

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. В преамбуле слова «статьями 7, 10 и 12» заменить словами «статьями 6, 7, 10 и 12», слова «пунктами 81 и 96» заменить словами «пунктами 81, 83 и 96».

2. Пункт 1 дополнить абзацем следующего содержания:

«Правила проведения фармацевтических инспекций на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза.».

3. Дополнить Правилами проведения фармацевтических инспекций на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза следующего содержания:

«УТВЕРЖДЕНЫ

Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. № 83

**ПРАВИЛА
проведения фармацевтических инспекций на соответствие
требованиям Правил надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза**

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 – инспекции, Правила клинической практики).

2. Инспекция проводится с целью определения соответствия клинических исследований требованиям Правил клинической практики, включая защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследований, обеспечение надежности и достоверности данных, получаемых в клиническом исследовании, а также соблюдение этических требований к таким исследованиям.

3. Инспекции проводятся фармацевтическим инспектором в форме выездных, дистанционных и документарных инспекций и проверок.

4. Инспекция включает в себя проведение проверки документов, инфраструктуры, записей, соглашений по вопросам обеспечения качества и любых других источников, которые расцениваются уполномоченным органом как относящиеся к клиническому исследованию и которые могут быть расположены в исследовательском центре (центре клинических исследований, клиническом 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.

5. 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, а также 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 фармацевтических инспекторов (далее – инспекторы) (например, по политическим, медицинским или иным причинам);

в) результаты оценки возможности проведения инспекции в данном режиме на основе риск-ориентированного подхода.

6. 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), утвержденными руководством фармацевтического

инспектората процедурами, определяющими порядок планирования, организации и проведения инспекций. Система качества фармацевтического инспектората должна включать в себя организационную структуру, четкие процессы и процедуры (в том числе 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.

7. В целях обеспечения защиты конфиденциальных сведений, в частности персональных данных субъектов клинических исследований, касающихся состояния их здоровья, а также сведений, составляющих коммерческую тайну, инспекторы и эксперты, участвующие в проведении инспекций, должны соблюдать требования законодательства государств-членов в сфере защиты сведений, составляющих коммерческую тайну, и в сфере охраны секретов производства (ноу-хау) (включая международные соглашения). При обработке персональных данных инспекторы и эксперты, участвующие в проведении инспекций, должны соблюдать требования законодательства государств-членов или третьих стран в сфере охраны персональных данных.

8. Во время инспектирования инспекторы должны принимать во внимание необходимость применения риск-ориентированного подхода к планированию и проведению клинических исследований.

9. Настоящие Правила применяются к проведению инспекций касающихся:

а) клинических исследований, проводимых в рамках Союза, включая исследовательские центры, связанные с такими исследованиями и расположенные на территориях третьих стран;

б) клинических исследований, указанных в заявлении на получение разрешения на проведение клинического исследования в рамках Союза;

в) клинических исследований, проведенных в третьих странах и указанных в заявлениях о регистрации лекарственных препаратов в рамках Союза.

10. Инспекции проводятся:

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

б) в рамках экспертизы регистрационного досье заявленного на регистрацию лекарственного препарата;

в) в качестве последующих мер после осуществления регистрации лекарственного препарата.

11. Инспекции могут быть внеплановыми и плановыми. Плановые инспекции проводятся по плану фармацевтического инспектората, в том числе в течение 3 лет с даты 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.

12. Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

«инспектирование» – этап инспекции, в ходе которого инспекционной группой проводятся мероприятия в соответствии с программой инспектирования;

«инспектируемый субъект» – организация (исследовательский центр, центр клинических исследований, клинический центр, контрактная исследовательская организация), осуществляющая деятельность по организации, проведению или координированию клинических исследований лекарственных средств.

Понятие «инспекция» применяется в значении, определенном Правилами клинической практики, понятия «фармацевтический инспекторат» и «фармацевтический инспектор» применяются в значениях, определенных Общими требованиями к системе качества.

II. Квалификация, подготовка и опыт инспекторов

13. Инспекторы должны иметь высшее профессиональное образование в области медицины, фармации, фармакологии, токсикологии или в 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, должны регулярно оцениваться службой обеспечения качества фармацевтического инспектората в соответствии с требованиями системы качества фармацевтического инспектората.

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

законодательство государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза.

16. Инспекторы должны уметь выносить профессиональные суждения о соответствии деятельности инспектируемого субъекта актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств и законодательству государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза, а также должны уметь оценивать надежность (качество и целостность) данных, их достоверность и этические требования к проведению 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:

- а) безопасности субъектов исследования;
- б) надежности и достоверности полученных данных.

19. Инспекторы должны знать применимые требования актов органов Союза в сфере конфиденциальности и защиты персональных данных и законодательства государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза.

20. Фармацевтический инспекторат должен вести документацию о квалификации, опыте и подготовке каждого инспектора в соответствии с Общими требованиями к системе качества.

III. Соблюдение мер, направленных на предотвращение конфликта интересов

21. Инспекторы, участвующие в проведении 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 от спонсора, исследователей, вовлеченных в клиническое исследование, лиц, финансирующих клиническое исследование, любой другой стороны, участвующей в проведении клинического исследования).

22. Кандидатура члена инспекционной группы 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

1. Предмет инспектирования

24. Инспекторы должны проверить соблюдение Правил клинической практики, в том числе соблюдение требований утвержденного протокола клинического исследования (включая защиту прав и благополучия субъектов исследований, обеспечение их безопасности), качество, целостность и достоверность данных, получаемых при проведении клинического исследования, а также соблюдение этических требований и положений актов органов Союза и

законодательства государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза.

2. Процедуры, разрабатываемые и принимаемые фармацевтическими инспекторами

25. Фармацевтическими инспекторами должны быть разработаны и приняты процедуры проведения инспекции в отношении по меньшей мере следующего:

привлечения экспертов для выполнения определенных обязанностей, если в рамках инспекции необходимо владение специальными знаниями;

организации инспекций на территориях третьих стран;

проверки соблюдения Правил клинической практики, в том числе способов контроля процедур организации исследования и условий планирования, проведения, мониторинга и документирования данных клинического исследования, а также последующих мер, таких как проверка анализа причин существенного несоответствия проведения клинических исследований требованиям Правил клинической практики и контроль принятия спонсором корректирующих и предупреждающих действий.

26. Фармацевтический инспекторат определяет обязанности привлекаемых экспертов.

3. Взаимодействие уполномоченных органов (фармацевтических инспекторов) государств-членов

27. Уполномоченные органы (фармацевтические инспекторы) государств-членов осуществляют взаимодействие для выработки и совершенствования правил и подходов к проведению инспекций. Такое

взаимодействие может осуществляться в форме совместных инспекций, согласованных процессов и процедур, а также путем обмена опытом и подготовки инспекторов.

28. Евразийская экономическая комиссия (далее – Комиссия) размещает на официальном сайте Союза, разработанные совместно с уполномоченными органами (фармацевтическими инспекторатами) государств-членов:

а) рекомендации Комиссии по правилам и подходам к проведению инспектирования;

б) рекомендации Экспертного комитета по лекарственным средствам по вопросам урегулирования разногласий уполномоченных органов при признании результатов клинических исследований и испытаний лекарственных средств и проведения совместных инспекций.

29. До 31 марта отчетного года фармацевтические инспектораты направляют в Комиссию сведения о запланированных инспекциях в отчетном году и проведенных инспекциях за предыдущий год. Комиссия в течение 10 календарных дней с даты получения таких сведений, размещает их на официальном сайте Союза, в целях содействия уполномоченным органам (фармацевтическим инспекторатам) государств-членов в наиболее эффективном использовании инспекционных ресурсов при планировании инспекций.

30. Уполномоченный орган государства-члена праве просить о содействии по вопросам инспектирования уполномоченный орган другого государства-члена.

4. Полномочия инспекторов

31. Проведение инспекций осуществляется инспекторами, назначаемыми в соответствии с законодательством государства-члена. При проведении инспекции фармацевтическим инспекторатом формируется инспекционная группа, в состав которой входят ведущий инспектор и инспекторы, а также определяются эксперты, имеющие соответствующую квалификацию, для сопровождения инспекторов.

32. Инспекторы имеют право inspectировать центры клинических исследований, лаборатории и иные помещения, документы, объекты, записи, включая документацию отдельных пациентов, меры по обеспечению качества, данные исследований, 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 разъяснений в отношении предмета инспекции, а также фиксировать их ответы в документарной форме.

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

37. При наличии разногласий между уполномоченными органами государств-членов относительно результатов инспекции уполномоченные органы государств-членов должны уведомить об этом Экспертный комитет по лекарственным средствам, действующий в соответствии с Положением об экспертном комитете по лекарственным средствам, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 75. Экспертный комитет по лекарственным средствам после консультации с уполномоченными органами государств-членов вправе инициировать проведение совместной инспекции фармацевтическими инспекторами государств-членов.

38. Для обеспечения эффективной проверки соответствия клинического исследования требованиям Правил клинической практики, а также своевременного представления результатов инспектирования фармацевтический инспекторат должен включать в состав инспекционной группы достаточное количество инспекторов. В состав инспекционной группы должны входить не менее двух фармацевтических инспекторов.

5. Конфиденциальность

39. Инспекторы, входящие в состав инспекционной группы, и эксперты, участвующие в инспекции, должны обеспечивать конфиденциальность сведений, документов, к которым они получили доступ в ходе проведения инспекции, и результатов инспекции.

