробування чи протягом терміну, визначеного відповідними регуляторними вимогами, — залежно від того, який період триваліший. Зразки можуть не зберігатися спонсором у випробуваннях, де досліджується зареєстрований немодифікований

лікарський засіб, відповідно до місцевих регуляторних вимог. У цій ситуації зразки, як правило, зберігає виробник.

3.16. Дані та записи

3.16.1. Обробка даних

- а) Спонсор повинен забезпечити цілісність і конфіденційність отриманих та оброблених даних.
- б) Спонсор повинен застосовувати контроль якості на відповідних етапах обробки даних, щоб переконатися, що дані мають достатню якість для отримання достовірних результатів. Спонсор повинен зосередити свою діяльність з контролю та забезпечення якості, включно з аналізом даних, на даних з високим ступенем критичності та відповідних метаданих.
- в) Спонсор повинен заздалегідь вказати в протоколі дані, які необхідно зібрати, і метод їх збору (див. доповнення Б). За потреби додаткові деталі, включаючи діаграму потоку даних, мають бути викладені в документі, пов'язаному з протоколом (наприклад, у плані керування даними).
- г) Спонсор повинен гарантувати, що засоби збору даних відповідають поставленим цілям та були розроблені для збору інформації, що вимагається протоколом.
- г) Спонсор повинен забезпечити впровадження задокументованих процесів для гарантування цілісності даних протягом усього їх життєвого циклу (див. пункт 4.2).
- д) Спонсор повинен вжити заходів для збереження засліплення, якщо застосовується «сліпий метод» (наприклад, підтримувати засліплення під час введення й обробки даних).
- е) Спонсор повинен розробити процедури для опису процесу розсліплення, у відповідних випадках. Опис має включати таку інформацію:
 - хто був розсліплений, в який момент часу і з якою метою було розкрито код;

- хто повинен залишатися засліпленим;
 - заходи для збереження засліплення.
- є) Спонсор повинен надати дослідникам / медичним закладам, постачальникам послуг та учасникам випробування, де це доречно, інструкції щодо очікувань стосовно збору даних, внесення до них змін, зберігання та видалення даних.
- ж) Спонсор не повинен вносити зміни до даних, введених дослідником або учасниками випробування, якщо вони не є обґрунтованими, заздалегідь узгодженими з дослідником та задокументованими.
- з) Спонсор повинен дозволити виправлення помилок, зокрема у даних, що були введені учасниками, на вимогу дослідників/учасників. Такі виправлення мають бути обґрунтовані та підтверджені первинною документацією, оформленою на момент початкового введення даних.
- и) Спонсор повинен забезпечити досліднику своєчасний доступ до даних, зібраних відповідно до протоколу під час випробування, зокрема до даних із зовнішніх джерел (наприклад, дані центральної лабораторії, дані центру обробки та аналізу зображень, дані на основі опитування пацієнтів). Це дає змогу дослідникам приймати рішення (наприклад, щодо відповідності критеріям включення, лікування, продовження участі у випробуванні та безпеки окремих учасників випробування) (див. пункт 2.12.3). Спонсор не повинен надавати дані, які можуть розкрити засліплення дослідника, і повинен включити відповідні положення в протокол.
- і) Спонсор не повинен мати виключний контроль над даними, отриманими за допомогою засобів збору даних, щоб запобігти невиявленим змінам.
- ії) Спонсор повинен забезпечити досліднику доступ до необхідних даних з метою їх збереження.
- й) Спонсор повинен надати досліднику інструкції щодо навігації в системах, даних і відповідних метаданих, що стосуються учасників випробування, за яких він несе відповідальність.

- к) Спонсор повинен отримати підтвердження достовірності наданих даних від дослідника на заздалегідь визначених ключових етапах.
- л) Спонсор повинен визначити кроки з управління даними, які необхідно здійснити до початку аналізу, щоб забезпечити належну якість даних. Ці кроки можуть відрізнятися залежно від мети аналізу (наприклад, дані для комітету з незалежної оцінки результатів дослідження (IDMC), для проміжного або остаточного аналізу) (див. пункт 4.2.6). Виконання цих кроків має бути задокументовано.
- м) У разі планового проміжного аналізу доступ до даних та можливість їх редагування повинні регулюватися відповідно до кроків, необхідних для досягнення належної якості даних для аналізу.
- н) До надання даних для остаточного аналізу і, у відповідних випадках, до розкриття коду випробування доступ до редагування у засобах збору даних повинен бути обмежений.
- о) Спонсор повинен використовувати недвозначні ідентифікаційні коди учасників, що дозволяють ідентифікувати всі звітні дані для кожного учасника випробування.
- п) Спонсору необхідно вжити належних заходів для захисту приватності та конфіденційності особистої інформації учасників випробування відповідно до чинних регуляторних вимог щодо захисту персональних даних.
- р) Відповідно до чинних регуляторних вимог та згідно з протоколом, спонсор повинен описати процес обробки даних учасника в разі його виходу з випробування або припинення участі в ньому.
- с) Спонсор повинен забезпечити захист даних випробування від несанкціонованого доступу, розголошення, поширення або зміни, а також від неналежного знищення або випадкової втрати.
- т) Спонсор повинен мати встановлені процеси і процедури для повідомлення відповідних сторін, включаючи регуляторні органи, про інциденти

(зокрема порушення безпеки), які мають значний вплив на дані випробування.

у) У разі використання у клінічних дослідженнях комп'ютеризованих систем спонсор повинен:

Для систем, впроваджених спонсором:

- вести облік важливих комп'ютеризованих систем, які використовуються в клінічному дослідженні. Такий облік має містити інформацію про призначення, функціональні можливості, інтерфейси та статус валідації кожної комп'ютеризованої системи, а також має бути зазначено, хто відповідає за керування нею. Крім того, слід описати реалізовані заходи контролю доступу та внутрішні й зовнішні заходи безпеки;
- забезпечити реалізацію вимог до комп'ютеризованих систем (наприклад, щодо валідації, наявності документального сліду, керування користувачами, резервного копіювання, аварійного відновлення та ІТ-безпеки), а також впровадження задокументованих процедур та належного навчання для гарантування коректної розробки, обслуговування та використання комп'ютеризованих систем у клінічних випробуваннях (див. розділ 4). Ці вимоги мають бути пропорційними важливості комп'ютеризованої системи та даних чи процесів, які вона обробляє;
- вести облік окремих користувачів, яким надано доступ до системи, їхніх ролей та прав доступу;
- переконатися, що права доступу до системи, надані персоналу дослідницького центру, відповідають обов'язкам, делегованим їм від дослідника, та є видимими для самого дослідника;
- переконатися, що для постачальників послуг і дослідників існує спосіб інформування спонсора про виявлені дефекти системи.

Для систем, які використовуються або впроваджуються дослідником /

медичним закладом:

- оцінити, чи ці системи, якщо вони визначені як такі, що містять первинні записи щодо випробування (наприклад, електронні медичні записи, інші системи зберігання для збору первинних даних і файлів дослідника), відповідають меті випробування або чи можуть бути належним чином зменшені ризики, пов'язані з відомими проблемами. Ця оцінка має відбуватися під час вибору місць проведення клінічних випробувань і повинна бути задокументована;
- у випадках, коли комп'ютеризовані системи, що використовуються в звичайній клінічній практиці, розглядаються для використання в клінічних випробуваннях (наприклад, електронні медичні записи або системи візуалізації, що використовуються або задіяні дослідником / медичним закладом), оцінити їх на предмет відповідності меті в контексті випробування;
- провести оцінювання до початку використання системи у дослідженні з урахуванням важливості даних, що обробляються в системі. Слід враховувати такі аспекти, як безпека даних (включно з заходами резервного копіювання), керування користувачами та документальний слід, які сприяють захисту конфіденційності та цілісності даних випробування.

Для всіх систем:

- переконатися, що для постачальників послуг і дослідника / медичного закладу існує спосіб інформувати спонсора про інциденти, які потенційно можна кваліфікувати як серйозну невідповідність протоколу клінічного випробування, процедур випробування, чинних нормативних вимог або принципів належної клінічної практики відповідно до пункту 3.12.

3.16.2. Статистичне програмування та аналіз даних

Цей розділ, що стосується документування операційних аспектів статистичної діяльності клінічних випробувань, слід розглядати разом із документами ICH E9 «Статистичні принципи для клінічних випробувань» [6] і «Додаток ICH E9 (R1) щодо оцінок і аналізу чутливості в клінічних випробуваннях до настанови «Статистичні принципи для клінічних випробувань» [12], які містять детальні вказівки щодо статистичних принципів для клінічної розробки, дизайну випробувань, проведення, аналізу та звітності.

- а) Спонсор повинен розробити план статистичного аналізу, який узгоджується з протоколом випробування та деталізує підхід до аналізу даних, якщо тільки такий підхід вже не описано в протоколі.
- б) Спонсор повинен забезпечити впровадження належного та документованого контролю якості статистичного програмування та аналізу даних (наприклад, для розрахунків розміру вибірки, результатів аналізу для перегляду комітетом з незалежної оцінки результатів дослідження, результатів для звіту про клінічне випробування, статистичного або централізованого моніторингу).
- в) Спонсор повинен забезпечити простежуваність зміни даних і їх вилучення під час обробки та аналізу даних.
- г) Спонсор повинен переконатися, що критерії для включення або виключення учасників випробування були заздалегідь визначені (наприклад, у протоколі випробування чи плані статистичного аналізу). Обґрунтування виключення будь-якого учасника (або конкретного елементу даних) має бути чітко описано та задокументовано.
- г) Відхилення від запланованого статистичного аналізу або зміни, внесені до даних після розсліплення випробування (де це можливо), повинні бути чітко задокументовані та обґрунтовані і мають відбуватися лише за виняткових обставин (наприклад, для усунення розбіжностей у даних, що можуть вплинути на достовірність

результатів випробування). Такі зміни даних повинні бути дозволені дослідником і відображені в документальному сліді. Про зміни даних після розсліплення та відхилення від запланованих статистичних аналізів слід повідомляти у звіті про клінічне випробування.

- д) Спонсор повинен зберігати записи статистичного програмування, які стосуються вихідних даних, що містяться або використовуються у звітах про результати випробувань, включно з проведеними заходами контролю/підтвердження якості. Вихідні дані повинні простежуватись до статистичних програм, мати позначку дати та часу, бути захищеними від будь-яких змін та мати контроль доступу, щоб уникнути неналежного перегляду інформації, яка може призвести до упередженості.

