

“УТВЕРЖДАЮ”

**Руководитель Федеральной
службы по надзору в сфере здравоохранения
и социального развития**

Н.В. Юргель

«*Юргель*» 2009г.



Мониторинг нежелательных реакций при проведении клинических исследований

Методические рекомендации

Авторский коллектив:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития: д.м.н., проф. Н.В. Юргель, к.ф.н. М.Ю. Хубиева, С.В. Глаголев

ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора: д.м.н., проф. Е.А. Ушкалова, к.ф.н. А.М. Власов, к.ф.н. А.Ю. Хубиева

ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина»: Е.Н. Юргель

Минздравсоцразвития России: к.э.н. В.В. Балдин

Рабочая группа по вопросам мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств в ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде при Росздравнадзоре: д.м.н., проф., академик РАМН В.Г. Кукес, проф., д.м.н. Д.А. Сычев, проф., д.м.н. С.К. Зырянов, О.С. Ермишина.

Методические рекомендации рассмотрены и одобрены на заседании рабочей группы по вопросам мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств в ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде при Росздравнадзоре (Протокол №4 от 30.09.2009 г.).

ВВЕДЕНИЕ

Настоящие методические рекомендации разработаны в соответствии с:

- Федеральным законом от 22.06.1998 № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»;
- Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 №266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации»;
- Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005;
- Руководством по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH));
- Модулями ICH: E2A – менеджмент данных по клинической безопасности – определения и стандарты для экспресс-отчетности (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting), E3 – структура и содержание отчета о клиническом исследовании (Structure and Content of Clinical Study Reports);
- Директивой 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета от 4 апреля 2001 года по сближению законодательств, правил и административных постановлений стран-участниц ЕС, касающихся реализации качественной клинической практики при проведении клинических исследований лекарственных средств для применения у людей (Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use).

Данные методические рекомендации определяют порядок предоставления компанией-спонсором или ее представителем информации по безопасности лекарственных продуктов в клинических исследованиях с участием российских центров.

Соблюдение данных рекомендаций необходимо для защиты прав, безопасности и благополучия субъектов исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) и обеспечения достоверности данных клинического исследования.

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Действие настоящих методических рекомендаций распространяется на клинические исследования, проведение которых на территории Российской Федерации разрешено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

3. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящих методических рекомендациях применяются следующие термины с соответствующими определениями:

«Брошюра исследователя» (investigator's brochure) - сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования на человеке.

«Идентификационный код «субъекта исследования» (subject identification code) - уникальный код, присваиваемый каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта в отчетах по нежелательным явлениям и/или других данных, относящихся к исследованию.

«Индивидуальная регистрационная карта, ИРК» (Case Report Form, CRF) - документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом

и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования.

«Информированное согласие» (informed consent) - процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.

«Исследователь» (investigator) - физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц, исследователем (главным исследователем) является руководитель группы.

«Исследуемый продукт» (investigational product) - лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая/ используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

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

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

«Нежелательная реакция, НР» (adverse drug reaction, ADR):

- **в предрегистрационных клинических исследованиях нового исследуемого продукта, включая исследования по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы точно не установлены (I-III фазы), - любая нежелательная реакция, связанная с применением любой дозы исследуемого продукта.**

- **в пострегистрационных клинических исследованиях лекарственных средств (IV фаза) - любая негативная реакция, связанная с применением лекарственного средства в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций.**

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

«Нежелательное явление, НЯ» (adverse event, АЕ) - любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением.

Нежелательное явление может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) средства вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

Термин "**Связанная**" означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между исследуемым продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

«**Поправка к протоколу**» (**protocol amendment**) - оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола.

«**Препарат сравнения**» (**comparator product**) – исследуемый или зарегистрированный лекарственный продукт, либо плацебо, используемые как контроль в клиническом исследовании.

«**Протокол**» (**protocol**) - документ, который описывает цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования.