6. Принятие решения о назначении инспекции

40. Перед назначением инспекции фармацевтический инспекторат проводит анализ информации, размещенной на сайте Союза или в базе данных по инспектированию государства-члена (при наличии), с целью определения цели, области и объема инспекции. Фармацевтическому инспекторату необходимо определить исследовательские центры или другие инспектируемые субъекты и состав 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) инспектируемого субъекта о проведении инспекции письменно и запросить (при необходимости) дополнительные документы или сведения (согласно приложению № 1).

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 регистрационного досье лекарственного препарата. В этом случае решение о назначении инспекции передается заявителю и (или) уполномоченному лицу для инициирования инспекции.

7. Анализ документов и сведений

43. Необходимо определить, получить и проанализировать сведения и документы, требуемые для подготовки и проведения инспекции. Указанные сведения могут быть получены из текста решения уполномоченного органа (экспертной организации) о назначении инспекции, регистрационного досье лекарственного

препарата, справочных документов, научных руководств, а также путем анализа данных, получаемых в соответствии с законодательством государств-членов, стандартных операционных процедур (СОП), результатов предшествующих инспектирований, международных и межгосударственных стандартов (ISO, ГОСТ), требований законодательства государств-членов, дополнительных документов, запрошенных у заявителя, спонсора или инспектируемого субъекта и др.

44. Подготовка документов и сведений к проведению инспекции осуществляется в соответствии с перечнем согласно приложению № 2.

45. Причины назначения инспекции необходимо оценить на основании соответствующих документов и сведений проведенного клинического исследования, предусмотренных разделом 8 части II Правил клинической практики, и материалов регистрационного досье лекарственного препарата. Результаты такого анализа, явившиеся основанием для проведения инспекции, включаются в программу проведения инспекции по форме согласно приложению № 3 (далее – программа инспектирования).

46. Спонсор или заявитель должны представить инспекционной группе запрошенные ими документы и сведения для планирования инспектирования в срок не позднее 30 рабочих дней с даты получения письменного запроса от инспекционной группы.

47. В результате анализа документов и сведений члены инспекционной группы могут прийти к выводу о необходимости привлечения инспектора и (или) эксперта с соответствующей квалификацией. Сведения об официальном утверждении и составе инспекционной группы содержатся в досье инспекции, которое поддерживается в актуальном состоянии.

8. Программа инспектирования

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

49. Программа инспектирования носит конспективный характер, определяет соответствующие аспекты клинического исследования и области, которые необходимо охватить в ходе инспектирования отобранного инспектируемого субъекта и основывается на решении уполномоченного органа о назначении инспекции и результатах анализа документов и сведений.

50. В программе инспектирования должны быть указаны:

а) срок проведения инспекций в исследовательском центре и (или) других субъектах инспектирования;

б) срок подготовки отчета (если применимо).

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

52. Допускается включение в состав инспекционной группы стажеров, при этом 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. При 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 инспектирования, подготовку контрольных листов либо иных форм рабочих записей, предусмотренных системой качества фармацевтического инспектората, не позднее чем за 20 рабочих дней до даты начала инспекции.

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

9. Информирование о проведении инспекции

57. Инспекционная группа должна проинформировать заявителя или спонсора, и (или) руководство инспектируемого субъекта о проведении инспекции, а также ответственный персонал инспектируемого субъекта в соответствии с процедурами фармацевтического инспектората.

58. Исследовательский центр, заявитель или спонсор информируются о датах проведения инспекции в соответствии со сроком плана инспектирования

59. В случае если уполномоченным органом государства-члена назначена внеплановая инспекция в рамках экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата, срок проведения

инспекции не должен превышать 40 рабочих дней с даты подачи заявителем заявления о проведении инспекции

60. Спонсор или заявитель вправе запросить проведение предварительного совещания для обсуждения области инспектирования (в том числе для уточнения аспектов области инспектирования). При необходимости фармацевтический инспекторат организывает подобное совещание при условии, что оно не повлияет на увеличение общего срока проведения 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 к разным инспекциям может различаться.

10. Обязанности ведущего инспектора

62. Ведущий инспектор обязан:

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

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

в) согласовывать программу инспектирования;

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

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

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

ж) запрашивать необходимые документы и сведения для их представления инспекционной группе;

з) анализировать качество и полноту представленных документов и сведений;

и) незамедлительно направлять представленные документы и сведения инспекционной группе.

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

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

м) проверять соблюдение срока проведения инспекции на протяжении всех этапов инспекции;

н) проверять соблюдение требований конфиденциальности;

о) обеспечивать актуальность и сохранность документов инспекции а также обеспечивать доступность всех релевантных справочных документов и доведение до инспекционной группы важных локальных особенностей или различий инспектируемого субъекта.

11. 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 (в том числе подтверждает время и даты закрывающего совещания и промежуточных совещаний), делает заявление о конфиденциальности и отвечает на вопросы представителей инспектируемого субъекта.

64. Целями вступительного совещания являются в том числе:

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

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

в) подтверждение наличия ресурсов, документов, электронных систем и объектов, необходимых инспекторам.

12. Проведение инспекции и сбор сведений

65. Основные инспекционные действия необходимо указать в программе инспектирования. Для обеспечения достижения целей инспекции программа инспектирования может быть скорректирована в ходе проведения 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 (фамилию, имя, отчество (при наличии)) и должности лиц, интервьюируемых или

присутствующих во время инспекционных совещаний, и данные об инспектируемом субъекте.

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

68. В ходе проведения инспекции члены инспекционной группы в соответствии с программой инспектирования 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 допускаются в дальнейшем использовать 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 приводится согласно приложениям № 4 – 7.

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

13. Наблюдения (несоответствия) при инспекции и протоколы инспектирования

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

75. В конце инспекции инспекторы должны повторно проанализировать все наблюдения, чтобы определить, какие из них 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 сопровождать ссылками на конкретные требования стандартов или других связанных документов, на предмет соблюдения которых проводилась инспекция. Наблюдения, не классифицированные в качестве несоответствий, документируются в форме комментариев.

77. Если это предусмотрено системой качества инспектората, наблюдения инспекции включаются в протокол инспектирования (или аналогичный ему документ, предусмотренный системой качества

фармацевтического инспектората), 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:

а) 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. Критические несоответствия подразумевают в том числе недопустимое качество данных, включая манипуляции и преднамеренное искажение данных, а также отсутствие первичной документации. Такой тип несоответствий является недопустимым;

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

в) незначительные (прочие) несоответствия — несоответствия, не оказывающие влияния на качество и целостность данных и 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.

14. Заключительное совещание с ответственными лицами и руководством инспектируемого субъекта

80. Главная цель заключительного совещания – представить обнаруженные несоответствия и комментарии инспекторов ответственным лицам и руководству инспектируемого субъекта (при необходимости), чтобы убедиться, что результаты инспекции хорошо поняты всеми участниками и отсутствует недопонимание со стороны как инспекторов, так и ответственных лиц инспектируемых субъектов. Необходимо осветить вопросы, подлежащие решению ответственными лицами инспектируемого субъекта, в том числе в отношении перечня любых представляемых дополнительных документов, которые могут потребоваться для последующего представления инспекционной группе.

81. Во время заключительного совещания инспекторы должны сообщить о направлении и рассмотрении отчетов об инспекциях (в том числе предельном сроке для предоставления ответа ответственными лицами инспектируемого субъекта) и проведении дополнительных запланированных инспекций (например, связанных исследовательских центров).

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

15. Инспекционный отчет и последующие действия по результатам инспектирования

83. Результатом инспекции является составление отчета о проведении фармацевтической инспекции на соответствие клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза по форме согласно приложению № 8 (далее – инспекционный отчет).

84. По результатам выявленных несоответствий в инспекционном отчете приводятся:

рекомендации уполномоченному органу по оценке инспекции;

вывод о соответствии или несоответствии клинического исследования требованиям Правил клинической практики.

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

86. Инспекционный отчет должен содержать оценку соблюдения принципов Правил клинической практики, и положений пункта 24 настоящих Правил, иных актов органов Союза в сфере проведения клинических исследований, а также законодательства государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза. Валидность и достоверность зарегистрированных или представленных данных клинических исследований необходимо оценивать в контексте области инспектирования. Необходимо отметить любые важные (существенные) отклонения от протокола исследования.

87. Указанные в пункте 86 элементы должны быть описаны в инспекционном отчете, а несоответствия классифицированы как незначительные (прочие), существенные и критические. Каждое

несоответствие должно содержать ссылку на положения актов органов Союза, несоблюдение которых было установлено.

88. В инспекционный отчет следует включать оценку влияния несоответствий (если применимо), а также общий вывод о соответствии или несоответствии исследования Правилам клинической практики и влиянии выявленных несоответствий на качество полученных данных и результаты клинического исследования.

89. В отношении инспекций, связанных с регистрацией лекарственного препарата или завершенными исследованиями, в инспекционном отчете необходимо сделать вывод о том, позволяет ли качество представленных данных использовать их при оценке заявления на регистрацию лекарственного препарата. При этом в инспекционном отчете необходимо указать, какие несоответствия могут непосредственно влиять на оценку соотношения «польза — риск» лекарственного препарата, а какие не имеют такого прямого влияния, но являются системными недостатками, то есть относятся к сфере применения Правил клинической практики (например, стандартные операционные процедуры и процессы).

90. Допускается, чтобы в рамках инспекций, проводимых во время активной фазы исследования, не оценивались вопросы, связанные с регистрацией лекарственных препаратов, а осуществлялась исключительно оценка безопасности или соблюдения прав субъектов исследования.

91. Ведущий инспектор составляет инспекционный отчет не позднее 20 рабочих дней с даты завершения инспекции и направляет его инспектируемому субъекту.