3.16.3. Збір і ведення документації

- а) Спонсору (або наступному власнику даних) слід зберігати основні документи спонсора, які стосуються дослідження, відповідно до чинних регуляторних вимог (див. доповнення В).
- б) Спонсор повинен письмово інформувати дослідника(ів) / медичний(і) заклад(и) та постачальників послуг про необхідність зберігати документи і повинен письмово повідомляти дослідника(ів) / медичний(і) заклад(и) та постачальників послуг, якщо немає потреби надалі зберігати документи (записи), пов'язані з випробуванням, відповідно до чинних регуляторних вимог.
- в) Спонсор повинен повідомляти відповідному уповноваженому органу про будь-яку передачу права власності на основні документи згідно з чинними регуляторними вимогами. Спонсор також повинен інформувати дослідника про зміну спонсорства випробування.

3.16.4. Доступ до документів

- а) Спонсор повинен забезпечити, щоб у протоколі чи в іншій письмовій угоді було зазначено, що дослідник(и) / медичний(і) заклад(и) надає(ють) прямий доступ до первинних документів для моніторингу випробування, аудитів, перевірки з боку експертної ради / незалежного етичного комітету, а також інспектування з боку регуляторного органу.
- б) Спонсор повинен гарантувати, що учасники випробування дали згоду на прямий доступ до первинних записів для цілей, зазначених у пункті 3.16.4, а (див. пункт 2.8.10, й).

3.17. Звіти

3.17.1. Дострокове завершення чи призупинення випробування

У разі дострокового завершення чи призупинення випробування спонсор повинен негайно поінформувати дослідника(ів) / медичний(і) заклад(и) та регуляторний(і) орган(и) про припинення або призупинення, а також про причину(и) такого рішення. Експертна рада / незалежний етичний комітет також повинні бути негайно проінформовані і отримати обґрунтування причин(и) припинення чи призупинення випробування спонсором або дослідником / медичним закладом відповідно до чинних регуляторних вимог. У разі потреби спонсор повинен надати досліднику інформацію про можливе подальше лікування та спостереження за учасниками.

3.17.2. Звіти про клінічне випробування/дослідження

- а) Незалежно від того, чи було дослідження повністю завершено, достроково припинено або проводиться проміжний аналіз для подання до регуляторних органів, спонсор має забезпечити підготовку звітів про клінічне випробування та їх подання, включно з проміжними звітами, в регуляторний орган згідно з чинними регуляторними вимогами. Спонсор також повинен гарантувати, що звіти про клінічні випробування

лікарського засобу, який вже має дозвіл на продаж, відповідають стандартам ICH E3 або іншим чинним регуляторним вимогам [5].

(Примітка: ICH E3 зазначає, що скорочені звіти про випробування можуть бути прийнятними в певних випадках) [5].

- б) Якщо до випробування залучений дослідник-координатор, слід розглянути можливість підписання ним звіту про клінічне випробування (див. ICH E3 [5]).
- в) Після того, як випробування буде розсліплено, а відповідні аналізи/висновки будуть зроблені та доопрацьовані, спонсор, як правило, повинен, відповідно до чинних регуляторних вимог:
 - оприлюднити результати випробувань;
 - надати досліднику інформацію про лікування, яке приймали учасники сліпих випробувань;
 - надати дослідникам результати випробування. Якщо учасникам надається стислий виклад результатів випробування, він має бути написаний нетехнічною мовою, зрозумілою для неспеціаліста, і позбавлений рекламного відтінку.

4. УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ: ДОСЛІДНИК І СПОНСОР

У цьому розділі містяться рекомендації для відповідальних сторін (тобто дослідників та спонсорів) щодо належного управління цілісністю, простежуваністю та безпекою даних, що забезпечує чітке звітування, перевірку та інтерпретацію інформації, пов'язаної з клінічним випробуванням.

Цей розділ слід розглядати у взаємозв'язку з відповідними обов'язками дослідника і спонсора, визначеними в розділах 2 і 3, а також у контексті документів ICH E8 (R1) [13], ICH E9 [6] і ICH E9 (R1) [12].

Якість та обсяг інформації, отриманої в межах клінічного випробування, повинні бути достатніми для досягнення цілей випробування, забезпечення

впевненості в результатах випробування та підтримки прийняття правильних рішень.

Системи і процеси, які допомагають забезпечити таку якість, повинні бути розроблені і впроваджені пропорційно до ризиків для учасників і надійності отриманих даних.

Нижченаведені ключові процеси повинні охоплювати весь життєвий цикл даних, приділяючи особливу увагу критичності таких даних, і повинні впроваджуватись поступово та документуватись належним чином:

- а) процеси, що забезпечують захист конфіденційності даних учасників випробувань;
- б) процеси управління комп'ютеризованими системами для забезпечення їхньої придатності та належного використання;
- в) процеси захисту основних елементів клінічного випробування, таких як рандомізація, коригування дози та засліплення;
- г) процеси для підтримки прийняття ключових рішень, таких як фіналізація даних перед аналізом, розсліплення, розподіл наборів даних для аналізу, зміни в дизайні клінічного випробування і, де це можливо, діяльність, наприклад, комітету з незалежної оцінки результатів дослідження.

4.1. Захист засліплення в управлінні даними

4.1.1. Підтримання цілісності «сліпого методу» є особливо важливим при розробці систем, управлінні обліковими записами користувачів, делегуванні відповідальності за обробку даних, наданні доступу до даних у дослідницьких центрах, передачі даних, перегляді бази даних перед запланованим розсліпленням та статистичному аналізі на всіх відповідних етапах випробування.

4.1.2. Ролі, відповідальність та процедури доступу до відкритої інформації мають бути визначені та задокументовані всіма відповідними сторонами згідно

з протоколом; ця інформація також може бути включена до плану управління даними та плану статистичного аналізу або інших конкретних планів/інструкцій щодо випробувань, а також до реєстрів делегування обов'язків персоналу у дослідницькому центрі. Наприклад, у засліплених випробуваннях персонал спонсорів або постачальник послуг, що беруть участь у проведенні випробування та прямо чи опосередковано взаємодіють із персоналом дослідницького центру, не повинні мати доступу до розкритої інформації, за винятком випадків, коли це виправдано планом дослідження (наприклад, використання незасліплених моніторів).

4.1.3. У таких випадках слід впроваджувати відповідні стратегії пом'якшення, щоб зменшити ризик ненавмисного розкриття засліплених дослідників.

4.1.4. Можливе розсліплення має бути враховано під час оцінки ризику сліпих випробувань. Будь-яке заплановане чи незаплановане розсліплення, включно з ненавмисним чи екстреним розсліпленням, має бути задокументовано. Незаплановане розкриття засліплення слід оцінити на предмет його впливу на результати випробування та вжити відповідних заходів.

4.2. Елементи життєвого циклу даних

Повинні бути встановлені процедури для охоплення повного життєвого циклу даних.

4.2.1. Збір даних

- а) Коли дані, зібрані на папері або в електронній медичній карті, вручну переносяться в комп'ютеризовану систему (наприклад, засіб збору даних), ступінь перевірки цих даних має відображати їхню критичність.

- б) Дані, отримані з будь-якого джерела, включно з тими, що безпосередньо отримані з комп'ютеризованої системи, повинні супроводжуватися відповідними метаданими.
- в) На етапі збору даних слід, залежно від рівня ризику, розглядати доцільність автоматизованої перевірки даних, яка ініціює запити щодо їхньої якості. Впровадження таких перевірок має бути контрольованим і належним чином задокументованим.

4.2.2. Відповідні метадані, включно з документальним слідом

Підхід, який застосовується відповідальною стороною для впровадження, оцінки, доступу, управління та перегляду відповідних метаданих, пов'язаних з даними високої критичності, повинен передбачати:

- а) оцінку системи щодо типів і вмісту доступних метаданих, щоб переконатися, що:
 - комп'ютерні системи фіксують створення облікового запису користувача, зміну його ролей і прав доступу;
 - системи розроблені таким чином, щоб початкове введення даних та будь-які подальші їх зміни або видалення документувалися, включаючи, де це доречно, причину змін;
 - системи реєструють та зберігають послідовність виконаних дій на додаток до прямого введення/зміни даних у системі;
- б) забезпечення того, щоб документальний слід, звіти та записи не були відімкнені. Документальний слід не можна змінювати, за винятком поодиноких випадків (наприклад, коли до даних ненавмисно внесена персональна інформація) і лише якщо ведеться журнал таких дій з обґрунтуванням;
- в) забезпечення того, щоб документальний слід та журнали можна було інтерпретувати та повторно переглядати;

- г) забезпечення того, щоб автоматичне фіксування дати та часу введення або передачі даних було однозначним (наприклад, із використанням всесвітнього координованого часу [UTC]);
- г) визначення, які з ідентифікованих метаданих потребують перегляду та збереження.

4.2.3. Перегляд даних і метаданих

Повинні бути встановлені процедури перегляду даних, що стосуються випробувань, документальних слідів та інших відповідних метаданих. Це має бути запланована діяльність, а обсяг і характер мають ґрунтуватися на оцінці ризику, адаптуватися до конкретного випробування та коригуватися з урахуванням досвіду, набутого під час випробування.

4.2.4. Виправлення даних

Мають існувати процеси для виправлення помилок в даних, які можуть вплинути на надійність результатів випробувань. Виправлення мають бути приписані особі або комп'ютеризованій системі, які внесли виправлення, обґрунтовані та підтверджені вихідними записами, зробленими приблизно в час первинного внесення даних, та виконані своєчасно.

4.2.5. Передача, обмін та перенесення даних

Для того, щоб електронні дані, включно з відповідними метаданими, що передаються між комп'ютеризованими системами, зберігали свою цілісність та конфіденційність, слід впровадити перевірені процеси та/або інші належні процеси, такі як вивірення даних. Процес обміну/передачі та перенесення даних повинен бути задокументованим для забезпечення простежуваності, а вивірення даних має здійснюватися належним чином, щоб уникнути втрати даних і ненавмисних змін.

4.2.6. Завершення формування наборів даних перед аналізом

- а) Повинні бути визначені дані достатньої якості для проміжного та остаточного аналізу, що досягається впровадженням своєчасних та надійних процесів збору даних, перевірки, підтвердження, перегляду та виправлення помилок і, де це можливо, прогалин, які мають значний вплив на безпеку учасників випробування та/або надійність результатів випробування.
- б) Дії, здійснені для завершення формування наборів даних перед аналізом, повинні бути підтверджені та задокументовані відповідно до заздалегідь визначених процедур. Ці дії можуть включати звіряння введених даних і наборів даних або звіряння відповідних баз даних, виправлення помилок даних і, де це можливо, прогалин, медичне кодування, а також узагальнення та врахування впливу порушень, зокрема відхилень від протоколу.
- в) Вилучення даних і визначення наборів даних для аналізу має відбуватися відповідно до запланованого статистичного аналізу та має бути задокументовано.

4.2.7. Зберігання та доступ

Дані випробування та відповідні метадані слід архівувати таким чином, щоб забезпечувалася їх доступність для перегляду та читання, а також захист від несанкціонованого доступу та внесення змін протягом всього періоду зберігання.

4.2.8. Знищення

Дані випробування та метадані можуть бути остаточно знищені, якщо вони більше не потрібні, відповідно до нормативних вимог.

