

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ИЗМЕНЕНИЯ, вносимые в Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 83

1. Пункт 1 дополнить абзацем следующего содержания:

«Правила проведения фармацевтических инспекций на соответствие требованиям правил надлежащей клинической практики.».

2. Дополнить Правилами проведения фармацевтических инспекций на соответствие требованиям правил надлежащей клинической практики, следующего содержания:

«Утверждены

Решением Совета Евразийской
экономической комиссии
от №

ПРАВИЛА проведения фармацевтических инспекций на соответствие требованиям правил надлежащей клинической практики

I. Общие положения

1. Настоящие Правила устанавливают единый порядок проведения фармацевтическим инспектором фармацевтических инспекций на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики

Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее соответственно – инспекция, Правила клинической практики).

2. Инспекция проводится с целью определения соответствия клинических исследований требованиям Правил клинической практики, включая защиту прав и благополучия субъектов клинических исследований, качества и достоверности данных, получаемых в клиническом исследовании, а также этических аспектов.

3. Для целей настоящих Правил понятие «инспекция» применяется в отношении любых мероприятий, проводимых фармацевтическим инспектором (выездных, дистанционных и документарных инспекций и проверок).

4. Инспекторы вправе inspectировать центры клинических исследований, документы, объекты, записи, включая документацию отдельных субъектов, меры по обеспечению качества, данные, а также другие источники данных и организации, указанные в документах клинических исследований, как уполномоченные на выполнение определенных процедур исследования.

5. Инспекция включает в себя проведение проверки документов, инфраструктуры, записей, соглашений по обеспечению качества и любых других источников, которые расцениваются уполномоченным органом как относящиеся к клиническому исследованию и которые могут быть расположены в исследовательском центре, на объектах спонсора и (или) контрактной исследовательской организации или в других организациях, требующих инспектирования. В случае если проведение инспекции клинических центров, лабораторий, либо других объектов, участвующих в клиническом исследовании не требуется, по решению уполномоченного органа на основании риск-

ориентированного подхода допускается проведение документарных инспекций.

6. По решению фармацевтического инспектората допускается проведение фармацевтических инспекций с использованием средств дистанционного взаимодействия (например, посредством аудио- или видеосвязи) в следующих случаях:

а) угроза возникновения, возникновение и ликвидация чрезвычайной ситуации и (или) возникновение угрозы распространения эпидемических заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;

б) возникновение обстоятельств непреодолимой силы или независящих от воли сторон обстоятельств, которые несут угрозу причинения вреда жизни и здоровью инспекторов (например, по политическим, медицинским или иным причинам);

в) на основе риск-ориентированного подхода по решению фармацевтического инспектората.

7. Инспекционная группа в своей деятельности руководствуется разработанной и внедренной системой качества фармацевтического инспектората государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз), в соответствии с Общими требованиями к системе качества фармацевтических инспекторатов государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 82 (далее – Общие требования к системе качества), соответствующими утвержденными процедурами, определяющими порядок планирования, организации и проведения

фармацевтических инспекций. Система качества инспектората должна иметь организационную структуру, четкие процессы и процедуры (включая стандартные операционные процедуры), соблюдаемые инспекторами при выполнении своих задач, четко сформулированные должностные обязанности и ответственность инспекторов, требования о непрерывном обучении, а также достаточные ресурсы и механизмы, для устранения несоответствий.

8. В целях обеспечения защиты конфиденциальных сведений, в частности персональных данных субъектов клинических исследований, затрагивающих их здоровье, а также коммерческих конфиденциальных сведений, инспекторы и эксперты, участвующие в инспекциях, должны соблюдать надлежащие стандарты конфиденциальности и применимые требования законодательства государств-членов и актов органов Союза (включая международные соглашения). При обработке персональных данных инспекторы и эксперты, участвующие в инспекциях, должны соблюдать требования законодательства государств-членов или третьих стран в сфере охраны персональных данных.

9. Во время инспектирования инспекторы должны принимать во внимание применение риск-ориентированного подхода к планированию и проведению клинических исследований.

10. Настоящие Правила применяются к следующим инспекциям:
клинических исследований, проводимых в Союзе, включая исследовательские центры, связанные с такими исследованиями, но расположенные на территории третьих стран;

клинических исследований, указанных в заявлении на получение разрешения в Союзе на проведение клинического исследования;

клинических исследований, проведенных в третьих странах и указанных в заявлениях на регистрацию лекарственных препаратов в Союзе.

11. Инспекции проводятся в следующих случаях:

до проведения, во время проведения и по завершении клинического исследования;

в рамках экспертизы заявлений на регистрацию лекарственного препарата;

в качестве последующих мер после осуществления регистрации лекарственного препарата.

12. Инспекции могут быть внеплановыми и плановыми. Плановые инспекции проводятся по плану фармацевтического инспектората, в том числе в течение трех лет после регистрации лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы). Планирование инспекций допускается выполнять в соответствии с принципами управления рисками.

II. Квалификация, подготовка и опыт инспекторов

13. Инспекторы должны иметь высшее профессиональное образование в области медицины, фармации, фармакологии, токсикологии или других смежных областях соответствующих принципам надлежащей клинической практики.

14. Инспекторы должны получить соответствующую подготовку, включая опыт участия в инспекциях. Их потребности в подготовке, необходимые для поддержания или совершенствования их навыков,

должно регулярно оцениваться службой обеспечения качества фармацевтического инспектората в соответствии с требованиями системы качества инспектората.

15. Инспекторы должны знать принципы и процессы, применяющиеся при разработке лекарственных препаратов и клинических исследований, а также положения актов органов Союза и законодательства государств-членов в сфере обращения лекарственных средств и

16. Инспекторы должны уметь выносить профессиональные суждения о соответствии инспектируемого субъекта актам органов Союза и законодательства государств-членов в сфере обращения лекарственных средств. Они должны уметь оценивать качество и целостность данных, а также этические аспекты проведения клинических исследований.

17. Инспекторы должны разбираться в процедурах и технических методах документирования клинических данных и работы с ними, а также в организации и регулировании систем здравоохранения в соответствующих государствах-членах и, если применимо, в третьих странах, в которых проводится исследование.

18. Уровень образования и квалификация инспекторов должны позволять им проводить оценку степени риска для:

безопасности субъектов исследования;

достоверности и качества полученных данных.

19. Инспекторы должны знать применимые правила в области конфиденциальности и защиты персональных данных.

20. Фармацевтический инспекторат государства-члена должен вести документацию о квалификации, опыте и подготовке каждого

инспектора, в соответствии с Общими требованиями к системе качества.

III. Соблюдение мер отсутствия конфликта интересов

21. Инспекторы, участвующие в инспекции, не должны находиться под каким-либо влиянием, способным сказаться на их беспристрастности или суждении. Инспекторы не должны иметь конфликта интересов. Они должны быть независимы от заявителя на проведение инспекции и (или) других субъектов инспекции (в том числе спонсора, исследователей, вовлеченных в клиническое исследование, лиц, финансирующих клиническое исследование, любой другой стороны, участвующей в проведении клинического исследования).

22. Кандидатура члена инспекционной команды может быть отклонена при наличии информации о возможности возникновения конфликта интересов.

23. До проведения инспекции каждый инспектор подписывает декларацию об отсутствии конфликта интересов при проведении данной инспекции.

IV. Процедуры инспектирования

Предмет инспектирования

24. Инспекторы должны проверять соблюдение требований утвержденного протокола клинического исследования, включая защиту прав и благополучия субъектов исследований, качество и достоверность данных, получаемых в клиническом исследовании, соблюдение принципов надлежащей клинической практики, включая этические аспекты и положения законодательства государств-членов.

Процедуры, устанавливаемые государствами-членами

25. В фармацевтических инспекторатах государств-членов должны быть установлены процедуры проведения инспекции в отношении по меньшей мере следующего:

привлечение экспертов, для выполнения определенных обязанностей, если в рамках инспекции требуются дополнительные специальные знания;

организации инспекций на территории третьих стран;

проверки соблюдения Правил клинической практики, включая способы контроля процедур организации исследования и условий планирования, проведения, мониторинга и документирования данных клинического исследования, а также таких последующих мер, как проверка анализа причин при существенном несоответствии требованиям Правил клинической практики и контроль принятия спонсором корректирующих и предупреждающих действий.

26. Фармацевтический инспекторат государства-члена должен определить обязанности привлекаемых экспертов.

Взаимодействие уполномоченных органов (экспертных организаций) государств-членов

27. Уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов осуществляют взаимодействие для выработки и совершенствования общепринятых стандартов инспектирования соблюдения Правил клинической практики. Такое взаимодействие может осуществляться в форме совместных инспекций, согласованных процессов и процедур, а также обмена опытом и подготовки инспекторов.

28. Евразийская экономическая комиссия (далее – Комиссия) должна размещать на официальном сайте Комиссии в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» все рекомендации и указания по стандартам проведения инспекций, разработанные совместно с уполномоченными органами (фармацевтическими инспекторатами) государств-членов.

29. До 31 марта отчетного года фармацевтические инспектораты государств-членов направляют в Комиссию сведения о запланированных инспекциях в отчетном году и проведенных инспекциях за предыдущий год. Комиссия размещает на официальном сайте в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» представленные сведения фармацевтических инспекторатов в течение 10 календарных дней после получения сведений, в целях содействия уполномоченным органам (фармацевтическим инспекторатам) государств-членов в наиболее эффективном использовании инспекционных ресурсов при планировании своих инспекций.

30. Уполномоченный орган государства-члена вправе запрашивать содействие уполномоченного органа другого государства-члена по вопросам инспектирования.

Полномочия инспекторов

31. Проведение инспекций осуществляется инспекторами, назначаемыми в соответствии с законодательством государства-члена. В рамках каждой инспекции фармацевтический инспекторат государства-члена вправе назначать инспекционные группы и экспертов, имеющих соответствующую квалификацию, для сопровождения инспекторов.

32. Инспекторы имеют право инспектировать центры клинических исследований, лаборатории и иные помещения, документы, объекты, записи, включая документацию отдельных пациентов, меры по обеспечению качества, данные исследования, а также другие источники и организации, рассматриваемые уполномоченным органом в качестве относящихся к клиническому исследованию.

33. При проведении инспекции инспекторы имеют право доступа в центры клинических исследований, другие связанные с проведением исследований помещения и к данным исследования, включая документацию отдельных субъектов исследования.

34. Инспекторы имеют право копировать документы, а также фотографировать помещения и оборудование с передачей перечня скопированных и сфотографированных объектов инспектируемому субъекту.

35. Инспекторы имеют право опрашивать представителя или сотрудника инспектируемого субъекта, а также представителей и сотрудников любой стороны, участвующей в клиническом исследовании, с целью получения объяснений в отношении предмета и цели инспекции, а также фиксировать их ответы в документальной форме.

36. Уполномоченные органы государств-членов признают результаты инспекций, проведенных инспекторатом других государств-членов.

37. При наличии разногласий между уполномоченными органами государств-членов относительно результатов фармацевтической инспекции, уполномоченные органы государств-членов должны уведомить об этом Экспертный комитет по лекарственным средствам. Экспертный комитет после консультации с государствами-членами

вправе инициировать проведение совместной инспекции фармацевтическими инспекторами государств-членов.

38. Для обеспечения эффективной проверки соответствия клинического исследования Правилам клинической практике, а также своевременного представления результатов инспектирования фармацевтический инспекторат государства-члена должен назначать достаточное количество инспекторов. Численность инспекционной группы должна составлять не менее 2 фармацевтических инспекторов.

Конфиденциальность

39. Инспекторы, назначенные в инспекционную группу, и эксперты, участвующие в инспекции, должны обеспечивать конфиденциальность сведений, документов к которым они получили доступ в ходе проведения инспекции и результатов инспекции.

Принятие решения о назначении инспекции

40. Перед назначением инспекции фармацевтический инспекторат проводит анализ информации, размещенной на сайте Комиссии, или баз данных инспектирования государств-членов с целью определения цели, области и объема инспекции. Фармацевтическому инспекторату необходимо принять решение об области инспектирования, центрах или других инспектируемых субъектах и составе инспекционной группы при формировании решения о проведении инспектирования.

41. Фармацевтическому инспекторату необходимо определить контактное лицо заявителя и (или) инспектируемого субъекта и предупредить заявителя и (или) субъект инспектирования об инспекции письменно и запросить (при необходимости) дополнительные

документы или сведения (в соответствии с приложением № 1 к настоящим Правилам).

42. Инспекция может быть назначена уполномоченным органом государства-члена в рамках рассмотрения заявления на регистрацию лекарственного препарата на основании оценки рисков и представленных документов и данных в регистрационном досье лекарственного препарата. В этом случае решение о назначении инспекции передается заявителю или уполномоченному лицу для инициирования инспекции.