92. Инспектируемый субъект направляет ответы на полученный инспекционный отчет не позднее 20 рабочих дней с даты его получения.

В случае если при проведении инспектирования были установлены критические и (или) существенные несоответствия, к ответу прилагается план корректирующих и предупреждающих действий (САРА) и отчет о его выполнении или данные, свидетельствующие об устранении выявленных несоответствий (если применимо). При наличии несущественных несоответствий план корректирующих и предупреждающих действий не представляется, если в инспекционном отчете не указано иное.

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

94. Инспекционная группа не позднее 15 рабочих дней с даты получения ответа осуществляет оценку представленной информации, после чего составляет резюме (краткий обзор) оценки представленных ответов с указанием окончательного количества критических, существенных и незначительных (прочих) несоответствий, а также формирует итоговое заключение. Резюме оформляется в форме приложения «Оценка ответов инспектируемого субъекта» к инспекционному отчету.

95. В случае непредставления в течение 20 рабочих дней с даты получения инспекционного отчета ответа инспектируемого субъекта на такой отчет, ведущим инспектором в приложении «Оценка ответов инспектируемого субъекта» к инспекционному отчету делается соответствующая запись.

96. Приложение «Оценка ответов инспектируемого субъекта» к инспекционному отчету должно содержать рекомендации по дальнейшим действиям, включая вывод о 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. За подготовку итогового отчета отвечает ведущий инспектор. Итоговый отчет составляется в 3 экземплярах и должен быть согласован и подписан всеми участвующими инспекторами и экспертами инспекционной группы.

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

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 итоговый отчет также может быть предоставлен другим регуляторным органам, этическому комитету в соответствии с законодательством государства-члена.

V. Проведение инспекций в рамках экспертизы регистрационного досье заявленного на регистрацию 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.

104. Инспекция при проведении процедур, связанных с регистрацией лекарственного препарата, осуществляется в плановом и внеплановом порядке.

105. Плановые инспекции на соответствие требованиям надлежащей клинической практики проводятся в течение 3 лет с даты 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 регистрационного досье в течение не более 60 рабочих дней с даты получения заявления о регистрации лекарственного препарата принимает решение о

необходимости (или отсутствии необходимости) проведения инспекции в соответствии с пунктами 36 – 39 Правил регистрации и экспертизы.

108. В принятом решении уполномоченный орган государства-члена должен указать:

- а) основания и область инспектирования;
- б) инспектируемый субъект;
- в) перечень значимых вопросов, на которые необходимо будет ответить во время инспекции (если применимо).

109. При выборе фармацевтического инспектората государства-члена, осуществляющего инспектирование, учитываются следующие условия (в порядке приоритета):

а) фармацевтический инспекторат находится в референтном государстве, осуществляющем экспертизу регистрационного досье при регистрации лекарственного препарата;

б) фармацевтический инспекторат находится в государстве-члене, в котором проводилось (проводится) клиническое исследование, являющееся предметом инспектирования;

в) фармацевтический инспекторат находится в государстве признания, указанном в заявлении о регистрации лекарственного препарата;

г) фармацевтический инспекторат находится в другом государстве-члене.

110. Эксперты, осуществляющие проведение экспертизы регистрационного досье при проведении процедур, связанных с регистрацией лекарственного препарата, и инспекторы должны обсудить область инспектирования и согласовать между собой выбор инспектируемых центров в соответствии с разделом IV настоящих Правил. Инспекторы для составления заключения вправе использовать

данные инспекционных отчетов, подготовленные инспекторатами третьих стран (при наличии) в целях экономии ресурсов и времени фармацевтических инспекторатов.

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, сведения о невозможности использования данных этого клинического исследования 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, а также в базе данных клинических исследований, 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), уполномоченный орган референтного государства при консультации с уполномоченными органами государств признания (при наличии) должен предусмотреть применение необходимых мер в рамках регистрации лекарственного препарата или в рамках обращения зарегистрированного лекарственного препарата (например, отказ в регистрации лекарственного препарата, установление пострегистрационных мер, приостановка, отзыв (отмена) регистрационного удостоверения и др.).

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) держателя регистрационного удостоверения.

Внеплановые инспекции

115. Решение о необходимости проведения внеплановой инспекции клинического исследования выносится уполномоченным органом референтного государства на основании положений пункта 36 Правил регистрации и экспертизы (если применимо), на основании комплексной оценки соответствующих факторов, указанных в пункте 38 Правил регистрации и экспертизы, и с учетом следующих обстоятельств:

а) обстоятельства этического характера:

несоответствие описания этических аспектов проведения исследования его фактическому выполнению (например, включение уязвимых пациентов, не указанных в протоколе исследования, высокая частота включения в исследование субъектов с низким уровнем грамотности, отсутствие незаинтересованного свидетеля, предусмотренного протоколом исследования);

необходимость подтвердить факт, что субъекты исследования были защищены от неоправданных опасности или риска во время проведения клинического исследования и что в отношении их применялись этические стандарты, предусмотренные Правилами клинической практики;

наличие фактически возникших проблем этического характера в ходе исследования;

б) обстоятельства административного характера:

необходимость удостовериться в том, что клинические данные и сведения, содержащиеся в модуле 5 регистрационного досье, надежны и достоверны с научной точки зрения;

необходимость проведения глубокой оценки клинического исследования при выполнении условной регистрации лекарственного препарата в целях обеспечения неудовлетворенных медицинских потребностей пациентов и защиты интересов здоровья населения, а также при наличии вопросов к качеству исследуемого лекарственного препарата, которые потенциального могли оказать влияние на ход и результаты клинического исследования;

необходимость подтвердить факт принятия мер по обеспечению качества клинического исследования в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств организациями, учреждениями и иными объектами, задействованными в проведении клинического исследования;

наличие сложной административной структуры инспектируемого субъекта (например, привлечение большого количества контрактных исследовательских организаций, дистрибьюторов лекарственных препаратов, субподрядных организаций и др.);

в) обстоятельства, связанные с планированием и проведением исследования:

наличие опыта инспектирования с отрицательными результатами хотя бы одного из исследовательских центров, принимающих участие в рассматриваемом клиническом исследовании;

несоответствие предполагаемого объема работы, возникающего в рамках клинического исследования, и способности исследовательской команды выполнить данный объем работы (например, незначительный

профессиональный опыт главного исследователя, необходимость использования для оценки конечных точек центральной лаборатории, с которой ранее не работала исследовательская команда, включение в исследование значительного количества пациентов в одном из центров непропорционально по отношению к другим исследовательским центрам и др.);

наличие факторов обусловленных дизайном исследования, способных оказать критическое влияние на ход и результаты исследования (например, сложный дизайн исследования, недостаточное обоснование использования плацебо и (или) выбора препарата сравнения и др.);

внесение существенных поправок в протокол исследования во время проведения исследования (например, изменение первичных конечных точек, статистических методов, критериев включения (невключения, выбытия) пациентов в исследование, большое количество поправок к протоколу исследования и др.);

наличие факторов, способных оказать критическое влияние на обеспечение качества исследуемого лекарственного препарата или режим его применения (например, высокий риск нарушения стабильности исследуемого лекарственного препарата при неправильных условиях хранения или транспортировки, необходимость специальной подготовки медицинского и фармацевтического персонала для правильного применения лекарственного препарата, проведение модификации лекарственного препарата (его лекарственной формы, состава и др.) во время проведения клинического исследования, сложный режим титрования или повышения дозы исследуемого лекарственного препарата, а также несовпадение в протоколе клинического исследования и в отчете об исследовании информации о

лекарственной форме препарата, его упаковке, маркировке, условиях хранения, режиме дозирования и продолжительности приема);

наличие факторов, способных оказать критическое влияние на распределение пациентов по группам вмешательств (например, нарушение схемы применения лекарственных препаратов, значимый дисбаланс распределения пациентов и (или) демографических характеристик и характеристик состояния здоровья между группами вмешательств, недостаточные сведения о процедурах рандомизации или распределения пациентов по группам);

наличие факторов, способных оказать критическое влияние на ослепление или маскирование исследования (например, отсутствие информации, недостаточная информация о процедурах для обеспечения ослепления и маскирования, недостаточные меры для предотвращения разослепления (например, различия процессов производства лекарственного препарата, приводящие к внешним различиям исследуемых лекарственных препаратов, различия влияния исследуемых лекарственных препаратов на лабораторные показатели у пациентов или различия в профиле нежелательных реакций на исследуемые препараты, наличие в группах пациентов неослепленных субъектов исследования, доступ членов независимого комитета по мониторингу данных к сведениям об ослеплении или маскировании исследования, наличие промежуточного анализа данных в протоколе исследования и др.) и др.);

наличие факторов, связанных с применением сопутствующей терапии, способных оказать критическое влияние на ход и результаты исследования (например, предусмотренное протоколом исследования применение в качестве сопутствующей терапии запрещенных лекарственных препаратов, наличие риска нежелательного

взаимодействия лекарственных препаратов, наличие риска прямого влияния лекарственных препаратов на исследуемые конечные точки и др.);

наличие факторов, способных оказать критическое влияние на соблюдение режима применения лекарственного препарата (например, сложные схемы дозирования лекарственного препарата, наличие нежелательных реакций, способных приводить к отказу от продолжения терапии, различия между исследовательскими центрами в схеме дозирования лекарственного препарата и др.);

наличие факторов, оказавших критическое влияние на соблюдение Правил клинической практики (например, поступление информации о выявленных существенных проблемах при проведении исследования и др.);

г) обстоятельства, связанные с субъектами исследования:

