**Список документов, необходимых для проведения этической экспертизы клинических исследований лекарственных средств:**

1. Заявка на экспертизу исследования (Приложение 1)
2. Профессиональная автобиография исследователя
3. Образец формы Информированного Согласия Испытуемого (Приложение 2)
4. Образец формы информационного листка испытуемого (Приложение 3)
5. Протокол исследования (Приложение 4)
6. Индивидуальная Регистрационная Карта (Приложение 5)
7. Брошюра исследователя (Приложение 6)
8. Рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если они использовались)
9. Краткая аннотация на используемые лекарственные препараты
10. Дневники, анкеты, которые предстоит заполнять участникам исследования *(если есть)*
11. Список клинических центров с указанием клинических баз, где планируется проводить исследование
12. Копии страховых документов
13. Информация о компенсациях и выплатах, предусмотренных для субъектов исследования в ходе исследования
14. Копии сертификатов по качественной клинической практике (GCP) и/или качественной лабораторной практике (GLP) – если имеются

Образец заявления

|  |  |
| --- | --- |
|  | Председателю Локального этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д.б.н., профессору РАН И.А. Андриевскойот \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  |

ЗАЯВЛЕНИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ЭТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

 КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Прошу провести этическую экспертизу документов по клиническому исследованию (номер и название протокола с указанием препарата и области его применения).

Главный исследователь: ФИО

Спонсор проводимого исследования:

Организация, уполномоченная спонсором на проведение исследования:

(Исследование будет проводиться на базе ….. по адресу:)

Сроки проведения клинического исследования:

Список предоставленных документов:

1. Заявка на экспертизу исследования
2. Профессиональная автобиография исследователя
3. Образец формы Информированного Согласия Испытуемого
4. Образец формы информационного листка испытуемого
5. Протокол исследования
6. Индивидуальная Регистрационная Карта
7. Брошюра исследователя
8. Рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если они использовались)
9. Краткая аннотация на используемые лекарственные препараты
10. Дневники, анкеты, которые предстоит заполнять участникам исследования *(если есть)*
11. Список клинических центров с указанием клинических баз, где планируется проводить исследование
12. Копии страховых документов
13. Информация о компенсациях и выплатах, предусмотренных для субъектов исследования в ходе исследования
14. Копии сертификатов по качественной клинической практике (GCP) и/или качественной лабораторной практике (GLP) – если имеются

Контактный телефон \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Адрес электронной почты \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Подпись\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Приложение 1 Пример Заявки, предоставляемой в ЭК на экспертизу исследования**

1. Общие данные:

- Дата подачи заявки

- Название исследования

- Является ли исследование многоцентровым

- Ответственный руководитель исследования

- Исследователь

- Место проведения исследования

- Организация, инициирующая исследование

- Результаты экспертизы другими ЭК (если проводилась)

2. Описание исследования

- Цель исследования (подробно)

- Планируемое начало и длительность исследования

- Количество и тип пациентов (амбулаторные / стационарные)

- Предположительная длительность исследования для одного пациента

- Возраст испытуемых (нижняя / верхняя граница)

- Критерии включения / исключения

- Вид исследования ( открытое, контролируемое и др)

- Фаза исследования (для лекарственных средств)

- Характер исследования (диагностическое, фармакокинетическое, фармако-динамическое, терапевтическое, сравнительное, эпидемиологическое и др.)

- При исследовании лекарственных средств (активное вещество / препарат)

* новое
* не представлено (не заявлено) к регистрации
* заявлено к регистрации
* наличие регистрации к применению в РФ
* наличие регистрации к применению в других странах
* разрешен к применению, но заявлен по новым дозировкам или по другим показаниям
* разрешен к применению

- При исследовании изделий медицинского назначения (средства профилактики, гигиены, диагностики)

* новое
* не представлено (не заявлено) к регистрации
* заявлено к регистрации
* наличие регистрации к применению в РФ
* наличие регистрации к применению в других странах
* разрешено к применению, но заявлено по новым показаниям

- Исследование служит

* непосредственно интересам испытуемых
* чисто научным целям, не имеющим непосредственного значения для испытуемых с точки зрения диагностики и лечения
* новым знаниям и данным о лекарственном средстве (переносимость, фармакокинетика и фармакодинамика)
* развитию и совершенствованию методов лечения и диагностики в будущем
* получению данных о причинах и прогнозе заболевания
* получению эпидемиологических данных
* другим целям

- Каковы ожидаемые побочные эффекты и осложнения

- Степень риска неблагоприятных исходов для испытуемых

- Какие дополнительные нагрузки возникают у испытуемых из-за участия в исследовании (кол-во взятой крови, кол-во рентгеновских иссл., кол-во нагрузочных проб и др.)