Анализ документов и сведений

43. Необходимо определить, получить и проанализировать сведения и документацию, требуемые для подготовки и проведения инспекции. Сведения, необходимые для проведения инспекции, могут быть получены из решения уполномоченного органа (экспертной организации) о назначении инспекции, регистрационного досье лекарственного препарата, справочных документов, научных руководств, а также данных, получаемых в соответствии с законодательством государств-членов, стандартных операционных процедур (СОП), результатов предшествующих инспектирований, международных и межгосударственных стандартов (ИСО, ГОСТ), требований законодательства государств-членов, дополнительных документов, запрошенных у заявителя, спонсора или инспектируемого субъекта и др.

44. Перечень документов, используемых для анализа перед началом инспекции, приводится в приложении № 2 к настоящим Правилам.

45. Причины назначения инспекции необходимо оценить на основании соответствующих документов и сведений. Результаты такого анализа, явившиеся основанием для проведения инспекции, включаются в программу проведения инспекции на соответствие требованиям Правил клинической практики по форме согласно приложению № 3 к настоящим Правилам (далее – программа инспектирования).

46. Спонсор или заявитель должен представить инспекционной группе запрошенные ими документы для планирования инспектирования в срок не позднее 30 рабочих дней после получения письменного запроса от инспекционной группы.

47. В результате анализа документации члены инспекционной группы могут прийти к выводу, что требуется привлечение инспектора и (или) эксперта с соответствующей квалификацией. Сведения об официальном утверждении и составе инспекционной группы содержатся в досье инспекции, которое поддерживается в актуальном состоянии.

Программа инспектирования

48. Инспекционной группой готовится программа инспектирования для содействия в отношении инспектируемого субъекта. Допускается различная степень детализации в программах инспектирования. Решение о назначении плановых инспекций может требовать меньшей детализации, чем внеплановые инспекции конкретных исследований или инспектируемых субъектов.

49. Программа инспектирования, носит конспективный характер и определяет соответствующие аспекты субъекта клинического исследования и область, которые необходимо охватить во время инспектирования отобранного инспектируемого субъекта. Она будет

основываться на решении уполномоченного органа о назначении инспекции и результатах анализа документации.

50. Программа инспектирования должна содержать:

сроки проведения инспекций в центре и (или) других субъектах инспектирования;

сроки подготовки отчета (если применимо).

51. Инспекционная группа формируется на основании соответствующего распоряжения руководителя фармацевтического инспектората из сотрудников инспектората в соответствии с процедурами, установленными системой качества фармацевтического инспектората.

52. При включении в состав инспекционной группы стажеров их статус отмечается в распоряжении о формировании инспекционной группы.

53. Ведущий инспектор и члены инспекционной группы должны предварительно изучить документы и другую доступную информацию, относящуюся к инспектируемой деятельности.

54. В случае необходимости уполномоченные органы (экспертные организации) вправе запросить дополнительные документы у заявителя с целью подготовки к проведению инспекции.

55. Ведущий инспектор координирует подготовительные мероприятия и обеспечивает разработку программы, подготовку контрольных листов, либо иных форм рабочих записей, предусмотренных системой качества фармацевтического инспектората, не позднее чем за 20 рабочих дней до дня начала инспекции.

56. В целях обеспечения достижения целей инспекции ведущий инспектор вправе скорректировать программу инспекции в ходе ее проведения.

Информирование об инспекции

57. Инспекционная группа должна проинформировать заявителя или спонсора, и (или) инспектируемого субъекта об инспекции, а также ответственный персонал инспектируемого субъекта в соответствии с процедурами фармацевтического инспектората государства-члена.

58. Даты инспекции выбранного инспектируемого субъекта доводятся также до центра, заявителя или спонсора в соответствии со сроками плана инспектирования.

59. В случае если уполномоченным органом назначена внеплановая инспекция в рамках регистрации лекарственного препарата, то срок проведения инспекции не должен превышать 40 рабочих дней с даты подачи заявления на проведение инспекции заявителем.

60. Спонсор или заявитель вправе запросить предварительное совещание для обсуждения области инспектирования (особенно для уточнения аспектов области инспектирования инспекции). При необходимости фармацевтический инспекторат организывает подобное совещание, при условии, что оно не увеличит общий срок инспекции.

61. В зависимости от вида инспекции, вида исследования, терапевтической области применения лекарственного препарата и вида лекарственного препарата, места проведения инспекции, количества выбранных инспектируемых субъектов и др., объем подготовки может различаться между инспекциями.

Обязанности ведущего инспектора

62. Ведущий инспектор обязан:

взаимодействовать со сторонами, вовлеченными в проведение инспекции и принятие решения о ее назначении;

проверять расположение (геопозицию) субъекта инспектирования, координировать, организовывать и определять состав инспекционной группы;

согласовывать программу инспектирования;

готовить, актуализировать, обеспечивать качество и защиту досье инспекции и вести архив в соответствии с утвержденными процедурами;

начинать подготовку инспекции после официального получения заявителем копии решения о назначении инспекции в соответствии с установленными процедурами;

предлагать и устанавливать сроки инспекционных действий (подготовки и проведения инспекции, составление отчетности);

запрашивать необходимую документацию и сведения для их представления инспекционной группе;

анализировать качество и полноту представленной документации и сведений;

незамедлительно направлять представленную документацию и сведения инспекционной группе.

принимать решение, о необходимости представления большего объема сведений от сторон, вовлеченных в инспекцию;

проводить инспекции в соответствии с утвержденными документами (фармацевтического инспектората и заявителя) и требованиями законодательства государств-членов;

проверять соблюдение сроков проведения инспекции на протяжении всех этапов инспекции;

проверять соблюдение требований конфиденциальности;

обеспечивать актуальность и сохранность документов инспекции;
обеспечивать доступность всех релевантных справочных документов и доведение до инспекционной группы важных локальных особенностей или различий субъекта инспектирования.

Вступительное совещание

63. При проведении инспекции ведущим инспектором проводится вступительное совещание с представителями инспектируемого субъекта, на котором ведущий инспектор представляет членов инспекционной группы, знакомится с ответственными лицами инспектируемого субъекта и выясняет их задачи и ответственность включая распределение обязанностей и функций при проведении исследования, и если применимо, разъясняет нормативные требования проведения инспекции, оглашает цели и область инспекции, уточняет программу, план инспекции и график ее проведения (включая подтверждение времени и даты закрывающего совещания и любых промежуточных совещаний), делает заявление о конфиденциальности и отвечает на вопросы инспектируемого субъекта.

64. Также целью вступительного совещания является:

информирование о любых внутриорганизационных практиках, практиках государств-членов или других процедурах влияющих на реализацию систем качества или соответствия инспектируемого субъекта Правилам клинической практики;

представление краткого резюме методов и процедур, используемых для проведения инспекции;

подтверждение, что ресурсы, документы, электронные системы и объекты, необходимые инспекторам, есть в наличии.

Проведение инспекции и сбор сведений

65. Основные инспекционные действия необходимо указать в программе инспектирования. Для обеспечения достижения целей инспекции программа может быть скорректирована во время инспекции.

66. Посредством проверки соответствующих документов с прямым доступом, интервью и наблюдений за деятельностью, оборудованием и условиями в инспектируемых зонах необходимо собрать достаточные сведения для достижения цели инспектирования. Необходимо документировать персональную информацию (Ф. И. О.) и должности лиц, интервьюируемых или присутствующих во время инспекционных совещаний, и данные об инспектируемом субъекте.

67. В случае отказа в доступе к записям или системам, либо отказа в доступе к инспектируемым зонам, такие отказы необходимо документировать и включить в наблюдения инспекции.

68. В ходе проведения инспекции члены инспекционной группы в соответствии с программой инспекции выполняют осмотр проверяемых объектов, знакомятся с документацией и записями, проводят опрос ответственных лиц инспектируемого субъекта. Полученная информация вносится в контрольный лист либо в иные формы рабочих записей.

69. Не зафиксированные в ходе инспекции наблюдения не могут быть в дальнейшем использованы при классификации несоответствий.

70. Ведущий инспектор по завершении каждого дня инспекции проводит совещание с членами инспекционной группы для обсуждения предварительных наблюдений, которые при необходимости также обсуждаются с ответственными лицами инспектируемого субъекта. В случае возникновения разногласий члены инспекционной группы

должны ответить на вопросы представителей инспектируемого субъекта.

71. Представленная ответственными лицами инспектируемого субъекта информация об устранении замечаний, сделанных во время проведения инспекции, принимается инспекционной группой к сведению и подлежит указанию в инспекционном отчете в качестве несоответствий с пометкой об их устранении в ходе проведения инспекции.

72. Описание специфичных элементов инспектирования для каждого вида инспектируемого субъекта, изложено в приложениях № 4 – 8 к настоящим Правилам.

73. В отношении каждого специфичного элемента инспектирования необходимо проверить, способ получения, сбора, репортирования, анализа, изменения и архивирования данных (если применимо),

Наблюдения (несоответствия) при инспекции и протоколы инспектирования

74. Все замечания и выявленные несоответствия инспекции необходимо документировать. Если оправданно, необходимо сделать копии записей, содержащих противоречия или иллюстрирующих несоответствие.

75. В конце инспекции инспекторы должны повторно проанализировать все наблюдения, чтобы определить, какие будут репортированы в качестве несоответствий. В этом случае инспекторы должны убедиться, что несоответствия документированы в понятной лаконичной форме и подтверждены объективными доказательствами.

76. Репортируемые несоответствия необходимо сопроводить ссылками на конкретные требования стандартов или других связанных документов, на предмет соблюдения, которых проводилась инспекция. Наблюдения, не расцененные в качестве несоответствий, допустимо документировать в форме комментариев.

77. Если предусмотрено системой качества инспектората, наблюдения инспекции сводятся в протокол (или его аналог), составляемый инспекторами в конце инспекции.

78. При проведении инспекции члены инспекционной группы заполняют контрольные листы или иные формы рабочих записей и представляют их ведущему инспектору.

79. Выявленные при проведении инспекции клинического исследования несоответствия классифицируются следующим образом:

критические несоответствия – несоответствия, которые негативно влияют на качество, целостность и достоверность данных клинического исследования либо оказывают негативное влияние на права, безопасность и благополучие субъектов исследования. Несответствия, классифицированные как критические подразумевают недопустимое качество данных, включая манипуляции и преднамеренное искажение данных, а также отсутствие первичной документации. Такой тип несоответствий является недопустимым.

существенные несоответствия – несоответствия, которые не подлежат классификации как критические, но способны негативно влиять на качество и целостность и (или) достоверность данных клинического исследования, либо способны оказать неблагоприятное влияние на права, безопасность и благополучие субъектов исследования;

незначительные (прочие) несоответствия – несоответствия, не оказывающие влияния на качество и целостность данных, не оказывающие неблагоприятного влияния на права, безопасность и благополучие субъектов исследования. Выявление таких несоответствий указывает на необходимость улучшения условий, процедур, процессов проведения клинических исследований, при этом множество таких нарушений в совокупности может классифицироваться как существенное.

Заключительное совещание с инспектируемыми лицами

80. Главная цель такого совещания – представить обнаруженные несоответствия и комментарии инспекторов инспектируемым лицам и соответствующему руководству инспектируемого субъекта (при необходимости), чтобы убедиться, что результаты инспекции хорошо поняты всеми участниками и, отсутствует недопонимание со стороны как инспекторов, так и инспектируемых лиц. Необходимо осветить проблемы, подлежащие решению инспектируемым лицом, включая любые дополнительные документы, которые могут потребовать последующего представления инспекционной группе.

81. Во время такого совещания инспекторы должны сообщить о направлении и рассмотрении отчетов об инспекциях (в том числе предельном сроке для ответа) и любых дополнительных запланированных инспекциях (например, связанных исследовательских центров).

82. На заключительном совещании с ответственными лицами инспектируемого субъекта оглашаются предварительные итоги инспекции с обсуждением выявленных несоответствий.

Инспекционный отчет и последующие действия по результатам инспектирования

83. Результатом инспекции является составление инспекционного отчета, содержащего вывод о соответствии или несоответствии клинического исследования правилам надлежащей клинической практики.

84. По результатам выявленных несоответствий в отчете даются рекомендации уполномоченному органу и делается вывод о соответствии или несоответствии клинического исследования требованиям Правил клинической практики.

85. При необходимости, в отчете уточняется часть клинического исследования, данные которой могут расцениваться как недостоверные.

86. Отчет должен содержать оценку соблюдения национальных и применимых правил Союза, принципов надлежащей клинической практики. Валидность и достоверность зарегистрированных или представленных данных необходимо оценивать в контексте области инспектирования. Необходимо отметить любые существенные или критичные отклонения.

87. Указанные элементы должны быть описаны в отчете, а несоответствия классифицированы как незначительные (или «прочие»), существенные и критические. Каждое несоответствие должно содержать ссылку на применимое регуляторное и законодательное требование, несоблюдение которого было установлено.

88. Если применимо, необходимо включить оценку влияния несоответствий и представить общий вывод о соответствии или несоответствии исследования Правилам клинической практики и влияния выявленных несоответствий на качество полученных данных и результаты исследования.

