

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И.Бурназяна»



Лабушкина А.А., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д.,
Клементьева О.Е., Кодина Г.Е.

**МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ
ВЫПОЛНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
НОВЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И.Бурназяна»

**Лабушкина А.А., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д.,
Клементьева О.Е., Кодина Г.Е.**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ
ВЫПОЛНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ НОВЫХ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

МОНОГРАФИЯ

**Москва
2026**

УДК 615.07
ББК 52.817.39
М 54

Лабушкина А.А., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е. Методическое сопровождение выполнения клинических исследований новых радиофармацевтических лекарственных препаратов: Монография. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026. 252 с.

Авторы:

Лабушкина А.А. – начальник отдела экспертизы биомедицинских технологий и сопровождения клинических исследований Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кандидат медицинских наук;

Астрелина Т.А. – руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор;

Удалов Ю. Д. – генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских наук, доцент;

Клементьева О.Е. – ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, кандидат биологических наук;

Кодина Г.Е. – ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, кандидат химических наук, доцент

Рецензенты:

Долгушин М.Б. – заведующий отделением рентгенологических и радионуклидных методов диагностики, руководитель отдела рентгенологических и радионуклидных методов диагностики ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, профессор РАН и РМАНПО, доктор медицинских наук;

Деев С.М. – научный руководитель Научно-образовательного центра ядерной медицины НИЦ «Курчатовский институт», главный научный сотрудник Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, академик РАН, доктор биологических наук, профессор.

Монография посвящена разработке унифицированных форм документов для клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) – форм протоколов и брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП.

Монография предназначена для специалистов в области фармацевтического права, клинических исследований, ядерной медицины, радиационной безопасности, а также для исследователей и практических работников, участвующих в разработке, экспертизе и применении радиофармацевтических лекарственных препаратов.

ISBN 978-5-93064-438-8

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ГЛАВА 1 МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ НОРМАТИВНОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	7
1.1. Особенности международного регулирования клинических исследований РФЛП	7
1.2. Европейский союз: регуляторная модель и её ограничения	12
1.3. США: регуляторная модель FDA	16
1.4. Роль МАГАТЭ и международных организаций	19
ГЛАВА 2 НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ	23
2.1. Национальная система регулирования клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации	23
2.2. Особенности нормативного регулирования клинических исследований РФЛП в Российской Федерации	27
2.3. Регулирование клинических исследований РФЛП в рамках Евразийского Экономического Союза	32
ГЛАВА 3 МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	36
3.1. Особенности дизайна клинических исследований РФЛП	36
3.2. Формирование популяции субъектов исследований	41
3.3. Дозиметрия как ключевой элемент оценки безопасности	45
3.4. Этические аспекты клинических исследований РФЛП	48
3.5. Статистические особенности анализа данных клинических исследований РФЛП	51

ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ДОКУМЕНТОВ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	55
4.1. Обоснование необходимости разработки унифицированных форм документации клинических исследований РФЛП.....	55
4.2. Формы протоколов клинических исследований для радиофармацевтических лекарственных препаратов	57
4.3. Формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП	68
4.4. Практическое значение внедрения унифицированных форм документации для клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	77
СПИСОК ИСТОЧНИКОВ.....	78
Приложение 1 Формы протоколов для клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения.....	82
Приложение 2 Формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения	217

ПРЕДИСЛОВИЕ

Современное развитие ядерной медицины сопровождается активным внедрением радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) в диагностику и терапию различных заболеваний. РФЛП занимают особое место среди лекарственных средств, поскольку сочетают в себе не только фармакологическое, но и радиационное воздействие на организм человека, обусловленное наличием радионуклида, что определяет необходимость особого подхода к их разработке, клиническому изучению, оценке безопасности и нормативно-правовому регулированию.

В отличие от традиционных лекарственных препаратов, при оценке радиофармпрепаратов необходимо учитывать не только фармакологические и токсикологические параметры, но и дозиметрические характеристики, величину радиационной нагрузки, особенности биораспределения радионуклида и потенциальные отдаленные риски [1]. В связи с этим проведение клинических исследований радиофармацевтических препаратов регулируется целым комплексом нормативных требований, которые охватывают несколько взаимосвязанных сфер регулирования, включающих комплекс законодательных актов об обращении лекарственных средств, правила надлежащей клинической практики, нормы радиационной безопасности, требования к обращению с радиоактивными материалами, регулирование в сфере ядерной медицины, международные стандарты и рекомендации, а также этические принципы проведения исследований с участием человека.