- Можно ли распознавать и лечить осложнения

- Имеется ли страховая защита испытуемого и исследователя (вид страховки, компания, сумма)

- Имеются ли у исследователя результаты доклинических исследований

- Проводились ли уже или проводятся сейчас такие же или подобные исследования? Результаты

 Подпись исследователя и руководителя

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Приложение 2**

**Образец Краткой формы Информированного Согласия Испытуемого**

Настоящим я даю согласие на участие в испытании\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (название исследуемого препарата и номер протокола)

проводимом по просьбе\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (название заказчика / спонсора)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 ( имя исследователя).

Я был осведомлен о следующем:

* исследование все еще является экспериментальным
* о целях данного исследования
* о тестах, которые будут произведены с целью определения эффекта от лечения
* о возможном риске или неудобстве для субъекта, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка
* процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры
* обязанности субъекта
* иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, а также их значимые потенциальные выгода и/или польза, а также риск
* компенсация и/или лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании
* планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены
* планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании
* участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод
* предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании

Мною в письменном виде была получена информация и ответы на все мои вопросы.

Я даю согласие на просмотр моей медицинской карты исследователями, при условии сохранения ими профессиональной конфиденциальности.

Мною были получены гарантии того, что я имею право прекратить участие в испытании и получать при этом соответствующее лечение.

Я даю согласие на то, чтобы данные обо мне были занесены в компьютерный файл, обеспечивающий гарантию защиты лицами, определенными законодательством. Я имею право обращаться к этим данным и при необходимости исправлять их через выбранного мною врача.

Ф.И.О. пациента \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Образец Краткой формы Информированного Согласия родителей несовершеннолетних младше 15 лет и законных представителей недееспособных лиц Испытуемого.**

Настоящим я даю согласие на участие в испытании\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (название исследуемого препарата и номер протокола)

проводимом по просьбе\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (название заказчика / спонсора)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 ( имя исследователя).

Я был осведомлен о следующем:

* исследование все еще является экспериментальным
* о целях данного исследования
* о тестах, которые будут произведены с целью определения эффекта от лечения
* о возможном риске или неудобстве для субъекта
* процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры
* обязанности субъекта
* иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, а также их значимые потенциальные выгода и/или польза, а также риск
* компенсация и/или лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании
* планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены
* планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании
* участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод
* предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании

Мною в письменном виде была получена информация и ответы на все мои вопросы.

Я даю согласие на просмотр моей медицинской карты исследователями, при условии сохранения ими профессиональной конфиденциальности.

Мною были получены гарантии того, что я имею право прекратить участие в испытании и получать при этом соответствующее лечение.

Я даю согласие на то, чтобы данные обо мне были занесены в компьютерный файл, обеспечивающий гарантию защиты лицами, определенными законодательством. Я имею право обращаться к этим данным и при необходимости исправлять их через выбранного мною врача.

Ф.И.О. родителей, \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

законных представителей

Дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Образец Краткой формы Информированного Согласия Испытуемого.**

Настоящим я даю согласие на участие в испытании не связанном с лечением (т.е. исследование, в котором не предполагается непосредственной, с медицинской точки зрения, пользы для субъекта)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (название метода исследования)

проводимом по просьбе\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (название заказчика / спонсора)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 ( имя исследователя).

Я был осведомлен о следующем:

* исследование является экспериментальным
* о целях данного исследования
* о возможном риске или неудобстве для субъекта
* отрицательное воздействие на здоровье субъекта сведено к минимуму и незначительно
* обязанности субъекта
* Исследование не запрещено законодательством
* компенсация и/или лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании
* планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены
* планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании
* участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод
* предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании

Мною в письменном виде была получена информация и ответы на все мои вопросы.