наличие необычного или необъясненного различия в количестве субъектов исследования (например, между группами вмешательств, между периодами исследования, между запланированным размером выборки субъектов исследования и количеством прошедших скрининг или рандомизированных, или находящихся под последующим наблюдением пациентов, между исследовательскими центрами, а также различия по видам и стадиями заболевания у субъектов исследования и др.);

наличие необычного или необъясненного различия между исследовательскими центрами (например, необычно высокое привлечение пациентов к исследованию, частота выбывания из исследования или отличающийся период последующего наблюдения, необычно высокое привлечение пациентов с последующим длительным периодом бездействия и невключения привлеченных пациентов в

исследование, наличие исследовательских центров, подключившихся к исследованию на поздних стадиях в целях повышения привлечения субъектов исследования, разные показатели отсева пациентов при сравнении соотношения количества пациентов, прошедших скрининг или рандомизированных в исходном состоянии между исследовательскими центрами и при последующем наблюдении во время проведения исследования, и др.);

наличие необычного или необъясненного различия между странами, на территории которых проводится исследование (например, необычно высокое привлечение пациентов к исследованию, частота выбывания из исследования и др.);

наличие необычного или необъясненного различия по распределению и (или) демографическим характеристикам субъектов исследования от общенаблюдаемых демографических и других характеристик пациентов при данном заболевании или в данном регионе;

д) обстоятельства, связанные с оценкой эффективности и безопасности вмешательства:

наличие необычного или необъясненного различия в определении переменных исследования между протоколом исследования и отчетом о клиническом исследовании;

наличие факторов, способных оказать критическое влияние на измерение переменных эффективности и (или) безопасности вмешательства (например, использование в исследовании нового метода или новой аналитической методики, необходимость применения для измерения специального оборудования или проведения специальной подготовки персонала, недостаточная пригодность методов (методик), используемых для измерения, отсутствие документации или низкое

качество документации о выполненных нестандартных измерениях переменных эффективности и (или) безопасности вмешательства, отсутствие в протоколе исследования положений об обеспечении качества оценки показателей эффективности и (или) безопасности (например, относительно маркировки клинических образцов, процедуры их отбора, идентификации образцов, описания условий биоанализа и др.) и др.);

наличие необычного или необъясненного изменения в этапах исследования, на которых проводятся критически важные измерения переменных эффективности и (или) безопасности вмешательства;

наличие факторов, способных оказать критическое влияние на оценку клинических исходов (например, в случае если оценка клинических исходов выполняется лицом, отличным от врача-исследователя (например, спонсором исследования, независимым лицом или независимым комитетом по мониторингу данных), отсутствует документация по инструктированию (подготовке) врачей-исследователей к сбору и репортированию параметров эффективности, отсутствуют идентификационные данные и сведения, подтверждающие независимость лица или комитета по мониторингу данных, осуществляющих оценку, отсутствуют процедуры подготовки, рассмотрения, оценки и документирования клинических исходов, включая способы поддержания ослепления исследования, и др.);

е) обстоятельства, связанные со статистическими аспектами исследования:

наличие необычного или необъясненного изменения статистических методов (конечных точек) во время (после) клинического исследования, в том числе изменения, выполненного до

снятия ослепления и (или) проведения незапланированного статистического анализа;

наличие необычного или необъясненного противоречия полученных результатов с известными медицинскими научными данными, или результатами других исследований;

наличие необычного или необъясненного аномального благоприятствования полученных данных исследуемому лекарственному препарату по сравнению с другими исследованиями или с данными полученными другими исследователями;

наличие непоследовательной, неправильной или неполной фиксации и репортирования данных (например, наличие критических несоответствий в форме индивидуальной регистрационной карты (например, поправки к протоколу исследования не отражены в форме индивидуальной регистрационной карты и др.), отсутствие релевантных перечней данных, несогласованность между перечнями данных о пациентах и репортированными данными в тексте отчета о клиническом исследовании, наличие выбывания субъектов из исследования, не соответствующее прогнозам в отношении действующего вещества лекарственного препарата или вида проводимого измерения и др.).

116. Решение о необходимости проведения внеплановой инспекции в отношении результатов исследований биоэквивалентности выносится уполномоченным органом референтного государства на основании комплексной оценки соответствующих факторов, указанных в пункте 39 Правил регистрации и экспертизы, а также с учетом обстоятельств, указанных в пункте 115 настоящих Правил.

117. В случае принятия решения об инициировании внеплановой фармацевтической инспекции уполномоченный орган референтного государства направляет заявителю решение о необходимости

организации инспектирования клинического исследования (с указанием инспектируемого субъекта и причин инициирования инспекции с учетом оценки рисков и ссылками на акты органов Союза в сфере обращения лекарственных средств) в срок не более 5 рабочих дней с даты принятия такого решения.

118. Ответственность за уведомление о предстоящей инспекции спонсора и других сторон, привлеченных к проведению клинического исследования, несет заявитель.

119. При получении решения (запроса) о необходимости проведения внеплановой инспекции в рамках процедуры регистрации заявитель на регистрацию лекарственного препарата или держатель регистрационного удостоверения (или его уполномоченное лицо) при получении указанного решения (запроса) не позднее 15 рабочих дней с даты получения решения (запроса) подает заявление в уполномоченный орган референтного государства о проведении инспекции, а также представляет дополнительные сведения в случае получения соответствующего запроса.

120. Фармацевтический инспекторат в течение 20 рабочих дней с даты получения заявления на проведение инспекции 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 проведения экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата.

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

123. В случае если до подготовки экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества (далее – экспертный отчет) (не позднее 100 рабочих дней 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 запроса заявителю проведение экспертизы приостанавливается.

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

125. При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных уполномоченным органом (экспертной организацией) результатов инспектирования экспертиза регистрационного досье 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. Основанием для проведения плановой инспекции клинических исследований, в том числе исследований биоэквивалентности, является решение уполномоченного органа референтного государства (на основании представленных заявителем документов и сведений в рамках процедур, связанных с регистрацией лекарственного препарата, с учетом оценки возможных рисков в течение 3 лет с даты регистрации лекарственного препарата в соответствии с пунктом 37 Правил регистрации и экспертизы (с учетом факторов указанных в пунктах 38 и 39 Правил регистрации и экспертизы, и обстоятельств указанных в пункте 115 настоящих Правил)), и (или) план инспектирования (если применимо), и (или) заявление инспектируемого субъекта.

128. Необходимость проведения плановой инспекции в течение 3 лет с даты регистрации лекарственного препарата устанавливается уполномоченным органом референтного государства в качестве дополнительного требования в соответствии с разделом VII.I Правил регистрации и экспертизы.

129. Инициирование заявителем плановой инспекции после регистрации лекарственного препарата осуществляется в срок, установленный в экспертном отчете, но не позднее 3 лет с даты регистрации лекарственного препарата.

Инспекционный отчет представляется заявителем в уполномоченный орган референтного государства в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы.

130. Полученный инспекционный отчет учитывается уполномоченным органом референтного государства при пересмотре

экспертного отчета, а также при установлении пострегистрационных мер или ограничений при обращении данного лекарственного препарата.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Правилам проведения
фармацевтических инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

(форма)

РЕШЕНИЕ (ЗАПРОС)

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

Наименование уполномоченного органа государства – члена Евразийского экономического союза	Контактное лицо или эксперт (фамилия, имя, отчество (при наличии))	Телефон, факс, электронная почта
Наименование спонсора или фармацевтической компании		
Наименование лекарственного препарата		
Наименование действующего вещества		
Наименование клинического исследования	выберите одно из ключевых опорных исследований на основании экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества, 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		
Показания к применению		

Даты проведения клинического исследования	
Прочие сведения	

Перечень инспектируемых субъектов

Наименование и адрес места нахождения инспектируемого субъекта	Наименование и адрес места нахождения инспектируемого спонсора или контрактной исследовательской организации, исследовательского или лабораторного центра	Контактное лицо или исследователь	Телефон и электронная почта
Перечень вопросов, подлежащих оценке во время проведения инспекции			
1			
2			
3			
4			
Прочие значимые сведения (например, о результатах предыдущей инспекции исследовательского центра или спонсора)			
Планируемые даты проведения инспекции			
Планируемая дата представления отчета о проведении фармацевтической инспекции на соответствие клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза			
Фамилия, имя, отчество (при наличии) лица, ответственного за назначение инспекции			
Подпись			
Дата			

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Правилам проведения
фармацевтических инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

ПЕРЕЧЕНЬ
документов и сведений, необходимых для подготовки к инспекции

1. Документы, связанные с инспекциями:
 - а) запрос или решение о назначении инспекции;
 - б) документы по процедуре проведения инспектирования;
 - в) экспертные отчеты (если применимо);
 - г) перечень вопросов, ответы (если применимо);
 - д) форма незаполненного инспекционного отчета.
2. Сведения о проводимом клиническом исследовании:
 - а) общее количество исследовательских центров, адреса их места нахождения;
 - б) скорость набора субъектов исследования, скрининг, рандомизация и т. д.;
 - в) серьезные нежелательные явления, информация по безопасности лекарственного препарата (исследуемого вмешательства);
 - г) параметры эффективности клинического исследования;
 - д) временные рамки частоты выбываний субъектов в клиническом исследовании;
 - е) ежегодные отчеты, заключительный отчет;

ж) соответствие объема исследований протоколу исследования или использование расширенного объема исследований.

3. Сведения об инспектируемых исследовательских центрах:

а) профессиональная биография и квалификация исследователя и соисследователя;

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

4. Сведения об участвующих в исследовании лабораториях:

а) локальная или центральная;

б) вид участвующих в исследовании лабораторий;

в) виды обследований и тестов, наличие специального оборудования и процедур.