89. В отношении инспекций, связанных с регистрацией лекарственного препарата или завершенными исследованиями, необходимо дать рекомендацию о том, позволяет ли качество представленных данных использовать их при оценке заявления на регистрацию лекарственного препарата. При этом в отчете необходимо указать несоответствия, которые могут непосредственно влиять на оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата, а какие не имеют такого прямого влияния, но были определены как системные недостатки (например, стандартные операционные процедуры и процессы), то есть относящиеся к Правилам клинической практики.

90. Некоторые инспекции могут быть всецело сосредоточены на безопасности или правах пациента во время активной фазы исследования и не оценивать вопросы, связанные с регистрацией лекарственных препаратов.

91. Ведущий инспектор составляет отчет по форме, в соответствии с приложением № 8 к настоящим Правилам в срок не позднее 20 рабочих дней со дня завершения инспекции и направляет его инспектируемому субъекту.

92. Инспектируемый субъект направляет ответы на полученный инспекционный отчет не позднее 20 рабочих дней с даты получения отчета. В случае, если при проведении инспектирования были установлены критические и (или) существенные несоответствия, к ответу прилагается план корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) и отчет о его выполнении или данные, свидетельствующие об устранении выявленных несоответствий (если применимо). В случае несущественных несоответствий план корректирующих и предупреждающих действий не представляется, если в инспекционном отчете не указано иное.

93. Ответы и план корректирующих и предупреждающих действий (если применимо) представленные инспектируемым субъектом, должны быть включены в форме приложения «Ответы инспектируемого субъекта» к инспекционному отчету. Если к ответам прилагаются дополнительные материалы, ведущий инспектор должен решить, нужно ли их включить в приложение «Ответы инспектируемого субъекта». Инспекционный отчет не должен дополняться или изменяться по результатам рассмотрения ответов. Итоговое заключение будет дано в приложении к инспекционному отчету «Оценка ответов инспектируемого субъекта» на основании предоставленных ответов и плана корректирующих и предупреждающих действий плана (если применимо).

94. Инспекционная группа не позднее 15 рабочих дней осуществляет оценку содержащейся в ответе информации, после чего должно быть составлено резюме оценки представленных ответов с указанием окончательного количества критических, значимых и незначимых несоответствий и формированием итогового заключения. Резюме оформляется в виде приложения «Оценка ответов инспектируемого субъекта» к инспекционному отчету.

95. В случае непредставления ответа от инспектируемого субъекта на инспекционный отчет в течение 20 рабочих дней, ведущим инспектором фиксируется соответствующий факт в приложении «Оценка ответов инспектируемого субъекта» к инспекционному отчету.

96. Приложение «Оценка ответов инспектируемого субъекта» к инспекционному отчету должно содержать рекомендации по дальнейшим действиям, включая оценку необходимости проведения повторной инспекции с целью оценки устранения несоответствий.

97. Итоговым отчетом является инспекционный отчет с приложениями «Ответы инспектируемого субъекта» и «Оценка ответов инспектируемого субъекта».

98. Если инспекция проводится командой инспекторов, за подготовку отчета отвечает ведущий инспектор. Итоговый отчет составляется в 3 экземплярах. Итоговый отчет должен быть согласован и подписан всеми участвующими инспекторами и экспертами инспекционной группы.

99. Один экземпляр отчета направляется заявителю или спонсору, или инспектируемому субъекту на проведение инспекции (с сопроводительным письмом) не позднее 3 рабочих дней со дня его подписания, второй экземпляр направляется в уполномоченный орган государства-члена, осуществляющий регистрацию лекарственных препаратов, третий экземпляр хранится в архиве фармацевтического инспектората.

100. Фармацевтический инспекторат обеспечивает сохранность и конфиденциальность информации, содержащейся в документах инспекции.

101. Уполномоченный орган государства-члена размещает на своем официальном сайте в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» сведения о проведенных инспекциях с указанием их результатов.

102. По запросу отчет об инспекции также может быть предоставлен другим регуляторным органам, этическому комитету в соответствии с законодательством государств-членов.

V. Проведение инспекций в рамках проведения регистрационных процедур лекарственного препарата

103. Основанием для рассмотрения необходимости проведения инспекции является оценка данных регистрационного досье лекарственного препарата с учетом возможных рисков и соблюдения условий пунктов 27, 36 – 39 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы).

104. Инспекция при проведении регистрационных процедур лекарственного препарата осуществляется в плановом и внеплановом порядке.

105. Плановые инспекции на соответствие требованиям надлежащей клинической практики проводятся в первые три года после регистрации лекарственного препарата.

106. Внеплановые инспекции проводятся по решению уполномоченного органа государства-члена в рамках процедуры регистрации лекарственного препарата.

107. При проведении оценки данных регистрационного досье в рамках процедуры регистрации лекарственных препаратов уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства, осуществляющий экспертизу лекарственного препарата в течение не более 60 рабочих дней со дня получения заявления на регистрацию лекарственного препарата принимает решение о необходимости (или отсутствии необходимости) проведения инспекции в соответствии с требованиями пунктов 36 – 39 Правил регистрации и экспертизы.

108. В принятом решении уполномоченный орган государства-члена должен сформулировать основания и область инспектирования,

центр и, если применимо, перечень значимых вопросов, на которые необходимо будет ответить во время инспекции.

109. При выборе фармацевтического инспектората государства-члена, осуществляющего инспектирование на соответствие требованиям надлежащей клинической практики, учитываются следующие принципы (в порядке приоритета):

а) инспектирующий орган находится в референтном государстве, осуществляющим экспертизу регистрационного досье при регистрации лекарственного препарата;

б) инспектирующий орган находится в стране, в которой проводилось (проводится) клиническое исследование, являющееся предметом инспектирования;

в) инспектирующий орган находится в государстве-признания, указанном в заявлении на регистрацию лекарственного препарата;

г) инспектирующий орган находится в другом государстве-члене.

110. Эксперты, осуществляющие проведение экспертизы регистрационного досье при регистрации лекарственного препарата, и инспекторы должны обсудить область инспектирования и выбор инспектируемых центров и согласовать их между собой, руководствуясь разделом IV настоящих Правил. В целях экономии ограниченных ресурсов и времени инспекторы для составления заключения вправе опираться на существующие инспекционные отчеты, подготовленные инспекторатами третьих стран (при наличии).

111. Инспекционный отчет должен включать в себя сведения о соответствии или несоответствии проведения клинического исследования Правилам клинической практики и содержать рекомендацию о возможности использования данных исследования для рассмотрения заявления о регистрации лекарственного препарата или,

что данные этого клинического исследования нельзя использовать для рассмотрения заявления о регистрации лекарственного препарата.

112. Инспекционный отчет направляется заявителю на проведение инспекции. Итоги инспекционного отчета размещаются в соответствии с пунктом 101 настоящих Правил в единой базе данных Союза, доступной для всех государств-членов (при наличии).

113. Если результат инспекции отрицательный (содержит критические несоответствия и вывод о несоответствии клинического исследования Правилам клинической практики, либо вывод о невозможности использования данных этого клинического исследования для оценки заявления о регистрации лекарственного препарата), референтное государство при консультации с государствами признания (при наличии) должно предусмотреть необходимые меры, требуемые в контексте заявления на регистрацию такого лекарственного препарата или уже одобренного регистрационного удостоверения такого лекарственного препарата (например, наложение дополнительного обязательства, отказ в регистрации лекарственного препарата).

114. Плановые и внеплановые инспекции на соответствие требованиям Правил клинической практики на основании представленных в рамках регистрации заявителем документов и сведений с учетом оценки возможных рисков осуществляются за счет заявителя и (или) владельца регистрационного удостоверения.

Внеплановые инспекции

115. Решение о необходимости проведения внеплановой инспекции выносится уполномоченным органом референтного государства на основании комплексной оценки соответствующих

факторов, указанных в пунктах 38 и (или) 39 Правил регистрации и экспертизы:

а) отсутствие информации об одобрении независимым этическим комитетом клинического исследования;

б) выявление фактов нарушения в получении информированного согласия или информации, представляемой субъектам исследования;

в) наличие вопросов, связанных с административной структурой клинического исследования (отсутствие или неясность информации);

г) наличие существенных отклонений от утвержденного протокола исследования, не оформленных документально;

д) отсутствие или недостаточность в протоколе и отчете о клиническом исследовании сведений, описывающих определение показателей эффективности и (или) безопасности (относительно отбора, идентификации, обработки клинических образцов, условий количественного определения);

е) наличие сведений об исключении данных субъектов исследования из статистического анализа без обоснования причин;

ж) выявление фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных в регистрационном досье в отношении клинического исследования лекарственного препарата (необоснованные или неясные различия конечных точек эффективности и безопасности в протоколе и отчете клинического исследования; непоследовательность, неточность или неполнота записи данных, изменения протокола не учитываются в других документах клинического исследования, большое количество пропущенных значений, способное повлиять на статистическую мощность исследования);

з) неправдоподобность или несоответствие клинических данных (противоречивые результаты по сравнению с известными результатами

других исследований, низкая частота сообщений о случаях серьезных нежелательных реакций и (или) неправдоподобные данные в пользу исследуемого препарата по сравнению с результатами других исследователей или других исследований, сомнительных (неправдоподобных или противоречивых) с медико-биологической точки зрения результатов между исследованиями или между исследовательскими центрами);

и) критическая зависимость (обоснование эффективности и безопасности препарата, а также соотношения его пользы - риска) от результатов только одного исследования или исследований на малой выборке субъектов;

к) предназначение лекарственного препарата для применения широкой популяцией населения (например, вакцины и другие лекарственные препараты, которые предназначены для одновременного применения большими группами населения);

л) высокая вероятность возникновения этических проблем (участие в исследовании уязвимых групп населения: дети, лица с когнитивными нарушениями, пациенты с заболеваниями, не имеющими альтернативной терапии, институционализованные субъекты и т.д. в соответствии с требованиями Правил клинической практики;

м) проведение клинического исследования в клиническом центре географического региона, где уровень требований к проведению клинических исследований ниже установленных в рамках Союза;

н) наличие сведений уполномоченных органов третьих стран, относительно проблем с соблюдением требований надлежащей клинической практики исследовательским центром или спонсором.

116. Решение о необходимости проведения внеплановой инспекции в отношении результатов исследований биоэквивалентности

принимается уполномоченным органом на основании комплексной оценки следующих факторов:

а) представление необоснованно однородных (неоднородных) данных исследования биоэквивалентности;

б) несоответствие количества пропущенных (выпадающих) значений предполагаемым значениям для данного действующего вещества или типа измерений;

в) неправдоподобность (несогласованность) представленных клинических, статистических или аналитических данных;

г) наличие противоречивых результатов исследований в отношении фармакокинетических параметров или межиндивидуальной (внутрииндивидуальной) вариабельности.

117. В случае принятия решения об иницировании внеплановой фармацевтической инспекции уполномоченный орган референтного государства направляет заявителю решение о необходимости организации инспектирования клинического исследования (с указанием субъекта инспектирования и причин иницирования инспекции с учетом оценки рисков и ссылками на акты органов Союза в сфере обращения лекарственных средств) в срок не позднее 5 рабочих дней после принятия такого решения.

118. Ответственностью заявителя является уведомление о предстоящей инспекции спонсора и других сторон, привлеченных к проведению клинического исследования.

119. При получении решения (запроса) о необходимости проведения внеплановой инспекции в рамках процедуры регистрации заявитель на регистрацию лекарственного препарата или владелец регистрационного удостоверения (или его уполномоченное лицо) при получении указанного решения (запроса) не позднее 15 рабочих дней

подает заявление в уполномоченный орган референтного государства, о проведении инспекции, а также представляет дополнительные сведения, в случае получения соответствующего запроса.

120. При поступлении заявления на проведение фармацевтический инспекторат в течение 20 рабочих дней согласовывает с заявителем сроки проведения инспекции, включает инспекцию в план проведения инспекций и информирует уполномоченный орган о планируемой дате завершения инспекции.

В случае документально оформленного решения о невозможности проведения инспекции фармацевтическим инспекторатом референтного государства, заявитель вправе обратиться в фармацевтический инспекторат другого государства-члена с заявлением о проведении инспекции.

121. Внеплановая инспекция должна быть проведена в срок, не превышающий срок экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата.

122. В случае принятия решения о проведении инспекции на соответствие Правилам клинической практики экспертиза лекарственного препарата не приостанавливается.

123. При этом, в случае если до подготовки экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества (не позднее 100 рабочего дня с даты начала экспертизы), уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не получает сведения об инспекционном отчете, то он направляет заявителю запрос о представлении результатов инспектирования. Со дня направления данного запроса заявителю проведение экспертизы приостанавливается.

124. Заявителю на представление ответа на указанный запрос представляется не более 180 рабочих дней, не входящих в срок проведения экспертизы.

125. При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных уполномоченным органом результатов инспектирования экспертиза лекарственного препарата прекращается. О принятом решении уполномоченный орган извещает заявителя и, если применимо, уполномоченные органы государств-членов в течение 14 рабочих дней с даты принятия такого решения в письменном и (или) электронном виде.