4.3. Комп'ютеризовані системи

Як описано в розділах 2 і 3, обов'язки спонсора, дослідника та інших

задіяних сторін щодо комп'ютеризованої системи, яка використовується в клінічних випробуваннях, повинні бути чіткими та задокументованими.

Відповідальна сторона повинна переконатися, що ті, хто розробляє комп'ютеризовані системи для клінічних випробувань від її імені, знають про призначення та регуляторні вимоги, які до них застосовуються.

Рекомендується залучати до розробки системи представників цільових груп населення та медичних працівників, якщо це доречно, щоб забезпечити придатність комп'ютеризованих систем для використання цільовою групою користувачів.

4.3.1. Порядок використання комп'ютеризованих систем

Повинні бути задокументовані процедури для забезпечення належного використання комп'ютеризованих систем у клінічних випробуваннях для виконання ключових завдань, пов'язаних зі збором, обробкою та управлінням даними.

4.3.2. Навчання

Відповідальна сторона повинна забезпечити, щоб особи, які використовують комп'ютеризовані системи, були належним чином навчені.

4.3.3. Безпека

- а) Безпека даних і записів дослідження повинна контролюватись протягом усього життєвого циклу даних.
- б) Відповідальна сторона повинна забезпечити впровадження та підтримку засобів контролю безпеки для комп'ютеризованих систем. До таких засобів належать управління користувачами і постійні заходи для запобігання, виявлення та усунення порушень безпеки. Слід враховувати такі аспекти, як вимоги до автентифікації користувачів та управління паролями, налаштування брандмауера,

антивірусне програмне забезпечення, виправлення помилок безпеки, моніторинг системи та тестування безпеки на проникнення.

- в) Відповідальна сторона повинна забезпечити належне резервне копіювання даних.
- г) Процедури повинні охоплювати: заходи безпеки системи, резервне копіювання даних та аварійне відновлення для запобігання несанкціонованому доступу та втраті даних. Такі заходи повинні періодично тестуватися (перевірятися) за потреби.

4.3.4. Валідація

- а) Зацікавлена сторона несе відповідальність за стан валідації системи протягом усього її життєвого циклу. Підхід до валідації комп'ютеризованих систем повинен ґрунтуватися на оцінці ризику, яка враховує: цільове використання системи; мету і важливість даних/записів, які збираються/генеруються, зберігаються та архівуються в системі; потенціал системи впливати на благополуччя, права і безпеку учасників, а також достовірність результатів випробування.
- б) Валідація повинна продемонструвати, що система відповідає встановленим вимогам щодо повноти, точності та надійності, а також, що її характеристики відповідають її призначенню.
- в) Системи повинні бути належним чином валідовані перед використанням. Подальші зміни в системі повинні бути валідовані на основі ризиків і враховувати як раніше зібрані, так і нові дані відповідно до процедур контролю змін.
- г) Періодичний огляд може бути доцільним для забезпечення того, щоб комп'ютеризовані системи залишалися в валідованому стані протягом усього життєвого циклу системи.
- г) Слід валідувати як стандартну функціональність системи, так і специфічні для конкретного протоколу конфігурації та

налаштування, включно з автоматичною перевіркою введення даних і розрахунками. Інтерфейси між системами також повинні бути визначені та валідовані. Для систем, розроблених на замовлення, систем, що підлягають конфігуруванню, і систем, які не потребують змін, можуть застосовуватися різні рівні валідації.

- д) У разі потреби процедури валідації (до виведення з експлуатації) повинні охоплювати: проєктування системи (дизайн системи), системні вимоги, тестування функціональності, конфігурацію, випуск, налаштування, інсталяцію та контроль за змінами.
- е) Відповідальна сторона повинна забезпечити, щоб комп'ютеризовані системи були визнані придатними для використання у випробуванні, включно із системами, що розроблені іншими сторонами. Вона повинна забезпечити ведення та зберігання валідаційної документації.
- є) Валідація, як правило, повинна включати визначення вимог і специфікацій до системи та їх тестування разом із відповідною документацією для підтвердження придатності системи для використання у випробуванні, особливо щодо критично важливих функцій, таких як рандомізація, дозування та титрування дози, а також збір даних про кінцеві точки.
- ж) Якщо залишаються нерозв'язані питання, потрібно знайти причини і, де це доречно, визначити пов'язані з ними ризики, щоб їх можна було уникнути чи мінімізувати до та/або під час подальшого використання системи.

4.3.5. Запуск системи

Специфічні для дослідження системи (включно з оновленнями в результаті внесення поправок до протоколу) слід впроваджувати, запускати або активувати для окремих дослідницьких центрів (місць проведення) тільки після отримання всіх необхідних дозволів на проведення клінічного випробування в цьому

центрі.

4.3.6. Збій системи

Повинні бути розроблені процедури на випадок непередбачених обставин, щоб запобігти втраті або недоступності даних, важливих для безпеки учасників, прийняття рішень у межах випробування або оцінки його результатів.

4.3.7. Технічна підтримка

- а) У відповідних випадках повинні існувати механізми (наприклад, служба технічної підтримки) для документування, оцінки та розв'язання проблем із комп'ютеризованими системами (наприклад, виявлених користувачами), а також періодичного перегляду накопичених проблем з метою виявлення тих, що повторюються та/або є системними.
- б) Недоліки та проблеми слід усувати відповідно до їх значущості. Критичні проблеми повинні розв'язуватися першочергово.

4.3.8. Управління користувачами

- а) Засоби контролю доступу є невід'ємною частиною комп'ютеризованих систем, що використовуються в клінічних випробуваннях, і призначені для обмеження доступу до системи неавторизованим користувачам і для забезпечення атрибуції особи. Заходи безпеки повинні бути обрані таким чином, щоб досягати запланованого рівня захисту.
- б) Повинні існувати процедури, які гарантують належне призначення прав доступу користувачам відповідно до їхніх посадових обов'язків і функцій, умов засліплення та організації, до якої вони належать. Права доступу мають бути анульовані, коли вони більше не потрібні. Слід передбачити процес періодичного перегляду

доступу користувачів та призначених їм ролей і дозволів, якщо це доречно.

- в) Авторизовані користувачі та дозволи на доступ повинні бути чітко задокументовані, а також підтримуватися та зберігатися. Ці записи мають містити будь-які оновлення ролей користувачів, дозволів на доступ та часу надання дозволу на доступ (наприклад, позначку часу).

ДОПОВНЕННЯ А

БРОШУРА ДОСЛІДНИКА

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.

1.1. Розробка брошури дослідника

Зазвичай відповідальність за розробку актуальної версії брошури дослідника покладається на спонсора. Якщо випробування ініційоване дослідником, спонсор-дослідник має визначити можливість отримання брошури від власника ліцензії на лікарський засіб / реєстраційного посвідчення лікарського засобу. Якщо досліджуваний препарат наданий самим спонсором-дослідником, то він зобов'язаний довести необхідну інформацію до персоналу дослідницького центру. З дозволу регуляторних уповноважених органів замість брошури дослідника може бути використано поточну наукову інформацію, таку як брошура з основною інформацією про препарат (наприклад, інструкція для застосування, листок-вкладка або інформація на маркуванні), за умови, що вони містять актуальну, всебічну й досить докладну інформацію про всі властивості досліджуваного препарату, яка може бути важливою для дослідника. Якщо зареєстрований лікарський засіб вивчається для нового застосування (тобто за новим показанням), має бути підготовлена брошура дослідника спеціально для цього нового застосування, за винятком випадків, коли є обґрунтування для

підготовки лише одної брошури дослідника. Брошуру дослідника слід переглядати не рідше одного разу на рік та оновлювати за потреби згідно із задокументованими методиками спонсора. Брошура дослідника може переглядатися і частіше, залежно від стадії розробки та в міру отримання нової значущої інформації. 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.

1.2. Довідкова інформація з безпеки та оцінка співвідношення ризик/користь

Довідкова інформація з безпеки (RSI), що міститься в брошурі дослідника, є важливим орієнтиром для швидкого повідомлення про підозрювані непередбачені серйозні побічні реакції (SUSAR) у клінічному випробуванні. Ця довідкова інформація про безпеку повинна містити перелік побічних реакцій із зазначенням їх частоти та характеру. Перелік слід використовувати для визначення очікуваності підозрюваної серйозної побічної реакції і, відповідно, необхідності прискореного звітування згідно з чинними регуляторними вимогами (див. пункт 3.13.2, в). Брошура дослідника також має сприяти адекватному наданню медичної допомоги учасникам у ході 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 запланованого дослідження з огляду на співвідношення ризик/користь. З цієї причини у підготовці брошури дослідника, як правило, має брати участь висококваліфікований медик, водночас зміст брошури дослідника необхідно погодити з фахівцями тих галузей, у межах яких були отримані наведені дані.

2. Загальні рекомендації

Ці рекомендації визначають мінімум інформації, яка повинна бути включена до брошури дослідника. Очікується, що тип і обсяг доступної інформації буде змінюватися залежно від стадії розробки досліджуваного лікарського засобу.

Брошура дослідника має містити:

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 зазначати номер цього видання, а також номер і дату попередньої редакції разом із датою закінчення терміну включення даних до версії. За потреби може бути додана сторінка для підпису.

2.2. Заява про конфіденційність

Спонсор може включити заяву, яка інструктує дослідника та інших отримувачів розглядати брошуру дослідника як конфіденційний документ, призначений виключно для ознайомлення та використання дослідником / медичним закладом, персоналом дослідницького центру, регуляторними органами і експертною радою / незалежним етичним комітетом.

3. Зміст брошури дослідника

Брошура дослідника має містити такі розділи [наприкінці кожного розділу, за потреби, слід наводити посилання на джерела (публікації або звіти)]:

3.1. Зміст

3.2. Резюме

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

3.3. Вступ

У короткому вступному розділі 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 потрібно розкрити загальний підхід до оцінки досліджуваного препарату.

3.4. Фізичні, хімічні й фармацевтичні властивості, а також склад

Слід навести опис речовини (речовин), що входить(ять) до складу досліджуваного препарату [зокрема хімічну(і) та/або структурну(і) формулу(и)], а також стисло охарактеризувати її (їх) основні фізичні, хімічні і фармацевтичні властивості.

Для дотримання належних заходів безпеки під час проведення випробування має бути наведений і обґрунтований (якщо це важливо для клінічного вивчення) склад, що буде використовуватися, включаючи допоміжні речовини. Також слід надати інструкції щодо зберігання лікарської форми й поводження з нею.

Має бути зазначена будь-яка структурна подібність з іншими відомими сполуками.

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 слід описати використані методи й результати, а також обміркувати значущість отриманих даних у контексті досліджуваних терапевтичних ефектів та можливих несприятливих і непередбачених ефектів у людини.