«**Серьезное нежелательное явление или реакция**» (**serious adverse drug event or reaction**) - любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- приводит к смерти
- создает угрозу для жизни
- требует госпитализации или ее продления
- приводит к стойкой или выраженной нетрудоспособности/ инвалидности
- представляет собой врожденную аномалию или дефект развития.

К серьезным нежелательным явлениям/ реакциям может также относиться значимое с медицинской точки зрения событие, если это оговорено в протоколе исследования.

При определении необходимости сообщения в уполномоченные органы следует руководствоваться *серьезностью*, а не тяжестью реакции.

«**Спонсор**» (**sponsor**) - физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования, и несущее ответственность за его организацию и/ или финансирование.

«**Субъект или субъект исследования**» (**subject/trial subject**) - физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе

группы, получающей исследуемый продукт, либо в составе контрольной группы.

4. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ/ РЕАКЦИЯХ, ВОЗНИКШИХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОДУКТОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Ответственность за регистрацию **нежелательных явлений** в клинических исследованиях несет исследователь.

Нежелательные явления, не отвечающие критериям серьезности, регистрируются исследователем в первичной документации и в Индивидуальной регистрационной карте, и не предоставляются спонсору или его представителю в срочном порядке и оцениваются при написании Ежегодного отчета по безопасности (Annual Safety Report) и Заключительного отчета по исследованию (Final Study Report).

Серьезные нежелательные явления незамедлительно предоставляются исследователем спонсору или его представителю в сроки, определяемые протоколом.

Ответственность за оценку безопасности исследуемых лекарственных продуктов несет спонсор. Спонсор уведомляет всех занятых в исследовании исследователей/ организации, а также уполномоченные органы, а именно Национальный этический комитет и Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития о полученных данных, которые могут неблагоприятно отразиться на безопасности субъектов, повлиять на проведение исследования либо утверждение/одобрение регуляторными органами продолжения исследования.

Ответственность за предоставление информации по безопасности в локальные этические комитеты лежит на исследователе.

В целях обеспечения надлежащей экспресс-отчетности уполномоченным органам исследователь и спонсор (или его представитель) проводят оценку связи всех серьезных нежелательных явлений с приемом исследуемого продукта на основании данных, содержащихся в брошюре исследователя или инструкции по применению.

4.1. Формат и сроки сообщения уполномоченным органам

4.1.1. Информация, подлежащая экспресс-отчетности

В порядке экспресс-отчётности спонсор исследования или его представитель обязан сообщать уполномоченным органам:

- обо всех локальных (т.е. зарегистрированных в российских центрах) серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с препаратом сравнения, выявленных в клинических исследованиях, проходящих на территории Российской Федерации;
- обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях на исследуемые лекарственные продукты, произошедших в других странах в ходе международных клинических исследований, разрешенных в Российской Федерации.

Помимо сообщений о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях существуют и другие ситуации, которые могут потребовать срочного сообщения (экспресс-отчетность) в уполномоченные органы. В каждом случае решение должно приниматься на основе медицинской и научной оценки информации, которая может существенно повлиять на оценку соотношения польза/ риск для лекарственного продукта или оказаться достаточным основанием для внесения необходимых изменений в документацию исследования, например:

- а) сообщения, в которых содержится дополнительная важная информация о ранее зарегистрированных особенностях проявления или тяжести известной серьезной нежелательной реакции;

- б) важное с клинической точки зрения увеличение частоты известных серьезных нежелательных реакций;
- в) неэффективность при лечении угрожающих жизни заболеваний, представляющая существенный риск для пациентов;
- г) важная срочная информация из клинических исследований лекарственного продукта, в которых не участвуют российские центры, способная существенно повлиять на оценку соотношения польза/ риск для данного лекарственного продукта (например: извещение о приостановке исследования);
- д) новые важные данные по безопасности из недавно завершенных исследований на животных (например: канцерогенность).