5. Сведения о спонсоре и основных документах исследования:

а) обязанности, установленные договорами с участвующими в исследовании контрактными исследовательскими организациями;

б) протокол клинического исследования, поправки к нему, брошюра исследователя;

в) индивидуальная регистрационная карта;

г) информация для субъекта исследования и информированное согласие;

д) распечатка клинической базы данных (или ее частей);

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 клинического исследования;

л) план статистического анализа;

м) репортирование сообщений о серьезных нежелательных явлениях;

н) сведения о компьютеризированных системах, используемых в клиническом исследовании;

о) план оценки и снижения рисков, если применимо.

6. Сведения о лекарственных препаратах, используемых в исследовании:

а) сведения о соответствии требованиям надлежащей производственной практики (например, сертификат соответствия производства требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза);

б) сведения о производственной площадке;

в) маркировка;

г) процедуры ослепления или маскирования исследуемого вмешательства;

д) перечень и процедуры рандомизации субъектов исследования (например, IVRS);

е) документация о качестве лекарственного препарата;

ж) сертификат серии лекарственного препарата;

з) хранение и уничтожение лекарственных препаратов, используемых в исследовании.

7. Сведения об этических аспектах исследования:

а) форма информированного согласия (информационный листок) пациента;

б) процесс привлечения пациентов;

в) страховые документы субъектов исследования;

г) обновления информации о безопасности или брошюре исследователя;

д) заключение или разрешение независимого этического комитета (если применимо).

8. Сведения о применимых нормативных документах, регламентах и научных медицинских руководствах:

а) акты органов Евразийского экономического союза в сфере проведения клинических исследований и обращения лекарственных средств и законодательство государств – членов Евразийского экономического союза в части не урегулированной указанными актами;

б) разрешение на проведение клинического исследования;

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

9. Перечни индивидуальных данных в форме таблиц.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Правилам проведения
фармацевтических инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

(форма)

ПРОГРАММА
проведения фармацевтической инспекции на соответствие
требованиям Правил надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

(наименование исследовательского центра)

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

7. График проведения инспекции

Дата и время начала проведения инспекции*	Этап проведения инспекции**
	1. Вступительное совещание
	2. Ознакомление с документацией системы менеджмента качества
	3. Ознакомление с документацией по персоналу
	4. Ознакомление с инспектируемым объектом (помещениями, оборудованием)

	5. Ознакомление с документацией клинического исследования
	6. Ознакомление с первичной документацией по проведенным и текущим клиническим исследованиям
	7. Совещание инспекционной группы
	8. Заключительное совещание

* Допускается заполнение во время проведения вступительного совещания.

** Приведено примерное содержание.

8.	Объект инспекции (раздел Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза)* (если применимо)	Фамилия, имя, отчество (при наличии) инспектора (эксперта)	Фамилия, имя, отчество (при наличии) 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 клиническое исследование, критериям включения и исключения из исследования		

	5.2. План визитов субъектов исследования		
	5.3. Данные оценки эффективности и безопасности исследуемого вмешательства		
	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 ответственных лиц 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 завершение клинического исследования		
	3.2. Мониторинг		

	3.3. Исследуемый лекарственный препарат		
	3.4. Безопасность и репортирование сообщений о нежелательных явлениях		
	3.5. Верификация данных индивидуальных регистрационных карт		
	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 ответственными лицами инспектируемого субъекта (обзор предварительных результатов каждого дня инспектирования)		
5	Завершение инспекции		
	5.1. Совещание инспекционной группы		
	5.2. Заключительное совещание. Ознакомление ответственных лиц 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 клинического исследования		
	5.4. Прослеживаемость оценки и подтверждение результатов ответственными лицами инспектируемого субъекта		
	5.5. Процедуры исправлений и внесений 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 ответственными лицами инспектируемого субъекта (обзор предварительных результатов каждого дня инспектирования)		
8	Завершение инспекции		
	8.1. Совещание инспекционной группы		
	8.2. Заключительное совещание. Ознакомление ответственных лиц инспектируемого субъекта с предварительными результатами инспектирования		
Биоаналитическая 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 ответственными лицами инспектируемого субъекта (обзор предварительных результатов каждого дня инспектирования)		
5	Завершение инспекции		
	5.1. Совещание инспекционной группы		
	5.2. Заключительное совещание. Ознакомление ответственных лиц инспектируемого субъекта с предварительными результатами инспектирования		

* Приведено примерное содержание.

** Допускается заполнение во время проведения вступительного совещания/

9. Примерный срок представления отчета о результатах инспекции
(дополнительный лист).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4
к Правилам проведения
фармацевтических инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

**ПОРЯДОК
инспектирования исследовательского центра**

I. Общие положения

1. Настоящий Порядок содержит описание специфичных элементов, которые подвергаются проверке в исследовательском центре, их выбор зависит от области инспектирования и устанавливается планом инспекции. При определении объема документов, включая электронные документы, которые должны быть представлены для проведения инспекции необходимо учитывать:

информацию, указанную в разрешении на проведение клинического исследования;

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

требования законодательства государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены,

Союз) в сферах проведения клинических исследований и обращения лекарственных средств;

перечень обязательных документов.

2. Целью проведения инспекции является установление степени соблюдения требований к проведению клинического исследования. Инспекторы должны проверять соблюдение:

утвержденного протокола клинических исследований и его последующих изменений (поправок к протоколу клинического исследования);

репортирования сведений о безопасности лекарственного препарата в ходе исследования;

выполнения условий, указанных в необходимых разрешениях и уведомлениях;

процедур обмена необходимыми сведениями между сторонами, принимающими участие в исследовании;

принципов надлежащей клинической практики, а также положений, содержащихся в иных нормативных документах, требованиях законодательства государства-члена и применимых регуляторных требованиях.

3. В отношении исследовательских центров, находящихся на таможенной 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 верификации в исследовательском центре могут быть доступны посредством применения информационных систем уполномоченных органов государств-членов. Разрешение на проведение клинического исследования включает в себя проведение этической экспертизы

этическим комитетом, которая осуществляется в соответствии с законодательством государства-члена. В связи с этим инспекторы должны проверять выполнение любых специфичных для государства-члена условий, касающихся этической экспертизы, указанных в документах на получение разрешения на проведение клинических исследований. В дальнейшем допускается осуществлять проверку выполнения специфичных условий, касающихся этической экспертизы, в исследовательском центре.

4. В отношении исследовательских центров, расположенных на территориях третьих стран может потребоваться этическое заключение, помимо разрешения на проведение клинического исследования, доступ к которому для верификации, должен осуществляться непосредственно в центре.

5. В случаях, перечисленных в пунктах 3 и 4 настоящего Порядка при проверке исследовательского центра в рамках экспертизы этического комитета необходимо рассмотреть следующие аспекты в зависимости от обстоятельств:

а) определить наличие независимого этического комитета (НЭК) для данного центра и проверить наличие заявления о том, что комитет организован и осуществляет свою деятельность в соответствии с требованиями Правил клинической практики, а также в соответствии с законодательством государства, на территории которого проводится инспекция. Если применимо, необходимо проверить аккредитацию или разрешение на работу независимого этического комитета уполномоченными органами государства, на территории которого проводится инспекция и соответствие независимости и состава независимого экспертного комитета законодательству государства-члена, в котором проводится инспекция, при этом при проведении

инспекции в третьих странах необходимо учитывать законодательство этих стран (согласно обстоятельствам);

б) проверить наличие заключения независимого этического комитета (подписанное и датированное), которое четко идентифицирует исследование, исследователя, проверенные документы и их версии на следующих этапах:

перед началом проведения исследования в центре;

перед реализацией поправок к протоколу клинического исследования;

при принятии экстренных мер безопасности (если применимо);

в) проверить у исследователя и (или) спонсора наличие 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 иные необходимые разрешения, для проведения исследования в исследовательском центре, и факт представления достаточных сведений об исследовании другим причастным сторонам в исследовательском центре (директору учреждения, аптеке и др.). Необходимо проверить документацию по страхованию субъектов исследования и компенсациям.

II. Оценка организационных аспектов

1. Оценка проведения исследования в исследовательском центре

7. Инспекторы должны проверить следующие аспекты организации и проведения клинического исследования:

а) организация исследования и персонал:

организационная структура исследовательского центра (сфера компетенции руководства исследовательского центра и его структура);

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

система контроля качества и обеспечения качества, при наличии;

система стандартных операционных процедур (при наличии);

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

информация о сотрудниках (профессиональная биография, квалификация, перечень должностных обязанностей, опыт, наличие программы профессиональной подготовки, документы подтверждающие профессиональную подготовку и переподготовку);

количество проведенных клинических исследований и их характер;

долю времени, отводимую на работу по клиническим исследованиям.

б) документы по клиническому исследованию:

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;

документы, содержащие распределение обязанностей и функций по проведению исследования между участниками исследования;

совместимость рабочей нагрузки исследователя и сотрудников с требованиями исследования;

организация центра для проведения исследования (организационная структура, подготовка по Правилам клинической практики, подготовка персонала по рассматриваемому исследованию, наличие специального оборудования, специальные процедуры);

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

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:

используемое оборудование;

поддержание, обслуживание и калибровка оборудования;

помещения, используемые для проведения исследования;

соответствие помещений требованиям протокола исследования и характеристикам инспектируемого исследования.

Инспекторы также 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, лабораторных зон обработки).

