



**Стандартная операционная процедура
«МОНИТОРИНГ ДАННЫХ ПО БЕЗОПАСНОСТИ»**

(версия 8 от 29.11.2018)

1. Термины и определения

1.1. «Клиническое исследование» – 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.

1.2. «Клиническое исследование лекарственного препарата» – изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами (*Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. От 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств»*).

1.3. «Нежелательная реакция» – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата (*Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. От 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств»*).

1.4. «Серьезная нежелательная реакция» – нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности (*Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. От 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств»*).

1.5. «Непредвиденная нежелательная реакция» – нежелательная реакция организма, которая связана с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя, или с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению для профилактики, диагностики, лечения заболевания или медицинской реабилитации пациента, и сущность, тяжесть или исход которой не соответствует информации о лекарственном препарате, содержащейся в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя или в инструкции по применению лекарственного препарата (*Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. От 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств»*).

1.6. «Нежелательное явление», НЯ (adverse event; AE) – любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного

продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи (*руководство по надлежащей клинической практике ICH E6(R2); руководство ICH "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности"*).

1.7. «Серьезное нежелательное явление» и/или «серьезная нежелательная реакция»; SAE (serious adverse event; SAE or serious adverse drug reaction; serious ADR) – любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- привело к смерти;
- представляет собой угрозу для жизни;
- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности (инвалидности);
- представляет собой врожденную аномалию/порок развития;
- другое значимое с медицинской точки зрения событие (*руководство по надлежащей клинической практике ICH E6(R2); руководство ICH "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности"*).

2. Организация предоставления информации о нежелательных явлениях/реакциях, возникших при применении лекарственных продуктов в клинических исследованиях

2.1. Все нежелательные явления/реакции регистрируются исследователем в первичной документации и в Индивидуальной регистрационной карте. Ответственность за регистрацию нежелательных явлений/реакций в клинических исследованиях несет главный исследователь.

2.2. Порядок и сроки уведомления этического комитета о зарегистрированных в исследовательском центре нежелательных явлениях/реакциях регулируются ICH GCP, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 200н, ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и настоящей Стандартной операционной процедурой (СОП).

3. Информация, подлежащая экспресс-отчетности

3.1. Предметом экспресс-отчетности являются:

3.1.1. Сообщения обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в ходе текущего исследования, ранее одобренного Комитетом, произошедших во всех российских центрах в локальных исследованиях, а также во всех странах в ходе международных клинических исследований, разрешенных в Российской Федерации;

3.1.2. Сообщения обо всех выявленных в проводимых клинических исследованиях локальных (т.е. зарегистрированных в центрах на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России или в других исследовательских центрах, по отношению к которым Комитет выполняет функцию локального этического комитета) серьезных нежелательных явлениях (СНЯ, SAE), приведших к смерти или представляющих угрозу жизни; данные

сообщения рассматриваются Комитетом с точки зрения увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования;

3.1.3. Сообщения об отклонениях или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования, в центрах на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России или в других исследовательских центрах, по отношению к которым Комитет выполняет функцию локального этического комитета.

3.1.4. Помимо сообщений о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях существуют и другие ситуации, которые могут потребовать срочного сообщения (экспресс-отчетность) в Комитет. 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) важные с точки зрения безопасности для пациентов отклонения от протокола исследования, приведшие к возникновению нежелательных явлений и/или реакций;

е) новые важные данные по безопасности из недавно завершенных исследований на животных (например, канцерогенность или тератогенность).

3.2. Сроки уведомления Комитета:

3.2.1. Сообщения о зарегистрированных в российских и зарубежных центрах серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, приведших к смерти или представляющих угрозу для жизни субъекта исследования в ходе одобренных Комитетом текущих исследований, должны предоставляться в Комитет спонсором в течение *7 рабочих дней* после получения информации о таких реакциях. Дополнительная информация предоставляется по запросу Комитета.

3.2.2. Сообщения о зарегистрированных в российских и зарубежных центрах серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, не приведших к смерти или не представляющих угрозу для жизни субъекта исследования в ходе одобренных Комитетом текущих исследований, должны предоставляться в Комитет спонсором в течение *15 рабочих дней* после получения информации о таких реакциях. Дополнительная информация предоставляется по запросу Комитета.

3.2.3. Сообщения обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ, SAE), приведших к смерти или представляющих угрозу жизни, а также отклонениях или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования, в исследовательских центрах ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России или в других исследовательских центрах, по отношению к которым Комитет выполняет функцию

локального этического комитета, должны предоставляться главным исследователем центра в течение *3 рабочих дней*.

3.2.4. Сообщения о зарегистрированных в российских и зарубежных центрах нежелательных реакциях, которые являются серьезными, но не являются непредвиденными, не привели к смерти и не создали угрозу для жизни, следует представлять на регулярной основе, как это предусмотрено протоколом исследования, но не реже, чем один раз в год.

3.3. Порядок уведомления Комитета.

3.3.1. Все сообщения, подлежащие экспресс-отчетности, направляются в Комитет в письменном виде или в форме электронного письма. К сообщению (на русском или английском языке) прилагается сопроводительное письмо на русском языке с подписью главного исследователя или спонсора.