Залежно від ситуації можуть бути наведені такі відомості (якщо ці дані наявні/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, зокрема такі аспекти:
 - характер фармакологічних і частота токсичних ефектів;
 - вираженість або ступінь фармакологічних чи токсичних ефектів;
 - швидкість розвитку ефектів;
 - оборотність ефектів;
 - тривалість ефектів;
 - дозозалежність ефектів.

Для більшої наочності дані, по можливості, слід наводити у вигляді таблиць/переліків.

У наступних розділах необхідно висвітлити найбільш важливі результати

досліджень, включаючи дозозалежність виявлених ефектів, значущість 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 оцінити терапевтичний індекс). Потрібно зазначити значущість цієї інформації щодо доз, пропонованих для людини. По можливості, при порівнянні слід враховувати рівень препарату в крові/тканині, а не лише у перерахунку на 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 опис повинен містити результати вивчення потенційної терапевтичної активності (наприклад, ефективність при експериментальній патології, рецепторна взаємодія і специфічність дії), а також досліджень безпеки (наприклад, спеціальних експериментів для оцінки фармакологічної дії, що відрізняється від очікуваних терапевтичних ефектів).

б) Фармакокінетика та метаболізм препарату у тварин

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

в) Токсикологія

Необхідно стисло описати токсичні ефекти, виявлені під час відповідних досліджень на різних видах тварин, за такими рубриками (залежно від ситуації):

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

- генотоксичність (мутагенність);
- канцерогенність;
- репродуктивна токсичність та токсичність для розвитку;
- місцева переносимість;
- інші дослідження токсичності.

3.6. Вплив на людину

Вступ

Потрібно надати ґрунтовний аналіз відомих ефектів досліджуваного препарату в людини, включно з інформацією про фармакокінетику, метаболізм, фармакодинаміку, дозозалежність, безпеку, ефективність та інші фармакологічні властивості. Якщо можливо, слід навести стислий опис кожного із завершених клінічних досліджень та поточних досліджень, де доступні проміжні результати, які можуть бути використані для оцінки безпеки. Також необхідно навести інформацію щодо результатів застосування досліджуваного препарату поза межами клінічних випробувань, наприклад дані післяреєстраційного досвіду застосування.

а) Фармакокінетика та метаболізм препарату в людини

Необхідно представити стислий виклад інформації про фармакокінетику досліджуваного(их) препарату(ів), включаючи такі аспекти (залежно від наявності даних):

- фармакокінетика (зокрема метаболізм, за потреби, абсорбція, зв'язування з білками плазми крові, розподіл та елімінація);
- біодоступність досліджуваного препарату (абсолютна, якщо можливо, та/або відносна), визначена шляхом порівняння з референтною лікарською формою;
- 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

Потрібно навести у стислій формі інформацію про безпеку, фармакодинаміку, ефективність і дозозалежність ефектів кожного досліджуваного препарату (включаючи його метаболіти, якщо це вивчалось), отриману в попередніх випробуваннях на людині (на здорових добровольцях та/або на хворих). Слід оцінити значення цієї інформації. Якщо завершено кілька клінічних досліджень, 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 (зокрема за всіма вивченими показаннями).

Слід оцінити суттєві відмінності в характері/частоті побічних реакцій на ліки як при різних показаннях, так і в різних підгрупах популяції.

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

в) Післяреєстраційний досвід

У брошурі дослідника необхідно зазначити країни, в яких досліджуваний препарат був зареєстрований або допущений до обігу. Має бути наведена будь-яка важлива інформація (в узагальненому вигляді), отримана в ході післяреєстраційного застосування (наприклад, склад, дозування, шляхи введення

та побічні реакції на препарат). У брошурі дослідника також слід вказати країни, в яких заявнику було відмовлено в реєстрації досліджуваного препарату чи останній був вилучений з ринку / позбавлений реєстрації.

3.7. Висновок і вказівки для дослідника

У цьому розділі необхідно надати загальний аналіз доклінічних і клінічних даних, а також узагальнити інформацію з різних джерел щодо різних властивостей досліджуваного препарату, наскільки це можливо. Таким чином, досліднику може бути представлена найбільш інформативна інтерпретація наявних даних, а також оцінка значущості цих даних для подальших клінічних випробувань.

Якщо це доречно, слід проаналізувати опубліковані звіти про подібні лікарські засоби. Це може допомогти досліднику передбачити можливі побічні реакції на ліки чи інші проблеми під час проведення клінічних досліджень.

Основна мета цього розділу — дати досліднику чітке уявлення про можливі ризики й побічні реакції, а також про спеціальні дослідження, спостереження та запобіжні заходи, які можуть знадобитися в ході клінічного випробування. Висновки мають базуватися 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, що ґрунтуються на наявному клінічному досвіді й фармакологічних властивостях досліджуваного препарату.

ДОПОВНЕННЯ Б**ПРОТОКОЛ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ
ТА ПОПРАВКА(И) ДО ПРОТОКОЛУ**

Клінічні випробування повинні бути описані в чіткому, лаконічному, науково обґрунтованому і практично здійсненному протоколі. Протокол має бути розроблений так, щоб мінімізувати зайву складність і зменшити або усунути суттєві ризики для прав, безпеки і благополуччя учасників випробування, а також для достовірності отриманих даних. Процес розробки протоколу передбачає участь відповідних зацікавлених сторін, якщо це потрібно. Забезпечення адаптивності протоколу, наприклад шляхом зазначення прийнятних діапазонів для окремих положень, може зменшити кількість відхилень або, в деяких випадках, потребу у внесенні поправок до протоколу. Така адаптивність не повинна негативно впливати на безпеку учасників або наукову обґрунтованість випробування. За додатковою інформацією слід звертатися до документів ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» [13], ICH E9 «Статистичні принципи для клінічних випробувань» [6] та «Додаток ICH E9 (R1) щодо оцінок і аналізу чутливості в клінічних випробуваннях до настанови «Статистичні принципи для клінічних випробувань» [12].

Протокол клінічного випробування, як правило, має включати нижченаведені розділи, які можуть відрізнятися залежно від дизайну випробування. Інформація, що стосується дослідницького центру, може бути наведена на окремих сторінках протоколу чи в окремій угоді. Крім того, частина зазначеної інформації може міститися в інших документах, на які є посилання в протоколі, наприклад у брошурі дослідника.

1. *Загальна інформація*

- 1.1. Назва протоколу, ідентифікаційний номер протоколу й дата. У кожній поправці до протоколу також повинні бути зазначені її номер і дата прийняття.
- 1.2. Назва (ім'я) спонсора та його адреса
- 1.3. Прізвище й посада/звання особи (осіб), уповноваженого(их) підписувати протокол і поправки до протоколу від імені спонсора.

2. *Вихідна інформація*

- 2.1. Назва й опис досліджуваного лікарського засобу.
- 2.2. Резюме результатів доклінічних досліджень, що потенційно мають клінічну значущість, а також результатів клінічних досліджень, важливих для цього випробування.
- 2.3. Стислий опис відомих і передбачуваних ризиків і користі (за наявності) для людей — учасників випробування.
- 2.4. Опис і обґрунтування шляху введення, дозування, схеми застосування і тривалості лікування.
- 2.5. Заява про те, що це випробування буде проводитися з дотриманням протоколу, принципів належної клінічної практики і чинних регуляторних вимог.
- 2.6. Опис досліджуваної популяції.
- 2.7. Посилання на літературні джерела й дані, що стосуються випробування і використані для обґрунтування дослідження.

3. *Мета й завдання випробування*

Докладний опис мети і завдань випробування. Інформація про оцінки, якщо вони визначені (див. ICH E9 (R1) [12]).

4. Дизайн випробування

Наукова достовірність дослідження і надійність отриманих результатів багато в чому залежать від дизайну випробування. Опис дизайну випробування має містити:

- 4.1. Точне зазначення основних та другорядних (якщо є) показників, що будуть оцінюватися в межах випробування.
- 4.2. Опис виду та дизайну випробування, що планується (наприклад, подвійно сліпе, плацебоконтрольоване, у паралельних групах, адаптивне, платформне/парасолькове/кошикове, випробування з децентралізованими елементами), та схематичне зображення дизайну, процедур і стадій випробування.
- 4.3. Опис заходів, що дозволяють знизити/уникнути необ'єктивності, зокрема:
 - а) рандомізація;
 - б) сліпий метод.
- 4.4. Опис досліджуваного лікарського засобу, а також дозування і схеми застосування досліджуваного(их) препарату(ів), включаючи опис лікарської форми, пакування та маркування досліджуваного(их) препарату(ів).
- 4.5. Інструкції з приготування (наприклад, відновлення) та застосування, де це можливо, якщо вони не описані в інших документах.
- 4.6. Графік заходів (наприклад, візитів, втручань та оцінок).
- 4.7. Передбачувана тривалість участі учасників у випробуванні та опис послідовності й тривалості всіх етапів випробування, включаючи період подальшого спостереження (якщо передбачено).
- 4.8. Опис правил припинення дослідження або критеріїв дострокового припинення, а також коригування дози або переривання лікування для окремих учасників, усього випробування чи його частин.
- 4.9. Процедури обліку досліджуваного(их) препарату(ів), включаючи

плацебо й препарат(и) порівняння (якщо передбачені).

- 4.10. Порядок збереження рандомізаційних кодів випробування і процедура розкриття кодів.

5. *Відбір учасників*

- 5.1. Критерії включення учасників.
- 5.2. Критерії невключення учасників.
- 5.3. Механізм попереднього відбору, якщо потрібно, та скринінгу учасників випробування.

6. *Припинення випробування та вихід учасника з випробування*

Дослідник може прийняти рішення про виключення учасника з випробування. І навпаки, учасник може вирішити вийти з випробування або припинити лікування досліджуванним препаратом (див. пункти 2.8.10, і, ї; 2.9.1). У протоколі має бути зазначено:

- а) коли і як виключати учасників з випробування / припиняти лікування досліджуванним лікарським засобом;
- б) терміни отримання і опис даних, які повинні бути зібрані щодо тих учасників, яких було виключено, або які вийшли з випробування, включно з процесом обробки даних відповідно до чинних регуляторних вимог;
- в) чи передбачена заміна виключених учасників та яким чином вона здійснюється;
- г) порядок подальшого спостереження за учасниками, які припинили лікування досліджуванним препаратом.

7. *Лікування та втручання для учасників випробування*

- 7.1. Призначене лікування із зазначенням назв усіх лікарських засобів, доз, схем застосування, критеріїв для корекції дози, шляху/способу(ів)

введення, тривалості лікування, зокрема періодів подальшого спостереження для учасників кожної групи/підрозділу випробування, які отримують лікування досліджуванним препаратом / лікування в ході випробування.

- 7.2. Лікарські засоби / способи лікування, які дозволені (включаючи супутні та життєво важливі препарати) і не дозволені перед випробуванням та/або в ході дослідження.
- 7.3. Стратегії контролю за дотриманням учасником режиму лікування.

