

**РУКОВОДСТВО ПО СОДЕРЖАНИЮ ДОСЬЕ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА,
ПОДАВАЕМОГО ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И
РЕПОРТИРОВАНИЮ В РАМКАХ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

[Данный проект документа предлагается рассматривать в качестве дополнения/приложения к основному документу «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», разработка которого закреплена за Республикой Беларусь, срок подготовки которого IV квартал 2017 года]

ДОПОЛНЕНИЕ I

ДОСЬЕ НА ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАЧЕ ЗАЯВЛЕНИЯ

A. ВВЕДЕНИЕ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

1. Спонсор обязан, если применимо, перечислить все ранее поданные заявления. Если эти заявления были поданы другим спонсором, необходимо представить письменное соглашение с таким спонсором.
2. Если клиническое исследование имеет нескольких спонсоров, в досье на исследование необходимо указать подробные сведения об обязанностях каждого из спонсоров.
3. Спонсор или представитель спонсора обязан подписать заявление. Такая подпись удостоверяет, что спонсор подтверждает, что:
 - (a) представленные сведения полные;
 - (b) приобщенные документы правильно отражают доступные сведения;
 - (c) клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом и
 - (d) клиническое исследование будет проводиться в соответствии с настоящим Регламентом.
4. Досье на исследование заявления, ограниченного Частью I экспертного отчета, упомянутого в статье 11 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], должно быть ограничено разделами В–J и Q настоящего Дополнения.
5. Не ограничивая норм статьи 26 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], досье на исследование заявления, ограниченного Частью II экспертного отчета, упомянутого в статье 11 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], и досье на исследование заявления, упомянутого в статье 14 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], должно быть ограничено разделами К–R настоящего Дополнения.

B. СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ПИСЬМО.

6. В сопроводительном письме необходимо указать ЕАЭС-номер исследования и универсальный номер исследования, а также обратить внимание на все особенности, характерные для данного клинического исследования.
7. Вместе с тем в сопроводительном письме необязательно дублировать сведения, содержащиеся в форме заявления ЕАЭС, за исключением следующего:

- (a) особые характеристики исследуемой популяции, такие как субъекты, не способные дать информированного согласия, несовершеннолетние и беременные или кормящие женщины;
 - (b) предусматривает ли исследование первое применение нового действующего вещества у человека;
 - (c) проводилось ли научное консультирование по клиническому вопросу исследования или исследуемого лекарственного препарата Агентством, государством-членом или третьей страной;
 - (d) является исследование частью Плана исследования у детей (ПИД), упомянутого в [нужна будет ссылка на соответствующий документ ЕАЭС] (если Агентство ранее выдало решение относительно ПИД, в сопроводительном письме необходимо указать ссылку на решение Агентства на его веб-сайте), или оно должно стать его частью;
 - (e) являются исследуемые лекарственные препараты или вспомогательные лекарственные препараты наркотическими, психотропными или радиофармацевтическими;
 - (f) состоят ли исследуемые лекарственные препараты из генетически модифицированного организма (организмов) или содержат его (их);
 - (g) получил ли спонсор в отношении исследуемого лекарственного препарата статус орфанного при орфанном заболевании;
 - (h) исчерпывающий перечень, включая регуляторный статус, всех исследуемых лекарственных препаратов и перечень всех вспомогательных лекарственных препаратов и
 - (i) перечень медицинских изделий, которые будут изучены в клиническом исследовании, но которые не являются компонентом исследуемого лекарственного препарата или препаратов, вместе с указанием, имеют ли эти медицинские изделия знак СЕ для целевого применения.
8. В сопроводительном письме необходимо указать, содержатся ли в досье на исследование сведения, перечисленные в параграфе 7.
9. В сопроводительном письме необходимо указать, причисляет ли спонсор клиническое исследование к малоинтервенционному клиническому исследованию, и привести подробное обоснование этого.
10. В сопроводительном письме необходимо указать, предусматривает ли методология клинического исследования распределение групп субъектов, нежели отдельных субъектов, для получения различных исследуемых лекарственных препаратов в клиническом исследовании, и как следствие, будет ли браться информированное согласие упрощенным способом.
11. В пояснительном письме необходимо указать расположение в досье на исследование сведений, необходимых для оценки отнесения нежелательной реакции к подозреваемой непредвиденной серьезной нежелательной реакции, т.е. справочной информации о безопасности.
12. При повторной подаче документов в пояснительном письме необходимо указать ЕАЭС-номер исследования на предыдущее заявление о получении разрешения для проведения клинического исследования, выделить изменения, по сравнению с предыдущей подачей документов, и, если применимо, указать способ устранения нерешенных при первой подаче документов вопросов.

C. ФОРМА ЗАЯВЛЕНИЯ ЕС

13. Правильно заполненная форма заявления ЕАЭС.

D. ПРОТОКОЛ

14. Протокол должен содержать описание цели, дизайна, методологии, статистических аспектов, научного замысла и организации клинического исследования.

15. Идентификация протокола осуществляется с помощью:

- (a) названия клинического исследования,
- (b) ЕАЭС-номера исследования,
- (c) специального кодового номера протокола, присвоенного спонсором всем его версиям (если значимо),
- (d) даты и номера версии, которые подлежат обновлению при внесении поправок;
- (e) краткий титул или название, присвоенное протоколу, и
- (f) наименование и адрес спонсора, а также имя и обязанности представителя или представителей спонсора, уполномоченных подписывать протокол и каждую существенную поправку к нему.

16. Протокол, по возможности, необходимо составить в формате, позволяющем легкий доступ и поиск, а не в виде сканированных изображений.

17. Протокол должен содержать, по меньшей мере, следующее:

- (a) указание, что клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящим Регламентом [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*], и принципами надлежащей клинической практики;
- (b) исчерпывающий перечень всех исследуемых лекарственных препаратов и всех вспомогательных лекарственных препаратов;
- (c) резюме результатов доклинических исследований, которые обладают потенциальной клинической значимостью, и остальных клинических исследований, значимых для данного клинического исследования;
- (d) резюме известных и потенциальных рисков и пользы, включая оценку ожидаемой пользы и рисков в целях проведения экспертизы в соответствии со статьей 6 [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*]; в отношении субъектов клинического исследования, находящихся в экстренной ситуации, необходимо документировать научные основания ожидать, что участие субъектов может оказать прямую клинически значимую пользу;
- (e) описание вклада пациентов, если они были привлечены к планированию клинического исследования;
- (f) описание и обоснование дозы, режима дозирования, пути и способа введения, а также срока применения всех исследуемых лекарственных препаратов и вспомогательных лекарственных препаратов;
- (g) указание регистрационного статуса исследуемых лекарственных препаратов и вспомогательных лекарственных препаратов; если они

зарегистрированы, будут ли совпадать условия их применения в клиническом исследовании с условиями их регистрации, а если не зарегистрированы, то обоснование применения незарегистрированных вспомогательных лекарственных препаратов в клиническом исследовании;