126. Заключительный экспертный отчет формируется с учетом результатов инспектирования.

Плановые инспекции

127. Плановые инспекции в отношении клинических исследований, в том числе исследований биоэквивалентности, проводятся по решению уполномоченного органа референтного государства на основании представленных в рамках регистрации заявителем документов и сведений с учетом оценки возможных рисков в первые три года после регистрации лекарственного препарата в соответствии с пунктами 36 – 39 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, или планом инспектирования (если применимо).

128. Необходимость проведения плановой инспекции в течение 3 лет после регистрации лекарственного препарата устанавливается уполномоченным органом референтного государства в качестве пострегистрационного требования в соответствии с положениями

раздела VII.1 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

129. Инициирование заявителем плановой инспекции после регистрации лекарственного препарата осуществляется в срок, определенный установленными требованиями согласно экспертному отчету, но не позднее 3 лет после регистрации.

Результаты планового инспектирования представляются заявителем в уполномоченный орган референтного государства в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

130. Полученный инспекционный отчет учитывается уполномоченным органом референтного государства при пересмотре экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата, а также при установлении дополнительных мер или ограничений при обращении данного лекарственного препарата.

Приложение № 1

к Правилам проведения инспекций на
соответствие требованиям надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза
(форма)

РЕШЕНИЕ (ЗАПРОС)
о назначении фармацевтической инспекции на соответствие
требованиям Правил надлежащей клинической практики
уполномоченным органом государства – члена Евразийского
экономического союза

Наименование уполномоченного органа	Ф.И.О. контактного лица или эксперта	Телефон, факс, электронная почта
Наименование спонсора или компании		
Наименование лекарственного препарата		
Наименование действующего вещества		
Наименование клинического исследования	Выберите одно из ключевых опорных исследований на основании экспертного отчета, регистрационного досье лекарственного препарата	
Номер протокола		
Номер клинического исследования в рамках Евразийского экономического союза (при наличии)		
Фаза исследования		
Вид процедуры регистрации	Например, процедура взаимного признания, децентрализованная процедура	
Государства признания		
Показание к применению		
Даты проведения клинического		

исследования			
Прочие сведения			
Перечень инспектируемых субъектов			
Название организации	адрес инспектируемых спонсора или контрактная исследовательская организация, исследовательского или лабораторного центра	контактное лицо или исследователь	телефон и электронная почта
Перечень вопросов, подлежащих оценке во время инспекции			
1			
2			
3			
4			
Прочие существенные сведения			
Например, о результатах предыдущей инспекции центра или спонсора			
Планируемые сроки инспекции			
Планируемая дата представления отчета об инспекции			
Имя			
Подпись			
Дата			

Приложение № 2
к Правилам проведения инспекций
на соответствие требованиям
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

**ДОКУМЕНТЫ И СВЕДЕНИЯ,
которые могут быть использованы
для анализа перед началом инспекции**

1. Документы, связанные с инспекциями:

- б) запрос или решение о назначении инспекции;
- б) процедуры инспектирования;
- в) экспертные отчеты (если применимо);
- г) перечень вопросов, ответы (если применимо);
- д) форма незаполненного отчета об инспекции.

2. Обзор проведения исследования:

- а) общее количество центров, адреса их места нахождения;
- б) скорость набора субъектов исследования, скрининг, рандомизация и т. д.;
- в) серьезные нежелательные явления (СНЯ), информация по безопасности;
- г) параметры эффективности;
- д) временные рамки частоты выбываний в исследовании;
- е) ежегодные отчеты, заключительный отчет;
- ж) наличие аналогичного или расширенного протокола исследования.

3. Инспектируемые центры:

- а) профессиональная биография и квалификация исследователя и соисследователя;

б) сведения об участвующих в исследовании или выбранных центрах (включая, например аптеки, клинические отделения, отделения рентгена, отделения магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии, отделения эхо-, ультразвуковых исследований, отделения электрокардиографического исследования (функциональной диагностики), контрактные исследовательские организации).

4. Лаборатории:

- а) локальная или центральная;
- б) вид участвующих в исследовании лабораторий;
- в) вид обследований и тестов, специальное оборудование и процедуры.

5. Спонсор:

- а) обязанности, установленные договорами с причастным контрактными исследовательскими организациями;
- б) протокол клинического исследования, поправки к нему, брошюра исследователя;
- в) индивидуальная регистрационная карта;
- г) информация для пациента и информированное согласие;
- д) распечатка (частей) клинической базы данных;
- е) управление качеством (контроль качества и обеспечение качества);
- ж) стандартные операционные процедуры спонсора, касающиеся области инспектирования;
- з) процедуры мониторинга и отчеты о мониторинге;
- и) план мониторинга;
- к) план управления данными;
- л) план статистического анализа;

м) сведения об электронных системах, используемых в исследовании;

н) план оценки и снижения рисков, если применимо.

6. Лекарственные препараты в исследовании:

а) сведения о соответствии требованиям надлежащей производственной практики, например сертификат;

б) сведения о производственной площадке;

в) маркировка;

г) процедуры ослепления;

д) перечень и процедуры рандомизации пациентов (например, IVRS);

е) документация о качестве;

ж) сертификат о выпуске серии.

7. Этика:

а) информационный листок пациентов или форма информированного согласия;

б) процесс привлечения пациентов;

в) страховые документы;

г) обновления информации о безопасности или БИ;

д) заключение или разрешение этического комитета, если применимо.

8. Применимые регламенты и руководства:

а) применимые требования права актов органов Евразийского экономического союза и законодательства государств – членов Евразийского экономического союза;

б) уведомление или одобрение исследования;

в) решение (запрос) уполномоченного органа о назначении инспекции;

- г) страховка;
 - д) лекарственные препараты в исследовании: маркировка, хранение, уничтожение;
 - е) репортирование серьезных нежелательных явлений.
9. Табличные перечни индивидуальных данных пациентов

Приложение № 3
к Правилам проведения инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики

(форма)

ПРОГРАММА
проведения инспектирования на соответствие требованиям
Правил надлежащей клинической практики

(наименование исследовательского центра)

1. Основание для проведения инспекции _____
2. Цели инспекции _____
3. Область инспекции _____
4. Дата и место проведения _____
5. Состав инспекционной группы _____
6. Распределение обязанностей между членами инспекционной группы _____

7. График проведения инспекции

Дата и время начала <*>	Этап проведения инспекции <*>
	1. Вступительное совещание
	2. Ознакомление с документацией системы менеджмента качества
	3. Ознакомление с документацией по персоналу
	4. Ознакомление с инспектируемым объектом (помещения, оборудование)
	5. Ознакомление с документацией клинического исследования
	6. Ознакомление с первичной документацией по проведенным и текущим клиническим исследованиям
	7. Совещание инспекционной группы

	8. Заключительное совещание
--	-----------------------------

<*> Может быть заполнено на вступительном совещании.

<***> Приведено примерное содержание.

8.	Объект инспекции (раздел Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза) <*> (если применимо)	Ф. И. О. инспектора (эксперта)	Ф. И. О. ответственного лица инспектируемого субъекта <***>
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР			
1.	Вступительное совещание		
2.	Законодательные и административные аспекты		
3.	Организационные вопросы		
	3.1. Организация и персонал		
	3.2. Объекты и оборудование		
	3.3. Работа с биологическими образцами		
	3.4. Организация документооборота		
	3.5. Мониторинг и аудит		
	3.6. Использование компьютеризированных систем		
4.	Информированное согласие субъектов исследования		
5.	Рассмотрение данных субъектов исследования		
	5.1. Соответствие субъектов, включенных в исследование, критериям включения и исключения из исследования		
	5.2. План визитов субъектов исследования		
	5.3. Данные оценки эффективности и безопасности		
	5.4. Сопутствующая терапия и интеркуррентное заболевание		
6.	Обращение с исследуемым лекарственным препаратом		

7	Промежуточные совещания		
	7.1 Совещание инспекционной группы		
	7.2 Совещание с представителями инспектируемого субъекта (обзор предварительных результатов каждого дня инспектирования)		
8	Завершение инспекции		
	8.1 Совещание инспекционной группы		
	8.2 Заключительное совещание. Ознакомление представителей инспектируемого субъекта с предварительными результатами инспектирования		
	Спонсор и (или) контрактная исследовательская организация (КИО)		
1.	Вступительное совещание		
2.	Инспекция систем качества спонсора или контрактной исследовательской организации		
	2.1. Организация и персонал		
	2.2. Объекты и оборудование		
	2.3 Стандартные операционные процедуры спонсора и контрактной исследовательской организации		
3.	Инспектирование конкретного клинического исследования		
	3.1. Выполнение и завершения клинического исследования		
	3.2 Мониторинг		
	3.3 Исследуемый лекарственный препарат		
	3.4 Безопасность и репортирование нежелательных явлений		
	3.5 Верификация данных индивидуальных регистрационных форм		
	3.6. Обработка данных и отчет о клиническом исследовании		
	3.7. Документирование и архивирование клинического исследования		
	3.8. Аудит		
4	Промежуточные совещания		

	4.1 Совещание инспекционной группы		
	4.2 Совещание с представителями инспектируемой организации (обзор предварительных результатов каждого дня инспектирования)		
5	Завершение инспекции		
	5.1 Совещание инспекционной группы		
	5.2 Заключительное совещание. Ознакомление представителей инспектируемого субъекта с предварительными результатами инспектирования		
КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ			
1.	Вступительное совещание		
2	Законодательные и административные аспекты		
3.	Организационные аспекты. Область работы и делегированные обязанности		
	3.1. Организация и персонал		
	3.2. Помещения, оборудование, реагенты		
4.	Протокол-специфичные аспекты работы, связанные с клиническим исследованием		
	4.1. Работа с биологическими образцами		
	4.2. Материал и методы		
5.	Процедуры репортирования лабораторных результатов		
	5.1 Процедуры репортирования и оценки результатов, передачи данных		
	5.2 Системы оповещения о результатах, являющихся непредвиденными и (или) существенными отклонениями от заранее установленных пределов		
	5.3 Перенос первичных данных в результаты исследования		
	5.4 Прослеживаемость оценки и подтверждение результатов ответственным персоналом		
	5.5 Процедуры исправления и внесения поправок в результаты		
	5.6 Работа с претензиями и корректирующие действия		
6.	Обеспечение качества. Результаты внутрилабораторного контроля качества.		

	Участие в системах внешнего контроля качества		
7	Промежуточные совещания		
	7.1 Совещание инспекционной группы		
	7.2 Совещание с представителями инспектируемой организации (обзор предварительных результатов каждого дня инспектирования)		
8	Завершение инспекции		
	8.1 Совещание инспекционной группы		
	8.2 Заключительное совещание. Ознакомление представителей инспектируемой организации с предварительными результатами инспектирования		
БИОАНАЛИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ, ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ			
1.	Вступительное совещание		
2.	Биоаналитическая часть исследований биоэквивалентности		
	2.1. Общая организация центра		
	2.2. Прослеживание образцов		
	2.3. Анализ образцов		
3.	Фармакокинетический и статистический анализы		
	3.1. Фармакокинетика		
	3.2. Статистический анализ		
4.	Промежуточные совещания		
	4.1. Совещание инспекционной группы		
	4.2. Совещание с представителями инспектируемой организации (обзор предварительных результатов каждого дня инспектирования)		
5.	Завершение инспекции		
	5.1 Совещание инспекционной группы		
	5.2 Заключительное совещание. Ознакомление представителей инспектируемого субъекта с предварительными результатами инспектирования		

<*> Приведено примерное содержание.

<***> Допускается заполнение на вступительном совещании.

9. Примерный срок представления отчета по результатам инспекции (дополнительный лист).

Приложение № 4
к Правилам проведения инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики

Инспектирование исследовательского центра

1. Настоящее приложение содержит описание специфичных элементов, которые могут подвергаться проверке в исследовательском центре, однако их выбор будет зависеть от области инспектирования и может быть установлен планом инспекции. При определении документации, включая электронные документы, которые должны быть представлены и доступны для инспектирования, необходимо обращаться к разрешению на проведение клинического исследования, Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (ДАЛЕЕ – Правила клинической практики), требованиям законодательства государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) и перечню обязательных документов.

2. Цель инспектирования заключается в установлении соблюдения требований к проведению клинического исследования. Инспекторы должны проверять соблюдение утвержденного протокола клинических исследований и его последующих изменений (поправок к протоколу клинического исследования), репортирования безопасности исследования и любых других требуемых разрешений, уведомлений, обмена сведениями, соответствия принципам надлежащей клинической

практики, законодательным обязанностям и применимым требованиям актов органов Союза и законодательства государств-членов.