Учитывая это, особое значение приобретают вопросы гармонизации регуляторных подходов. Анализ международной практики показывает, что единая универсальная модель регулирования клинических исследований РФЛП пока не сформирована. Европейский союз, США, международные организации, Российская Федерация и Евразийский экономический союз используют различные правовые и методологические механизмы, направленные на обеспечение безопасности пациентов, достоверности клинических данных и качества исследуемых препаратов. Таким образом, во всех регуляторных системах сохраняется необходимость поиска баланса между развитием инновационных радиофармацевтических технологий и обеспечением надлежащего уровня защиты участников исследований.

В связи с этим особую актуальность приобретает разработка унифицированных форм документов, регламентирующих проведение клинических исследований РФЛП. Стандартизация таких

документов позволяет повысить качество подготовки исследовательских материалов, обеспечить единообразие представления данных, облегчить экспертную оценку и повысить прозрачность клинических исследований. Кроме того, унифицированные формы способствуют более эффективному взаимодействию между исследовательскими центрами, регуляторными органами, экспертными организациями и этическими комитетами.

Настоящая работа посвящена комплексному анализу нормативного регулирования и методологических особенностей клинических исследований РФЛП. В ней рассматриваются международный опыт регулирования, особенности правовых подходов в Российской Федерации и ЕАЭС, а также специфические аспекты планирования и проведения клинических исследований РФЛП. Особое внимание уделяется вопросам дозиметрии, формирования популяции субъектов исследования, этической экспертизы, инфраструктурных требований и адаптации классических моделей клинических исследований к особенностям радиофармацевтических технологий.

В работе приводится обоснование необходимости разработки унифицированных методических документов для клинических исследований РФЛП, представлены унифицированные формы протоколов для I, II и III фаз клинических исследований РФЛП и формы брошюры исследователя, разработанные на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» в соответствии с требованиями к содержанию протокола клинического исследования, изложенными в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (ред. от 01.08.2025), с учетом особенностей РФЛП, а также проведен анализ структуры и практического значения разработанных унифицированных форм протоколов клинических исследований и брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП.

Рассматриваемая тема имеет важное научное и прикладное значение, поскольку направлена на совершенствование системы организации, проведения и экспертной оценки клинических исследований новых диагностических и терапевтических РФЛП.

ГЛАВА 1

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ НОРМАТИВНОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1.1. Особенности международного регулирования клинических исследований РФЛП

Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) в современной медицинской практике рассматриваются как особая категория лекарственных средств, характеризующаяся сочетанием фармакологических свойств активного вещества и радиационного воздействия, обусловленного присутствием радионуклида. Исходя из этого, аспекты разработки и применения РФЛП находятся на пересечении нескольких научных и технологических областей, включая фармакологию, радиохимию, радиобиологию, ядерную медицину и радиационную безопасность. Междисциплинарный характер радиофармацевтических технологий определяет специфику разработки и формирует особенности нормативного регулирования клинических исследований данной группы препаратов. В отличие от традиционных лекарственных средств, безопасность которых оценивается преимущественно на основании фармакологических и токсикологических характеристик действующего вещества, применение РФЛП связано с дополнительным фактором риска – воздействием ионизирующего излучения. Таким образом, риск при применении радиофармацевтических препаратов имеет комплексную структуру и включает два взаимосвязанных компонента: фармакологический и радиационный. Фармакологический компонент определяется биологическими свойствами активного вещества и его взаимодействием с тканями организма. Радиационный компонент связан с энергией излучения радионуклида и его распределением в органах и тканях. В ряде случаев именно радиационная составляющая может играть определяющую роль в структуре риска, что требует ее количественной оценки и контроля.

Указанная особенность существенно влияет на подходы к планированию и проведению клинических исследований РФЛП. В частности, оценка безопасности и эффективности РФЛП требует интеграции нескольких регуляторных систем, каждая из которых регулирует различные аспекты клинических исследований.

Международная практика показывает, что проведение клини-

ческих исследований радиофармацевтических препаратов осуществляется на основе сочетания требований следующих нормативных документов:

- требований надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP);
- норм радиационной безопасности;
- требований к обращению с радиоактивными материалами.

Каждый из указанных актов формирует отдельный блок нормативных требований, регулирующих различные аспекты разработки и применения радиофармацевтических препаратов.

Требования GCP формируют методологическую и этическую основу клинических исследований лекарственных средств. Данные требования направлены на обеспечение защиты прав и безопасности участников исследований, а также на получение достоверных и воспроизводимых научных данных. В рамках принципов GCP регламентируются вопросы разработки протоколов исследований, организации мониторинга, ведения документации и контроля качества получаемых данных. Вместе с тем универсальный характер требований GCP не полностью учитывает специфику радиофармацевтических технологий. Стандарты GCP разрабатывались преимущественно для лекарственных средств, не содержащих источников ионизирующего излучения, и поэтому не предусматривают специальных механизмов оценки радиационной нагрузки [1].