- (h) описание групп и подгрупп субъектов, принимающих участие в клиническом исследовании, включая, в соответствующих случаях, группы субъектов с особыми потребностями, например, возраст, пол, участие здоровых добровольцев, субъекты с редкими и очень редкими заболеваниями;
- (i) ссылки на литературу и данные, значимые для клинического исследования, являющиеся предпосылками для данного клинического исследования;
- (j) обсуждение значимости клинического исследования в целях возможности проведения экспертизы в соответствии со статьей 6 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017];
- (k) описание вида клинического исследования, подлежащего проведению, и обсуждение дизайна исследования (включая схематическое изображение дизайна исследования, процедур и этапов, если применимо);
- (l) характеристика первичных конечных точек и вторичных конечных точек (при наличии), подлежащих измерению в ходе клинического исследования;
- (m) описание принятых мер в целях минимизации систематических ошибок, включая, если применимо, рандомизации и ослепления;
- (n) описание ожидаемой продолжительности участия субъектов и описание последовательности и продолжительности всех этапов клинического исследования, включая последующее наблюдение, если применимо;
- (o) четкое и однозначное определение завершения рассматриваемого исследования; если оно не совпадает с днем последнего визита последнего субъекта, указание предполагаемой даты завершения и ее обоснование;
- (p) описание критериев остановки частей клинического исследования или всего клинического исследования;
- (q) меры по поддержанию рандомизационных кодов препаратов клинического исследования, а также процедуры их раскрытия, если применимо;
- (r) описание процедур идентификации данных, непосредственно вносимых в индивидуальные регистрационные карты в качестве первичных данных;
- (s) описание мер соблюдения действующих правил по сбору, хранению и последующему использованию биологических образцов субъектов клинического исследования (если применимо), если только оно не содержится в отдельном документе;
- (t) описание мер по отслеживанию, хранению, уничтожению и возврату исследуемого лекарственного препарата и незарегистрированного вспомогательного лекарственного препарата в соответствии со статьей

51[должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017];

- (u) описание планируемых статистических методов, включая, если значимо:
 - сроков всех запланированных промежуточных анализов, а также число запланированных к включению субъектов;
 - обоснование размера выборки;
 - расчет мощности клинического исследования и ее клиническую значимость;
 - уровень значимости;
 - критерии [статистические] прерывания клинического исследования;
 - процедуры работы с отсутствующими, неиспользованными и сомнительными данными, а также сообщения о любом отклонении от первоначального статистического плана; и
 - выбор субъектов, подлежащих анализу;
- (v) описание критериев включения и невключения субъектов, в том числе критерии отвода отдельных субъектов от применения препарата или исключения из клинического исследования;
- (w) описание процедур, касающихся отвода субъектов от применения препарата или исключения из клинического исследования, включая процедуры сбора данных об отведенных (исключенных) субъектах, процедуры замены субъектов и последующего наблюдения за субъектами, которые подверглись отводу от применения препарата или были исключены из клинического исследования;
- (x) обоснование включения субъектов, неспособных дать информированное согласие, или иных особых групп, таких как несовершеннолетние;
- (y) обоснование выбора пола и возраста субъектов, если определенный пол или возрастная категория исключены из клинического исследования или недостаточно представлены в нем, объяснение причин и обоснование таких критериев невключения;
- (z) подробное описание процедур включения и взятия информированного согласия, особенно при неспособности субъектов дать информированное согласие;
- (aa) описание вмешательств, включая лекарственные препараты, разрешенных и не разрешенных до клинического исследования или в течение него;
- (ab) описание процедур учета отпуска и введения лекарственных препаратов субъектам, включая поддержание ослепления, если применимо;
- (ac) описание процедур мониторинга соблюдения субъектами протокола, если применимо;
- (ad) описание мер мониторинга проведения клинического исследования;
- (ae) описание мер по уходу за субъектами после завершения их участия в клиническом исследовании, если такой дополнительный уход необходим в связи с участием субъекта в клиническом исследовании и

если он отличается от стандартного ожидаемого ухода при рассматриваемом медицинском состоянии;

- (af) характеристика параметров эффективности и безопасности, а также методов и сроков оценки, регистрации и анализа этих параметров;
 - (ag) описание этических аспектов, касающихся клинического исследования, если они не описаны в других документах;
 - (ah) декларация спонсора (либо в протоколе, либо в отдельном документе), подтверждающая, что привлеченные к проведению клинического исследования исследователи и учреждения дали разрешение на мониторинг, аудиты и регуляторные инспекции в связи с клиническим исследованием, включая нормы о прямом доступе к первичным данным и документам;
 - (ai) описание публикационной политики;
 - (aj) должным образом обоснованные причины представления резюме результатов клинических исследований в срок, превышающий один год;
 - (ak) описание мер соблюдения действующих правил по защите персональных данных, в частности, организационные и технические меры, которые будут приняты для недопущения несанкционированного доступа, раскрытия, распространения, повреждения или потери информации и персональных данных, подвергшихся обработке;
 - (al) описание принимаемых мер с целью обеспечения конфиденциальности документов и персональных данных субъектов;
 - (am) описание принимаемых мер при нарушении сохранности данных в целях снижения возможных нежелательных последствий.
18. Если клиническое исследование проводится с действующим веществом, доступным в Союзе под другими торговыми наименованиями в составе ряда зарегистрированных лекарственных препаратов, в протоколе допускается ограничиться указанием действующего вещества или кода анатомо-терапевтико-химической (АТХ) классификации (уровни 3–5), не указывая торговое наименование каждого препарата.
19. В отношении уведомления о нежелательных явлениях в протоколе необходимо обозначить категории:
- (a) нежелательных явлений и лабораторных отклонений, являющихся критичными для оценки безопасности и требующих от исследователя сообщения о них спонсору, и
 - (b) серьезных нежелательных явлений, не требующих от исследователя немедленного сообщения о них спонсору.
20. В протоколе необходимо описать процедуры:
- (a) выявления и регистрации исследователем нежелательных явлений, а также сообщения исследователем о значимых нежелательных явлениях спонсору;
 - (b) сообщения исследователем спонсору о тех серьезных нежелательных явлениях, о которых в соответствии с протоколом не требуется сообщать немедленно;
 - (c) внесения спонсором подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакций в базу данных ЕАЭС и