3. В отношении исследовательских центров, находящихся на территории Союза, разрешение уполномоченного органа государства-члена на проведение клинического исследования и существенных его изменениях, а также другие уведомления о клиническом исследовании и обмен сведениями для их дальнейшей верификации в исследовательском центре могут быть доступны через информационные системы уполномоченных органов государств-членов. Разрешение на проведение клинического исследования включает в себя этическую экспертизу этическим комитетом, которая должна быть выполнена в соответствии с законодательством государства-члена. В связи с этим инспекторы должны проверять любые специфичные условия государства-члена, касающиеся этической экспертизы, изложенные в решении, которые могут требовать дальнейшего подтверждения в исследовательском центре.

4. В отношении исследовательских центров, расположенных на территории третьих стран может потребоваться этическое заключение, отдельное от разрешения на клиническое исследования, доступ к которому должен быть в центре для верификации.

5. В обоих случаях при проверке исследовательского центра в связи с экспертизой этического комитета необходимо рассмотреть следующие аспекты согласно обстоятельствам:

а) определить наличие независимого этического комитета (НЭК) для данного центра и проверить, наличие заявления о том, что он организован и работает в соответствии с Правилами клинической практики, а также согласно применимому законодательству государства в котором проводится инспекция. Если применимо, проверить

аккредитацию или разрешение на работу независимого этического комитета уполномоченными органами государства, в котором проводится инспекция и соответствие независимости и состава независимого экспертного комитета национальным требованиям государства в котором проводится инспекция, при этом инспекции в третьих странах должны учитывать национальные требования согласно обстоятельствам;

б) проверить получено ли одобрение или положительное заключение независимого этического комитета (подписанное и датированное) перед началом исследования и внедрением любых поправок к протоколу клинического исследования в центре, которое четко идентифицирует исследование, исследователя, проверенные документы и их версии. То же необходимо проверить в случае поправок к протоколу клинического исследования и принятия любых экстренных мер безопасности, если применимо;

в) проверить наличие у исследователя и (или) спонсора копий всех отчетов, направленных в независимый этический комитет, включая первичные подачи и разрешения (положительное заключение), и отчетов о всех действиях или изменениях, необходимых для предварительного одобрения или положительного заключения и других изменений применимых документов;

г) проверить направлялись ли ежегодные отчеты в независимый этический комитет, если применимо.

6. Необходимо проверить любое другое разрешение, требуемое для проведения исследования в центре, и факт представления достаточных сведений об исследовании другим причастным сторонам в исследовательском центре (директору учреждения, аптеке и т. д.).

Необходимо проверить документацию по страхованию субъектов исследования и компенсациям.

I. Оценка организационных аспектов

1. Оценка проведения исследования в исследовательском центре

7. Инспекторы должны проверить следующие элементы:

а) организация и персонал:

организационную структуру (руководство исследовательского центра и его организационную структуру);

документацию о делегировании обязанностей главным исследователем и принятии их исследовательской командой;

системы контроля качества (КК) и обеспечения качества (ОК), при наличии;

систему стандартных операционных процедур (СОП) при наличии;

планы действий в чрезвычайных ситуациях (например обращение с неисправным оборудованием);

информацию о сотрудниках: профессиональная биография, квалификация, обязанности, опыт, программы профессиональной подготовки, документация о профессиональной подготовке и переподготовке;

количество проведенных клинических исследований и их характер;

долю времени, отводимую на работу по клиническим исследованиям.

б) договоры между спонсором (или контрактной исследовательской организацией) и исследователем, между спонсором

(или контрактной исследовательской организацией) и администрацией исследовательского центра, если применимо;

квалификация и опыт исследовательской команды в рассматриваемой клинической области;

документация, описывающая распределение обязанностей и функций по проведению исследования;

совместимость рабочей нагрузки исследователя и сотрудников с требованиями исследования;

организация центра под исследование: организационная структура, GCP-тренинг, тренинг по рассматриваемому исследованию, специальное оборудование, специальные процедуры;

документально оформленное разрешение на проведение клинического исследования и поставку исследуемого лекарственного препарата (ИЛП);

соблюдение графика проведения исследования;

правильное и своевременное внедрение актуальных версий протокола исследования и поправок в него, формы информированного согласия и его поправок;

первый визит первого пациента (включение или отбор) и последний визит последнего пациента;

в) объекты и оборудование.

Инспекторы должны проверить корректное использование, достаточность и валидационный статус методик и оборудования, используемых во время проведения клинического исследования. Если применимо, проводить обход объектов (например, клиники, аптеки, лабораторные зоны обработки). Необходимо проверить следующие элементы:

используемое оборудование;

поддержание, обслуживание и калибровку оборудования;
помещения, используемые для проведения исследования;
их соответствие требованиям протокола и характеристикам
инспектируемого исследования.

В отношении инспектирования клинической лаборатории или централизованной лаборатории применяется приложение № 5 к настоящим Правилам;

г) работа с биологическими образцами.

Инспекторы должны проверить условия и документацию по работе с биологическими образцами (если применимо):

сбор образцов (лицо, отвечающее за сбор образцов, даты и процедуры обработки, включая маркировку);

условия хранения образцов перед анализом или транспортировкой;

условия транспортировки образцов;

взаимодействие с лабораторией, действия инспектируемого субъекта в случае выявления несоответствий на стороне лаборатории;

получение, оценка и хранение результатов анализа образцов;

д) организация документации.

Инспекторы должны определить наличие датированной и подписанной общей документации и документов субъектов исследования (если применимо), организацию системы архивирования в исследовательском центре (при этом инспекции в третьих странах должны учитывать требования законодательства этих стран соответственно обстоятельствам).

е) мониторинг и аудит.

Рассматриваемые элементы (при наличии):

мониторинг и последующие меры спонсора: количество визитов мониторов в клинический центр, область мониторинга и даты визитов, если запрошены спонсором, меры, требовавшиеся от монитора, план мониторинга и стандартные операционные процедуры;

сертификаты аудита (из файла спонсора);

ж) использование компьютеризированных систем.

Компьютеры могут быть специально предназначенными для исследования и предоставляться спонсором. Они могут быть центростремичными и составлять часть стандартного оборудования центра (медицинские записи, лабораторные данные онлайн, регистрация ЭКГ и т. д.).

2. Информированное согласие субъектов исследования.

8. Инспекторы должны установить факт получения информированного согласия субъектов исследования в соответствии с условиями выдачи разрешения на проведение клинического исследования и требованиями законодательства государства в котором проводится инспекция, а также требованиями актов органов Союза, посредством проверки соответствующей выборки субъектов исследования (пациентов) (включая субъектов или пациентов, медицинские записи которых подвергались проверке) или законных представителей субъектов исследования перед их вступлением в исследование. Оценка получения информированного согласия должна включать всех пациентов, медицинские записи которых подвергались проверке (при этом инспекции в третьих странах должны учитывать требования законодательства этих стран соответственно обстоятельствам).

Рассматриваемые элементы:

а) подписанная и самостоятельно датированная (субъектом исследования и лицом, проводившим опрос по информированному согласию) форма согласия, использованная и одобренная независимым этическим комитетом на момент включения субъектов в исследование;

б) информационный листок, фактически использованный и одобренный независимым этическим комитетом, для определения того, содержит ли он все элементы, предусмотренные требованиями актов органов Союза, и законодательством государства в котором проводится инспекция;

в) процедура выдачи экземпляра информированного согласия субъекту исследования в исследовательском центре;

г) согласие на доступ регуляторных органов и других авторизованных лиц к медицинской документации;

д) документирование в первичной документации процесса получения первоначального информированного согласия и последующих обновлений согласия, включая согласие ребенка в педиатрических исследованиях и экстренное согласие, если применимо.

3. Рассмотрение данных субъектов исследования

9. Посредством верификации первичных данных инспекторы должны проверить, проводила ли команда исследователя клиническое исследование в соответствии с одобренным протоколом и поправками к протоколу. При верификации первичных данных необходимо оценить первичные записи, принимая во внимание их организацию, полноту и разборчивость. Необходимо оценить, соответствуют ли исправления данных, внесенных в индивидуальную регистрационную карту, требованиям актов органов Союза и требованиям законодательства государств-членов (при этом инспекции в третьих странах должны

учитывать требования законодательства этих стран, согласно обстоятельствам), (подписаны и датированы уполномоченным лицом и содержат обоснование при необходимости).

Для нескольких субъектов исследования (выборка может предусматривать первого и последнего включенных пациентов и др.) необходимо проверить следующие элементы:

Соответствие субъектов, включенных в клиническое исследование, критериям включения и исключения из исследования.

Инспекторы должны определить, выполнено ли включение субъектов в исследование в соответствии с одобренным протоколом клинического исследования и (или) что были документированы нарушения протокола, а также что эти нарушения были описаны в отчете о клиническом исследовании.

Рассматриваемые элементы:

а) субъекты, включенные в клиническое исследование, существовали и участвовали в клиническом исследовании;

б) участие субъектов в исследовании зафиксировано в их медицинской документации;

в) субъекты, включенные в исследование соответствовали критериям включения, и отсутствовали критерии невключения, в исследование указанные в протоколе клинического исследования.

4. План визитов субъектов исследования

10. Инспекторы должны определить, соблюдался ли план визитов субъектов исследования, указанный в протоколе клинического исследования. Указанная проверка включает в себя проверку дат визитов по исследованию, чтобы оценить их проведение в правильные даты.

5. Данные оценки безопасности и эффективности лекарственного препарата

11. Инспекторы должны верифицировать соответствие внесенных в индивидуальную регистрационную карту данных об эффективности и безопасности первичным данным, полученным во время исследования, и наличие на тот момент достаточных процедур по управлению данными. Данные, касающиеся конечных точек, необходимо сравнить с первичными документами, если оправданно в соответствии с областью инспектирования.

Такая проверка также предусматривает оценку внесения зарегистрированных в документах центра нежелательных явлений в индивидуальную регистрационную карту и их репортирование спонсору, независимому этическому комитету и уполномоченным органам в соответствии с установленным законодательством государства в котором проводится инспекция порядке.

Во время проверки данных по безопасности требуется оценить случаи преждевременного прекращения вмешательства и выбывания субъекта из исследования.

6. Сопутствующая терапия и интеркуррентные заболевания

12. Инспекторы должны проверить, проводилась ли работа с сопутствующей терапией и интеркуррентными заболеваниями в соответствии с протоколом клинического исследования и внесена ли соответствующая запись об этом в индивидуальную регистрационную карту и первичные документы.

7. Обращение с исследуемым лекарственным препаратом и незарегистрированным вспомогательным лекарственным препаратом

13. Инспекторы должны проверить соответствие выполнения всех действий, связанных с исследуемым лекарственным препаратом, протоколу клинического исследования и другим документам по исследованию.

Рассматриваемые элементы:

а) инструкции по работе с исследуемым лекарственным препаратом и материалами по исследованию (если не включены в протокол или брошюру исследования);

б) документация по транспортировке исследуемых лекарственных препаратов, а также материалов исследования. Дата приемки доставленного исследуемого лекарственного препарата и его количество. Эта документация должна содержать номера серий (необходимо проверить соответствие сведениям, хранимым у спонсора), даты истечения сроков годности и коды, присвоенные исследуемому лекарственному препарату и субъекту исследования;

в) внешний вид исследуемого лекарственного препарата и используемых компараторов (если во время инспекции они еще находятся в центре).

г) документация по назначению вмешательства, рандомизации и раскрытия кода исследуемых лекарственных препаратов;

д) учет исследуемого и незарегистрированного вспомогательного лекарственных препаратов в центре (аптекой или исследователем):

дата отпуска и отпущенное и возвращенное количество исследуемого лекарственного препарата, идентификационные данные получателей (код пациентов или уполномоченного лица). Эта документация также должна содержать номера серий, даты истечения сроков годности и коды, присвоенные исследуемому лекарственному препарату и субъекту исследования;

документация по перемаркировке исследуемого лекарственного препарата (если применимо);

дата возврата и возвращенное спонсору количество исследуемого лекарственного препарата. Форма возврата: этот документ должен также содержать номера серий, даты истечения сроков годности и коды, присвоенные исследуемому лекарственному препарату и субъекту исследования;

е) документация об уничтожении исследуемого лекарственного препарата (если уничтожен в центре): даты уничтожения и количество уничтоженного исследуемого лекарственного препарата. Документация или акт уничтожения;

ж) приверженность (комплаенс) субъектов исследования;

з) другие действия в соответствии с протоколом клинического исследования:

необходимо проверить пригодность условий хранения и записи о них (холодильник, морозильник или контролируемые вещества и т. д.);

необходимо просмотреть специальные стандартные операционные процедуры на такую деятельность в аптеке или учреждении, при их наличии;

необходимо проверить, был ли обеспечен контролируемый доступ к исследуемому лекарственному препарату от момента получения до возврата на уничтожение спонсору либо уничтожения в исследовательском центре;

верификация маркировки на соответствие применимым требованиям права Союза и законодательства государства в котором проводится инспекция.

Инспекторы должны проверить, что в необходимых случаях указанные документы были подписаны и датированы ответственными

лицами в соответствии со стандартными операционными процедурами центра и (или) спонсора и (или) применимыми требованиями права Союза и законодательства государства в котором проводится инспекция по обращению с исследуемыми лекарственными препаратами.