Вторым важным элементом нормативного регулирования являются нормы радиационной безопасности. Данные нормы базируются на признанных международным сообществом принципах радиационной защиты, которые включают обоснование применения источников ионизирующего излучения, оптимизацию радиационной нагрузки и ограничение доз облучения. Принцип обоснования предполагает, что любое применение источников ионизирующего излучения должно приносить медицинскую пользу, превышающую потенциальный радиационный риск. В контексте клинических исследований радиофармацевтических препаратов данный принцип требует доказательства того, что ожидаемая диагностическая или терапевтическая ценность исследования оправдывает радиационную нагрузку, связанную с введением радиофармпрепарата. Принцип оптимизации предусматривает минимизацию дозовой нагрузки при сохранении клинической эффективности процедуры. В рамках клинических исследований это

означает необходимость выбора таких параметров вводимого радиофармпрепарата, которые обеспечивают достаточную диагностическую или терапевтическую информативность при минимально возможной радиационной нагрузке. Принцип ограничения доз устанавливает допустимые уровни радиационного воздействия для различных категорий лиц, включая пациентов и медицинский персонал. Соблюдение данных ограничений является обязательным условием проведения клинических исследований радиофармацевтических препаратов [2].

Третьим нормативным блоком регулирования является система требований, связанных с обращением с радиоактивными материалами. Данные требования касаются лицензирования деятельности, хранения и транспортировки радионуклидов, контроля радиоактивных отходов, а также обеспечения радиационной безопасности помещений и оборудования. Для клинических исследований РФЛП данный аспект имеет принципиальное значение. Проведение исследований возможно только в медицинских организациях, обладающих соответствующей инфраструктурой и лицензией на работу с источниками ионизирующего излучения. Кроме того, необходима подготовка специализированного персонала, обладающего знаниями в области радиационной безопасности и радиофармацевтических технологий [3].

Пересечение указанных регуляторных систем формирует характерную особенность международного регулирования клинических исследований радиофармацевтических препаратов – многоуровневую структуру нормативных требований. В отличие от клинических исследований нерадиоактивных лекарственных средств, исследования РФЛП требуют одновременного учета фармакологических, радиационных и технологических факторов.

Еще одной важной особенностью клинических исследований РФЛП является различие в структуре оценки эффективности в зависимости от области их применения. Радиофармацевтические препараты могут использоваться как в диагностических, так и в терапевтических целях. Кроме того, в современной клинической практике все более широкое распространение получает концепция «тераностики», при которой диагностический радиофармпрепарат используется для отбора пациентов и планирования терапии с применением аналогичного РФЛП с другим радионуклидом, ядерно-физические характеристики которого обеспечат лечебный эффект. В диагностических исследованиях эффективность РФЛП

определяется прежде всего его способностью обеспечивать получение клинически значимой диагностической информации. В таких исследованиях основными параметрами эффективности могут быть показатели диагностической точности, чувствительности и специфичности метода, воспроизводимость получаемых изображений и влияние результатов исследования на клиническое принятие решений. Тогда как в терапевтических исследованиях радиофармацевтических препаратов оценка эффективности включает традиционные клинические показатели, такие как объективный ответ опухоли, показатели выживаемости или улучшение симптоматики. Однако в обоих случаях существенное значение имеет распределение радионуклида в организме и величина поглощенной дозы в опухолевых и нормальных тканях. В связи с этим дозиметрические исследования занимают центральное место в клинической разработке РФЛП. Дозиметрия позволяет количественно оценить распределение радионуклида в организме, определить величину поглощенных доз в органах и тканях и выявить критические органы, ограничивающие допустимую активность препарата. Полученные дозиметрические данные используются для обоснования безопасности и оценки рисков применения радиофармпрепарата, а также для оптимизации параметров его введения. А в случае применения радионуклидных методов лечения дозиметрические показатели могут использоваться и для оценки эффективности терапии [4].

Особенности РФЛП также оказывают влияние на дизайн клинических исследований. Классическая фазовая модель клинических исследований лекарственных средств предполагает последовательное проведение фаз I–III с изучением возрастающих доз и возможным участием здоровых добровольцев на ранних этапах исследований. Для РФЛП применение данной модели может быть ограничено по нескольким причинам. Во-первых, участие здоровых добровольцев в исследованиях, сопровождающихся радиационным воздействием, может быть этически неоправданным при отсутствии прямой медицинской пользы. Во-вторых, многие диагностические радиофармпрепараты вводятся в микродозах, что снижает значимость традиционных подходов, основанных на определении максимальной переносимой дозы. В результате в клинических исследованиях РФЛП часто используются альтернативные исследовательские стратегии, включающие объединение ранних фаз исследований, а также акцент на изучении биораспределения, дозиметрических характеристик и диагностической эффективности препарата [5, 6].