В случае проведения инспектирования клинической лаборатории или централизованной лаборатории применяется положения Порядка инспектирования клинических лабораторий, согласно приложению № 5;

г) условия и документация по работе с биологическими образцами:

сбор образцов (лицо, ответственное 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, оценку и хранение результатов анализа образцов;

д) организация документооборота:

наличие датированной и подписанной общей документации и документов субъектов исследования (если применимо);

организация системы архивирования в исследовательском центре (при этом инспекции в третьих странах должны учитывать требования законодательства этих стран соответственно обстоятельствам проведения клинического исследования);

е) мониторинг и аудит (при наличии):

мониторинг и последующие меры спонсора (количество визитов мониторов в клинический центр, область мониторинга и даты визитов (в случае запроса спонсором, а также 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 центроспецифичными и составлять часть стандартного оборудования центра (медицинские записи, лабораторные данные онлайн, регистрация ЭКГ и т. д.).

2. Информированное согласие пациентов

8. Инспекторы должны установить факт получения информированного согласия пациентов в соответствии с условиями выдачи разрешения на проведение клинического исследования и требованиями законодательства государства, на территории которого проводится инспекция, а также требованиями актов органов Союза в сфере проведения клинических исследований посредством проверки соответствующей выборки субъектов исследования (пациентов) (включая субъектов исследования (пациентов), медицинские записи которых подвергались проверке) или законных представителей субъектов исследования (пациентов) перед их вступлением в исследование. Оценка получения информированного согласия пациента должна включать всех субъектов исследования (пациентов), медицинские записи которых подвергались проверке (при этом проведение 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 в сфере проведения клинических исследований, и законодательством государства, на территории которого 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 исследовательская команда клиническое исследование в соответствии с одобренным протоколом исследования и поправками к нему. При верификации первичных данных необходимо оценить первичные записи, принимая во внимание их организацию, полноту и разборчивость. Необходимо оценить, что исправления данных, внесенных в индивидуальную регистрационную карту:

подписаны и датированы уполномоченным лицом и содержат обоснование их внесения;

соответствуют требованиям актов органов Союза, требованиям законодательства государств-членов (при проведении инспекции на территории третьих стран необходимо учитывать требования законодательства этих стран, согласно обстоятельствам), в сфере обеспечения целостности данных.

При отборе нескольких субъектов исследования для проведения анализа в рамках инспекции (выборка может предусматривать первого и последнего включенных пациентов и др.), необходимо проверить соответствие субъектов, включенных в клиническое исследование, критериям включения и исключения субъектов из исследования.

10. Инспекторы также должны удостовериться, что:

включение субъектов в исследование выполнено в соответствии с одобренным протоколом клинического исследования;

все нарушения протокола были зафиксированы и факты этих нарушений были указаны в отчете о клиническом исследовании.

11. Необходимо удостовериться, что выполняются следующие условия:

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

участие субъектов в клиническом исследовании зафиксировано в их медицинской документации;

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

4. План визитов субъектов исследования

12. Инспекторы должны установить факт соблюдения плана визитов субъектов исследования, указанного в протоколе клинического исследования, включая проверку дат визитов по исследованию, чтобы оценить их проведение в даты, предусмотренные протоколом клинического исследования.

5. Данные оценки безопасности и эффективности лекарственного препарата

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

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 законодательством государства, на территории которого проводится инспекция.

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

6. Сопутствующая терапия и интеркуррентные заболевания

14. 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

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

16. Инспекторам необходимо рассмотреть следующие аспекты:

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

б) документация по транспортировке исследуемых лекарственных препаратов, материалов исследования, а также 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 проведения инспекции они еще в находятся в центре);

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

д) документация по учету исследуемого и незарегистрированного вспомогательного лекарственных препаратов в центре (аптекой или исследователем):

е) документация по отпуску исследуемого лекарственного препарата, содержащая дату отпуска, 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;

ж) документация по перемаркировке исследуемого лекарственного препарата (если применимо);

з) формы возврата исследуемого лекарственного препарата, содержащие дату возврата, возвращенное спонсору количество исследуемого лекарственного препарата, номера серий возвращенного исследуемого лекарственного препарата, даты истечения сроков годности и коды, присвоенные исследуемому лекарственному препарату и субъекту исследования, принимавшему данный препарат;

и) документация об уничтожении (или акт уничтожения) исследуемого лекарственного препарата (если уничтожен в центре), содержащая даты уничтожения и количество уничтоженного исследуемого лекарственного препарата;

к) приверженность (комплаенс) субъектов исследования;

л) другие действия в соответствии с протоколом клинического исследования:

проверка пригодности условий хранения лекарственных препаратов и наличия записей об условиях хранения (холодильник, морозильник или помещение для хранения контролируемых веществ и др.);

анализ специальных стандартных операционных процедур на деятельность по обращению с исследуемым лекарственным препаратом в аптеке или учреждении;

установление факта обеспечения контролируемого доступа к исследуемому лекарственному препарату от момента получения до возврата с целью уничтожения спонсором либо исследовательским центром;

верификация маркировки на соответствие требованиям актов органов Союза и законодательства государства в сфере обращения лекарственных средств, на территории которого проводится инспекция.

17. Инспекторы должны проверить, что указанные документы были подписаны и датированы ответственными лицами в случаях, предусмотренных стандартными операционными процедурами центра и (или) спонсора и (или) требованиями актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств и законодательства государства, на территории которого проводится инспекция.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5
к Правилам проведения
фармацевтических инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

**ПОРЯДОК
проведения инспектирования клинических лабораторий**

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

Настоящий Порядок содержит перечень элементов, учитываемых при инспектировании клинических лабораторий.

2. Во время инспекции необходимо оценить следующие основные факторы:

а) общие аспекты организации работы клинической лаборатории:
область работы и делегированные обязанности;

наличие у клинической лаборатории аккредитации и указание в области аккредитации этой лаборатории соответствующих международных, межгосударственных и государственных стандартов в отношении видов деятельности или методов исследований, а также наличие сертификатов соответствия требованиям к качеству и компетентности медицинских лабораторий (ISO 15189 или эквивалентного ему стандарта), правилам надлежащей лабораторной практики и правилам надлежащей производственной практики.

Аккредитационный статус клинической лаборатории не оценивается, и его наличие не считается необходимым для анализа клинических образцов, но может свидетельствовать о наличии формализованной системы качества;

выполнение требований законодательства в области аккредитации государства, на территории 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);

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

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

восстановление деятельности после аварийных ситуаций и обеспечение непрерывности деятельности;

квалификация сотрудников их 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 исследования;

доступ к данным и обеспечение возможности 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 фармацевтическим продуктам для применения человеком, Правилам надлежащей клинической практики евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79, законодательству государства, на территории которого проводится инспекция);

репортирование данных о серьезных нарушениях;

требования к информированному согласию пациента (если не рассмотрены в другом разделе инспекционного отчета): наличие, отзыв или исправление информированного согласия, уведомление об изменениях, охват согласием объема анализа образцов;

требования к срочному репортированию данных о безопасности субъектов исследования и защите ослепленных данных;

г) объекты и помещения:

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

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

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

д) приборы и оборудование, материалы, реагенты (включая оценку соответствия целевому назначению (например, лабораторные зоны, архив, зоны хранения образцов) с необходимым контролем (доступ, пожарная безопасность, борьба с вредителями));

наличие приборов в эксплуатируемом рабочем состоянии и их соответствие требованиям спецификаций (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;

наличие документов, связанных с валидацией методик;

наличие документов, подтверждающих, что подготовка, маркировка, документирование и хранение материалов и реагентов осуществляются в соответствующих условиях с соблюдением дат истечения сроков годности. Этикетки реагентов отражают их подлинность, источник происхождения (получения), концентрацию и степень чистоты, а также даты истечения сроков годности;

отсутствие значимого влияния используемых приборов и материалов на результаты анализа образцов (величину ошибки либо значение неопределенности и др.);

наличие документов, устанавливающих определение первичных данных (данных, создаваемых с помощью электронных систем) и первичных документов, а также процедуры их извлечения и

архивирования (включая регистрацию, перенос, хранение, архивирование, восстановление, а также возможность для инспектирования и воссоздания).

3. При проведении инспекции необходимо рассмотреть следующие вопросы, касающиеся клинического исследования:

а) предварительная оценка работы с образцами:

оценка образцов, получаемых 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 соблюдения конфиденциальности пациентов в тексте маркировки (если применимо, например, если лаборатория располагается от исследовательского центра удаленно);

рассмотрение любых ограничений ослепления или маскирования вмешательства;

наличие документации, содержащей сведения о приемке (дата и время), идентификационные данные, сведения о состоянии, перемаркировке (штрихкодировании) и хранении образцов ответственным лицом, указанным в документах исследования;

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

наличие документированных процедур приемки или отклонения (выбраковки) образцов для анализа;

аликвотирование;

передача образцов на проверку;

наличие документированных процедур для обеспечения прослеживаемости;

б) проверка работы с образцами:

соответствие работы с образцами 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, данные об оборудовании, условиях 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;

в) используемый материал и методы (методики) анализа:

соответствие используемых материала и методов (методик) анализа спецификациям, указанным в протоколе клинического исследования или договоре, и (или) требуемым в соответствии Фармакопеей Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100, или другими фармакопеями согласно Концепции гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением

Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119;

наличие валидации методик, соответствующее установление пределов обнаружения или количественного определения, прецизионности и правильности, известные искажения результатов анализа и специальные контрольные меры.