Экспресс-отчетность о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях из слепых клинических исследований не предполагает рутинного раскрытия информации о принимаемом препарате/плацебо, однако она может быть раскрыта по запросу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Первичные экспресс-сообщения о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, приведших к смерти или представляющих угрозу для жизни субъекта исследования, должны предоставляться в течение 7 рабочих дней после того, как об этом стало известно российскому подразделению компании спонсора или ее представителю. Дополнительная информация предоставляется в течение 8 последующих рабочих дней.

Сообщения о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, которые не привели к смерти и не создали угрозу для жизни, следует предоставлять как можно скорее, но не позднее 15 рабочих дней после того, как об этом стало известно российскому подразделению компании спонсора или ее представителю.

Все сообщения, подлежащие экспресс – отчетности, отправляются через интернет на русском языке (для случаев, зарегистрированных за рубежом, допускается заполнение некоторых разделов на английском языке)

с помощью ресурса, размещенного на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (www.roszdravnadzor.ru). Для подтверждения отправки сообщений о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях спонсор или его представитель ежемесячно до 10-го числа месяца, следующего за отчетным месяцем, направляют в Росздравнадзор список номеров всех отправленных сообщений (Приложение 3).

Подтверждением о получении информации Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального является уведомление (копия сообщения), отправленное спонсору или его представителю по электронной почте.

В случае затруднения внесения информации в базу данных Единой автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (сбои в работе сервера и т.п.) во избежание нарушения сроков экспресс-отчетности сообщения можно прислать в формате CIOMS I по обычной или электронной почте с последующим их внесением в базу данных Единой автоматизированной информационной системы Росздравнадзора. Подтверждением получения информации Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального является уведомление о доставке письма.

Важная информация по безопасности, полученная из других источников (помимо клинических исследований с участием российских центров), подается в электронном формате с сопроводительным письмом на имя руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

4.1.2. Информация, не подлежащая экспресс-отчетности

В рамках текущей отчетности предоставляются Ежегодные отчеты по безопасности и Заключительный отчет по исследованию.

Ежегодный Отчет по Безопасности представляет собой отчет по безопасности конкретного исследуемого продукта и включает в себя

серьезные нежелательные реакции из всех клинических исследований, проводимых спонсором по данному продукту в течение предшествующего года, а также краткий анализ данных по безопасности, полученных за отчетный период. Пример содержания Ежегодного отчета по безопасности представлено в Приложении 1.

Ежегодный отчет по безопасности подается в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на электронном носителе на русском или английском языках (для зарубежных производителей). В случае если отчет предоставляется на английском языке, необходимо приложить перевод на русский язык раздела «Заключение» (Overall Safety Conclusion).

Сроки подачи Ежегодного отчета по безопасности - в течение 60 рабочих дней от даты окончания отчетного периода. Спонсору исследования или его представителю на территории Российской Федерации могут предоставляться дополнительные 30 дней для перевода и оформления документации.

Заключительный отчет по исследованию предоставляется после окончания клинического исследования, независимо от того, было ли исследование завершено по протоколу или прекращено досрочно. Обязательному переводу на русский язык подлежит раздел «Краткий обзор» (Synopsis).

Ежегодный отчет по безопасности и Заключительный отчет по исследованию предоставляются с сопроводительным письмом в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на электронном носителе на русском или английском языках (для зарубежных производителей).

4.1.3. Другая информация по безопасности лекарственных продуктов при проведении клинических исследований, которая предоставляется в

Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития

В Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции) предоставляется следующая информация о клинических исследованиях, проходящих на территории Российской Федерации:

1. протокол исследования на электронном носителе;
2. информация о внесении изменений в протокол исследования (поправка к протоколу), одобренная Этическим комитетом;
3. информация об окончании (согласно протоколу) или приостановке исследования;
4. новая редакция брошюры исследователя (в случае, если ее дополняют в ходе исследования.).