Дополнительной особенностью разработки РФЛП является высокая технологическая зависимость производства и применения данных средств. Многие радионуклиды обладают коротким периодом полураспада, что требует строгой координации процессов производства, транспортировки и введения препарата. Качество радиофармацевтического препарата в клинических исследованиях зависит не только от фармакологических характеристик вещества, но и от соблюдения технологических процедур производства, контроля качества и логистики. Несоблюдение временных параметров или условий синтеза может привести к изменению радиохимических свойств радиофармпрепарата и, соответственно, к изменению его биораспределения в организме пациента.

Еще одним важным аспектом клинических исследований радиофармацевтических препаратов являются этические вопросы. Введение радионуклида связано с потенциальным риском радиационного воздействия, что требует особого внимания к процедуре информированного согласия участников исследования. Пациенты должны быть информированы не только о возможных фармакологических рисках, но и о характере радиационной нагрузки, возможных отдаленных эффектах и мерах радиационной защиты. Кроме того, особое значение имеет оценка соотношения пользы и риска, которая должна учитывать как клиническую ценность получаемой информации, так и потенциальные радиационные последствия [7].

В совокупности данные особенности формируют специфическую модель регулирования клинических исследований РФЛП, в рамках которой универсальные принципы клинических исследований дополняются специализированными требованиями, направленными на контроль радиационных рисков и обеспечение безопасности пациентов.

Однако отсутствие единых обязательных международных стандартов регулирования клинических исследований РФЛП приводит к определенной вариативности регуляторных подходов в различных странах. В одних государствах требования к проведению клинических исследований могут быть более детализированными, тогда как в других странах регулирование осуществляется преимущественно на основе общих принципов клинических исследований лекарственных средств. Такая ситуация обусловлена тем, что радиофармпрепараты находятся на пересечении нескольких областей регулирования, включая фармацевтическое законодательство, нормы радиационной безопасности и требования к об-

ращению с радиоактивными материалами. В результате клинические исследования радиофармацевтических препаратов часто требуют согласования требований различных регуляторных органов и экспертных организаций, что может усложнять процесс планирования и проведения исследований.

1.2. Европейский союз: регуляторная модель и ее ограничения

Регулирование клинических исследований лекарственных средств в Европейском союзе (ЕС) основано на принципах нормативной гармонизации и унификации требований между государствами-членами. Формирование единого регуляторного пространства в области разработки лекарственных препаратов рассматривается как важное условие обеспечения сопоставимости результатов клинических исследований, повышения эффективности разработки новых лекарственных средств и обеспечения высокого уровня защиты прав и безопасности участников исследований.

Исторически основой регулирования клинических исследований в Европейском союзе являлась Директива 2001/20/ЕС, направленная на гармонизацию национальных систем регулирования клинических исследований лекарственных средств. Данный нормативный акт устанавливал основные требования к проведению клинических исследований, включая процедуры получения разрешений, требования к этической экспертизе и принципы защиты участников исследований. В дальнейшем данная система была модернизирована посредством принятия Регламента (ЕС) № 536/2014, который был разработан с целью повышения прозрачности клинических исследований, оптимизации процедур подачи заявок и сокращения административных барьеров для проведения многоцентровых международных исследований. Регламент предусматривает создание централизованной электронной системы подачи заявок и обмена информацией между регуляторными органами государств-членов ЕС [8, 9].

Основными задачами данной регуляторной модели являются: обеспечение защиты прав и безопасности участников клинических исследований, повышение достоверности и воспроизводимости научных данных, унификация процедур проведения клинических исследований и создание условий для эффективного проведения международных многоцентровых исследований. Реализация данных задач позволяет формировать единый подход

к разработке лекарственных средств на территории Европейского союза. Благодаря унифицированным регуляторным требованиям исследовательские группы могут проводить клинические исследования в нескольких странах ЕС на основе единого протокола и стандартизированных процедур. Однако, несмотря на высокий уровень нормативной гармонизации, применение европейской регуляторной модели к РФЛП выявляет ряд существенных ограничений. Эти ограничения обусловлены тем, что существующая нормативная база изначально разрабатывалась для лекарственных средств, не содержащих источников ионизирующего излучения, и поэтому не полностью учитывает специфику радиофармацевтических технологий.

Одним из ключевых факторов, определяющих данные ограничения, является отсутствие выделения РФЛП в отдельную регуляторную категорию. В рамках действующего законодательства Европейского союза радиофармацевтические препараты рассматриваются как разновидность лекарственных средств и регулируются в соответствии с общими требованиями, применяемыми к фармакологическим препаратам. С одной стороны, такой подход обеспечивает формальное единообразие нормативного регулирования. С другой стороны, он не отражает специфические особенности радиофармацевтических технологий, связанные с необходимостью одновременной оценки фармакологических и радиационных факторов риска.