- (d) последующего наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных реакций, включая вид и продолжительность такого последующего наблюдения.
21. Если спонсор в соответствии с частью 2 статьи 43 [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*], принимает решение о представлении одного отчета о безопасности всех исследуемых лекарственных препаратов, использованных в клиническом исследовании, в протоколе необходимо привести обоснование такого решения.
22. В соответствующих случаях в протоколе необходимо отразить вопросы маркировки исследуемых лекарственных препаратов и снятия с них ослепления.
23. К протоколу необходимо приобщить устав Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД) (если применимо).
24. Протокол должен предварять синопсис этого протокола.
- Е. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ (БИ)
25. Необходимо представить БИ, которая составлена в соответствии с современными научными знаниями и международными рекомендациями.
26. Цель БИ заключается в представлении исследователям и остальным вовлеченным в клиническое исследование сторонам сведений, способствующих пониманию и соблюдению научного замысла и ключевых аспектов протокола, таких как доза, частота/интервал дозирования, способы введения и процедуры мониторинга безопасности.
27. Сведения в БИ должны быть емкими, простыми, объективными, сбалансированными и не носить рекламный характер, и позволять клиницисту или исследователю понять их и провести беспристрастную оценку рисков и пользы с точки зрения приемлемости предлагаемого клинического исследования. Ее необходимо составить, используя все имеющиеся сведения и данные, подкрепляющие научный замысел предлагаемого клинического исследования, а также безопасное применение исследуемого лекарственного препарата в клиническом исследовании и быть представлены в форме резюме.
28. Если исследуемый лекарственный препарат зарегистрирован и применяется в соответствии с условиями регистрации, БИ должна стать одобренная общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП). Если условия применения в клиническом исследовании отличаются от зарегистрированных, ОХЛП следует дополнить резюме значимых доклинических и клинических данных, обосновывающих применение исследуемого лекарственного препарата в этом клиническом исследовании. Если исследуемый лекарственный препарат определен в протоколе только с помощью его действующего вещества, в отношении всех лекарственных препаратов, содержащих действующее вещество и применяемых в любом исследовательском центре, спонсор обязан выбрать одну ОХЛП в качестве эквивалента БИ.
29. В отношении многонационального исследования, в котором лекарственный препарат, подлежащий применению в каждом заинтересованном государстве-члене, зарегистрирован на национальном уровне и его ОХЛП между государствами-членами отличается, для всего исследования спонсор должен выбрать одну ОХЛП. Такая ОХЛП должна наилучшим образом обеспечивать безопасность пациента.
30. Если БИ не является ОХЛП, она должна содержать четко выделенный раздел, именуемый «Справочная информация о безопасности» (СИБ). В соответствии с

частями 10 и 11 Дополнения III, СИБ должна содержать информацию об исследуемом лекарственном препарате и описание алгоритма отнесения нежелательных реакций к ожидаемым нежелательным реакциям, а также определения частоты возникновения и характера таких нежелательных реакций.

Е. ДОКУМЕНТАЦИЯ, КАСАЮЩАЯСЯ СОБЛЮДЕНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ (GMP) ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

31. В отношении документации, касающейся соблюдения GMP, применяется нижеследующее.
32. Если исследуемый лекарственный препарат зарегистрирован и не подвергался модификации, независимо от того, производится ли он в Союзе, представлять документацию не требуется.
33. Если исследуемый лекарственный препарат не зарегистрирован и не имеет регистрационное удостоверение в третьей стране, являющейся членом Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH), и не производится в Союзе, необходимо представить следующую документацию:
 - (а) копию лицензии, упомянутой в статье 61 [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*], и
 - (б) сертификат, выданный уполномоченным лицом, располагающимся в Союзе, удостоверяющий соответствие производства GMP, по меньшей мере, эквивалентной GMP Союза, если только не приняты специальные соглашения по взаимному признанию между Союзом и третьими странами.
34. В остальных случаях необходимо представить копию лицензии, упомянутой в статье 61 [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*].
35. В отношении процессов, касающихся исследуемых лекарственных препаратов, приведенных в части 5 статьи 61 [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*], не требующих лицензирования в соответствии со статьей 61, необходимо представить документацию, подтверждающую выполнение требований, упомянутых в части 6 статьи 61 [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*].

Г. ДОСЬЕ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ДИЛП)

36. ДИЛП должно содержать сведения о качестве каждого исследуемого лекарственного препарата, производстве и контроле качества исследуемого лекарственного препарата, а также данных доклинических исследований и его клинического применения.

1.1. Данные, касающиеся исследуемого лекарственного препарата

Введение

37. Данные, содержащиеся в ДИЛП, допускается заменить документацией, которую можно представить отдельно или вместе с упрощенным ДИЛП. Требования к такому «упрощенному ДИЛП» установлены в разделе 1.2 «Упрощенное ДИЛП за счет ссылки на прочую документацию».
38. Каждый ДИЛП должно предвирать подробное содержание и глоссарий терминов.
39. Сведения в ДИЛП должны быть всесторонними. ДИЛП не должно быть чрезмерно объемным. Предпочтительно представлять данные в табличной форме, сопровождая их кратким повествовательным описанием основных аспектов.

Данные о качестве

40. Данные о качестве следует представлять в виде логичной структуры, например, соответствующей Модулю 3 Общего технического документа.

Данные доклинической фармакологии и токсикологии

41. ДИЛП должно содержать резюме данных доклинической фармакологии и токсикологии каждого исследуемого лекарственного препарата, используемого в клиническом исследовании, в соответствии с международными рекомендациями. Оно должно содержать перечень проведенных исследований и соответствующие ссылки на литературу. По возможности, предпочтительно представлять данные в табличной форме, сопровождая их кратким повествовательным описанием основных аспектов. Резюме проведенных исследований должны позволять оценить полноценность исследования и соответствие его проведения приемлемому протоколу.
42. Данные доклинической фармакологии и токсикологии необходимо представлять в виде логичной структуры, например, соответствующей Модулю 4 Общего технического документа.
43. ДИЛП должно содержать критический анализ данных, включая обоснование непредставления данных, и оценку безопасности препарата в свете предлагаемого клинического исследования, а не простое фактическое резюме проведенных исследований.
44. ДИЛП должно содержать указания о статусе надлежащей клинической практики или эквивалентных стандартов, упомянутых в части 3 статьи 25 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017].
45. Испытуемый материал, использованный в токсикологических исследованиях, должен отражать свойства такового, предлагаемого к использованию в клиническом исследовании, по качественному и количественному профилю примесей. Приготовление испытуемого материала должно подвергаться контролям, необходимым для обеспечения этого, и, таким образом, сохранять валидность исследования.

Данные ранее проведенных клинических исследований и опыта применения у человека

46. Данные о ранее проведенных клинических исследованиях и опыте применения у человека необходимо представить в виде логичной структуры, например, соответствующей Модулю 5 Общего технического документа.
47. В этом разделе необходимо представить резюме всех имеющихся данных о ранее проведенных клинических исследованиях и опыте применения у человека исследуемых лекарственных препаратов.

В нем также необходимо привести указания о соответствии таких ранее проведенных клинических исследований надлежащей клинической практике, а также указание на публичный реестр, упомянутый в части 6 статьи 25 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017].

