

## СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА

### МОНИТОРИНГ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

#### 1. Термины и определения

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

#### 1.2. **«Нежелательная реакция, НР» (adverse drug reaction, ADR):**

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

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

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

1.4. **«Нежелательное явление, НЯ» (adverse event, AE) – любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта, неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) средства вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.**

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

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

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

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

2.1. Ответственность за регистрацию нежелательных явлений в клинических исследованиях несет главный исследователь.

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

2.3. Серьезные нежелательные явления незамедлительно предоставляются исследователем в Комитет. Ответственность за своевременное предоставление информации по безопасности в Комитет лежит на главном исследователе.

## **3. Формат и сроки уведомления Комитета**

3.1. Информация, подлежащая экспресс-отчетности:

- сообщения обо всех локальных (т.е. зарегистрированных в центрах на базе «Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н.Бурденко») серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с препаратом сравнения, выявленных в клинических исследованиях, проходящих в исследовательских центрах на базе «Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н.Бурденко»;

- сообщения обо всех зарегистрированных в российских центрах серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с препаратом сравнения, выявленных в клинических исследованиях, проходящих на территории Российской Федерации;

- сообщения обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях на исследуемые лекарственные продукты, произошедших в других странах в ходе международных клинических исследований, разрешенных в Российской Федерации;

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

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

б) важное с клинической точки зрения увеличение частоты известных серьезных нежелательных реакций;

в) неэффективность при лечении угрожающих жизни заболеваний, представляющая существенный риск для пациентов;

г) важная срочная информация из клинических исследований лекарственного продукта, в которых не участвуют российские центры, способная существенно повлиять на оценку соотношения польза/риск для данного лекарственного продукта (например: извещение о приостановке исследования);

д) новые важные данные по безопасности из недавно завершенных исследований на животных (например: канцерогенность).

### 3.2. Сроки уведомления Комитета:

- первичные и повторные сообщения обо всех локальных серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с препаратом сравнения, выявленных в клинических исследованиях, проходящих в исследовательских центрах на базе «Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н.Бурденко», в течение трех рабочих дней.

- первичные экспресс-сообщения о зарегистрированных в российских и зарубежных центрах серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, приведших к смерти или представляющих угрозу для жизни субъекта исследования, должны предоставляться в Комитет в течение 7 рабочих дней после того, как исследователь был извещен об этом российским подразделением компании спонсора или ее представителем. Дополнительная информация предоставляется в течение 8 последующих рабочих дней.

- сообщения о зарегистрированных в российских и зарубежных центрах серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, которые не привели к смерти и не создали угрозу для жизни, следует предоставлять как можно скорее, но не позднее 15 рабочих дней после того, как российское подразделение компании спонсора или ее представитель уведомил об этом исследователя.

### 3.3. Порядок уведомления Комитета:

- все сообщения, подлежащие экспресс-отчетности и касающиеся серьезных непредвиденных нежелательных реакций, выявленных в клинических исследованиях, одобренных Комитетом, направляются в Комитет в письменном виде на русском языке с подписью главного исследователя. Для

случаев, зарегистрированных за рубежом, допускается заполнение некоторых разделов на английском языке;

- подтверждением о получении информации Комитетом является уведомление (копия сообщения) с отметкой, что информация принята к сведению, предоставленная главному исследователю в бумажном виде.

#### **4. Информация, не подлежащая экспресс-отчетности**

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

4.2. Ежегодный отчет по безопасности представляет собой отчет по безопасности конкретного исследуемого продукта и включает в себя серьезные нежелательные реакции из всех клинических исследований, проводимых спонсором по данному продукту в течение предшествующего года, а также краткий анализ данных по безопасности, полученных за отчетный период. Ежегодный отчет по безопасности должен содержать следующие разделы:

- общая часть, включающая название исследуемого продукта (активной субстанции), информацию о производителе исследуемого продукта (активной субстанции), компании, подготовившей отчет, а также указание отчетного периода и номера отчета.

- введение (описание лекарственного продукта, показания, дозировки, применение в разных странах) и/или Резюме по активной субстанции (Summary of Active Substance), даты предыдущих представленных отчетов.

- изменения в Брошюре исследователя (Changes to Investigator Brochure).

- информация о клинических исследованиях: обзор завершенных клинических исследований (Overview of Completed CT), обзор незавершенных клинических исследований (Overview of Ongoing CT), количество субъектов, принимавших участие в клинических исследованиях, за отчетный период (Exposure in current ASR Period).

- резюме по безопасности в клинических исследованиях (Study Specific Safety Summaries): краткое описание протоколов и данных о серьезных непредвиденных реакциях в каждом протоколе, список серьезных нежелательных реакций, сводные таблицы серьезных нежелательных реакций.

- общий анализ данных по безопасности (Overall Safety Assessment): данные по безопасности, выявленные за последний год, анализ профиля безопасности с учетом количества субъектов исследования, в том числе выбывших из клинических исследований.

- другие данные, которые могут повлиять на безопасность субъектов исследования (например, данные неклинических исследований).

- меры по минимизации рисков: ранее предложенные меры по минимизации рисков и оценка их эффективности, новые предложения по минимизации рисков. Заключение (Overall Safety Conclusion) (с указанием общей оценки соотношения польза/риск).

Ежегодный отчет по безопасности подается в Комитет на русском и/или английском языках (для зарубежных производителей). В случае если отчет предоставляется на английском языке, необходимо приложить перевод на русский язык раздела «Заключение» (Overall Safety Conclusion).

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

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