Несмотря на центральную роль дозиметрических исследований в оценке безопасности радиофармацевтических препаратов, нормативные документы Европейского союза не содержат специальных требований к проведению дозиметрических исследований в рамках клинических исследований РФЛП. В действующей нормативной базе отсутствуют четко определенные критерии, устанавливающие минимальный объем дозиметрических данных, необходимых для проведения клинических исследований. Отсутствие единых стандартов дозиметрической оценки приводит к необходимости индивидуального обоснования методик расчета доз и параметров радиационной нагрузки в каждом конкретном клиническом исследовании. В результате требования к объему дозиметрических данных могут различаться в зависимости от практики национальных регуляторных органов и экспертных организаций.

Еще одной особенностью регулирования клинических исследований радиофармацевтических препаратов в Европейском союзе является отсутствие специализированных требований к дизайну

клинических исследований диагностических и терапевтических РФЛП. Диагностические радиофармацевтические препараты применяются преимущественно для визуализации патологических процессов или оценки функционального состояния органов и тканей. В связи с этим эффективность таких препаратов определяется не терапевтическим эффектом, а способностью обеспечить получение диагностически значимой информации. Однако нормативные документы Европейского союза, регулирующие проведение клинических исследований лекарственных средств, в основном ориентированы на оценку терапевтической эффективности препаратов. Это создает определенные методологические трудности при разработке протоколов исследований диагностических РФЛП.

Особенности клинических исследований также характерны и для терапевтических радиофармацевтических препаратов. Для данной группы препаратов важным параметром эффективности является распределение радионуклида в организме и величина поглощенной дозы в опухолевой ткани и нормальных органах. Следовательно, дозиметрические показатели в данном случае являются не только параметрами безопасности, но и элементами оценки эффективности терапии. Тем не менее, действующие нормативные документы Европейского союза не содержат специальных указаний, регулирующих использование дозиметрических данных в качестве клинических конечных точек.

В условиях указанных ограничений регулирование клинических исследований радиофармацевтических препаратов в странах Европейского союза фактически формируется на основе сочетания нескольких источников нормативного регулирования. К ним относятся общеевропейские требования к клиническим исследованиям лекарственных средств, национальное законодательство государств-членов ЕС в области радиационной безопасности и рекомендации профессиональных медицинских и научных организаций. Национальные системы регулирования радиационной безопасности в различных странах ЕС имеют ряд отличий, связанных с процедурами лицензирования деятельности, требованиями к инфраструктуре медицинских учреждений и правилами обращения с радиоактивными материалами. Несмотря на сходство базовых принципов радиационной защиты, конкретные административные процедуры и требования к документации могут существенно различаться. В результате проведение многоцентровых клинических исследований радиофармацевтических препаратов

на территории нескольких стран ЕС может сопровождаться необходимостью адаптации протокола исследования к различным национальным нормативным требованиям [9, 10].

Существенную роль в формировании практических подходов к клинической разработке радиофармацевтических препаратов играет Европейская ассоциация ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM). Данная организация разработала ряд рекомендаций, направленных на оптимизацию проведения ранних фаз клинических исследований радиофармацевтических препаратов [11].

В рекомендациях EANM подчеркиваются особенности радиофармацевтических технологий, включая ограниченную применимость классической фазовой модели клинических исследований и повышенную этическую нагрузку исследований. В частности, отмечается, что участие здоровых добровольцев в исследованиях радиофармацевтических препаратов может быть ограничено в связи с радиационной нагрузкой, а классические схемы изучения возрастающих доз не всегда применимы в условиях радионуклидных технологий. Однако рекомендации профессиональных организаций носят консультативный характер и не обладают обязательной юридической силой. Их применение зависит от практики конкретных регуляторных органов и исследовательских центров.

Таким образом, несмотря на наличие разработанных профессиональными сообществами методических рекомендаций, нормативная база Европейского союза не содержит специализированных обязательных требований, полностью учитывающих особенности разработки радиофармацевтических препаратов. В результате европейская регуляторная модель характеризуется сочетанием высокого уровня гармонизации общих процедур клинических исследований с наличием определенных методологических пробелов применительно к РФЛП. Указанные особенности обуславливают необходимость дальнейшего совершенствования нормативных подходов к регулированию клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов с учетом специфики радиофармацевтических технологий и особенностей оценки их безопасности и эффективности.

1.3. США: регуляторная модель FDA

Регулирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов в Соединенных Штатах Америки осуществляется Комитетом по исследованию радиофармацевтических лекарственных средств (Radioactive Drug Research Committee, RDRC) Управления по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, FDA). Американская система регулирования клинических исследований характеризуется использованием риск-ориентированного подхода и высокой степенью адаптивности требований к особенностям конкретного лекарственного продукта [12, 13].