8. *Оцінка ефективності*

- 8.1. Докладний опис показників ефективності, у відповідних випадках.
- 8.2. Методи й терміни оцінювання, реєстрації та аналізу показників ефективності. Якщо для оцінки даних з ефективності залучаються комітети, пов'язані з випробуванням (наприклад, комітет з незалежної оцінки результатів дослідження (IDMC) / комітети з прийняття рішень), процедури, терміни і діяльність цих комітетів повинні бути описані в протоколі або в окремому документі.

9. *Оцінка безпеки*

- 9.1. Докладний опис показників безпеки.
- 9.2. Методи, обсяг і терміни реєстрації та оцінки параметрів безпеки. Якщо для оцінки даних з безпеки залучаються комітети, пов'язані з випробуванням (наприклад, комітет з незалежної оцінки результатів дослідження [IDMC]), процедури, терміни і діяльність цих комітетів повинні бути описані в протоколі або в окремому документі.
- 9.3. Процедури отримання повідомлень про небажані явища, а також реєстрації та звітування про них.
- 9.4. Тип і тривалість спостереження за учасниками після виникнення побічних реакцій та інших станів, таких як вагітність.

10. Статистичні положення

- 10.1. Опис всіх статистичних методів, які будуть застосовуватися, зокрема строки і мета будь-якого запланованого проміжного аналізу (аналізів), а також статистичні критерії для зупинки випробування.
- 10.2. Кількість учасників, яку планується залучити, та обґрунтування розміру вибірки, включаючи оцінку (чи розрахунки) потужності випробування й клінічне обґрунтування.
- 10.3. Застосовуваний рівень статистичної значущості або порогове значення для досягнення успіху за апостеріорною ймовірністю у разі використання баєсівського дизайну.
- 10.4. Вибір учасників, дані про яких будуть включені в плановий аналіз, опис статистичних методів, які будуть використані, і процедур для аналізу проміжних явищ та обліку відсутніх, невикористаних і помилкових даних. Ці аспекти повинні бути узгоджені з цільовими оцінками, якщо вони визначені (див. ICH E9 (R1) [12]).
- 10.5. Заява про те, що будь-які відхилення від плану статистичної обробки будуть описані й обґрунтовані в звіті клінічного випробування.

11. Прямий доступ до первинних даних

Спонсор має забезпечити, щоб у протоколі чи іншій задокументованій угоді було зазначено, що дослідник(и) / медичний(і) заклад(и) / постачальник(и) послуг будуть дозволяти проводити пов'язані з випробуванням моніторинг, аудити, інспекції з боку регуляторних органів та, відповідно до чинних регуляторних вимог, перевірки з боку експертної ради / незалежного етичного комітету, надаючи при цьому прямий доступ до первинних даних/документів.

12. Контроль якості та забезпечення якості

- 12.1. Опис ідентифікованих критичних для якості факторів, пов'язаних з ними ризиків і стратегій зменшення ризиків у випробуванні, якщо вони

не зафіксовані в інших документах.

- 12.2. Короткий опис підходів до моніторингу, які є частиною процесу контролю якості клінічного випробування.
- 12.3. Опис процесу розгляду випадків недотримання протоколу або принципів належної клінічної практики (GCP).

13. Етика

Опис етичних аспектів, що стосуються випробування.

14. Обробка даних і зберігання документації

- 14.1. Визначення даних, що підлягають збору, та методів їх збору. За потреби додаткові деталі повинні бути наведені в іншому документі, пов'язаному з клінічним випробуванням.
- 14.2. Ідентифікація даних, що вноситимуться безпосередньо до засобів збору даних (тобто без попереднього письмового або електронного запису даних) і вважатимуться первинним записом.
- 14.3. Заява про те, що документація повинна зберігатися відповідно до чинних нормативних вимог.

15. Фінансування та страхування

Питання фінансування та страхування, якщо вони не врегульовані окремою угодою.

16. Політика щодо публікацій

Політика щодо публікацій, якщо вона не врегульована окремою угодою.

ДОПОВНЕННЯ В

ОСНОВНІ ДОКУМЕНТИ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

1. Вступ

- 1.1. До і під час проведення клінічного випробування створюється велика кількість документів. Характер і обсяг документів, що створюються і зберігаються, залежать від дизайну випробування, його проведення, застосування підходів, пропорційних ризику, а також від важливості та актуальності цих документів для випробування.
- 1.2. Визначення того, які документи є важливими, здійснюється з урахуванням рекомендацій, наведених у цьому доповненні.
- 1.3. Основна документація дозволяє оцінити проведення випробування з погляду дотримання дослідником і спонсором принципів належної клінічної практики (GCP) і чинних регуляторних вимог, а також достовірності отриманих результатів. Основна документація використовується для здійснення нагляду з боку дослідника і спонсора (включно з моніторингом), а також під час незалежного аудиту спонсора та під час інспекцій регуляторного(их) органа(ів) для оцінки проведення випробування та достовірності його результатів. Певна важлива документація також може бути перевірена експертною радою / незалежним етичним комітетом відповідно до чинних регуляторних вимог. Дослідник / медичний заклад повинен мати доступ і можливість вести основну документацію, що створюється дослідником / медичним закладом до і під час проведення випробування, і зберігати її відповідно до чинних регуляторних вимог.

2. *Управління основними документами*

- 2.1. Документи повинні бути ідентифікованими, а їхні версії мають бути контрольованими (якщо це доцільно). Вони мають містити інформацію про авторів, рецензентів і затверджувачів, а також дату та підпис (електронний або фізичний), коли це потрібно.
- 2.2. У разі передачі або делегування спонсором чи дослідником / медичним закладом відповідних дій постачальникам послуг необхідно забезпечити належний доступ до основної документації, управління нею протягом усього випробування, а також її збереження після завершення випробування.
- 2.3. Основні документи повинні зберігатися у сховищах, що належать спонсору та досліднику / медичному закладу, або до них повинні бути зроблені посилання у відповідних документах. Такі сховища можуть називатися головним файлом випробування (TMF — trial master file). Сховище дослідника / медичного закладу може також називатися файлом дослідницького центру (ISF — investigator site file).
- 2.4. Спонсор і дослідник / медичний заклад повинні вести облік місцезнаходження основних документів, включно з первинною документацією. Система(и) зберігання, яка(і) використовується(ються) під час випробування та для архівування (незалежно від типу носія), повинна(ні) забезпечувати належну ідентифікацію, збереження історії версій, пошук та доступ до документів випробування.
- 2.5. Спонсор і дослідник / медичний заклад повинні забезпечити своєчасний збір і зберігання всієї необхідної документації, що значно сприяє ефективному керуванню випробуванням. Деякі основні документи, як правило, повинні бути підготовлені до початку випробування, а згодом можуть оновлюватися під час випробування.
- 2.6. Спонсор і дослідник / медичний заклад повинні зберігати основну документацію таким чином, щоб вона залишалася повною,

- читабельною і доступною, а також могла бути безпосередньо надана на вимогу регуляторних органів, моніторів та аудиторів. Зміни в основній документації повинні бути відстежуваними.
- 2.7. Спонсор і дослідник / медичний заклад повинні забезпечити зберігання основних документів, необхідних для виконання їхніх обов'язків. Оригінали документів, як правило, мають зберігатися відповідальною стороною, яка їх створила.
- 2.8. Для виконання своїх обов'язків у межах проведення випробування спонсору та досліднику / медичному закладу може бути потрібен доступ до відповідних основних документів один одного або їхніх копій як до початку, так і під час проведення випробування. Після завершення випробування кожна сторона повинна зберігати свою основну документацію (див. пункти 2.12.11 і 3.16.3, а). Місцезнаходження документації може змінюватися під час випробування залежно від характеру документа. Наприклад, дослідник може отримати доступ до відповідних основних документів від спонсора (зокрема, до звітів про підозрювані непередбачені серйозні побічні реакції [SUSAR]) через портал, наданий спонсором, і ця важлива документація повинна зберігатися дослідником / медичним закладом до кінця випробування.
- 2.9. Якщо копія використовується як постійна заміна оригіналу основного документа, вона повинна відповідати вимогам до завірених копій.
- 2.10. Деякі записи, як правило, ведуться і зберігаються тільки спонсором (наприклад, ті, що стосуються виключно діяльності спонсора, такі як аналіз даних) або тільки дослідником / медичним закладом (наприклад, ті, що містять конфіденційну інформацію про учасників). Окремі документи можуть зберігатися як спонсором, так і дослідником / медичним закладом.
- 2.11. Необхідно ретельно зважити питання обміну документацією, якщо

застосовується засліплення, а також якщо документація підпадає під дію чинного законодавства про захист персональних даних. Щодо обміну основними документами з постачальниками послуг див. пункт 2.2.

- 2.12. Певні основні документи можуть не стосуватися конкретного випробування, але можуть бути пов'язані з досліджуваним продуктом, обладнанням або процесами і системами, зокрема з комп'ютеризованими системами, які використовуються для проведення кількох випробувань. Такі документи зберігаються за межами сховищ конкретного випробування (наприклад, брошура дослідника, генеральна угода про надання послуг, стандартні операційні процедури, документи з валідації).

3. *Важливість документів клінічного випробування*

- 3.1. Оцінюючи, чи є документ важливим і чи повинен він зберігатися, слід враховувати наведені нижче критерії. Така оцінка є важливою, але не обов'язково має бути задокументованою. Для попереднього визначення основних документів можна використати структурований перелік вмісту сховища (сховищ) для зберігання. Основними вважаються такі документи:

- документ, який направляється або видається регуляторним органом чи експертною радою / незалежним етичним комітетом, включаючи пов'язану з ним кореспонденцію та документи, що підтверджують регуляторні рішення або схвалення / позитивні висновки;
- процедура або план, визначені для конкретного випробування;
- відповідне листування або протоколи зустрічей, пов'язаних із важливими обговореннями та/або рішеннями щодо проведення клінічного випробування і застосовуваних процесів;

- документ щодо виконання відповідних процедур випробування (наприклад, контрольний список закриття бази даних, складений на основі СОП з управління даними);
- документи щодо домовленостей між сторонами та угоди страхування/відшкодування;
- документ, що підтверджує відповідність вимогам і будь-яким умовам для схвалення регуляторним органом або позитивного висновку експертної ради / незалежного етичного комітету;
- документ, що містить склад, а за потреби — функції, листування та рішення будь-яких комітетів, залучених до схвалення випробування або його проведення;
- документ, який підтверджує, що комп'ютеризована система, специфічна для випробування, пройшла валідацію і що системи, які не є специфічними для випробування (наприклад, комп'ютеризовані системи клінічної практики), були оцінені як придатні для використання за призначенням у випробуванні;
- документ, що авторизований/підписаний спонсором та/або дослідником для підтвердження розгляду або схвалення;
- документ, що за потреби підтверджує підписи/ініціали персоналу, який виконує важливі дії, пов'язані з випробуванням; наприклад, заповнення форм, що використовуються для збору даних;
- документ з інформацією, яку було надано потенційним учасникам випробування, а також із підтвердженням, що інформована згода учасників була отримана та збережена належним чином;
- документи, які підтверджують, що персонал спонсора, залучений до проведення випробування, та особи, які провадять важливу діяльність, пов'язану з випробуванням, від імені спонсора, мають