4. В протоколе клинического исследования или договоре допускается предусмотреть применение различных систем репортирования данных о лабораторных результатах, 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 следующие процедуры, используемые лабораторией, и процедуры, используемые во время проведения инспекции:

а) репортирование и оценка результатов и передача данных;

б) система 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);

интерпретация результатов и другие комментарии в соответствующих случаях;

идентификационные данные лица, выпускающего отчет;

г) обеспечение прослеживаемости рассмотрения и подготовка отчета ответственным персоналом;

д) исправление и внесение поправок в отчеты;

е) рассмотрение претензий и корректирующие действия.

5. При проведении инспекции необходимо убедиться в наличии оценки достоверности данных, репортированных собственным персоналом служб контроля качества или обеспечения качества и (или) аналогичным персоналом спонсора (наличие документа (сертификата) об аудите).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6
к Правилам проведения
фармацевтических инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

ПОРЯДОК
проведения инспектирования спонсора
и контрактной исследовательской организации

I. Общие положения

1. Настоящий Порядок содержит перечень специфичных элементов, которые подвергаются проверке в помещениях спонсора или контрактной исследовательской организации (КИО), выполняющей обязанности спонсора.

2. Возможно применение следующих подходов к проведению инспектирования спонсора или контрактной исследовательской лаборатории:

системная инспекция;

инспекция конкретного клинического исследования.

3. Выбор элементов, которые подвергаются инспекции, зависит от области инспектирования и должен быть включен в план инспектирования. Во время проведения инспекции необходимо проверить достаточную выборку данных, документов, элементов из отдельных исследований, чтобы подтвердить функционирование описанного процесса. Если отдельные исследования указаны в решении

о назначении инспекции, такая выборка будет преимущественно формироваться из таких исследований.

4. Если риск-ориентированный подход применен к планированию и проведению клинических исследований, то во время проведения инспектирования инспекторы должны его учитывать. Адаптация рисков подлежит четкому описанию и обоснованию в плане оценки и снижения рисков. Риск-ориентированные подходы, применяемые в исследовании, могут влиять на содержание файла спонсора, поскольку некоторые документы могут быть объединены или отсутствовать (в зависимости от выполненных адаптаций риска и в соответствии с планом оценки и снижения риска).

II. Инспекция систем качества спонсора или контрактной исследовательской организации

5. Целями инспекции являются оценка систем 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 анализ регистрации, обработки, репортирования и хранения данных, полученных в ходе проведения клинических исследований, в соответствии с протоколом клинического исследования, Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее – Правила клинической практики), и требованиями законодательства государства, на территории которого проводится инспекция для обеспечения их достоверности и надежности.

6. При проведении инспектирования систем качества спонсора или контрактной исследовательской организации необходимо рассмотреть следующие элементы:

а) организация и персонал. Инспекторы должны выполнить следующее:

оценить организацию деятельности по проведению клинических исследований и наличие достаточного количества квалифицированного и подготовленного персонала в каждой области;

проверить организационную структуру, позволяющую определить ключевой персонал в каждой области;

проверить независимость подразделения по обеспечению качества;

проверить должностные инструкции, квалификацию и профессиональную подготовку персонала, причастного к любому этапу процесса клинических исследований;

б) объекты и оборудование. Инспекторы должны установить 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 др.) в целях оценки их валидационного статуса и достаточности для нужд инспектируемого исследования;

в) 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;

г) проведение и прекращение клинического исследования. Инспекторы должны оценить следующие процедуры, разработанные для проведения и прекращения клинических исследований:

подготовка документов (формат и содержание, а также распространение протокола клинического исследования и поправок к нему, документов, необходимых для подписания формы информированного согласия, брошюры исследователя, индивидуальной регистрационной карты и других документов исследования);

выбор и подготовка исследователей;

соблюдения требований законодательства в сфере проведения клинических исследований государства, на территории которого проводится инспекция (наличие одобренного протокола клинического исследования (положительного заключения независимого этического комитета) и необходимых разрешений на проведение клинических исследований, предусмотренных и актами органов Союза и законодательством государства, на территории которого проводится инспекция;

д) мониторинг. Инспекторы должны оценить систему мониторинга клинических исследований и определить, предусматривают ли процедуры мониторинга у спонсора:

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

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

описание мониторинговой деятельности в исследовательских центрах и централизованно;

содержание, обработку и последующий контроль отчетов по мониторингу;

наличие документов, содержащих согласие на прямой доступ персонала спонсора (и назначенных им представителей) и регуляторных органов к первичным документам, а также организации контроля соблюдения конфиденциальности сведений о субъектах исследования;

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

е) исследуемый лекарственный препарат. Инспекторы должны определить соответствие процедур спонсора на разных этапах жизненного цикла исследуемого лекарственного препарата требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77, а также Правил клинической практики и требованиям законодательства в сфере проведения клинических исследований государства, на территории которого проводится инспекция. Инспекторам необходимо определить, устанавливают ли эти процедуры требования к:

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

контролю качества исследуемого лекарственного препарата;

производству, упаковке и маркировке исследуемого лекарственного препарата;

хранению и транспортировке исследуемого лекарственного препарата;

поставке, учету, возврату и уничтожению исследуемого лекарственного препарата;

рандомизации и раскрытию кода исследуемого лекарственного препарата;

валидации используемых компьютеризированных систем;

ж) работа с образцами. Необходимо проверить процедуры, установленные для работы с образцами, полученными в клинических исследованиях, включая обеспечение безопасности и своевременного репортирования информации по выявленным нежелательным явлениям.

з) процедуры по анализу и сообщению сведений о находках, способных оказать негативное влияние на безопасность субъектов исследования, а также процедуры по репортированию уполномоченным органам, исследователям и независимому этическому комитету (если применимо) информации по выявленным серьезным нежелательным явлениям. Инспекторы должны проверить:

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

выявление нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, серьезных непредвиденных нежелательных явлений исследователем и (или) спонсором;

срочное репортирование данных по выявленным нежелательным явлениям уполномоченному органу, исследователям и независимому этическому комитету (если применимо);

уведомление исследователями о выявленных серьезных нежелательных явлениях;

обработку информации о выявленных серьезных нежелательных явлениях, репортированных исследователями;

актуализацию данных по безопасности и периодических обновляемых отчетов по безопасности;

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

и) процедуры валидации используемых компьютеризированных систем.

III. Инспекция процедур, связанных с минимизацией риска несоблюдения требований к проведению клинического исследования

7. 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 (CAPA), исходы).

IV. Инспекция процедур работы с данными и подготовки отчета о клиническом исследовании

8. 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, устанавливают ли процедуры:

порядок работы, анализ и процедуры контроля данных;

подготовку отчета о клиническом исследовании в соответствии с Правилами клинической практики;

валидацию используемых компьютеризированных систем;
внедрение журнала регистрации хронологии событий (для бумажных и компьютерных систем).

V. Инспекция процедур архивирования документации

9. 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 файла спонсора Правилам клинической практики) в течение установленного срока. На содержание файла спонсора 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.

VI. Инспекция процедур спонсорского аудита и системы обеспечения качества

10. 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.

11. 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

VII. Инспекция процедур по делегированию обязанностей

12. Цель инспекции заключается в проверке процедуры передачи по договору подряда или субподряда обязанностей по проведению исследования. Инспекторы должны проверить процедуры, затрагивающие:

а) предварительный выбор и непрерывную оценку подрядчика и субподрядчика;

б) своевременное документирование делегирования обязанностей;

в) обеспечение контроля за исполнением обязанностей по проведению исследования, выполняемых подрядчиками или субподрядчиками;

г) проектное управление и общий контроль проведения исследования (внутренний и внешний);

д) делегирование обязанностей в соответствии с утвержденными документами.

VIII. Инспекция, специфичная для клинического исследования

13. 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.

При проведении инспекции, специфичной для клинического исследования, инспекторы должны проверить выполнение следующих этапов, а также проверить следующие материалы клинического исследования.

1. Инспекция процедур выполнения и прекращения клинического исследования

14. При инспекции необходимо проверить соблюдение требований законодательных и административных аспектов клинического исследования.

Инспекторы должны проверить процедуры, затрагивающие:

а) распределение обязанностей или функций спонсора. Обеспечение контроля за соблюдением обязанностей и требований, предъявляемых к проведению клинических исследований а также за исполнением функций подрядчиками или субподрядчиками;

б) сведения, представленные исследователям, и (или) документы, подтверждающие проведение специального тренинга;

в) отбор исследователей и соглашения с ними;

г) выполнение требований законодательства в сфере обращения лекарственных средств государства, на территории которого проводится инспекция, в части получения одобрения или положительного заключения независимого этического комитета и других необходимых разрешений для организации и проведения клинического исследования;

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 (при необходимости), дата начала исследования, период включения пациентов в исследование, закрытие исследовательских центров, прекращение исследования).

2. Инспекция процедур мониторинга клинического исследования

15. При инспекции процедур мониторинга клинического исследования 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.

3. Инспекция процедур обращения с исследуемым лекарственным препаратом

16. При инспекции необходимо проверить процедуры, затрагивающие:

а) риск-ориентированный подход к работе с исследуемым лекарственным препаратом (если применимо);

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

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

г) рандомизацию субъектов клинического исследования и раскрытие кода исследуемого лекарственного препарата;

д) ослепление исследователя и маскирование данных о лекарственном препарате;

е) транспортировку, включая разрешение на поставку исследуемого лекарственного препарата в соответствии с законодательством государства, на территории которого проводится инспекция;

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

з) валидацию используемых компьютеризированных систем.

4. Инспекция процедур обеспечения безопасности и репортирования информации по выявленным нежелательным явлениям

17. При инспекции необходимо 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.