Приложение № 5
к Правилам проведения инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики

Инспектирование клинических лабораторий

1. Настоящее приложение применяется к инспектированию клинических лабораторий, выполняющих анализ или оценку образцов биоматериала человека, собранных в рамках клинического исследования.

Настоящее приложение содержит простое перечисление элементов, учитываемых при инспектировании клинических лабораторий.

2. Ниже перечислены основные аспекты, которые необходимо оценить во время инспекции.

а) общие аспекты:

базовые сведения:

область работы и делегированные обязанности;

наличие у лаборатории аккредитации и указание в области аккредитации этой лаборатории, соответствующих ИСО и ГОСТ на виды деятельности или методы исследований, а также наличие сертификатов соответствия GLP и GMP. Аккредитационный статус лаборатории не оценивается и не считается необходимым для анализа клинических образцов, но может свидетельствовать о наличии формализованной системы качества;

выполнение аккредитационных требований законодательства государства, в котором проводится инспекция (если требуется);

релевантность аккредитации в контексте клинического исследования (исследований);

доля работы по анализу образцов из клинических исследований;

б) организация и персонал:

организационная структура (управление объектом, научная организационная структура, порядок подчиненности обеспечения качества (ОК));

системы обеспечения качества и контроля качества, включая программы внутренних аудитов;

система стандартных операционных процедур (СОП), соответствующая проводимой работе, включая релевантные системы поддержки;

восстановление деятельности после аварийных ситуаций и обеспечение непрерывности деятельности;

сотрудники: квалификация, обязанности (описанные в должностных инструкциях и (или) делегированные), опыт, наличие, программы профессиональной подготовки и оценки компетентности, журналы профессиональной подготовки, профессиональная биография;

в) права и обязанности по договорам:

процедуры, например, для договоров, протокола клинического исследования, поправок к протоколу, определения первичных данных, соглашений о репортировании;

спецификация методов и процедур;

доступ и наличие для мониторинга, аудита и инспектирования;

регистрация, обработка и архивирование данных;

охрана и защита конфиденциальности данных субъектов исследования;

стандарты работы (соответствие документам Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов для применения человеком, Правилам клинической практики, применимому законодательству государства в котором проводится инспекция);

репортирование серьезных нарушений;

требования в отношении информированного согласия (если рассмотрены в другом месте): наличие, отзыв или исправление информированного согласия, уведомление об изменениях, охват анализа образцов;

требования к срочному репортированию данных по безопасности субъектов исследования и защиты ослепленных данных;

г) объекты и помещения:

соответствие и пригодность помещений (их соответствие назначению), например, достаточная степень разделения рабочих зон для недопущения перепутывания, контаминации и искажающего вмешательства;

окружающие условия, например, температура, ток воздуха и атмосферное давление, микробиологическая контаминация (в релевантных случаях);

охрана и безопасность (например, пожарная безопасность, защита от затопления и борьба с вредителями);

д) соответствие целевому назначению (например, лабораторные зоны, архив, зоны хранения образцов) с соответствующими контролями (доступ, пожарная безопасность, борьба с вредителями). Приборы и оборудование, материалы, реагенты:

приборы в наличии, в хорошем рабочем состоянии и соответствуют релевантным спецификациям (калибровка, валидация, обслуживание);

качество общих расходных материалов, включая водопроводную воду, аналитическую воду, газы и др.;

записи об эксплуатации, обслуживании и калибровке лабораторных систем, подтвержденные соответствующими оценками риска и обоснованием для подтверждения соответствия целевому назначению;

документы, связанные с валидацией методов;

материалы и реагенты подготавливаются, маркируются, документируются и хранятся в соответствующих условиях с соблюдением дат истечения срока годности. Этикетки реагентов отражают их подлинность, источник, концентрацию и даты истечения срока годности;

используемые приборы и материалы значимо не сказываются на образцах;

дефиниция (определение) первичных данных и первичных документов, извлечение и архивирование. Данные, создаваемые с помощью электронных систем, включая регистрацию, перенос, хранение и архивирование, восстановление, возможность для инспектирования и воссоздания.

3. Вопросы, связанные с исследованием.

Инспекция также должна предусматривать рассмотрение всех вопросов, применимых к клиническому исследованию.

а) работа с образцами:

предварительная оценка:

образцы, получаемые в клиническом исследовании от субъектов исследования, дата и время (если релевантно для анализа), идентификационные данные, маркировка, предшествующие условия хранения и транспортировки, подготовка, хранение;

учет вопросов конфиденциальности пациентов в тексте маркировки (если применимо, например, если лаборатория располагается от исследовательского центра удаленно);

рассмотрение любых ограничений ослепления;

документация о приемке (дата и время), идентификационных данных, состоянии, перемаркировке (штрихкодирование) и хранении образцов идентифицируемым лицом;

подтверждение, полученное аналитической лабораторией, что обработка и перенос образцов до начала выполнения их анализа, соответствовали требованиям протокола клинического исследования, то есть процедуры хранения в клиническом центре и переноса или транспортировки образцов в лабораторию;

документированные процедуры приемки или отклонения (выбраковки) образцов для анализа;

аликвотирование;

передача образцов на проверку;

документированные процедуры для обеспечения прослеживаемости;

проверка:

соответствие протоколу клинического исследования и установленным валидированным аналитическим методам;

прослеживаемость и идентификация образцов и контролей;

регистрация данных, документирование приемки и выдача результатов;

работа с несоответствиями, повторный анализ и результаты в критичных или тревожных диапазонах;

вспомогательные данные, например оборудование, условия хранения и др.;

компетентность, профессиональная подготовка и опыт персонала;

воссоздание действий лаборатории во время анализа;

процедуры после анализа:

управление данными, статистический анализ и репортирование;

долгосрочное хранение (если требуется), извлечение и уничтожение образцов;

б) материал и методы:

материал и методы в соответствии со спецификацией, указанной в протоколе клинического исследования или договоре, и (или) требуемые в соответствии Фармакопеей Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 или другими применимыми фармакопейными стандартами;

валидационный статус методов, соответствующее установление пределов обнаружения или количественного определения, прецизионности и правильности, известные искажения и специальные контрольные меры;

4. Репортирование лабораторных результатов.

Протокол клинического исследования или договор может предусматривать различные системы репортирования лабораторных результатов, например репортирование после анализа каждого образца (в случае безотлагательного рассмотрения при оказании медицинской помощи субъекту исследования) или в объединенном виде (для использования в отчете о клиническом исследовании). Вид системы

репортирования влияет на процедуры, используемые лабораторией и процедуры, используемые во время инспекции.

а) процедуры репортирования и оценки результатов и передачи данных;

б) системы оповещения о результатах, являющихся непредвиденными и (или) существенными отклонениями от заранее установленных пределов;

в) перенос первичных данных в отчет о клиническом исследовании:

идентификационные данные лаборатории;

уникальные идентификационные данные и расположение инспектируемого субъекта;

идентификационные данные исследователя;

дата и время сбора образцов, а также время приемки;

дата и время проверки и выпуска отчета о клиническом исследовании;

источник основного вида образца и любые комментарии в отношении его качества;

описание анализа и его результатов;

предел обнаружения, неопределенность каждого измерения, а также референтные интервалы (если применимо);

в соответствующих случаях интерпретация результатов и другие комментарии;

идентификационные данные лица, выпускающего отчет;

г) прослеживание рассмотрения и выпуска отчета ответственным персоналом;

д) процедуры исправления и внесения поправок в отчеты;

е) процедуры для претензий и корректирующих действий.

5. Обеспечение качества.

Достоверность данных, репортированных собственным персоналом служб контроля качества или обеспечения качества и (или) аналогичным персоналом спонсора (сертификат аудита).

Приложение № 6

к Правилам проведения инспекций на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики

Инспектирование спонсора и контрактной исследовательской организации

Настоящее приложение объединяет специфичные элементы, которые допускается проверять в помещениях спонсора или контрактной исследовательской организации (КИО), выполняющей обязанности спонсора по исследованию.

Возможны два разных подхода:

- а) системная инспекция;
- б) инспекция конкретного клинического исследования.

Выбор элементов, которые подвергнутся инспекции, зависит от области инспектирования и должен быть включен в план инспектирования. Во время инспекции необходимо проверить достаточную выборку данных, документов, элементов из отдельных исследований, чтобы подтвердить функционирование описанного процесса. Если отдельные исследования образуют часть решения о назначении инспекции, такая выборка будет главным образом формироваться из таких исследований.

Если риск-ориентированный подход применен к планированию и проведению клинических исследований, то во время инспектирования инспекторы должны принимать его во внимание. Адаптации рисков подлежат четкому описанию и обоснованию в плане оценки и снижения рисков. Риск-ориентированные подходы, применяемые в исследовании, могут влиять на содержание мастер-файла исследования в том смысле,

что некоторые документы могут быть объединены или отсутствовать – в зависимости от выполненных адаптаций риска и в соответствии с планом оценки и снижения риска.

I. Инспекция систем качества спонсора или контрактной исследовательской организации

Цель инспекции заключается в оценке систем обеспечения качества и контроля качества, внедренных спонсором или контрактной исследовательской организацией для гарантии того, что клинические исследования проводятся полноценно в целях обеспечения прав и безопасности субъектов исследования, а также регистрации, обработки, репортирования и хранения данных, получаемых в клинических исследованиях, в соответствии с протоколом, Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее – Правила клинической практики) и применимыми требованиями законодательства государства в котором проводится инспекция для обеспечения их достоверности и надежности.

При инспектировании систем спонсора или контрактной исследовательской организации необходимо рассмотреть следующие элементы:

1. Организация и персонал

Инспекторы должны оценить, хорошо ли спонсор или контрактная исследовательская организация организовал деятельность по клиническим исследованиям и располагают ли достаточным

количеством должным образом квалифицированного и подготовленного персонала в каждой области.

Проверить:

а) организационную структуру, позволяющую определить ключевой персонал в каждой области;

б) независимость подразделения по обеспечению качества;

в) должностные инструкции, квалификацию и профессиональную подготовку персонала, причастного к любому этапу процесса клинических исследований.

2. Объекты и оборудование

Инспекторы должны выяснить и оценить используемые в исследовании объекты (например, объекты для архивирования, хранения исследуемого лекарственного препарата), а также используемое в исследовании оборудование. Особое внимание необходимо уделить компьютеризированным системам (аппаратному обеспечению, программному обеспечению, коммуникации и т. д.) в целях оценки их валидационного статуса и достаточности для нужд инспектируемого исследования.

3. Стандартные операционные процедуры спонсора и контрактной исследовательской организации

Инспекторы должны оценить систему стандартных операционных процедур и связанных документов (например, формы, шаблоны и политики в той или иной области деятельности). Необходимо проверить отдельные процедуры, чтобы убедиться в их соответствии стандартам Правилам клинической практики и применимым регламентам работы.

Проведение и прекращение клинического исследования

Инспекторы должны оценить процедуры, разработанные для выполнения и прекращения клинических исследований.

Проверить процедуры на предмет:

а) подготовки документов: формат и содержание, а также распространение протокола клинического исследования и поправок к нему, документов по информированному согласию, брошюры исследователя, индивидуальную регистрационную карту и любых других документов исследования:

выбора и подготовки исследователей;

соблюдения требований государства, в котором проводится инспекция: получения одобрения протокола клинического исследования (или положительного заключения) независимого этического комитета и необходимых разрешений на проведение клинических исследований, предусмотренных требованиями актами органов Союза и законодательства государства в котором проводится инспекция.

Мониторинг

Инспекторы должны оценить систему мониторинга клинических исследований. Определить, предусматривают ли процедуры мониторинга у спонсора:

а) описание риск-ориентированного подхода к мониторингу (если применимо);

б) описание логики выбранной стратегии мониторинга в исследовании, специфичных планов мониторинга: планирование, частота, глубина и характер мониторинговой деятельности (визиты, проверка данных и т. д.), мониторинговые обязанности и др.;

в) описание мониторинговой деятельности в исследовательских центрах и централизованно;

г) содержание, обработку и последующий контроль отчетов по мониторингу;

д) согласие на прямой доступ персонала спонсора (и назначенных им представителей) и регуляторных органов к первичным документам, а также соблюдение конфиденциальности сведений о субъектах исследования;

е) описание процесса обучения и контроля (например, совместные мониторинговые визиты, процесс эскалации выявленных проблем, ресурсное обеспечение).

Исследуемый лекарственный препарат

Инспекторы должны определить соответствие процедур спонсора на разных этапах жизненного цикла исследуемого лекарственного препарата действующим требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 и Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79, либо аналогичных требований согласно применимому законодательству государства в котором проводится инспекция.

Определить, устанавливают ли эти процедуры требования к:

а) риск-ориентированному подходу к работе с исследуемым лекарственным препаратом (если применимо);

б) к контролю качества исследуемого лекарственного препарата;

в) производству, упаковке и маркировке исследуемого лекарственного препарата;

г) хранению и транспортировке исследуемого лекарственного препарата;

д) поставке, учету, возврату и уничтожению исследуемого лекарственного препарата;

е) рандомизации и раскрытия кода исследуемого лекарственного препарата;

ж) валидации используемых компьютеризированных систем.