Совокупная оценка рисков и пользы

48. В данном разделе необходимо представить краткое совокупное резюме, в котором приводится критический анализ доклинических и клинических данных во взаимосвязи с потенциальными рисками и пользой исследуемого лекарственного препарата в предлагаемом клиническом исследовании, если такие сведения не представлены в протоколе. В последнем случае заявитель обязан указать ссылку на соответствующий раздел протокола. В тексте необходимо перечислить все исследования, прекращенные досрочно, и обсудить причины их прекращения. Любая оценка прогнозируемых рисков и пользы исследований у недееспособных взрослых и несовершеннолетних должна учитывать положения, предусмотренные настоящим Регламентом [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017].
49. В соответствующих случаях спонсор обязан проанализировать границы безопасности с позиций относительной системной экспозиции исследуемого лекарственного препарата, основываясь, предпочтительно, на данных о «площади под кривой» (AUC) или максимальной концентрации (C_{max}), в зависимости от того, которая из них более релевантна, а не на введенной дозе. Спонсор также обязан проанализировать клиническую значимость всех результатов доклинических и клинических исследований, а также все рекомендации по дальнейшему мониторингу эффектов и безопасности в клинических исследованиях.

1.2. Упрощенное ДИЛП за счет ссылки на прочую документацию

50. Заявитель вправе сослаться на прочую документацию, представленную отдельно или вместе с упрощенным ДИЛП.

Возможность ссылки на БИ

51. Заявитель вправе представить либо самостоятельное ДИЛП, либо перекрестно сослаться на БИ в части справочной информации о безопасности и резюме доклинической и клинической частей ДИЛП. В последнем случае резюме доклинических и клинических сведений должны включать данные, предпочтительно в виде таблиц, содержащие достаточную информацию, чтобы позволить экспертам принять решение о потенциальной токсичности исследуемого лекарственного препарата и безопасности его применения в предлагаемом клиническом исследовании. При наличии особого аспекта в доклинических или клинических данных, требующих подробного разъяснения или обсуждения со стороны специалиста, сверх обычно включаемого в БИ, доклинические и клинические сведения необходимо представить в составе ДИЛП.

Возможность ссылки на ОХЛП

52. Заявитель в качестве ДИЛП вправе представить действующую на момент представления версию ОХЛП, если исследуемый лекарственный препарат зарегистрирован. Конкретные требования представлены в таблице 1. При представлении новых данных, на это необходимо явно указать.

Таблица 1. Содержание упрощенного ДИЛП

| Виды предыдущих экспертиз | Данные по качеству | Доклинические данные | Клинические данные |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|--------------------|
| ИЛП зарегистрирован в любом государстве-члене или стране ИСН и используется в исследовании: — в соответствии с ОХЛП — не в соответствии с ОХЛП — после модификации (например, ослепления) | ОХЛП | | |
| | ОХЛП | Если применима | Если применима |
| | П+Пр | ОХЛП | ОХЛП |
| | ОХЛП+П+Пр | Да | Да |
| Другая лекарственная форма или дозировка ИЛП зарегистрирована в государстве-члене ЕАЭС или стране ИСН и ИЛП поставляется держателем РУ | ОХЛП+П+Пр | Да | Да |
| | ОХЛП+П+Пр | Да | Да |
| ИЛП не зарегистрирован в государстве-члене ЕАЭС или стране ИСН, но действующее вещество входит в состав лекарственного препарата, зарегистрированного в государстве-члене ЕАЭС и — поставляется тем же производителем — поставляется другим производителем | ОХЛП+П+Пр | Да | Да |
| | ОХЛП+С+П+Пр | Да | Да |
| ИЛП ранее становился объектом заявления о КИ и разрешен в заинтересованном государстве-члене и не подвергался модификации и: — новые данные с момента предыдущего исправления заявления о КИ отсутствуют — с момента предыдущего исправления заявления о КИ появились новые данные — применяется в других условиях | Ссылка на предыдущую подачу документов | | |
| | Новые данные | Новые данные | Новые данные |
| | Если применимы | Если применимы | Если применимы |
| В — данные, затрагивающие действующее вещество; П — данные, затрагивающие ИЛП; Пр — дополнительные сведения о помещениях и оборудовании, оценке безопасности посторонних агентов, новых вспомогательных веществах, растворителях для восстановления и разведения. | | | |

53. Если исследуемый лекарственный препарат определяется в протоколе действующим или кодом АТХ (см. часть 18), заявитель вправе заменить ДИЛП одной репрезентативной ОХЛП для каждого действующего вещества/действующего вещества, относящегося к такой группе АТХ. В качестве альтернативы, он вправе представить комплексный документ, содержащий сведения, эквивалентные репрезентативным ОХЛП для каждого

действующего вещества, которые могут быть использованы в качестве исследуемого лекарственного препарата в этом клиническом исследовании.

1.3. ДИЛШ для плацебо

54. Если исследуемым лекарственным препаратом является плацебо, информационные требования ограничиваются данными по качеству. Если плацебо имеет тот же состав, что и изучаемый исследуемый лекарственный препарат (за исключением действующего вещества), производится тем же производителем и является нестерильным, то представлять дополнительную документацию не требуется.

Н. ДОСЬЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

55. Не ограничивая положений статьи 65 [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*], требования к документации, предусмотренные разделами F и G, также применяются и к вспомогательным лекарственным препаратам. Вместе с тем, если вспомогательный лекарственный препарат, зарегистрирован в заинтересованном государстве-члене, дополнительные сведения не требуются.

I. НАУЧНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ (ПИД)

56. Необходимо, при наличии, представить копию резюме научного консультирования с Агентством или каким-либо государством-членом, или третьей страной в отношении клинического исследования.
57. Если клиническое исследование является частью согласованного ПИД, необходимо представить копию решения Агентства о соглашении по ПИД и заключение Педиатрического комитета (в отсутствие полного доступа к этим документам через интернет). В последнем случае достаточно ссылки на эту документацию в сопроводительном письме (см. раздел B).

J. СОДЕРЖАНИЕ МАРКИРОВКИ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

58. Необходимо представить описание содержания маркировки исследуемого лекарственного препарата в соответствии с Дополнением VI.

К. ОРГАНИЗАЦИЯ НАБОРА СУБЪЕКТОВ (СВЕДЕНИЯ В РАЗБИВКЕ ПО КАЖДОМУ ЗАИНТЕРЕСОВАННОМУ ГОСУДАРСТВУ-ЧЛЕНУ)

59. В отсутствие описания в протоколе, в отдельном документе необходимо подробно описать процедуры включения субъектов, а также дать четкое указание, какое первое действие признается набором.
60. Если набор субъектов осуществляется посредством рекламы, необходимо представить копии рекламных материалов, включая все печатные материалы, а также аудио- или видеозаписи. Необходимо описать процедуры работы с откликами на рекламу. К ним относятся копии проспектов, используемых для приглашения субъектов к участию в клиническом исследовании, мер информирования или консультирования субъектов, которые оказались непригодными к включению в клиническое исследование.