відповідну освіту, підготовку та досвід для виконання своїх обов'язків;

- документи, які підтверджують, що дослідник та особи, яким дослідник делегував важливу діяльність, пов'язану з випробуванням, мають відповідну освіту, підготовку та досвід для такої діяльності, особливо якщо ця діяльність не є частиною їхньої звичайної роботи;
- документ, що містить дані, а також відповідні метадані, необхідні для належної оцінки проведення випробування;
- документ щодо нагляду спонсора або дослідника за безпекою учасників під час випробування, включаючи дотримання вимог щодо звітування про безпеку між спонсорами та дослідниками, регуляторними органами та експертною радою / незалежним етичним комітетом, а також своєчасне доведення до учасників випробування інформації з безпеки в разі потреби;
- документи, які підтверджують, що постачальники послуг мають належну кваліфікацію для провадження делегованої або переданої діяльності;
- документи, що підтверджують відповідність лабораторних досліджень та інших випробувань, які використовуються в межах дослідження, поставленій меті;
- документ, що описує нагляд спонсора за вибором місця проведення випробування, моніторингом і аудитом випробування, де це доречно, а також виявлені проблеми/порушення, відхилення та впровадження коригувальних і запобіжних заходів;
- документ, що підтверджує дотримання протоколу та/або процедур, що стосуються керування даними, статистичного аналізу даних, а також підготовки проміжного та фінального

звітів;

- документ, що описує збір, зберігання, обробку, аналіз та збереження або знищення біологічних зразків;
- документ, що надає відповідну інформацію про досліджуваний лікарський засіб та його маркування;
- документ про транспортування, зберігання, пакування, дозування, рандомізацію та засліплення досліджуваного продукту;
- документ про відстеження та облік досліджуваного лікарського засобу від моменту його випуску виробником до видачі, введення учасникам випробування, повернення та знищення або альтернативного розпорядження;
- документ про ідентифікацію та якість досліджуваного лікарського засобу, що використовується у випробуванні;
- документ щодо процесів і заходів, пов'язаних із розсліпленням;
- документ щодо процесу набору, попереднього скринінгу та отримання згоди учасників випробування, а також їхньої ідентифікації та хронології включення до випробування, за потреби;
- документ, що підтверджує існування учасників випробування та обґрунтовує достовірність зібраних даних випробування. Включає первинну документацію, пов'язану з випробуванням, медичним лікуванням та історією хвороби учасників випробування;
- документ, який визначає процеси/практики, що застосовуються у разі порушення безпеки з метою захисту прав, безпеки та благополуччя учасників, а також цілісності даних.

3.2. Документацію випробування, яка вважається важливою, відповідно до критеріїв, визначених у пункті 3.1, і наведена в переліку основних

документів (таблиця 1), слід зберігати після завершення випробування.

Цей перелік не є вичерпним, і спонсор або дослідник можуть також вважати важливими інші документи випробування.

- 3.3. Наявність і зміст окремих документів, перелічених у таблиці 1, залежать від дизайну випробування, методів його проведення та принципів пропорційного управління ризиками; у деяких випадках такі документи можуть не створюватися.

Таблиця 1

Перелік основних документів	
Якщо ці документи випробування створені, вони вважаються основними і повинні зберігатися (див. розділи 3.1 і 3.2).	
Примітка: зірочкою (*) позначені ті основні документи, які зазвичай мають бути в наявності до початку випробування (див. розділ 2.5).	
Брошура дослідника або брошура з основною інформацією про препарат (наприклад, короткий опис характеристик лікарського засобу, листок-вкладка або інформація на маркуванні)*	
Підписаний протокол* і поправки до нього, внесені під час дослідження	
Датоване і документально оформлене схвалення / позитивне рішення експертної ради / незалежного етичного комітету щодо наданої інформації*	
Склад експертної ради / незалежного етичного комітету *	
Дозвіл, схвалення та/або повідомлення регуляторного уповноваженого органа щодо протоколу* та поправок до нього, внесених під час клінічного випробування (за потреби)	
Заповнені, підписані та датовані форми інформованої згоди	
Заповнений список ідентифікаційних кодів учасників та журнал реєстрації	
- Повідомлення спонсора дослідником про серйозні побічні явища та відповідні звіти, де це необхідно - Повідомлення регуляторних уповноважених органів і експертної ради / незалежного етичного комітету спонсором та/або дослідником про непередбачені серйозні побічні реакції (SUSAR) та повідомлення іншої інформації щодо безпеки - Повідомлення спонсором дослідника щодо безпеки, де це необхідно	
Проміжні або річні звіти, що надаються експертній раді / незалежному етичному комітету та уповноваженим органам (де це необхідно)	
Первинні документи	
Дані та відповідні метадані (включно з документацією щодо коригування даних) у засобах збору даних	
Підсумковий звіт, що надається експертній раді / незалежному етичному комітету та регуляторним уповноваженим органам, за необхідності	
Проміжні (за необхідності) та остаточні звіти про клінічні випробування	
Зразок засобів збору даних (наприклад, індивідуальні реєстраційні форми [CRF], щоденники, оцінки клінічних результатів, зокрема результати, про які повідомляє пацієнт), які надаються досліднику та/або експертній раді / незалежному етичному комітету *	
Зразок інформації, що надається учасникам випробування*: - Матеріали інформованої згоди (включаючи всі відповідні переклади) - Будь-яка інша задокументована інформація (наприклад, інструкції з використання досліджуваного лікарського засобу або пристрою) - Оголошення про набір учасників	
Домовленість між сторонами щодо фінансових аспектів клінічного дослідження*	
Страхове зобов'язання*	
Підписана угода між сторонами, які беруть участь,* наприклад: • дослідник / медичний заклад і спонсор; • дослідник / медичний заклад і постачальник послуг; • спонсор і постачальник послуг;	

спонсор і члени комітету з незалежної оцінки результатів дослідження (IDMC) / комітету з прийняття рішень
Документація щодо вибору, оцінки* та нагляду за постачальниками послуг, що здійснюють важливу діяльність, пов'язану з випробуваннями
Відповідні документи дослідника(ів) та субдослідника(ів), залучених до випробування, що підтверджують їхню кваліфікацію (наприклад, резюме)
Записи про навчання стосовного даного дослідження*
Документація щодо делегування дослідником діяльності, пов'язаної з випробуванням*
Аркуш зразків підписів, що підтверджує підписи та ініціали дослідника та осіб, яким делеговано функції*, якщо не використовуються лише електронні підписи (може бути об'єднано з документацією про делегування, зазначеною вище)
Нормальні значення/діапазони для клінічних/лабораторних/інструментальних методів та/або випробувань, передбачених протоколом*
Сертифікати, акредитації або інша документація, включно з валідацією (за потреби), що підтверджує придатність клінічних/лабораторних/інструментальних методів та/або випробувань, що використовуються під час проведення випробування*
Документація щодо збору, обробки та відправки біологічних рідин / зразків тканин
Документація щодо умов зберігання біологічних рідин / зразків тканин
Документ щодо обліку біологічних рідин/ зразків тканин, що зберігаються наприкінці клінічного дослідження
Зразок етикетки, прикріпленої на контейнері із досліджуванним препаратом
Інструкція щодо поводження з досліджуванним(и) препаратом(ами) і матеріалами для випробування (якщо така не включена до протоколу чи брошури дослідника), наприклад фармацевтичний посібник*
Транспортні накладні досліджуваного(их) препарату(ів) і матеріалів для випробування*
Сертифікат(и) аналізу(ів) поставленого(их) досліджуваного(их) препарату(ів)*
Облік досліджуваних препаратів у місці випробування
Документація щодо умов зберігання досліджуваного продукту, зокрема під час транспортування
Записи про перемаркування досліджуваного лікарського засобу в місці проведення випробування
Документація щодо знищення або альтернативної утилізації досліджуваного лікарського засобу
Процедури екстреного розкриття коду для сліпих досліджень*
Основний рандомізаційний список*
Інструкції з використання важливих для випробування систем (наприклад, посібник з використання технології інтерактивної відповіді [Interactive Response Technology — IRT], інструкція з використання електронної індивідуальної реєстраційної форми [eCRF])*
Документи, що демонструють придатність до використання за призначенням (наприклад, технічне обслуговування, калібрування) обладнання для важливих процесів випробування*
Документація про призначення лікування та розкриття кодів
Заповнений журнал обстеження учасників
Звіти про моніторинг дослідницького центру (включаючи вибір дослідницького центру,* ініціювання,* рутинну роботу та закриття)
Звіти централізованого моніторингу
Записи та звіти про недотримання протоколу, включаючи відхилення та коригувальні і запобіжні дії

Документація щодо відповідних комунікацій та зустрічей
Сертифікат аудиту
Документація щодо завершення аналізу даних (наприклад, резолюції на запити, узгодження стосовно серйозних побічних явищ [SAE], звіти про контроль якості, завершення кодування, набори вихідних даних)
Документація щодо валідації комп'ютеризованої системи для випробування (наприклад, специфікації, тестування, звіт про валідацію, контроль змін)*
Документація щодо оцінки придатності до застосування неспецифічних комп'ютеризованих систем, що використовуються у випробуванні (наприклад, комп'ютеризованих систем для клінічної практики)*
Документація, що стосується статистичних аспектів та аналізу (наприклад, розрахунки розміру вибірки*, рішення щодо наборів даних для аналізу, набори даних для аналізу, програми аналізу, записи та результати контролю якості)
Плани та процедури для конкретних випробувань (наприклад, управління ризиками*, моніторинг*, безпека*, управління даними*, перевірка даних* та статистичний аналіз)
Процедури*, протоколи засідань та документи, що подаються до комітету з незалежної оцінки результатів дослідження (IDMC) / комітету(ів) з прийняття рішень

ГЛОСАРІЙ

Визначення, пов'язані з побічними явищами та реакціями:

Побічне явище (*Adverse Event — AE*)

Будь-які несприятливі клінічні прояви, виявлені у хворого чи в учасника випробування, якому було введено лікарський засіб, незалежно від наявності причинно-наслідкового зв'язку з його застосуванням.