5. Инспекция процедур верификации данных индивидуальных регистрационных карт

18. При инспекции необходимо проверить определенное заранее количество индивидуальных регистрационных карт, с целью:

а) подтверждения соблюдения протокола клинического исследования, а также правильности, полноты, разборчивости и своевременности получения данных;

б) выявления исправлений индивидуальных регистрационных карт;

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

6. Инспекция процедур работы с данными и подготовки отчета о клиническом исследовании

19. При инспекции необходимо проверить процедуры, затрагивающие:

а) систему прослеживания данных от индивидуальных регистрационных карт до сводной клинической 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.

7. Инспекция процедур документирования и архивирования данных клинического исследования

20. При инспекции процедур документирования и архивирования данных клинических исследований необходимо проверить наличие всех основных документов, указанных в файле спонсора и других обязательных документов для конкретного исследования и возможность их получения во время инспекции. Риск-ориентированный подход,

применяемый в исследовании, оказывает влияние на содержание файла спонсора.

8. Инспекция процедур аудита

21. При инспекции процедур аудита необходимо 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
фармацевтических инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

ПОРЯДОК
проведения инспектирования биоаналитической части,
фармакокинетического и статистического анализа
исследований биоэквивалентности

I. Общие положения

1. Исследования биоэквивалентности состоят из нескольких частей:

а) клиническая часть, в которой исследуемый и референтный препараты вводятся субъектам исследования и 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 Правилам проведения фармацевтических инспекций на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза;

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

в) фармакокинетический анализ, в ходе которого на основании концентраций действующего вещества лекарственного препарата рассчитываются его фармакокинетические параметры;

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

2. 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 программе инспектирования.

3. 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).

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

II. Инспекция биоаналитической части исследований биоэквивалентности

1. Инспекция общей организации деятельности биоаналитического центра

5. При инспекции деятельности биоаналитического центра основными рассматриваемыми аспектами являются:

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

6. При инспекции персонала биоаналитического центра основными рассматриваемыми аспектами являются:

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

7. При инспекции систем обеспечения качества биоаналитического центра основными рассматриваемыми аспектами являются:

- а) система обеспечения качества, действующая в лаборатории;
- б) существование, наличие, доступность и валидность стандартных операционных процедур;
- в) перечень стандартных операционных процедур, осуществленных в ходе исследования;
- г) знание стандартных операционных процедур ответственными лицами.

8. При инспекции установок и оборудования биоаналитического центра необходимо проверить пригодность инфраструктуры и используемого оборудования на соответствие профилю деятельности указанного центра и инспектируемому исследованию биоэквивалентности.

9. При инспекции процедур архивирования документации в биоаналитическом центре необходимо рассмотреть следующие аспекты:

- а) характер хранимых документов;
- б) местонахождение архива;
- в) контроль доступа к месту архивирования;
- г) условия хранения и защиты документов;
- д) лицо, отвечающее за архивные документы;
- е) документирование движения документов;
- ж) продолжительность хранения документов;
- з) условия временного изъятия (если применимо).

2. Инспекция обеспечения прослеживаемости образцов

Приемка

10. При инспекции процедур приемки образцов допускается инспектирование общих процессов (процедур) работы с образцами на инспектируемом объекте, включая следующее:

- а) приемка биологических образцов и работа с ними;
- б) организация системы приемки, в том числе во внеурочное время (дни или часы);
- в) регистрация образцов;
- г) контроль, осуществляемый во время приемки.

11. В ходе инспектирования детально рассматриваются следующие аспекты:

- 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).

12. При инспекции процедур хранения в отношении образцов, собранных для инспектируемого исследования, необходимо проверить следующие аспекты:

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

13. При инспекции процедур уничтожения образцов необходимо проверить дату уничтожения или возврата образцов.

14. При инспекции процедур анализа 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 характеристиками использованного в исследовании оборудования (включая весы и пипетки) подлежащими инспектированию являются:

идентификационные данные оборудования (производитель, модель);

доступность оборудования. Если во время инспекции оборудование более не находится в центре – 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);

наличие документации, касающейся квалификации, проверок и обслуживания оборудования;

в) реагенты. Основными характеристиками использованных в исследовании реагентов подлежащих инспектированию являются:

маркировка реагентов, включая дату истечения срока годности;

прослеживаемость происхождения используемых реактивов;

соблюдение определенных условий хранения (при наличии);

г) стандартные образцы. Основными характеристиками использованных в исследовании стандартных образцов подлежащих инспектированию являются:

доступность и содержание сертификатов анализа;

даты истечения сроков годности;

условия хранения;

условия доступа к стандартным образцам;

д) калибровочные, контрольные образцы. Основными характеристиками использованных в исследовании калибровочных и контрольных образцов, подлежащих инспектированию 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.

15. При инспекции процедур разработки биоаналитической методики необходимо убедиться в наличии краткого обзора источников разработки биоаналитической методики и определить критичные стадии биоаналитической методики.

16. При инспекции процедур валидации методики основными рассматриваемыми аспектами являются:

- а) протокол валидации;
- б) даты валидации;
- в) достаточный объем документирования всех операций;
- г) полнота валидационного отчета в сравнении с данными различных проведенных экспериментов;
- 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).

17. Основными валидационными параметрами, подлежащими инспектированию являются:

- а) стабильность (исходных растворов, образцов (поточная, циклы замораживания и размораживания, долгосрочная), экстрагированных образцов перед их вводом в аналитическую систему (если применимо));
- б) селективность (избирательность);
- в) правильность;
- г) прецизионность;
- д) нижний предел количественного определения;

- е) градуировочная кривая (линейность, функция отклика);
- ж) влияние (эффект) переноса;
- з) эффект матрицы (в случае масс-спектрометрических методов);
- и) отсутствие влияния разбавления образцов (если применимо);
- к) влияние антикоагулянта, если антикоагулянт, используемый для приготовления калибровочных и (или) образцов контроля качества отличается от антикоагулянта, использованного для сбора образцов во время исследования (если применимо).

18. При инспекции процедур биоанализа образцов основными рассматриваемыми аспектами 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 аналитических циклов и соблюдение заранее установленных критериев;
- м) настройки аудиторского следа и сведения, фиксируемые с помощью аудиторского следа;
- н) пропуски в последовательности ввода образцов в аналитическую систему;
- 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).

III. Инспекция фармакокинетического и статистического анализа данных

1. Фармакокинетический анализ

19. При инспекции процедур фармакокинетического анализа основными рассматриваемыми аспектами 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 проведением инспекции.

2. Статистический анализ

20. При инспекции процедур статистического анализа основными рассматриваемыми аспектами 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 отчетом о клиническом исследовании.

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

Приложение № 8
к Правилам проведения
фармацевтических инспекций на
соответствие требованиям Правил
надлежащей клинической практики
Евразийского экономического союза

(форма)

ОТЧЕТ

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

(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 евразийского
экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской
экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79

(наименование инспектируемого субъекта)

Адрес места нахождения инспектируемого субъекта: _____

Основание: _____

1. Административная информация

Исследуемый лекарственный препарат	
Препарат сравнения	

Заявление о проведении инспекции	
Регистрационный номер	
Наименование и адрес места нахождения инспектируемого субъекта	

Клиническое исследование	
Номер EudraCT (при наличии)	
Спонсор	
Код протокола клинического исследования	
Наименование протокола клинического исследования	
Общее количество исследовательских центров	
Общее количество субъектов исследования	
Дата и номер версии отчета о клиническом исследовании	

Информация об инспектируемом исследовательском центре	
Наименование инспектируемого исследовательского центра	
Главный исследователь (если применимо)	
Адрес места нахождения инспектируемого исследовательского центра	

Основные данные инспектируемого исследовательского центра:	
Количество субъектов исследования	
Первый визит первого субъекта исследования (дата)	

Последний визит последнего субъекта исследования (дата)	
Количество прошедших скрининг субъектов исследования	
Количество рандомизированных субъектов исследования)	
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 Евразийского экономического союза	Даты посещения инспектируемого субъекта
Ведущий инспектор			
Инспектор			
Эксперт			
Стажер			

2. Общая информация

Причина проведения инспекции		
Персонал, задействованный в исследовании и принявший участие в инспекции	фамилия, имя, отчество (при наличии)	роль
Внешние эксперты принимавшие участие в инспекции	фамилия, имя, отчество (при наличии)	роль

3. Ресурсы инспектируемого исследовательского центра

Наименование инспектируемого исследовательского центра	
--	--

Персонал					
Квалификация и подготовка					
Помещения					
Оборудование	наименование оборудования	назначение оборудования	серийный номер	номер отчета о валидации	окончание срока валидации
Компьютеризованные системы	наименование системы	версия	назначение	сертификат и сводный отчет о валидации	дата сводного отчета о валидации

4. Административные аспекты исследования

Уполномоченный орган государства – члена Евразийского экономического союза	
Независимый этический комитет	
Другие комитеты, иная необходимая валидация или регистрация	
Контракты и соглашения	
Страхование субъектов исследования	

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	контроль качества	обеспечение качества

6. 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 и целостность данных клинического исследования, достоверность данных исследования либо оказывают негативное воздействие 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 воздействие 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:

 фамилия, имя, отчество (при наличии),
 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 Евразийского
экономического союза

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 Евразийского
экономического союза

ОЦЕНКА ОТВЕТОВ
инспектируемого субъекта

Окончательные выводы
в отношении выявленных несоответствий при инспектировании

Дата оценки: ДД/ММ/ГГГГ

Оценка значимости находок для всего исследования
Качество данных и соответствие требованиям Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79
Рекомендация по приемлемости данных клинического исследования
Рекомендации по дальнейшим мерам улучшения деятельности в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза

фамилия, имя, отчество (при наличии),
должности членов инспекционной группы)

(подписи членов
инспекционной группы).».