L. СВЕДЕНИЯ О СУБЪЕКТЕ, ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ И ПРОЦЕДУРА ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ (СВЕДЕНИЯ В РАЗБИВКЕ ПО КАЖДОМУ ЗАИНТЕРЕСОВАННОМУ ГОСУДАРСТВУ-ЧЛЕНУ)

61. Необходимо представить всю информацию, предоставленную субъектам (или, если применимо, их законным представителям), до принятия ими решения об

участии или не участии в клиническом исследовании вместе с формой письменного информированного согласия или иных альтернативных способов, в соответствии с частью 1 статьи 29 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], получения информированного согласия.

62. Описание процедур, затрагивающих получение информированного согласия у всех субъектов, в особенности:

- (a) в отношении клинических исследований с несовершеннолетними или недееспособными субъектами необходимо описать процедуры получения информированного согласия от законных представителей, а также участия в ней несовершеннолетнего или недееспособного субъекта;
- (b) если прибегают к процедуре согласия, свидетельствуемой незаинтересованным свидетелем, необходимо представить соответствующие сведения о причине использования незаинтересованного свидетеля, выборе незаинтересованного свидетеля и процедуре получения информированного согласия;
- (c) в отношении клинических исследований при экстренных ситуациях, упомянутых в статье 35 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], необходимо описать процедуру получения информированного согласия субъекта или законного представителя для продолжения клинического исследования;
- (d) в отношении клинических исследований при экстренных ситуациях, упомянутых в статье 35 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], описание процедур отнесения ситуации к экстренной и ее документирования;
- (e) в отношении клинических исследований, методология которых предусматривает распределение групп субъектов, а не отдельных субъектов в целях получения различных исследуемых лекарственных препаратов, упомянутых в статье 30 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], если, как следствие, предполагается упрощенное получение информированного согласия, необходимо описать такие упрощенные способы.

63. В случаях, предусмотренных частью 62, необходимо представить информацию, предоставляемую субъекту или его законному представителю.

М. ПРИГОДНОСТЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ (СВЕДЕНИЯ В РАЗБИВКЕ ПО КАЖДОМУ ЗАИНТЕРЕСОВАННОМУ ГОСУДАРСТВУ-ЧЛЕНУ)

64. Необходимо представить перечень планируемых клинических центров, имена и должности главных исследователей, а также планируемое число субъектов в центрах.

65. Необходимо представить описание квалификации исследователей в виде актуальной биографии и других значимых документов. Необходимо описать факт прохождения обучения принципам надлежащей клинической практики и

опыт, полученный при работе в рамках клинических исследований и оказания медицинской помощи пациентам.

66. Необходимо отразить все условия, такие как экономические интересы и аффилированность с институтами, которые могут повлиять на беспристрастность исследователей.
- N. ПРИГОДНОСТЬ ПОМЕЩЕНИЙ (СВЕДЕНИЯ В РАЗБИВКЕ ПО КАЖДОМУ ЗАИНТЕРЕСОВАННОМУ ГОСУДАРСТВУ-ЧЛЕНУ)
67. Необходимо представить должным образом обоснованную письменную декларацию, данную главой клинического центра или иным уполномоченным лицом в соответствии с системой заинтересованного государства-члена, о пригодности клинических центров, адаптированных под свойства и применение исследуемого лекарственного препарата, включая описание пригодности помещений, оборудования, человеческих ресурсов, а также описание практического опыта.
- O. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТРАХОВОГО ПОКРЫТИЯ ИЛИ ВОЗМЕЩЕНИЯ (СВЕДЕНИЯ В РАЗБИВКЕ ПО КАЖДОМУ ЗАИНТЕРЕСОВАННОМУ ГОСУДАРСТВУ-ЧЛЕНУ)
68. Необходимо представить подтверждение страхования, гарантии или аналогичных мер, если применимо.
- P. ФИНАНСОВЫЕ И ПРОЧИЕ УСЛОВИЯ (СВЕДЕНИЯ В РАЗБИВКЕ ПО КАЖДОМУ ЗАИНТЕРЕСОВАННОМУ ГОСУДАРСТВУ-ЧЛЕНУ)
69. Краткое описание финансирования клинического исследования.
70. Необходимо представить сведения о финансовых транзакциях и компенсации, уплачиваемой субъектам и исследователю/центру за участие в клиническом исследовании.
71. Необходимо представить описание остальных соглашений между спонсором и центром.
- Q. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ УПЛАТЫ ПОШЛИНЫ (СВЕДЕНИЯ В РАЗБИВКЕ ПО КАЖДОМУ ЗАИНТЕРЕСОВАННОМУ ГОСУДАРСТВУ-ЧЛЕНУ)
72. Необходимо представить подтверждение оплаты, если применимо.
- R. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ, ЧТО ДАННЫЕ БУДУТ ПОДВЕРГАТЬСЯ ОБРАБОТКЕ В СООТВЕТСТВИИ С ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВОМ СОЮЗА О ЗАЩИТЕ ДАННЫХ
73. Необходимо представить декларацию спонсора или его представителя о том, что сбор и обработка данных будет осуществляться в соответствии с [здесь нужна ссылка на соответствующий документ ЕАЭС].
-

ДОПОЛНЕНИЕ II

ДОСЬЕ НА ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ВНЕСЕНИИ СУЩЕСТВЕННОЙ ПОПРАВКИ

A. ВВЕДЕНИЕ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

1. Если существенная поправка затрагивает несколько клинических исследований одного и того же спонсора, а также один и тот же исследуемый лекарственный препарат, спонсор вправе подать один запрос на получение разрешения для внесения такой существенной поправки. В сопроводительном письме необходимо привести перечень всех клинических исследований, к которым относится заявление о внесении существенной поправки, вместе с ЕАЭС-номерами исследований и соответствующими номерами кодов поправок каждого из таких клинических исследований.
2. Спонсор или представитель спонсора обязан подписать заявление. Такая подпись удостоверяет, что спонсор подтверждает, что:
 - (a) представленные сведения полные;
 - (b) приобщенные документы правильно отражают доступные сведения; и
 - (c) клиническое исследование будет проводиться в соответствии с исправленной документацией.

B. СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ПИСЬМО

3. Сопроводительное письмо, содержащее следующие сведения:
 - (a) в предмете письма: ЕАЭС-номер исследования вместе с названием клинического исследования и кодовым номером существенной поправки, обеспечивающие уникальную идентификацию существенной поправки, которые будут преимущественно использоваться на протяжении всего досье;
 - (b) идентификационные данные заявителя;
 - (c) идентификационные данные существенной поправки (номер кода существенной поправки и дата, присвоенные спонсором), с помощью которой поправка может ссылаться на несколько изменений в протоколе или обосновывающих научных документах;
 - (d) выделенное указание всех особых аспектов, касающихся поправки, и указание расположения соответствующих сведений или текста в исходном досье на исследование;
 - (e) идентификация всех сведений, не включенных в форму существенной поправки, которые могут повлиять на риск субъектов, и
 - (f) если применимо, перечень всех клинических исследований, в которые вносятся существенная поправка, вместе с ЕАЭС-номерами исследований и соответствующими номерами кодов поправок.