Я даю согласие на просмотр моей медицинской карты исследователями, при условии сохранения ими профессиональной конфиденциальности.

Мною были получены гарантии того, что я имею право прекратить участие в испытании и получать при этом соответствующее лечение.

Я даю согласие на то, чтобы данные обо мне были занесены в компьютерный файл, обеспечивающий гарантию защиты лицами, определенными законодательством. Я имею право обращаться к этим данным и при необходимости исправлять их через выбранного мною врача.

Ф.И.О. пациента \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Приложение 3 Образец Формы информационного листка испытуемого**

|  |  |
| --- | --- |
| Исследование проводится доктором\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Имя, адрес, номер телефона |
| Цель исследования: | Сравнить эффективность лечения Х и У пациентов, больных ... . Определение терапевтической ценности ... прописанного на ... срок. |
| Сравниваемые препараты: | Новый препарат, еще не вышедший на рынок, произведенный ф/компанией, эффективность которого проверяется в сравнении с ... .Известный препарат, применяемый по новому назначению.  |
| Другие возможные методы лечения Вашего заболевания: | Отметить основные препараты, доступные в настоящий момент |
| Для участия в настоящем исследовании, в дополнение к вашему обычному курсу лечения Вы должны: | Появляться каждый ... (расписание)Проходить анализы ... (указать анализы, необходимые для исследования в дополнение к обычным) |
| Срок проведения исследования: | В течение ... (сроки проведения лечения и исследования, если они отличаются) |
| Возможный риск: | Непереносимость исследуемого препарата, которая может проявиться в ... |
| В случае экстренной необходимости обращайтесь: | Имя, номер телефона |
| Если Вы пострадаете, Вам будет выплачена компенсация: | ... Страховая компания |
| Ожидаемый эффект от лечения: | Разработка препарата, который, возможно, будет более эффективным, чем препараты ранее принятого курса и который, возможно, принесет Вам пользу в ходе его испытания или после его проведения.Кроме того, Ваше участие в испытании может помочь другим пациентам. |
| Данные о Вашем состоянии являются конфиденциальной информациейи могут быть просмотрены только уполномоченными лицами. |
| Вы имеете полное право: | Отказаться от участия в данном исследовании или, в случае Вашего согласия, изменить решение в любой момент, и Ваш уход не окажет влияния на Ваше дальнейшее медицинское обслуживание. |

*Уважаемый исследователь!*

*Шаблон протокола клинического исследования разработан на основании ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика" и приказа Минздрава России от 01.04.2016 N 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики".*

*ВНИМАНИЕ: Необходимо принять во внимание, что нормативные документы регламентируют прежде всего исследования лекарственных средств, однако в рамках исследования может оцениваться любая медицинская технология (лекарственное средство/методы профилактики/реабилитации/комплекса методов) в этом случае содержание разделов уточняется исследователем.*

**Приложение 4О Протоколе и Поправках к Протоколу исследования.**

**Протокол (программа) клинического исследования** представляет собой документ, в котором содержатся инструкции для всех, кто принимает участие в клиническом исследовании, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач.

Протокол обеспечивает квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на рецензию в регулятивные органы.

**Основные цели Протокола:**

* Документировать внутреннее планирование, обоснование исследования, его задачи, план статистического анализа, методологию и условия проведения;
* Дать инструкции исследовательской группе и другим лицам, принимающим участие в исследовании, по их конкретным задачам. Используемые в Протоколе термины должны быть четкими и директивными; критерий принятия решения должен быть конкретным и недвусмысленным.
* Стандартизировать все процедуры исследования таким образом, чтобы, в случае необходимости, существовала возможность проведения повторного исследования.

Документировать информацию для проверки на соответствие регулятивным и этическим нормам. Регулятивные органы и Этический Комитет обязаны провести проверку на соответствие этой информации регулятивным и этическим стандартам.

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

1.1.Общая информация.

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

1.1.2. Наименование/имя и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

1.1.3. Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

1.1.4. Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

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

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

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

1.2. Обоснование исследования.