3.3.2. Сообщение о серьезном нежелательном явлении (СНЯ, SAE), приведшему к смерти или представляющему угрозу жизни, а также об отклонении от протокола в случаях непосредственной угрозы безопасности и благополучию субъекту исследования, в исследовательских центрах ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России или в других исследовательских центрах, по отношению к которым Комитет выполняет функцию локального этического комитета, представляется главным исследователем центра на русском языке с подписью главного исследователя. В сообщении должно быть представлено: суть события; критерий серьезности; меры, принятые для обеспечения безопасности пациента; исходы (если событие разрешилось). Отдельное сопроводительное письмо в данном случае не требуется.

3.3.3. Подтверждением о получении пакета документов Комитетом является уведомление (копия сообщения) с отметкой (дата и регистрационный номер входящего документа), предоставленная заявителю в бумажном виде.

3.3.4. В случае получения информации о непосредственной угрозе безопасности и благополучию субъекту исследования, Ответственный секретарь незамедлительно информирует Председателя Комитета (или его заместителя), который принимает решение о необходимости проведения внеочередного заседания или о рассмотрении информации на ближайшем очередном заседании. При созыве внеочередного заседания в срочном порядке информация заслушивается, обсуждается, принимается к сведению (или выносятся другие решения Комитета), а извещение (копия заявления) с отметкой о принятии информации к сведению или выписка из протокола заседания (при другом принятом решении), предоставляется главному исследователю в течение 1 рабочего дня после даты заседания.

3.3.5. В случае отсутствия необходимости принятия срочных мер, на ближайшем заседании Комитета информация заслушивается, обсуждается, принимается к сведению (или выносятся другие решения Комитета), а извещение (копия заявления) с отметкой о принятии информации к сведению или выписка из протокола заседания (при другом принятом решении), предоставляется главному исследователю в течение 7 рабочих дней после даты заседания.

4. Информация, не подлежащая экспресс-отчетности

4.1. Не требуется сообщать в порядке экспресс-отчетности о серьезных, но предвиденных реакциях, о тех возникших в ходе клинических исследований серьезных нежелательных явлениях, которые не связаны с исследуемым продуктом, независимо от того, являются ли они предвиденными или нет. Также сообщению в порядке экспресс-отчетности

не подлежат не отвечающие критериям серьезности нежелательные реакции, независимо от того, являются они предвиденными или нет.

4.2. Нежелательные явления не предоставляются Комитету в срочном порядке и оцениваются при написании периодического (если предусмотрено протоколом исследования) или Ежегодного отчета по безопасности (Annual Safety Report) и Заключительного отчета по исследованию (Final Study Report).

4.3. Не подлежат сообщению в порядке экспресс-отчётности отклонения от протокола исследования, не нарушающие безопасность участников исследования и не приводящие к возникновению нежелательных явлений и/или реакций. Такие отклонения от протокола исследования предоставляются в рамках периодических отчетов по безопасности и/или Заключительного отчета. При представлении в Комитет информации об отклонениях от протокола, не представляющих угрозы для пациента, касающихся технических или организационных моментов, такая информация рассматривается и принимается к сведению (или выносятся другое решение) на ближайшем заседании.

4.4. В рамках текущей отчетности предоставляются периодические (если предусмотрено протоколом исследования), Ежегодные отчеты по безопасности и Заключительный отчет по исследованию.

4.5. 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.

4.5.1. Ежегодный отчет по безопасности должен содержать следующие разделы:

- Общая часть, включающая название исследуемого продукта (активной субстанции), информацию о производителе исследуемого продукта (активной субстанции), компании, подготовившей отчет, а также указание отчетного периода и номера отчета.
- Введение (описание лекарственного продукта, показания, дозировки, применение в разных странах) и/или Резюме по активной субстанции (Summary of Active Substance), даты предыдущих представленных отчетов.
- Изменения в Брошюре исследователя (Changes to Investigator Brochure).
- Информация о клинических исследованиях: обзор завершенных клинических исследований (Overview of Completed CT), обзор незавершенных клинических исследований (Overview of Ongoing CT), количество субъектов, принимавших участие в клинических исследованиях, за отчетный период (Exposure in current ASR Period).
- Резюме по безопасности в клинических исследованиях (Study Specific Safety Summaries): краткое описание протоколов и данных о серьезных непредвиденных реакциях в каждом протоколе, список серьезных нежелательных реакций, сводные таблицы серьезных нежелательных реакций.
- Общий анализ данных по безопасности (Overall Safety Assessment): данные по безопасности, выявленные за последний год, анализ профиля безопасности с учетом количества субъектов исследования, в том числе выбывших из клинических исследований.
- Другие данные, которые могут повлиять на безопасность субъектов исследования (например, данные неклинических исследований).
- Меры по минимизации рисков: ранее предложенные меры по минимизации рисков и оценка их эффективности, новые предложения по минимизации рисков.

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

4.5.2. Ежегодный отчет по безопасности подается в Комитет на русском и/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).

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

4.6. 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).