Побічна реакція на лікарський засіб (*Adverse Drug Reaction — ADR*)

- У межах передреєстраційного клінічного дослідження нового лікарського засобу чи вивчення нових показань (особливо якщо терапевтичні дози лікарського засобу не встановлені): несприятливі та непередбачені реакції, такі як ознака (наприклад, результати лабораторних досліджень), симптом або захворювання, пов'язані з будь-якою дозою лікарського засобу, коли вважається можливим існування причинно-наслідкового зв'язку між лікарським засобом і побічною реакцією. Рівень впевненості щодо зв'язку побічної реакції з досліджуваним лікарським засобом може бути різним. Якщо існує висока ймовірність того, що побічна реакція пов'язана з лікарським засобом, її слід включити до довідкової інформації про безпеку та/або брошури дослідника.
- Щодо зареєстрованих лікарських засобів: цей термін означає всі негативні чи непередбачені ефекти, пов'язані із введенням лікарського засобу у звичайних дозах, що застосовуються для профілактики, діагностики чи лікування захворювань або з метою впливу на фізіологічні функції.

(Див. настанову ІСН E2A «Управління даними з клінічної безпеки: визначення та стандарти для прискореного звітування») [7].

Серйозне побічне явище (*Serious Adverse Event — SAE*)

Будь-який несприятливий клінічний прояв, який вважається серйозним незалежно від дози лікарського засобу, якщо він:

- 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. ІСН E2A) [7].

Значуще медичне явище, яке безпосередньо не загрожує життю або не може призвести до смерті чи потребувати госпіталізації, але може становити загрозу для учасника або потребувати втручання для запобігання серйозним наслідкам (див. ІСН E2A [7] та E19 [9]), як правило, вважається серйозним.

Підозрювана непередбачена серйозна побічна реакція (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction — SUSAR*)

Побічна реакція, яка відповідає трьом критеріям: підозрювана, непередбачена та серйозна.

- Підозрювана: існує обґрунтована ймовірність того, що лікарський засіб спричинив побічну реакцію.
- Непередбачена: побічна реакція, характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (наприклад, з інформацією у брошурі дослідника для незареєстрованого лікарського засобу або в альтернативному документі відповідно до чинних регуляторних вимог; див. нижче «Довідкова інформація з безпеки»).
- Серйозна: див. вище «Серйозне побічне явище».

Договір (*Agreement*)

Документ чи набір документів, що визначають деталі будь-яких домовленостей щодо делегування, передачі, розподілу та/або спільної діяльності, а також, за потреби, фінансових питань між двома або більше сторонами. Такий документ може мати форму контракту. Протокол може бути основою для укладення угоди.

Чинні регуляторні вимоги (*Applicable Regulatory Requirement[s]*)

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

Згода дитини (*Assent*)

Підтвердження погодження дитини на участь у клінічному випробуванні. Відсутність вияву погодження або не погодження не слід тлумачити як згоду дитини.

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 протоколу дослідження, стандартним операційним процедурам спонсора, принципам належної клінічної практики і чинним регуляторним вимогам.

Сертифікат аудиту (*Audit Certificate*)

Документ, складений аудитором, на підтвердження факту проведення аудиту.

Звіт про аудит (*Audit Report*)

Документ, що описує процес проведення аудиту та його результати.

Документальний слід (*Audit Trail*)

Записи метаданих, які дозволяють належним чином оцінити перебіг подій, фіксуючи деталі дій (ручних або автоматизованих), пов'язаних зі збором інформації та даних, а також, де це застосовно, з діяльністю в комп'ютеризованих системах. Документальний слід повинен відображати дії, первинний запис та зміни в полях даних або записах, ким, коли і, якщо потрібно, чому вони були здійснені. У комп'ютеризованих системах документальний слід повинен бути захищеним, створеним автоматично та мати часові позначки.

Засліплення/маскування (*Blinding/Masking*)

Метод, коли одній чи більше сторонам, що бере участь у клінічному випробуванні, не відомо, яке лікування призначене. Простий сліпий метод передбачає непроінформованість учасників дослідження про призначений їм вид лікування, тоді як подвійно сліпий метод зазвичай передбачає непоінформованість учасників випробування і дослідників, а також, за необхідності, інших співробітників дослідницького центру або представників спонсора.

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

Засіб збору даних, призначений для внесення в нього всієї інформації, що передбачена протоколом дослідження й підлягає передачі спонсору, щодо кожного учасника випробування (див. нижче «Засіб збору даних»).

Завірена копія (*Certified Copy*)

Копія (незалежно від типу використаного носія) оригінального запису, яка була перевірена (наприклад, за допомогою датованого підпису або шляхом створення за допомогою валідованого процесу) на відповідність оригіналу, включно з метаданими, де це можливо.

Клінічне випробування (*Clinical Trial*)

Будь-яке дослідження на людях — учасниках випробування, призначене для виявлення чи перевірки фармакологічних та/або інших фармакодинамічних ефектів досліджуваного лікарського засобу, його впливу на клінічні прояви захворювання та/або для виявлення побічних реакцій, та/або для вивчення абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, і проведене з метою підтвердження його безпеки та/або ефективності.

Звіт про клінічне випробування/дослідження (*Clinical Trial/Study Report — CSR*)

Задokumentований опис випробування будь-якого досліджуваного препарату, проведеного у людей, до якого включений клінічний і статистичний опис, презентації та аналізи, повністю інтегровані в єдиний звіт (див. ІСН ЕЗ «Структура та зміст звітів про клінічні дослідження»).

Препарат порівняння (*Comparator*)

Досліджуваний препарат або зареєстрований лікарський засіб (тобто активний

контроль), плацебо або стандарт медичної допомоги, використовувані для порівняння в межах клінічного випробування.

Відповідність (щодо клінічних випробувань) (*Compliance [in relating to trials]*)

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

Конфіденційність (*Confidentiality*)

Збереження в таємниці від неуповноважених осіб інформації, що належить спонсорів, або особистих чи конфіденційних даних учасника випробування.

Дослідник-координатор (*Coordinating Investigator*)

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

Валідація комп'ютеризованих систем (*Computerised Systems Validation*)

Процес встановлення та документування того, що визначені вимоги до комп'ютеризованої системи можуть бути послідовно виконані з моменту розробки до виведення системи з експлуатації або переходу на нову систему. Підхід до валідації повинен ґрунтуватися на оцінці ризиків, яка враховує цільове використання системи, а також потенційний вплив системи на захист учасників випробування і достовірність результатів випробування.

Контрактна дослідницька організація (*Contract Research Organisation — CRO*)

Див. нижче «Постачальник послуг».

Засіб збору даних (*Data Acquisition Tool — DAT*)

Паперовий або електронний засіб, призначений для збору даних та пов'язаних з ними метаданих від джерела у клінічному випробуванні відповідно до протоколу та для звітування про ці дані спонсору. Джерелом даних може бути людина (наприклад, учасник або персонал випробування), машина (наприклад, переносні пристрої та датчики) або комп'ютерна система, з якої здійснюється електронна передача даних (наприклад, витяг з електронної медичної картки або лабораторної системи).

Приклади засобів збору даних: індивідуальні реєстраційні форми (CRF), технології інтерактивної відповіді (IRT), сертифікат аналізу (Certificate of Analysis — COA), включаючи оцінку результатів пацієнтами (PRO), натільні пристрої, незалежно від використовуваного носія.

Цілісність даних (*Data Integrity*)

Цілісність даних передбачає відповідність даних ключовим критеріям: можливість ідентифікації, читабельність, часова відповідність, оригінальність, точність, повнота, захищеність та надійність — тобто придатність даних до використання за призначенням.

Прямий доступ (*Direct Access*)

Дозвіл на вивчення, аналіз і перевірку записів, важливих для оцінки клінічного випробування, які можуть здійснюватися на місці або дистанційно. Всі особи, які мають право прямого доступу (наприклад, державні чи іноземні регуляторні уповноважені органи, монітори або аудитори спонсора), повинні вживати відповідних заходів для дотримання нормативних вимог щодо збереження анонімності учасників випробування та конфіденційності інформації, що належить спонсору.

Основні документи (*Essential Records*)

Основні документи — це документи і дані (зокрема відповідні метадані) в будь-якому форматі, пов'язані з клінічним випробуванням, які забезпечують поточне управління випробуванням і в сукупності дозволяють оцінити використані методи, фактори, що впливають на випробування, і дії, вжиті під час проведення випробування, з метою визначення достовірності отриманих результатів випробування і підтвердження відповідності випробування принципам GCP і чинним нормативним вимогам (див. доповнення В).

Належна клінічна практика (НКП) (*Good Clinical Practice — GCP*)

Стандарт планування, ініціювання, проведення, документування, нагляду, оцінки, аналізу та звітності клінічних випробувань. Він є гарантією вірогідності й точності отриманих даних і результатів, захищеності прав, безпеки та благополуччя учасників дослідження.

Неупереджений свідок (*Impartial Witness*)

Фізична особа, не причетна до проведення клінічного випробування, на яку не можуть чинити тиску учасники клінічного випробування, присутня під час отримання інформованої згоди у разі, якщо учасник випробування чи його законний представник не вміють або не можуть читати, й зачитує текст форми згоди та іншу інформацію, надану учаснику випробування та/або його законному представнику.

Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження (*Independent Data Monitoring Committee — IDMC*)

Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження (наприклад, комітет з моніторингу безпеки даних), що може бути організований спонсором для періодичної оцінки ходу клінічного випробування, даних щодо безпеки лікарського засобу, основних показників його відповідної ефективності, а також для надання рекомендацій спонсору щодо продовження, зміни чи припинення випробування.

Інформована згода (*Informed Consent*)

Процедура, за допомогою якої учасник або його законний представник

добровільно підтверджує свою згоду на участь у певному клінічному випробуванні після отримання повної інформації та можливості обговорити всі аспекти дослідження, що мають значення для прийняття рішення. Можуть використовуватися різні підходи до надання інформації та обговорення випробування. Це може бути, наприклад, надання тексту в різних форматах, зображень і відео, а також використання телефонних або відеоконференцій з персоналом дослідницького центру. Інформована згода документується у письмовій формі (паперовій або електронній), з підписом і зазначенням дати. За потреби можливе отримання згоди дистанційно.

Інспекція (*Inspection*)

Проведення регуляторним(ими) органом(ами) офіційної перевірки документів, приміщень, записів та будь-яких інших ресурсів, які, на думку органа(ів), пов'язані з клінічним випробуванням та до яких можна отримати доступ у дослідницькому центрі, у приміщеннях спонсора та/або постачальника послуг (включно з контрактними дослідницькими організаціями [CRO]) або в інших закладах, які регуляторний(і) орган(и) вважає відповідними. Деякі аспекти перевірки можуть проводитися дистанційно.

Заклад (*Institution*)

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

Експертна рада медичного закладу (*Institutional Review Board — IRB*) / **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 захист прав, безпеки і благополуччя учасників випробування, за надання суспільству відповідних гарантій, у тому числі шляхом розгляду й схвалення / надання позитивного рішення щодо протоколу випробування, відповідності дослідників, матеріально-технічного забезпечення медичного закладу, а також методів і засобів отримання від учасників випробування інформованої згоди та її документального оформлення. Юридичний статус, склад, функції, діяльність і нормативні вимоги, що стосуються IRB/IEC, можуть відрізнятися в різних країнах, але повинні дозволяти IRB/IEC діяти згідно з принципами належної клінічної практики, як описано в цій настанові.