1.2.1. Название и описание исследуемых продуктов.

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

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

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

1.2.5. Указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.

1.2.6. Описание исследуемой популяции.

1.2.7. Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

1.3. Цели и задачи исследования.

Детальное описание целей и задач исследования.

1.4. Дизайн исследования.

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

1.4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования.

1.4.2. Описание типа/дизайна проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и графическую схему дизайна исследования, процедур и этапов исследования.

1.4.3. Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности, в том числе:

а) рандомизации;

б) слепого метода/маскировки.

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

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

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

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

1.4.8. Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.

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

1.5. Отбор и исключение субъектов.

1.5.1. Критерии включения субъектов.

1.5.2. Критерии невключения субъектов.

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

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

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

в) Заменены ли и каким образом выбывшие субъекты.

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

1.6. Лечение субъектов.

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

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

1.6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.

1.7. Оценка эффективности.

1.7.1. Перечень параметров эффективности.

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

1.8. Оценка безопасности.

1.8.1. Перечень параметров безопасности.

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

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

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

1.9. Статистика.

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

1.9.2. Планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности исследования.

1.9.3. Применяемый уровень значимости.

1.9.4. Критерии прекращения исследования.

1.9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных.

1.9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и/или финальном отчете об исследовании).

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

1.10. Прямой доступ к первичным данным/документации.

Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей/организаций не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

1.11. Контроль качества и обеспечение качества.

1.12. Этика.

Описание этических аспектов исследования.

1.13. Работа с данными и ведение записей.

1.14. Финансирование и страхование.

Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

1.15. Публикации.

Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре.

1.16. Приложения.

(Примечание - Поскольку протокол исследования и отчет о клиническом исследовании/испытании тесно связаны, для дополнительной информации см. руководство ICH "Структура и содержание отчета о клиническом исследовании".)

В Протокол могут быть внесены дополнения и изменения (Поправки к Протоколу).

Документ, содержащий Поправку к Протоколу, должен:

* Содержать полное название исследования, включая номера Протокола и Поправки, дату ее внесения;
* Указывать причину внесения Поправки;
* Содержать как старый, так и новый текст, маркируя их как старый и новый варианты;
* Содержать сноски по местонахождению раздела и номера страницы старого текста в оригинале Протокола.

Поправка должна быть одобрена ЭК.

Поправка, которая устраняет непосредственно существующую опасность, может быть немедленно реализована без одобрения ЭК и/или регулятивным органом. Они могут быть уведомлены позднее о внесении Поправки к Протоколу.

**Приложение 5 Об Индивидуальной Регистрационной Карте.**

Индивидуальная Регистрационная карта (ИРК) служит средством для сбора данных, определенных в Протоколе исследования. Все ИРК каждого исследования на каждого отдельного испытуемого собираются в Индивидуальный регистрационный Журнал.

ИРК служат выполнению следующих задач:

* Обеспечивают сбор данных о больном в соответствии с Протоколом;
* Обеспечивают удовлетворение требований регулирующего органа для сбора информации;
* Способствуют эффективной и полной обработке данных, их анализу и отчетности по результатам;
* Способствуют обмену данными по безопасности среди различных проектных групп и подразделений организации.

Во всех ИРК должны быть указаны данные по следующим позициям:

* Номер, название исследования;
* Фамилия исследователя;
* Идентификационные данные испытуемого;
* Демографические данные;
* Детальное описание дозирования исследуемого препарата;
* Сопутствующий курс лечения;
* Случаи нежелательных явлений (побочные эффекты и интеркуррентные заболевания);
* Заключение о состоянии здоровья испытуемого;
* Подпись исследователя и дата;
* История болезни;
* Данные физического обследования;
* Основной диагноз и сопутствующие диагнозы;
* Предыдущий релевантный курс лечения;
* Характеристика исходного состояния, промежуточные исследования и измерения конечных показателей эффективности, лабораторные тесты, процедуры и т.д.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Приложение 6**

 **О Брошюре Исследователя.**

**Брошюра исследователя** - документ, подготовленный фармацевтической фирмой с целью информирования исследователей об изучаемом лекарственном средстве, находящемся в разработке. Брошюра исследователя (БИ) представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому продукту, которые имеют значение для его изучения с участием человека в качестве субъекта исследования. Назначением БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких как доза, частота/периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности.