C. ФОРМА ЗАЯВЛЕНИЯ О ВНЕСЕНИИ ПОПРАВКИ

4. Правильно заполненная форма заявления о внесении поправки.

D. ОПИСАНИЕ ПОПРАВКИ

5. Необходимо представить описание поправки в соответствии с нижеследующим:
 - (a) извлечение из документов, в которые вносятся изменения, отражающее прежнюю и новую формулировки в режиме рецензирования, а также

извлечение, отражающее только новую формулировку, и объяснение изменений, и

- (b) невзирая пункт «а», если изменения многочисленны или имеют разветвленные последствия, что обосновывает представление всецело новой версии документа, новую версию всего документа (в таких случаях, в дополнительной таблице перечисляют поправки к документам, группируя идентичные изменения).
6. Новую версию документа необходимо датировать и присвоить ей обновленный номер версии.

E. ОБОСНОВАНИЕ

7. Если применимо, дополнительные обоснования должны содержать, по меньшей мере, следующее:
- (a) резюме данных;
 - (b) обновленную оценку совокупных рисков и пользы;
 - (c) возможные последствия для субъектов, включенных в клиническое исследование;
 - (d) возможные последствия для оценки результатов;
 - (e) документы, касающиеся всех изменений сведений, представляемых субъектам или их законным представителям, процедуры информированного согласия, форм информированного согласия, информационных материалов и пригластительных писем; и
 - (f) обоснование заявленных изменений, содержащихся в досье на внесение существенной поправки.

F. ОБНОВЛЕНИЕ ФОРМЫ ЗАЯВЛЕНИЯ ЕАЭС

8. Если существенная поправка предусматривает изменение данных, содержащихся в форме заявления ЕАЭС, упомянутых в Дополнении I, необходимо представить пересмотренную версию такой формы. В пересмотренной поправке необходимо выделить затронутые существенной поправкой поля.

G. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ УПЛАТЫ ПОШЛИНЫ (СВЕДЕНИЯ В РАЗБИВКЕ ПО КАЖДОМУ ЗАИНТЕРЕСОВАННОМУ ГОСУДАРСТВУ-ЧЛЕНУ)

9. Необходимо представить подтверждение оплаты, если применимо.
-

ДОПОЛНЕНИЕ III
СООБЩЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО БЕЗОПАСНОСТИ

1. СООБЩЕНИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ О СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СПОНСОРУ

1. Исследователь по завершении клинического исследования не обязан активно наблюдать за субъектами, которых он вел, на предмет нежелательных явлений, если иное не предусмотрено протоколом.

2. СООБЩЕНИЕ СПОНСОРОМ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕПРЕДВИДЕННЫХ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ (ПНСНР) АГЕНТСТВУ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАТЬЕЙ 42 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017]

2.1 **Нежелательные явления и причинно-следственная связь**

2. Об ошибках применения, наступлении беременности и применении в нарушение протокола, включая неправильное применение и злоупотребление препаратом, необходимо сообщать в том же порядке, что и о нежелательных реакциях.

3. При отнесении нежелательного явления к нежелательной реакции, необходимо определить обоснованную вероятность установления причинно-следственной связи между явлением и исследуемым лекарственным препаратом на основе анализа имеющихся данных.

4. При отсутствии сведений о причинности, представленных сообщаемым исследователем, спонсор должен проконсультироваться с последним и попытаться выяснить его мнение по этому вопросу. Спонсоры не вправе преуменьшать значение оценки причинно-следственной связи, высказанной исследователем. Если спонсор не соглашается с оценкой причинно-следственной связи, высказанной исследователем, в отчете необходимо отразить мнение обоих: и исследователя, и спонсора.

2.2. **Прогнозируемость, непредвиденность и СИБ**

5. При отнесении нежелательного явления к непредвиденным необходимо определить, вносит ли оно существенный вклад информацию о специфичности, частоте возникновения или тяжести известной, документированной серьезной нежелательной реакции.

6. Спонсор обязан отразить прогнозируемость нежелательной реакции в СИБ. Прогнозируемость необходимо определить на основании отмеченных ранее явлений в отношении действующего вещества, а не на основании предполагаемых фармакологических свойств лекарственного препарата и явлений, обусловленных заболеванием субъекта.

7. СИБ необходимо привести в ОХЛП или БИ. В сопроводительном письме необходимо указать расположение СИБ в досье на исследование. Если исследуемый лекарственный препарат зарегистрирован в нескольких заинтересованных государствах-членах с различными ОХЛП, спонсор в качестве СИБ обязан выбрать ОХЛП, наиболее подходящую в отношении безопасности субъектов.

8. В ходе проведения клинического исследования СИБ может измениться. В целях сообщения о ПНСНР используется версия СИБ, действовавшая на момент возникновения ПНСНР. Таким образом, изменение СИБ влияет на число нежелательных реакций, сообщаемых в качестве ПНСНР. Относительно

действующей СИБ в целях ежегодного отчета по безопасности см. раздел 3 настоящего Дополнения.

9. Если сообщающий исследователь представил сведения о прогнозируемости, спонсор обязан принять их во внимание.

2.3 Сведения для составления отчетов о ПНСНР

10. Необходимо представить, по меньшей мере, следующие сведения:
 - (a) валидный ЕАЭС-номер исследования,
 - (b) номер исследования, присвоенный спонсором,
 - (c) идентифицируемый закодированный субъект,
 - (d) идентифицируемое сообщающее лицо,
 - (e) ПНСНР,
 - (f) подозреваемый исследуемый лекарственный препарат (включая код наименования действующего вещества)
 - (g) оценка причинно-следственной связи (причинности).
11. Кроме того, в целях правильной электронной обработки отчета, необходимо представить следующие административные сведения:
 - (a) уникальный идентификатор отчета о безопасности отправителя (случая),
 - (b) дату получения исходных сведений от первичного источника,
 - (c) дату получения наиболее свежих сведений,
 - (d) глобальный уникальный идентификационный номер случая,
 - (e) идентификатор отправителя.

2.4 Отчеты о последующем наблюдении за ПНСНР

12. Если исходный отчет о ПНСНР, упомянутой в пункте «а» части 2 статьи 42 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017] (со смертельным исходом или угрожающая жизни), неполный, например, если спонсор не представил все сведения в течение семи дней, спонсор обязан в течение дополнительных восьми дней представить полный отчет, составленный на основании исходных сведений.
13. Отчет времени для представления исходного отчета (день 0 = Di 0) начинается с момента получения спонсором сведений, удовлетворяющих минимальным критериям сообщения (репортирования).
14. Если спонсор получает значимые новые сведения о сообщенном случае, отчет времени начинается заново с нулевого дня, т.е. со дня получения новых сведений. Об этих сведениях необходимо сообщить в течение 15 дней в составе отчета о последующем наблюдении.
15. Если исходный отчет о ПНСНР, упомянутый в пункте «с» части 2 статьи 42 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017] (которая изначально расценивалась как несмертельная или не угрожающая жизни, которая становится смертельной или угрожающей жизни), неполный, отчет о последующем наблюдении необходимо составить как можно быстрее, но не позднее семи дней с момента получения первых данных о смертельном

или угрожающем жизни характере реакции. В течение дополнительных восьми дней спонсор должен представить полный отчет.