Работа с образцами

Необходимо проверить процедуры, установленные для работы с образцами, полученными в клинических исследованиях.

Безопасность и репортирование информации по выявленным нежелательным явлениям

Инспекторы должны проверить процедуры по анализу и сообщению о находках, способных негативно сказаться на безопасности субъектов исследования, и репортированию информации по выявленным серьезным нежелательным явлениям уполномоченным органам, исследователям и независимому этическому комитету (если применимо).

Проверить процедуры:

а) в отношении риск-ориентированного подхода к репортированию информации по безопасности и выявленным нежелательным явлениям (если применимо);

б) выявления нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, серьезных непредвиденных нежелательных реакций исследователем и (или) спонсором;

в) срочного репортирования информации по выявленным нежелательным реакциям уполномоченному органу, исследователям и независимому этическому комитету (если применимо);

г) уведомления исследователями о выявленных серьезных нежелательных явлениях;

д) обработки информации о выявленных серьезных нежелательных явлениях, репортированных исследователями;

е) обновлений информации по безопасности и периодических отчетов по безопасности;

ж) подготовки, внедрения и использования брошюры исследователя (БИ) и справочной информации по безопасности (СИБ), мониторинга и профилирования безопасности, работы с информацией от независимого комитета по мониторингу данных (НКМД), если применимо;

з) валидации используемых компьютеризированных систем.

Несоблюдение требований

Необходимо проверить процедуры по работе с существенным несоблюдением требований в клинических исследованиях (например, анализ и сообщение о потенциальных и фактических серьезных нарушениях, включая журнал регистрации, обоснования решений по каждому из нарушений, результаты и планы корректирующих и предупреждающих действий (САРА), исходы).

Работа с данными и отчет о клиническом исследовании

Необходимо провести оценку системы, созданной спонсором или контрактной исследовательской организацией для работы с данными, полученными во время клинического исследования, и репортирования их в отчет о клиническом исследовании.

Определить, устанавливаются ли процедуры:

порядок работы, анализ и процедуры контроля данных;

подготовку отчета о клиническом исследовании в соответствии со стандартами Правил клинической практики;

валидацию используемых компьютеризированных систем;

внедрение журнала регистрации хронологии событий (для бумажных и компьютерных систем).

Архивирование документации

Необходимо проверить, что система, созданная спонсором или контрактной исследовательской организацией, гарантирует наличие, полноту и сохранность основной документации, подлежащей архивированию в помещениях спонсора и контрактной исследовательской организации (соответствие мастер-файла исследования Правилам клинической практики) в течение установленного срока. На содержание мастер-файла исследования влияет риск-ориентированный подход, применяемый к исследованию.

Определить, предусматривают ли процедуры:

а) систему архивирования и извлечения документов. Система хранения (независимо от используемого носителя) должна обеспечивать идентификацию, поиск и извлечение документов;

б) контролируемый доступ к архивам и электронным системам.

Спонсорский аудит и система обеспечения качества

Необходимо определить внедрил спонсор или контрактная исследовательская организация систему аудита своей системы обеспечения качества в целях оценки ее деятельности, затрагивающей клинические исследования.

Необходимо определить, предусматривают ли процедуры:

а) аудиты ключевых процессов клинических исследований, включая мониторинг, управление данными, репортирование данных по безопасности, составление отчетов о клинических исследованиях, архивирование и валидацию компьютеризированных систем;

б) аудиты подрядчиков и субподрядчиков.

Инспекторы также должны проверить:

процессы сообщения и оценки результатов аудита, включая формат аудиторских отчетов и процедуру их рассылки;

процедуры, описывающие действия в случае критичного и (или) существенного несоблюдения стандартов Правил клинической практики;

журнал регистрации хронологии событий;

процедуры разработки и реализации программы (плана) аудита;

управление качеством на основе рисков, если применимо

Делегирование обязанностей

Цель состоит в проверке процедуры передачи в подряд или субподряд обязанностей по исследованию. Инспекторы должны проверить процедуры, затрагивающие:

а) предварительный выбор и непрерывную оценку подрядчика и субподрядчика;

б) своевременное документирование делегирования обязанностей;

в) надзор за любыми обязанностями и функциями по исследованию, выполняемыми подрядчиками или субподрядчиками;

г) проектное управление и общий надзор за исследованием: как внутренний, так и внешний;

д) необходимо проверить наличие утвержденных документов, подтверждающих делегирование.

3. Инспекция, специфичная для клинического исследования

Цель инспекций данного вида состоит в проверке того, проведено ли исследование, получены, документированы и репортированы ли данные в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Правил клинической практики, применимыми регуляторными требованиями и процедурами спонсора. Процедуры и требования, применявшиеся в ходе проведения исследования, необходимо рассмотреть и сравнить с процедурами и требованиями, применяемыми во время инспектирования.

Инспекции, специфичные для клинического исследования, также проводятся для ответа на вопросы, перечисленные в решении о назначении инспекции.

В ходе инспекции, специфичной для клинического исследования, инспекторы должны проверить все следующие этапы, процессы и материалы, используемые в клиническом исследовании.

Выполнение и прекращение клинического исследования

Цель состоит в проверке выполнения всех законодательных и административных аспектов клинического исследования.

Инспекторы должны проверить процедуры, затрагивающие:

- а) распределение обязанностей или функций спонсора. Надзор за любыми собственными и обязанностями по исследованию и функциями выполняемыми подрядчиками или субподрядчиками;
- б) сведения, представленные исследователям, и (или) специальный тренинг;
- в) отбор исследователей и соглашения с ними;
- г) выполнение требований государства, в котором проводится инспекция: одобрение или положительное заключение независимого этического комитета и необходимые разрешения;
- д) представление и одобрение поправок к протоколу клинического исследования, оценку срочных мер безопасности, оценку серьезных нарушений, оценку анализа отклонений от протокола;
- е) критичные даты: одобрение или положительное заключение независимого этического комитета, разрешение на проведение клинического исследования (если требуется), дата начала исследования, период включения пациентов в исследование, закрытие исследовательских центров, прекращение исследования.

Мониторинг

Инспектору необходимо проверить:

- а) описание риск-ориентированного подхода к мониторингу, если применимо;
- б) план или стандартные операционные процедуры мониторинга (наличие, содержание и соблюдение);
- в) частоту и объем мониторинговой деятельности;
- г) квалификацию мониторов;
- д) отчеты о мониторинговых визитах и проверку отчетов спонсором или контрактной исследовательской организацией;

е) деятельность по центральному мониторингу и анализ отчетов спонсором или контрактной исследовательской организацией;

ж) корректирующие действия, инициированные по результатам мониторинговых визитов.

Исследуемый лекарственный препарат

Инспекторы должны проверить процедуры, затрагивающие:

1. риск-ориентированный подход к работе с исследуемым лекарственным препаратом, если применимо;

а) производство, упаковку, маркировку и контроль качества исследуемого лекарственного препарата;

б) поставку, учет, возвраты и уничтожение (систему прослеживания исследуемого лекарственного препарата);

в) рандомизацию субъектов исследования и раскрытие кода исследуемого лекарственного препарата;

г) ослепление исследователя и маскирование данных о лекарственном препарате;

д) транспортировку, включая разрешение на поставки исследуемого лекарственного препарата в соответствии с законодательством государства, в котором проводится инспекция;

е) состояние доставленного исследуемого лекарственного препарата после его получения и во время хранения;

ж) валидацию используемых компьютеризированных систем.

Безопасность и репортирование информации по выявленным нежелательным явлениям

Инспекторы должны проверить процедуры, затрагивающие:

а) риск-ориентированный подход к безопасности и репортированию информации по выявленным нежелательным явлениям (если применимо);

б) уведомление, последующие меры и репортирование информации по выявленным серьезным нежелательным явлениям и информации по другим несерьезным нежелательным явлениям, требующим срочного репортирования в соответствии с протоколом клинического исследования;

в) обновления информации по безопасности и сигналов по безопасности;

г) подготовку, внедрение и использование брошюры исследователя и справочной информации по безопасности, активный мониторинг или профилирование безопасности, работу с информацией от независимого комитета по мониторингу данных (если применимо);

д) валидацию используемых компьютеризированных систем.

Верификация данных индивидуальных регистрационных карт

Необходимо проверить определенное заранее количество индивидуальных регистрационных карт, чтобы убедиться:

а) в соблюдении протокола клинического исследования, а также правильности, полноты, разборчивости и своевременности получения данных;

б) исправлений индивидуальных регистрационных карт;

в) соответствии даты включения первого пациента и последнего пациента датам начала и завершения исследования, а также датам доставки исследуемого препарата.

Работа с данными и отчет о клиническом исследовании (ОКИ)

Инспекторы должны проверить процедуры, затрагивающие:

- а) систему прослеживания данных от индивидуальных регистрационных карт до базы данных;
- б) валидацию используемых компьютеризированных систем;
- в) управление данными;
- г) статистический анализ в соответствии с установленным протоколом клинического исследования;
- д) содержание отчета о клиническом исследовании;
- е) применяемый контроль качества;
- ж) систему проверки отчета о клиническом исследовании, включая проверку подлинности подписи.

Документирование и архивирование данных клинического исследования

Определить наличие всех основных документов, указанных в мастер-файле исследования (МФИ) и других обязательных документов для конкретного исследования и возможность их получения во время инспекции. Риск-ориентированный подход, применяемый в исследовании, оказывает влияние на содержание мастер-файла исследования.

Аудит

Инспекторы должны проверить следующую информацию и данные:

- а) проводился или не проводился аудит клинического исследования и наличие аудиторских отчетов;
- б) квалификацию аудиторов.

Приложение № 7

к Правилам проведения инспекций на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики

Инспектирование клинических исследований в части: биоаналитическая часть исследования, фармакокинетический и статистический анализы исследований биоэквивалентности

Исследования биоэквивалентности состоят из нескольких частей:

а) клиническая часть, в которой исследуемый и референтный препараты вводятся субъектам исследования и в которой у субъектов исследования берутся биологические образцы (как правило, плазмы или сыворотки, иногда крови, мочи или любой другой подходящей матрицы) не рассматривается в настоящем приложении и подлежит оценке в соответствии с приложением № 4 к настоящим Правилам;

б) биоаналитическая часть, в которой измеряется концентрация действующего начала и (или) продукт (продукты) его биотрансформации в таких биологических образцах;

в) фармакокинетический анализ, в котором на основании концентраций действующего начала рассчитываются фармакокинетические параметры;

г) статистическое сравнение фармакокинетических параметров, полученных для исследуемого и референтного препаратов.

Настоящее приложение объединяет специфичные элементы, которые могут быть проверены во время инспекции биоаналитической части и фармакокинетического и статистического анализов исследований биоэквивалентности. Выбор инспектируемых элементов

зависит от области инспектирования и подлежит детализации в плане инспектирования.

Во время инспекции, рассматриваются документы и данные, в отношении:

- а) хранения биологических образцов;
- б) валидации биоаналитического метода;
- в) проведения биоанализов;
- г) фармакокинетического и статистического анализа данных исследования (если эти виды анализов проводились).

При применении риск-ориентированного подхода к планированию и проведению клинических исследований, во время инспектирования инспекторы должны принимать такой подход во внимание, если он реализуется при проведении инспектируемого клинического исследования. Адаптации рисков подлежат четкому описанию и обоснованию в плане оценки и снижения рисков.

I. Биоаналитическая часть исследований биоэквивалентности

1. Общая организация биоаналитического центра

Деятельность

Основными рассматриваемыми вопросами являются:

- а) характер деятельности лаборатории;
- б) доля исследований биоэквивалентности в структуре деятельности;
- в) владение персоналом используемыми аналитическими методами, особенно в отношении сложных методов анализа.

Персонал

Основными рассматриваемыми вопросами являются:

- а) организационная структура, действующая на момент инспектирования и во время проведения инспектируемого исследования;
- б) количество и категории трудоустроенного персонала;
- в) квалификация, подготовка и опыт персонала;
- г) индивидуальная нагрузка на задействованный персонал.

Система обеспечения качества

Основными рассматриваемыми вопросами являются:

- а) система обеспечения качества, действующая в лаборатории;
- б) существование, наличие, доступность и валидность стандартных операционных процедур (СОП);
- в) перечень стандартных операционных процедур, использованных в исследовании;
- г) знание стандартных операционных процедур ответственными лицами.

Установки и оборудование

Во время инспекции необходимо проверить пригодность инфраструктуры и оборудования, их соответствие деятельности лаборатории и инспектируемому исследованию биоэквивалентности.

Архивирование документации

Основными рассматриваемыми вопросами являются:

- а) характер хранимых документов;
- б) место архивирования;

- в) контроль доступа к месту архивирования;
- г) условия хранения и защиты документов;
- д) лицо, отвечающее за архивы;
- е) документирование движения документов;
- ж) продолжительность хранения документов;
- з) условия временного изъятия (если применимо).