Основной целью регулирования клинических исследований в США является обеспечение безопасности пациентов и достоверности получаемых научных данных при одновременном создании условий для эффективной разработки инновационных медицинских технологий. В отличие от некоторых других регуляторных систем, американская модель допускает более гибкое применение нормативных требований с учетом специфики лекарственного препарата и характера рисков, связанных с его применением. Такой подход имеет особое значение применительно к РФЛП, поскольку безопасность и эффективность данных средств определяются не только фармакологическими свойствами действующего вещества, но и характеристиками ионизирующего излучения, обусловленного присутствием радионуклида.

Американская регуляторная практика признает, что диагностические радиофармпрепараты обладают специфическим профилем риска. В большинстве случаев они вводятся в организм в микродозах и не оказывают выраженного фармакологического воздействия на физиологические процессы. Следовательно, фармакологическая токсичность таких препаратов, как правило, является минимальной. В связи с этим основным фактором риска при применении диагностических радиофармацевтических препаратов становится радиационная нагрузка, возникающая в результате введения радионуклида. Данная особенность делает проведение дозиметрических исследований одним из ключевых элементов клинических исследований радиофармацевтических препаратов.

При проведении клинических исследований диагностических радиофармацевтических препаратов особое внимание уделяется изучению биораспределения радиофармпрепарата, его фармакокинетических характеристик и дозиметрических параметров.

Биораспределение препарата отражает его накопление в различных органах и тканях и позволяет определить потенциальные органы-мишени и критические органы, ограничивающие допустимую активность радионуклида.

Важным аспектом клинических исследований диагностических радиофармацевтических препаратов является также оценка качества диагностической визуализации. Эффективность таких препаратов определяется их способностью обеспечивать получение диагностически значимой информации, позволяющей выявлять патологические процессы, уточнять диагноз и определять тактику лечения. В связи с этим клинические исследования диагностических радиофармацевтических препаратов также направлены на оценку таких параметров, как чувствительность и специфичность метода визуализации, воспроизводимость получаемых изображений и влияние результатов исследования на клиническое принятие решений.

Особое место в американской системе регулирования занимает категория радиофармацевтических препаратов, применяемых в позитронно-эмиссионной томографии (PET-drugs). Выделение данной категории связано с технологическими особенностями ПЭТ-диагностики, включая использование радионуклидов с коротким периодом полураспада и высокую зависимость качества препарата от временных параметров его производства и применения. Производство и применение ПЭТ-препаратов требует строгой координации процессов синтеза, контроля качества, транспортировки и введения радиофармпрепарата. Даже незначительные отклонения во временных параметрах могут привести к изменению радиохимических характеристик препарата и снижению его диагностической информативности. В связи с этим в США были разработаны специальные регуляторные подходы к контролю качества ПЭТ-препаратов, включая требования к производственным процессам, методам контроля качества и условиям хранения радиофармацевтической продукции [14, 15].

Существенным элементом американской системы регулирования ранних этапов разработки является механизм проведения пробных исследований радиофармпрепарата (exploratory Investigational New Drug, exploratory IND). Данный механизм предусматривает возможность проведения ограниченных клинических исследований с участием небольшого числа пациентов с целью получения первичных данных о поведении нового препарата

в организме человека. Пробные исследования позволяют исследователям на ранних этапах разработки оценить биораспределение радиофармпрепарата, его фармакокинетические характеристики и дозиметрические параметры. Кроме того, данный механизм позволяет определить возможность получения диагностически значимых результатов и оценить перспективы дальнейших клинических исследований препарата. Использование пробных исследований имеет особое значение для разработки РФЛП, поскольку разработка новых радиофармацевтических соединений часто сопровождается необходимостью проведения многочисленных экспериментальных исследований, направленных на оптимизацию структуры молекулы, выбор радионуклида и параметров введения препарата. Возможность получения ранних клинических данных позволяет ускорить процесс разработки радиофармацевтических препаратов и сократить время, необходимое для принятия решений о целесообразности дальнейших исследований.

Еще одной особенностью американской регуляторной системы является признание ключевой роли дозиметрических исследований в оценке безопасности радиофармацевтических препаратов. В отличие от традиционных лекарственных средств, для которых безопасность оценивается преимущественно на основании анализа нежелательных лекарственных реакций и лабораторных показателей, в исследованиях радиофармацевтических препаратов количественная оценка радиационной нагрузки является одним из основных параметров безопасности. Дозиметрические исследования позволяют определить распределение радионуклида в организме, величину поглощенных доз в органах и тканях и величину эффективной дозы облучения. Кроме того, они позволяют выявить критические органы, которые ограничивают допустимую активность радионуклида. Полученные дозиметрические данные используются для обоснования безопасности применения радиофармацевтического препарата и для оптимизации параметров его введения. В некоторых случаях дозиметрические показатели могут также использоваться при оценке эффективности терапии, особенно при разработке радионуклидных методов лечения [16].