16. Если ПНСНР оказывается смертельной или угрожающей жизни, но изначально расценивалась в качестве несмертельной или не угрожающей жизни, а исходный отчет еще не был подан, необходимо составить комбинированный отчет.

2.5 Снятие ослепления с распределения препаратов

17. Исследователь вправе снимать ослепление с распределения препаратов субъекту в ходе исследования, только если оно значимо для безопасности субъекта.
18. При сообщении о ПНСНР Агентству спонсор обязан снимать ослепление с распределения препаратов у пораженного субъекта, к которому относится ПНСНР.
19. Если явление является потенциальной ПНСНР, ослепление с такого субъекта снимается только спонсором. Ослепление необходимо сохранить в отношении остальных лиц, проводящих клиническое исследование (таких как, руководящие работники, мониторы, исследователи), и лиц, проводящих анализ данных и интерпретацию результатов при завершении клинического исследования, таких как персонал, осуществляющий биометрию.
20. Информацию со снятым ослеплением необходимо представлять только лицам, которые должны участвовать в сборе сведений о безопасности для Агентства, Независимому комитету по мониторингу данных и лицам, проводящим непрерывную оценку безопасности в ходе клинического исследования.
21. Вместе с тем в отношении клинических исследований, проводимых при заболевании с высокой морбидностью или смертностью, при котором ПНСНР могут также являться конечными точками эффективности или если смертность или иной «серьезный» исход, который может стать предметом отчета о ПНСНР, является конечной точкой эффективности в клиническом исследовании, достоверность результатов клинического исследования может быть нарушена, если ослепление будет подлежать регулярному снятию. В таких или схожих случаях, спонсор обязан указать в протоколе, какие серьезные явления будут расцениваться в качестве опосредованных заболеванием, и не являться предметом регулярного снятия ослепления и сопроводительного сообщения о нежелательных реакциях.
22. Если после снятия ослепления явление оказывается ПНСНР, применяются правила сообщения о ПНСНР, предусмотренные статьей 42 [*должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017*] и разделом 2 настоящего Дополнения.

3. ЕЖЕГОДНОЕ СООБЩЕНИЕ СПОНСОРОМ ОТНОСИТЕЛЬНО БЕЗОПАСНОСТИ

23. Отчет должен содержать (в виде приложения) СИБ, действовавшую на момент начала отчетного периода.
24. Действовавшая на момент начала отчетного периода СИБ должна служить в качестве СИБ на весь период сообщения.
25. Если в отчетный период возникают существенные изменения СИБ, их необходимо перечислить в ежегодном отчете о безопасности. Более того, в этом случае пересмотренную СИБ необходимо представить в виде приложения к отчету, в дополнение к СИБ, действовавшей на момент начала отчетного

периода. Несмотря на изменение СИБ, СИБ, действовавшая на момент начала отчетного периода, служит СИБ на протяжении отчетного периода.

ДОПОЛНЕНИЕ IV
СОДЕРЖАНИЕ РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Резюме результатов клинического исследования должно содержать сведения о следующих элементах:

A. ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ:

1. Идентификационные данные клинического исследования (включая название исследования и номер протокола),
2. Идентификаторы (включая ЕАЭС-номер исследования, прочие идентификаторы),
3. Сведения о спонсоре (включая научные и публичные контактные пункты),
4. Регуляторные сведения по разработке у детей (включая сведения о том, является ли клиническое исследование частью Плана исследования у детей),
5. Стадия анализа результатов (включая сведения о дате анализа промежуточных данных, промежуточной и окончательной стадии анализа, даты глобального завершения клинического исследования). В отношении клинических исследований, воспроизводящих исследования зарегистрированных исследуемых лекарственных препаратов и применяемых в соответствии с условиями регистрации, резюме результатов также должно содержать описание выявленных опасений в совокупных результатах клинического исследования, касающихся значимых аспектов эффективности соответствующего лекарственного препарата;
6. Общие сведения о клиническом исследовании (включая сведения об основных целях исследования, дизайне исследования, научных предпосылках и объяснение научного замысла исследования; дату начала исследования, принятые меры защиты субъектов, фоновую терапию; и использованные статистические методы),
7. Популяция субъектов (включая сведения о фактическом числе субъектов, включенных в клиническое исследование в заинтересованном государстве-члене, Союзе и третьих странах, с разбивкой по возрасту и по полу).

B. СУДЬБА СУБЪЕКТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ:

1. Набор субъектов (включая сведения о числе субъектов, прошедших скрининг, набранных и исключенных; критерии включения и невключения, сведения о рандомизации и ослеплении, использованные исследуемые лекарственные препараты);
2. Предрандомизационный период,
3. Пострандомизационный период.

C. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

1. Основные характеристики: (требуемый) возраст,
2. Основные характеристики: (требуемый) пол,
3. Основные характеристики: (факультативные) характеристики, специфичные для исследования

D. КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ:

1. Определение конечных точек¹

¹ Необходимо представить сведения о всех конечных точках, предусмотренных протоколом.

2. Конечная точка № 1
Статистические анализы
3. Конечная точка № 2
Статистические анализы

Е. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:

1. Сведения о нежелательных явлениях,
2. Группа, сообщающая о нежелательных явлениях,
3. Серьезное нежелательное явление,
4. Несерьезное нежелательное явление.