Эту информация предоставляется в течение 15 рабочих дней после того, как об этом стало известно российскому подразделению компании-спонсора или ее представителю, на электронном носителе с сопроводительным письмом на имя руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Приложение 1.

**ПРИМЕР ФОРМЫ ЕЖЕГОДНОГО ОТЧЕТА ПО БЕЗОПАСНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОДУКТОВ В ХОДЕ
КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
(ANNUAL SAFETY REPORT)**

Титульный лист

Название исследуемого продукта (активной субстанции)

Производитель исследуемого продукта (активной субстанции)

Компания, подготовившая отчет

Отчетный период

Номер отчета

Содержание

1. Введение (описание лекарственного продукта, показания, дозировки, применение в разных странах) и/или Резюме по активной субстанции (Summary of Active Substance), даты предыдущих представленных Отчетов.
2. Изменения в Брошюре исследователя (Changes to Investigator Brochure).
3. Информация о клинических исследованиях:
 - 3.1. Обзор завершенных клинических исследований (Overview of Completed CT)
 - 3.2. Обзор незавершенных клинических исследований (Overview of Ongoing CT)
 - 3.3. Количество субъектов, принимавших участие в клинических исследованиях, за отчетный период (Exposure in current ASR Period).

4. Резюме по безопасности в клинических исследованиях (Study Specific Safety Summaries)

4.1. Краткое описание протоколов и данных о серьезных непредвиденных реакциях в каждом протоколе.

4.2. Список серьезных нежелательных реакций;

4.3. Сводные таблицы серьезных нежелательных реакций:

Таблица. Количество сообщений о НР в исследовании...

Система организма/НР	Верифицированный исследуемый продукт	Плацебо	Нерасслепленный (Blinded) исследуемый продукт
<i>ЦНС</i>			
Галлюцинации	3	2	1
Спутанность сознания	1	0	0
.....			
Всего	4	2	1
<i>Сердечно-сосудистые</i>			
Гипертензия	1	1	2
А/в блокада	1	0	0
.....			
Всего	2	1	2

5. Общий анализ данных по безопасности (Overall Safety Assessment):

5.1. данные по безопасности, выявленные за последний год;

5.2. анализ профиля безопасности с учетом количества субъектов исследования, в том числе выбывших из Клинических исследований, с обсуждением следующих вопросов (если применимо):

- зависимость от дозы и продолжительности применения

- обратимость реакций
- сведения о ранее не выявленной токсичности у участников Клинических исследований
- повышенная частота токсических реакций
- передозировка и ее лечение
- лекарственные взаимодействия или другие факторы риска
- специфические проблемы безопасности у определенных групп населения (лица пожилого возраста, дети и т.д.)
- положительный и отрицательный опыт применения во время беременности и кормления грудью
- злоупотребление
- летальные случаи
- риски, которые могут быть связаны с терапевтическими или диагностическими процедурами в Клинических исследованиях
- риски, которые могут быть связаны с недостаточным качеством исследуемого лекарственного продукта

5.3. Другие данные, которые могут повлиять на безопасность субъектов исследования (например, данные неклинических исследований).

5.4. Меры по минимизации рисков:

5.4.1. Ранее предложенные меры по минимизации рисков и оценка их эффективности.

5.4.2. Новые предложения по минимизации рисков.

6. Заключение (Overall Safety Conclusion) (с указанием общей оценки соотношения польза/риск).

7. Приложения.

Приложение 2.

Контактная информация Федеральной службы по надзору в сфере
здравоохранения и социального развития:

Отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции

Адрес: 109074, Москва, Славянская пл., д.4, стр. 1

Тел: 698 41 31, Факс: 698 43 31

e-mail: clinic@roszdravnadzor.ru

Вся информация и письма (сопроводительные письма) подаются на имя
руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и
социального развития.

Приложение 3.

**Список сообщений о непредвиденных серьезных реакциях, внесенных в
базу данных Единой автоматизированной информационной системы
Росздравнадзора в _____(месяце) ____ года**

Исследование	№ карты