Следует отметить, что риск-ориентированный характер американской системы регулирования позволяет более гибко адаптировать требования к объему клинических данных. В частности, объем данных, необходимых для проведения ранних клинических исследований, может варьироваться в зависимости от предполагаемого

уровня риска, связанного с применением препарата. Такой подход способствует ускорению разработки инновационных медицинских технологий, включая РФЛП, используемые в радионуклидной диагностике и терапии.

Вместе с тем, несмотря на высокую степень адаптивности американской регуляторной системы, она также сталкивается с рядом ограничений. Гибкость требований может приводить к определенной вариативности практики их применения, поскольку часть решений принимается на основе экспертной оценки конкретных клинических программ. Кроме того, как и в случае европейской системы регулирования, нормативная база США не формирует полностью унифицированной модели регулирования клинических исследований РФЛП, что связано с рядом особенностей регуляторной системы и специфики этих препаратов.

Таким образом, американская модель регулирования клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов характеризуется использованием риск-ориентированного подхода, признанием специфического профиля риска радиофармацевтических технологий и возможностью адаптации регуляторных требований к особенностям конкретного препарата. Применение специализированных механизмов ранней клинической оценки, таких как exploratory IND, а также выделение отдельных категорий радиофармацевтических препаратов позволяют учитывать особенности радиофармацевтических технологий и способствуют ускорению их клинической разработки.

1.4. Роль МАГАТЭ и международных организаций

Наряду с национальными и региональными регуляторными системами важную роль в формировании подходов к разработке и применению радиофармацевтических лекарственных препаратов играют международные организации. Их деятельность направлена на разработку рекомендаций и стандартов, обеспечивающих безопасное использование источников ионизирующего излучения в медицинской практике и содействующих гармонизации регуляторных подходов в различных странах. Особое значение для радиофармацевтических технологий имеет деятельность Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), которое занимается разработкой международных стандартов радиационной безопасности и рекомендаций по применению ионизирующего излучения в медицине. Документы МАГАТЭ используются

в качестве основы для разработки национальных нормативных актов в области радиационной защиты и обращения с радиоактивными материалами [2, 3].

В контексте клинических исследований РФЛП рекомендации МАГАТЭ имеют важнейшее значение, поскольку они определяют базовые принципы радиационной защиты пациентов и медицинского персонала. Эти принципы применяются при планировании и проведении диагностических и терапевтических процедур с использованием радионуклидов, а также при разработке протоколов клинических исследований. В основе системы радиационной защиты, разработанной МАГАТЭ, лежат три фундаментальных принципа: обоснование применения источников ионизирующего излучения, оптимизация радиационной защиты и ограничение доз облучения.

Принцип обоснования предполагает, что любое применение источников ионизирующего излучения должно приносить медицинскую пользу, превышающую потенциальный радиационный риск. В контексте клинических исследований радиофармацевтических препаратов данный принцип требует доказательства того, что ожидаемая диагностическая или терапевтическая ценность исследования оправдывает радиационную нагрузку, возникающую при введении радиофармпрепарата. При разработке протоколов клинических исследований РФЛП обоснование применения радиационного воздействия включает анализ клинической значимости получаемой информации, оценку потенциального влияния исследования на диагностику или лечение заболевания, а также сопоставление предполагаемой пользы и возможного радиационного риска.

Вторым ключевым принципом является оптимизация радиационной защиты. Этот принцип предполагает минимизацию дозовой нагрузки при сохранении диагностической или терапевтической эффективности процедуры. В клинических исследованиях РФЛП оптимизация радиационной защиты реализуется посредством выбора наиболее рациональных параметров введения радиофармпрепарата, включая величину активности радионуклида, время проведения диагностических процедур и методы регистрации излучения. Оптимизация радиационной защиты также включает использование современных методов визуализации и обработки изображений, позволяющих получать диагностически значимую информацию при более низких уровнях радиационного воздействия.

Третьим принципом радиационной защиты является ограничение доз облучения. Этот принцип предусматривает установление предельных уровней радиационного воздействия для различных категорий лиц, включая медицинский персонал и население. В отношении пациентов, получающих РФЛП в диагностических или терапевтических целях, ограничения доз имеют иной характер и основаны на оценке клинической целесообразности применения источников излучения.

В рамках клинических исследований радиофармацевтических препаратов данные принципы реализуются через разработку протоколов, предусматривающих контроль радиационной нагрузки, проведение дозиметрических исследований и применение мер радиационной защиты.