2. Прослеживание образцов

Приемка

Допускается инспектирование общих процессов (процедур) работы с образцами на инспектируемом объекте, включая:

- а) ответственность по приемке биологических образцов и работе с ними;
- б) организация системы приемки, в том числе во внеурочное время (дни или часы);
- в) регистрация образцов;
- г) контроли, выполняемые во время приемки.

Вопросами, рассматриваемыми детально в инспектируемом исследовании, являются:

- а) дата и время приемки образцов, а также подтверждение факта их приемки;
- б) перечень полученных образцов для каждой отправки;
- в) условия транспортировки образцов (температура и другие значимые физические (химические) факторы окружающей среды);
- г) состояние образцов во время приемки;
- д) любые отмеченные аномалии;

е) известная стабильность образцов (согласно валидационному отчету).

Хранение

В отношении образцов, собранных для инспектируемого исследования, необходимо проверить следующее:

- а) условия хранения образцов исследования;
- б) соответствие условий хранения протоколу и условиям, хранения использованным во время валидации метода;
- в) оценку риска перепутывания образцов;
- г) идентификацию используемого морозильника;
- д) температурные логи морозильника;
- е) калибровку термометра и ее прослеживаемость до национальных или международных эталонов;
- ж) сигналы тревоги и другие меры контроля;
- з) маркировку образцов (если они все еще доступны);
- и) документирование циклов замораживания и размораживания, которым подверглись образцы.

Уничтожение

Необходимо проверить дату уничтожения или возврата образцов.

3. Анализ образцов

Необходимо проверить использовавшийся для анализа образцов биоаналитический метод:

- а) описание метода. Необходимо проверить согласованность отчета об исследовании со стандартными операционными процедурами,

описывающими биоаналитический метод, и другими применимыми документами;

б) оборудование. Основными рассматриваемыми вопросами использованного в исследовании оборудования (включая весы и пипетки) являются:

идентификационные данные оборудования (производитель, модель);

доступность оборудования. Если во время инспекции оборудование в центре более не находится – проверка документации, доказывающей, что необходимое оборудование действительно было в наличии во время проведения исследования;

наличие инструкций по эксплуатации;

соблюдение специальных условий, необходимых для инспектируемого исследования (при наличии);

документация, касающаяся квалификации, проверок и обслуживания оборудования;

в) реагенты. Основными рассматриваемыми вопросами являются:

маркировка реагентов, включая дату истечения срока годности;

прослеживаемость происхождения используемых реактивов;

соблюдение определенных условий хранения (при наличии);

г) стандартные образцы. Основными рассматриваемыми вопросами являются:

доступность и содержание сертификатов анализа;

даты истечения сроков годности;

условия хранения;

условия доступа к стандартным образцам;

д) калибровочные, контрольные образцы. Основными рассматриваемыми вопросами являются:

даты и условия подготовки исходных и рабочих растворов, а также калибровочных и контрольных образцов и число аликвот, формируемых для каждого образца;

правильность расчетов номинальных концентраций;

условия и продолжительность хранения исходных растворов, рабочих растворов, калибровочных и контрольных образцов в сравнении с их стабильностью – в соответствии с информацией, указанной в валидационном отчете;

использованная матрица, включая антикоагулянт при наличии;

условия хранения холостой матрицы перед использованием (температура, продолжительность, циклы замораживания и размораживания).

Основными рассматриваемыми вопросами калибровки каждого прогона являются:

количество калибровочных образцов;

использованная функция отклика, включая взвешивание (если имело место);

критерии приемлемости калибровочной кривой;

критерии исключения калибровочных образцов.

Разработка метода

Краткий обзор источника и разработки биоаналитического метода может помочь определить критичные стадии методики.

Валидация метода

Основными рассматриваемыми вопросами являются:

а) протокол валидации;

б) даты валидации;

- в) достаточный объем документирования всех операций;
- г) полнота валидационного отчета, если сравнивать с различными проведенными экспериментами;
- д) согласованность валидационного отчета с первичными документами;
- е) интегрирование хроматограмм;
- ж) пропуски в последовательности введения аликвоты;
- з) вариации в отклике внутреннего стандарта;
- и) настройки и содержание аудиторского следа;
- к) исключение калибровочных образцов (при наличии).

Основными валидационными параметрами являются:

- а) стабильность:
 - исходных растворов;
 - образцов (полочная, циклы замораживания и размораживания, долгосрочная);
 - экстрагированных образцов перед их вколом (если применимо);
- б) специфичность и селективность;
- в) правильность;
- г) прецизионность;
- д) предел количественного определения;
- е) функция отклика;
- ж) перенос;
- з) в случае масс-спектрометрических методов – эффект матрицы;
- и) влияние разведения (если применимо);
- к) в применимых случаях влияние антикоагулянта, если антикоагулянт, используемый для приготовления калибровочных и (или) КК-образцов, отличается от антикоагулянта, использованного для сбора образцов во время исследования.

Биоанализы

Основными рассматриваемыми вопросами являются:

- а) характер и полнота доступной документации;
- б) достаточный объем документирования всех операций;
- в) полнота аналитического отчета;
- г) количество, дата и состав аналитических прогонов;
- д) идентификационные данные образцов и пробирок;
- е) оценка риска перепутывания образцов;
- ж) оценка риска перекрестной контаминации образцов;
- з) интегрирование хроматограмм;
- и) расчет концентраций;
- к) выдерживание заранее заданных критериев исключения калибровочных образцов;
- л) критерии приемлемости прогонов и соблюдение заранее установленных критериев;
- м) настройки аудиторского следа и сведения, фиксируемые с помощью аудиторского следа;
- н) пропуски в последовательности вкола;
- о) вариации в отклике внутреннего стандарта;
- п) практические аспекты повторного анализа и критерии выбора репортируемого результата;
- р) поддержание ослепления, если предусмотрено протоколом клинического исследования;
- с) практические аспекты переноса данных;
- т) согласованность аналитического отчета с первичными документами;

у) поддержание ослепления до завершения биоаналитической фазы (если применимо).

II. Фармакокинетический и статистический анализы

1. Фармакокинетика

Основными рассматриваемыми вопросами являются:

- а) действующая система качества;
- б) идентификация, квалификация и обязанности задействованного персонала;
- в) используемое программное обеспечение;
- г) практические аспекты и контроль ввода данных;
- д) временные точки взятия образцов;
- е) метод, используемый для расчета фармакокинетических параметров;
- ж) выборка данных для расчета терминального периода полувыведения (если применимо);
- з) согласованность первичных данных с отчетом о клиническом исследовании.

Целесообразно пересчитать фармакокинетические параметры перед инспекцией.

2. Статистический анализ

Основными рассматриваемыми вопросами являются:

- а) действующая система качества;
- б) идентификация, квалификация и обязанности задействованного персонала;
- в) используемое программное обеспечение;

- г) практические аспекты и контроль ввода данных;
- д) построчные перечни данных и таблицы результатов;
- е) согласованность первичных данных с рассчитанными фармакокинетическими параметрами и с отчетом о клиническом исследовании.

При необходимости статистические анализы подвергаются повторению до начала или во время проведения инспекции.

Приложение № 9

к Правилам проведения инспекций на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики

(форма)

ОТЧЕТ

о проведении фармацевтической инспекции на соответствие клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения требованиям Правил надлежащей клинической практики

(титульный лист)

(наименование инспектируемого субъекта)

(наименование фармацевтического инспектората)

(адрес, номер телефона, адрес электронной почты, адрес сайта в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»)

Проверка проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

(наименование инспектируемого субъекта)

Адрес: _____

Основание: _____

1. Административная информация

Исследуемый лекарственный препарат	
Препарат сравнения	

Заявление	
Регистрационный номер:	
Наименование и адрес места нахождения инспектируемого субъекта	

Клиническое исследование	
Номер EudraCT	
Спонсор	
Код протокола исследования	
Название протокола исследования	
Общее количество исследовательских центров	
Общее количество субъектов исследования	
Дата и версия отчета о клиническом исследовании	

Информация об инспектируемом объекте	
Наименование инспектируемого объекта	
Главный исследователь (если применимо)	
Адрес места нахождения	

Основные данные инспектируемого объекта:	
Количество субъектов исследования	
Первый визит первого субъекта исследования (дата)	
Последний визит последнего субъекта исследования (дата)	
Прошедшие скрининг субъекты исследования (количество)	
Рандомизированные субъекты исследования (количество)	
Количество прервавших участие и (или) исключенных из исследования субъектов исследования на дату завершения сбора данных в соответствии со вторым отчетом о клиническом исследовании	

Даты проведения инспекции	
---------------------------	--

Инспекторы	Уполномоченный орган	Государство – член	Даты посещения
Ведущий инспектор			
Инспектор			
Эксперт			
Стажер (наблюдатель)			

2. Общая информация

Причина проведения инспекции		
Персонал, задействованный в исследовании и принявший участие в инспекции	Ф. И. О.	роль
Внешние эксперты, принимавшие участие в инспекции	Ф. И. О.	роль

3. Ресурсы инспектируемого объекта

Наименование инспектируемого объекта					
Персонал					
Квалификация и подготовка персонала					
Помещения					
Оборудование	Наименование оборудования	Назначение оборудования	Серийный номер	Номер отчета о валидации	Окончание срока валидации

Компьютерные системы	Наименование системы	Версия	Назначение	Сертификат и сводный отчет о валидации	Дата сводного отчета о валидации

4. Административные аспекты исследования

Уполномоченный орган государства, в котором проводится инспекция	
Независимый этический комитет	
Другие комитеты, другая необходимая валидация или регистрация	
Договоры	
Страхование	

5. Мастер-файл исследования

Подготовка, контроль версий и содержание основных документов	
Полнота, доступность, содержание и структура мастер-файла исследования и файла исследователя	

6. Проведение клинического исследования	
7. Управление исследованием со стороны спонсора и (или) контрактной исследовательской организации	
8. Отчетность по безопасности	
9. Исследуемый лекарственный препарат (хранение, транспортировка, использование и др.)	
10. Управление клиническими данными	
11. Проверка и (или)	

верификация исходных данных			
12. Мониторинг клинического исследования			
13. Инструментальная диагностика (проверки)			
14. Управление клиническими образцами	Клинические образцы (в исследовательском центре)	Клинические образцы (в лабораторном или аналитическом центре)	
15. Лаборатория			
16. Лаборатория биоанализов (фармакокинетики)	Используемые методы	Валидация методов и отчет	Результаты
17. Фармакокинетический анализ			
18. Статистический анализ			
19. Отчеты: отчет о клиническом исследовании; биоаналитический отчет			
20. Система менеджмента качества	Стандартные операционные процедуры (СОП)	Контроль качества	Обеспечение качества

21. Выявленные несоответствия, рекомендации и выводы

Номер несоответствия	Номер и (или) наименование раздела Правил надлежащей клинической практики	описание несоответствия	Несущая ответственность сторона	Критичность

Критические несоответствия (КН)	
Определение	несоответствия, которые негативно влияют на качество, целостность и достоверность данных клинического исследования либо оказывают негативное влияние на права, безопасность и благополучие субъектов исследования

Существенные несоответствия (СН)	
Определение	несоответствия, которые не подлежат классификации как критические, но способны негативно влиять на качество и целостность и (или) достоверность данных клинического исследования, либо способны оказать неблагоприятное влияние на права, безопасность и благополучие субъектов исследования

Незначительные (прочие) несоответствия (НН)	
Определение	несоответствия, не оказывающие влияния на качество и целостность данных, не оказывающие неблагоприятного влияния на права,

	безопасность и благополучие субъектов исследования
--	--

Рекомендации	
Предварительные выводы	

Отчет о проведении фармацевтической инспекции составлен и подписан:

Ф. И. О, должности членов инспекционной группы,

(подписи членов инспекционной группы)

Приложение
к отчету о проведении фармацевтической
инспекции на соответствие клинического
исследования лекарственного препарата
для медицинского применения
требованиям Правил надлежащей
клинической практики

ОТВЕТЫ
инспектируемого субъекта

Дата получения ответов инспектором: ДД/ММ/ГГГГ

Следующая прилагаемая документация является ответом
инспектируемого субъекта:

1.

2.

3.

.....

Приложение
к Отчету о проведении
фармацевтической инспекции
на соответствие клинического
исследования лекарственного препарата
для медицинского применения
требованиям Правил надлежащей
клинической практики

ОЦЕНКА ОТВЕТОВ
инспектируемого субъекта

Окончательные выводы
по выявленным несоответствиям при инспектировании

Дата оценки: дд/мм/гггг

Оценка значимости находок для всего исследования
Качество данных и соответствие Правилам надлежащей клинической практики
Рекомендация по приемлемости данных клинического исследования
Рекомендации по мерам дальнейшим мерам улучшения деятельности в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики

Ф.И.О, должности членов инспекционной группы
(подписи членов инспекционной группы)