Ф. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ:

1. Глобальные существенные поправки,
 2. Глобальные прерывания и возобновления,
 4. Ограничения, учитывающие источники потенциальных систематических ошибок и погрешности, и разъяснения,
 4. Декларация подающей стороны о правильности подаваемых сведений.
-

ДОПОЛНЕНИЕ V
СОДЕРЖИМОЕ РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ

Резюме результатов клинического исследования для населения должно содержать сведения относительно следующих элементов:

1. Идентификационные данные клинического исследования (включая название исследования, номер протокола, ЕАЭС-номер исследования и прочие идентификаторы),
 2. Наименование и контактные данные спонсора,
 3. Общие сведения о клиническом исследовании (включая время и место проведения исследования, основные цели исследования и объяснение причин его проведения),
 4. Популяция субъектов (включая сведения о числе субъектов, включенных в исследование в заинтересованном государстве-члене, Союзе и третьих странах, с разбивкой по возрасту и полу; критерии включения и невключения),
 5. Используемые исследуемые лекарственные препараты,
 6. Описание нежелательных реакций и частоты их возникновения,
 7. Сводные результаты клинического исследования,
 8. Обсуждение исхода клинического исследования,
 9. Указание, предусмотрено ли проведение клинических исследований в будущем,
 10. Указание на дополнительные источники информации.
-

ДОПОЛНЕНИЕ VI
МАРКИРОВКА ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

A. НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ИССЛЕДУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A.1. Общие правила

1. На первичной и на вторичной упаковке необходимо указать следующие данные:
 - (a) наименование, адрес и номер телефона основного контакта в отношении информации о препарате, клинического исследования и экстренного снятия ослепления; им может являться спонсор, контрактная исследовательская организация или исследователь (называемые далее в целях настоящего Дополнения «основной контакт»);
 - (b) наименование вещества и его дозировка или активность, а в случае ослепленных клинических исследований — наименование вещества, указываемое вместе с наименованием контрольного препарата или плацебо, на упаковке как незарегистрированного исследуемого лекарственного препарата, так и контрольного препарата или плацебо;
 - (c) лекарственная форма, путь введения, число единиц дозирования;
 - (d) номер серии или код, шифрующие данные о содержимом и упаковочной операции;
 - (e) идентификационный код клинического исследования, позволяющий идентифицировать исследование, центр, исследователя и спонсора, если не указаны в ином месте;
 - (f) идентификационный номер субъекта и (или) номер препарата и, если значимо, номер визита;
 - (g) имя исследователя (если не включено в «а» или «е»);
 - (h) указания по применению (допускается ссылка на листок или иной разъяснительный документ, предназначенный субъекту или лицу, вводящему препарат);
 - (i) «Только для клинического исследования» или аналогичная формулировка;
 - (j) условия хранения;
 - (k) срок применения (дата истечения срока годности или дата повторного испытания — сообразно обстоятельствам), в формате месяц–год способом, не допускающим неоднозначное толкование, и
 - (l) «Хранить в недоступном для детей месте», за исключением случаев применения препарата в исследованиях, не предусматривающих его применение субъектами дома.
2. В целях прояснения определенной информации, упомянутой выше, допускается указывать символы и пиктограммы. Допускается привести дополнительные сведения, особые указания или инструкции по работе с препаратом.
3. Адрес и номер телефона основного контакта указывать на маркировке не требуется, если субъекты получили листок или карту, содержащую эти данные, и были проинструктированы всегда хранить его/ее при себе.

A.2. Ограниченная маркировка первичной упаковки

A.2.1. Первичная и вторичная упаковка, поставляемые вместе

4. Если препарат выдается субъекту или лицу, его вводящему, в первичной упаковке и вторичной упаковке, предназначенных оставаться нераздельными, а вторичная упаковка содержит данные, перечисленные в разделе А.1, на первичной упаковке необходимо указать следующие данные (или любым запечатанном дозирующем изделии, имеющем первичную упаковку):
- (a) имя основного контакта;
 - (b) лекарственную форму, путь введения (допускается не указывать в отношении твердых лекарственных форм для приема внутрь), количество единиц дозирования и, в клинических исследованиях, не предполагающих ослепление маркировки, наименование/идентификатор и дозировку/активность;
 - (c) номер серии или код, шифрующие данные о содержимом и упаковочной операции;
 - (d) идентификационный код клинического исследования, позволяющий идентифицировать исследование, центр, исследователя и спонсора, если не указаны в ином месте;
 - (e) идентификационный номер субъекта и (или) номер препарата и, если значимо, номер визита; и
 - (f) срок применения (дата истечения срока годности или дата повторного испытания — сообразно обстоятельствам), в формате месяц–год способом, не допускающим неоднозначное толкование.

А.2.2. Первичные упаковки небольшого размера

5. Если первичная упаковка представляет собой блистеры или небольшие контейнеры, такие как ампулы, на которых невозможно привести данные, требуемые разделом А.1, эти данные необходимо указать на поставляемой вторичной упаковке. Первичная упаковка должна содержать следующее:
- (a) имя основного контакта;
 - (b) лекарственную форму, путь введения (допускается не указывать в отношении твердых лекарственных форм для приема внутрь), количество единиц дозирования и, в клинических исследованиях, не предполагающих ослепление маркировки, наименование/идентификатор и дозировку/активность;
 - (c) номер серии или код, шифрующие данные о содержимом и упаковочной операции;
 - (d) идентификационный код клинического исследования, позволяющий идентифицировать исследование, центр, исследователя и спонсора, если не указаны в ином месте;
 - (e) идентификационный номер субъекта и (или) номер препарата и, если значимо, номер визита; и
 - (f) срок применения (дата истечения срока годности или дата повторного испытания — сообразно обстоятельствам), в формате месяц–год способом, не допускающим неоднозначное толкование.

В. НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

6. На первичной и на вторичной упаковке необходимо указать следующие данные:
- (a) имя основного контакта;

- (b) наименование лекарственного препарата, за которым следуют дозировка и лекарственная форма;
- (c) указание качественного и количественного содержания действующих веществ в единице дозирования;
- (d) номер серии или код, шифрующие данные о содержимом и упаковочной операции;
- (e) идентификационный код клинического исследования, позволяющий идентифицировать клинический центр, исследователя и субъекта;
- (f) указания по применению (допускается ссылка на листок или иной разъяснительный документ, предназначенный субъекту или лицу, вводящему препарат);
- (g) «Только для клинического исследования» или аналогичная формулировка;
- (h) условия хранения и
- (i) срок применения (дата истечения срока годности или дата повторного испытания — сообразно обстоятельствам).

C. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МАРКИРОВКА ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

7. В соответствии с частью 2 статьи 67 [должна быть ссылка на документ «Правила выдачи разрешений на проведение клинических исследований», готовит Республика Беларусь, IV квартал 2017], на первичной и на вторичной упаковке необходимо указать следующие данные:
- (a) имя основного контакта;
 - (b) идентификационный код клинического исследования, позволяющий идентифицировать клинический центр, исследователя, спонсора и субъекта;
 - (c) «Только для клинического исследования» или аналогичная формулировка.

D. ЗАМЕНА ИНФОРМАЦИИ

8. Данные, перечисленные в разделах А, В и С, за исключением данных, перечисленных в части 9, допускается не указывать на маркировке препарата и представить их иным способом, например, через централизованную электронную систему рандомизации, централизованную информационную систему, при условии отсутствия негативного влияния на безопасность субъектов и надежность и достоверность данных. Данное обстоятельство необходимо обосновать в протоколе.
9. Данные, упомянутые в следующих пунктах, не допускается не указывать на маркировке препарата:
- (a) пункты «b», «c», «d», «f», «j» и «k» части 1;
 - (b) пункты «b», «c», «e» и «f» части 4;
 - (c) пункты «b», «c», «e» и «f» части 5;
 - (d) пункты «b», «d», «e», «h» и «i» части 6.