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

Звіт про проміжні результати та їх оцінку на основі аналізу, проведеного в ході клінічного випробування.

Досліджуваний лікарський засіб (*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 фасування) відрізняється від затвердженого, у разі його використання за новим показанням або для отримання додаткової інформації за затвердженим показанням. Досліджувані продукти слід розглядати як синоніми ліків, медикаментів, лікарських засобів, вакцин і біологічних продуктів.

Дослідник (*Investigator*)

Особа, відповідальна за проведення клінічного випробування, включно з учасниками випробування, за яких ця особа несе відповідальність протягом усього періоду випробування. Якщо випробування проводиться групою осіб, дослідник є відповідальним керівником групи і може називатися головним дослідником. Якщо в цій настанові згадується «дослідник / медичний заклад», це може стосуватися як дослідника, так і медичного закладу залежно від регіональних вимог. Якщо це передбачено відповідними нормативними вимогами, «дослідник» слід читати як «дослідник та/або медичний заклад».

Брошура дослідника (*Investigator's Brochure*)

Реферативний виклад результатів клінічного і доклінічного вивчення лікарського засобу, що мають значення для його дослідження на людині (див. доповнення А).

Місце проведення випробування — дослідницький центр (*Investigator Site*)

Місце(я), де проводяться та/або координуються дії, пов'язані з випробуванням, під наглядом дослідника / медичного центру.

Законний представник (*Legally Acceptable Representative*)

Фізична чи юридична особа або інша організація, що має законне право дати від імені потенційного учасника випробування згоду на участь у клінічному дослідженні. Коли законний представник надає згоду від імені потенційного учасника, дії, пов'язані з процесом отримання згоди (і повторної згоди, якщо це потрібно), а також, за потреби, дії, пов'язані з відкликанням згоди, описані в цій настанові, застосовуються до законного представника учасника.

Метадані (*Metadata*)

Контекстна інформація, необхідна для розуміння певного елемента даних. Метадані — це структурована інформація, яка описує, пояснює або іншим чином полегшує пошук, використання чи керування даними. Для цілей цієї настанови відповідними метаданими є ті, що потрібні для оцінки проведення клінічного випробування.

Моніторинг (*Monitoring*)

Процедура нагляду за ходом клінічного випробування та забезпеченням його проведення, за збором даних і поданням результатів дослідження згідно з протоколом, стандартними операційними процедурами, принципами належної клінічної практики і чинними регуляторними вимогами.

План моніторингу (*Monitoring Plan*)

Документ, який описує стратегію, методи, відповідальність та вимоги до моніторингу клінічного випробування.

Звіт щодо моніторингу (*Monitoring Report*)

Письмовий звіт монітора, що складається після проведення моніторингу в місці проведення випробування та/або централізованого моніторингу.

Багатоцентрове клінічне випробування (*Multicentre Trial*)

Клінічне випробування, що проводиться за єдиним протоколом більше ніж в одному дослідницькому центрі.

Доклінічне дослідження (*Nonclinical Study*)

Біомедичні дослідження, що не проводяться у людини.

Протокол (*Protocol*)

Документ, що описує завдання, дизайн, методологію, статистичні аспекти та організацію випробування. Крім того, протокол зазвичай містить отримані раніше дані й обґрунтування дослідження, однак ці розділи можуть бути наведені в інших документах, на які посиляється протокол. У межах цієї настанови термін «протокол» означає як сам протокол, так і поправки до нього.

Поправка до протоколу (*Protocol Amendment*)

Письмовий опис змін або формальне роз'яснення тексту протоколу.

Забезпечення якості (*Quality Assurance — QA*)

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

Контроль якості (*Quality Control — QC*)

Методи і заходи, що є частиною системи забезпечення якості та використовуються для перевірки якості діяльності, пов'язаної з випробуванням.

Рандомізація (*Randomization*)

Процес навмисного включення елемента випадковості під час розподілу учасників у групи, які отримують різне лікування, щоб зменшити упередженість.

Довідкова інформація з безпеки (*Reference Safety Information — RSI*)

Містить сукупний перелік очікуваних побічних реакцій досліджуваного лікарського засобу, що призначається учасникам клінічного випробування. RSI включено до брошури дослідника або альтернативних документів відповідно до чинних нормативних вимог. Більше про RSI див. у документі ICH E2F Development Safety Update Report [11].

Регуляторні уповноважені органи (*Regulatory Authorities*)

Органи, що мають повноваження здійснювати регуляторні функції. У межах цієї настанови термін «регуляторні уповноважені органи» означає регуляторні органи, уповноважені розглядати надані їм клінічні дані, а також проводити інспекції. Іноді їх називають компетентними уповноваженими органами.

Постачальник послуг (*Service Provider*)

Особа або організація (комерційна, академічна чи інша), що надає послуги, які використовуються спонсором або дослідником для здійснення діяльності, пов'язаної з випробуванням.

Підпис (*Signature*)

Унікальний знак, символ або запис, виконаний, прийнятий або дозволений особою відповідно до чинних нормативних вимог та/або практики, щоб показати волевиявлення та дозволити автентифікацію підписанта (тобто забезпечити високий рівень достовірності того, що запис був підписаний заявленим підписантом). Підпис може бути фізичним або електронним.

Первинні дані (*Source Records*)

Оригінальні документи або дані (що включають відповідні метадані) чи завірені копії оригінальних документів або даних, незалежно від використовуваного носія. Це можуть бути медичні записи/примітки/діаграми; дані, надані/введені учасниками дослідження (наприклад, електронні дані на основі опитування пацієнтів [ePRO]); записи медичних працівників з аптек, лабораторій та інших установ, залучених до клінічного випробування; дані з автоматизованих приладів, таких як натільні пристрої та датчики.

Спонсор (*Sponsor*)

Особа, компанія, установа чи організація, яка бере на себе відповідальність за ініціювання, керування та організацію фінансування клінічного випробування. Клінічне випробування може мати одного або кількох спонсорів, якщо це дозволено нормативними вимогами. Усі спонсори несуть відповідальність, як описано в цій настанові. Відповідно до чинних нормативних вимог спонсори можуть укласти документовану угоду, в якій викладено їхні обов'язки. Якщо в задокументованій угоді не вказано, на якого спонсора покладається певна відповідальність, ця відповідальність лежить на всіх спонсорах.

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 учаснику випробування або використовується учасником. Цей термін поширюється лише на фізичних осіб (не стосується компаній чи відомств). Обов'язки спонсора-дослідника охоплюють як обов'язки спонсора, так і обов'язки дослідника.

Стандартні операційні процедури (СОП)

(*Standard Operating Procedures — SOPs*)

Докладні письмові інструкції, що забезпечують однаковість виконання певних функцій.

Співдослідник (*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/або прийняття відповідальних рішень.

Учасник випробування (*Trial Participant*)

Особа, яка бере участь у клінічному випробуванні і або приймає досліджуваний препарат, або включається у групу контролю. У цій настанові «учасник випробування» та «учасник» використовуються як синоніми.

Ідентифікаційний код учасника випробування (*Trial Participant Identification Code*)

Унікальний ідентифікатор, що присвоюється дослідником кожному учаснику випробування для забезпечення його анонімності та використовується замість прізвища у звітах про побічні явища та/або інших звітах щодо випробування.

Вразливі учасники (*Vulnerable Participants*)

Особи, чия добровільна згода на участь у клінічному випробуванні може бути результатом їхньої 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 учасників належать, зокрема, представники підлеглої ланки ієрархічних організацій: студенти вищих і середніх медичних (у тому числі тих, що спеціалізуються в галузі стоматології) та фармацевтичних навчальних закладів, персонал клінік і лабораторій, співробітники фармацевтичних компаній, а також військовослужбовці і ув'язнені. Крім того, до вразливих учасників належать пацієнти з невиліковними захворюваннями, особи, які проживають у будинках для літніх людей, безробітні та малозабезпечені, пацієнти, які перебувають у стані, що потребує невідкладної медичної допомоги, представники національних меншин, бездомні, кочівники,

біженці, діти, а також особи, не здатні надати інформовану згоду.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
3. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
4. ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
5. CPMP/ICH/137/95 «ICH Topic E3 Structure and Content of Clinical Study Reports» Step 5, 1996 [ICH E3 «Структура та зміст звітів про клінічні дослідження», крок 5, 1996].
6. CPMP/ICH/363/96 «ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials» 1998 [ICH E9 «Статистичні принципи для клінічних випробувань», 1996].
7. CPMP/ICH/377/95 «ICH Topic E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» 1995 [ICH E2A «Управління даними з клінічної безпеки: визначення та стандарти для прискореного звітування», 1995].
8. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 року про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною (Офіційний

журнал, посилання 311, 28.11.2001)].

9. EMA/782210/2022 «ICH guideline E19 on a selective approach to safety data collection in specific late-stage pre-approval or postapproval clinical trials» Step 5, 2022 [Керівництво ICH E19 «Вибірковий підхід до збору даних про безпеку в конкретних клінічних випробуваннях на пізніх стадіях до або після затвердження», крок 5 2022].
10. EMA/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.].
11. EMA/CHMP/ICH/309348/2008 «ICH guideline E2F on development safety update report» Step 5, 2011 [Керівництвом ICH E2F «Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки», крок 5, 2011].
12. EMA/CHMP/ICH/436221/2017 «ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials» Step 5, 2020 [«Додаток ICH E9 (R1) щодо оцінок і аналізу чутливості в клінічних випробуваннях до настанови «Статистичні принципи для клінічних випробувань», крок 5, 2020].
13. EMA/CHMP/ICH/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» Step 5 [Керівництво ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень», крок 5, 1998].
14. EMA/CPMP/ICH/2711/1999 «ICH E11 (R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population» Step 5, 2017 [Керівництво ICH E11 (R1) «Клінічне дослідження лікарських засобів у педіатричній популяції», крок 5, 2017].
15. EMEA/P/24143/2004 Rev.1 «Procedure for European Union guideline sandrelated documents with in the pharmaceutical legislativeframe work», 2009 (Процедура щодо настанов та супутніх документів Європейського Союзу у межах фармацевтичного законодавства, редакція 1, 2009).
16. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of

16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського парламенту та Ради ЄС від 16 квітня 2014 р. про клінічні випробування лікарських засобів для використання людиною та про скасування Директиви 2001/20/ЄС].

Ключові слова: клінічні випробування, мета випробування, дизайн випробування, брошура дослідника, протокол клінічного випробування, спонсор, дослідник, експертна рада, незалежний етичний комітет, регуляторний орган, ризики, контроль якості, аудит, моніторинг, місце проведення випробування