**Образец**

**Брошюры Исследователя**

Титульный лист: (Включая Название Организации - Заказчика,

Документ о Конфиденциальности, Название Продукта, Дата Версии, Дата Выпуска,

№ Публикации)

СОДЕРЖАНИЕ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

(пример)

Указание на конфиденциальность (необязательно)

Подписи (необязательно)

1. Оглавление

2. Резюме

3. Введение

4. Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма

5. Доклинические исследования

5.1. Доклиническая фармакология

5.2. Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных

5.3. Токсикология

6. Эффекты у человека

6.1. Фармакокинетика и метаболизм у человека

6.2. Безопасность и эффективность

6.3. Пострегистрационный опыт применения

7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя

Ссылки на:

1. Публикации

2. Отчеты

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

**2. Резюме**

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

**3. Введение**

В кратком вводном разделе должны быть указаны химическое название (а также дженерическое и торговое названия, если одобрены) исследуемого продукта, все активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый продукт, и место, на которое он в ней претендует (например, преимущества), обоснование для изучения исследуемого продукта, а также его ожидаемые профилактические, терапевтические или диагностические показания. Кроме того, в вводном разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого продукта.

**4. Физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма**

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

Для обеспечения адекватных мер безопасности в ходе исследования должен быть указан и, если требуется, обоснован состав лекарственной формы, включая дополнительные вещества. Также должны быть предоставлены инструкции по хранению и использованию лекарственных форм.

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными веществами.

**5. Доклинические исследования**

Введение

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

Использованные в исследованиях виды животных.

Количество и пол животных в каждой группе.

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

Кратность введения.

Путь введения.

Длительность курса введения.

Информация, относящаяся к системному распределению.

Продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата.

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов:

- характера и частоты фармакологических или токсических эффектов;

- выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов;

- дозозависимости эффектов;

- времени до наступления эффектов;

- обратимости эффектов;

- продолжительности эффектов.

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

**5.1. Доклиническая фармакология**

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого продукта и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для изучения иных, не имеющих терапевтической направленности, фармакологических эффектов).

**5.1.2. Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных**

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

**5.1.3. Токсикология**

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

- Токсичность при однократном введении.

- Токсичность при многократном введении.

- Канцерогенность.

- Специальные исследования (например, местно-раздражающее и аллергизирующее действие).

- Репродуктивная токсичность.

- Генотоксичность (мутагенность).

**6. Действие у человека**

Введение

В этом разделе подробно обсуждают известные эффекты исследуемого продукта у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности, должно быть дано краткое описание каждого завершенного клинического исследования. Также должна быть представлена информация о результатах любого использования исследуемого продукта вне рамок клинических исследований, например сведения, полученные во время пострегистрационного применения продукта.

**6.1. Фармакокинетика и метаболизм у человека**

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

- Фармакокинетику (в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение).

- Биодоступность исследуемого продукта (абсолютную, где это возможно, и/или относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения.

- Субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов).

- Взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи).

- Другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических испытаний фармакокинетических исследований на различных группах).

**6.2. Безопасность и эффективность**

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

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

**6.3. Пострегистрационный опыт применения**

В БИ должны быть указаны страны, в которых исследуемый продукт уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения продукта, должна быть представлена в обобщенном виде (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции). Также в БИ должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в одобрении/регистрации продукта для коммерческого использования или же разрешение на продажу/свидетельство о регистрации было аннулировано.

**7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя**

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

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

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического исследования. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого продукта. Клиническому исследователю также должны быть предоставлены инструкции по диагностике и лечению возможных передозировок и нежелательных реакций, которые основаны на предыдущем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого продукта.

Для препаратов, одобренных и реализуемых на рынке по неутвержденным показаниям или формам и дозировкам, Брошюра Исследователя состоит из одного из следующих документов:

* Вкладыш в упаковку;
* Документ о препарате международного образца;
* Документ о препарате местного образца.