Следует отметить, что документы МАГАТЭ преимущественно регулируют вопросы радиационной безопасности, но не охватывают напрямую методологические аспекты клинических исследований, такие как дизайн исследований, статистический анализ данных или критерии оценки клинической эффективности. Влияние документов МАГАТЭ на клинические исследования РФЛП носит преимущественно косвенный характер в части разработки протоколов клинических исследований, где необходимо включение радиационной защиты, методов контроля дозовой нагрузки и процедур обеспечения радиационной безопасности пациентов и персонала. Их положения используются при разработке национальных нормативных актов, регулирующих обращение с радиоактивными материалами и применение источников ионизирующего излучения в медицинской практике [3]. Таким образом, рекомендации МАГАТЭ не заменяют регуляторные требования к клинической разработке лекарственных средств, а дополняют их, обеспечивая контроль радиационных рисков.

Помимо МАГАТЭ, в формировании международных подходов к регулированию радиофармацевтических технологий участвуют и другие международные организации. В частности, важную роль играет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), деятельность которой направлена на развитие глобальных стандартов здравоохранения и содействие безопасному применению медицинских технологий. ВОЗ участвует в разработке рекомендаций по применению РФЛП в диагностике и терапии различных заболеваний, а также способствует распространению знаний и передового опыта в области ядерной медицины.

Значительное влияние на формирование международных подходов к применению радиофармацевтических препаратов оказывают также профессиональные медицинские организации, объединяющие специалистов ядерной медицины и радиофармацевтики. К числу таких организаций относятся Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM), Общество ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) и другие международные профессиональные ассоциации. Данные организации разрабатывают методические рекомендации, клинические руководства и стандарты практики, направленные на повышение качества диагностики и лечения с использованием радиофармацевтических технологий. Их рекомендации часто используются при разработке национальных стандартов медицинской практики и могут оказывать влияние на проведение клинических исследований. Вместе с тем следует отметить, что рекомендации международных организаций и профессиональных сообществ также носят лишь консультативный характер и не обладают обязательной юридической силой. Их применение зависит от национальных систем регулирования и практики конкретных регуляторных органов.

В целом, несмотря на отсутствие единой международной системы регулирования клинических исследований РФЛП, деятельность международных организаций играет важную роль в формировании общих принципов безопасного применения радиофармацевтических технологий. Разрабатываемые ими рекомендации способствуют гармонизации подходов к оценке радиационных рисков, развитию международного сотрудничества в области ядерной медицины и повышению уровня безопасности пациентов и медицинского персонала. Таким образом, международные организации выполняют важную координирующую функцию в развитии радиофармацевтических технологий и формировании научно обоснованных подходов к их применению в клинической практике и клинических исследованиях.

ГЛАВА 2

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ

2.1. Национальная система регулирования клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации

Национальная система регулирования клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации представляет собой сложный правовой механизм, направленный на обеспечение баланса между развитием инновационных фармацевтических исследований и разработок, защитой прав и безопасности участников исследований, а также формированием необходимой доказательной базы для государственной регистрации лекарственных препаратов. Существующая модель складывается из законодательных актов федерального уровня, подзаконных актов уполномоченных органов, процедур этической и научной экспертизы, а также административных механизмов допуска, контроля и сопровождения клинических исследований. Базовое место в этой системе занимает Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», который закрепляет общие принципы обращения лекарственных препаратов и содержит специальные положения о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения и правах пациентов, участвующих в них. В соответствии с положениями данного закона клинические исследования лекарственных средств представляют собой научные исследования, проводимые с участием человека и направленные на изучение безопасности и эффективности лекарственного препарата, а также на выявление его фармакологических свойств [17].

С правовой точки зрения клиническое исследование лекарственного препарата выступает обязательным элементом жизненного цикла лекарственного препарата, предшествующим допуску препарата к обращению, за исключением предусмотренных законом случаев. В рамках клинического исследования формируются данные о безопасности, эффективности, режиме применения и иных характеристиках лекарственного препарата, имеющих значение для последующей экспертной оценки. Вследствие этого

государство рассматривает клинические исследования как деятельность, затрагивающую публичные интересы в сфере охраны здоровья, что определяет необходимость получения разрешения на проведение клинических исследований от уполномоченного федерального органа исполнительной власти и наличие специальных требований к порядку их проведения.

Центральным субъектом государственного регулирования в данной сфере является Министерство здравоохранения Российской Федерации, которое предоставляет государственную услугу по выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата, включая пострегистрационные и международные многоцентровые исследования. Данная услуга предоставляется в установленном административном порядке. При этом допустимость проведения клинического исследования определяется не только предполагаемой научной ценностью или фармакологической перспективностью лекарственного препарата, но и соответствием планируемого клинического исследования требованиям охраны прав человека, медицинской обоснованности и допустимого соотношения риска и пользы. В связи с этим выдача разрешения на проведение клинических исследований представляет собой итог научной, медицинской и этической экспертной оценки проекта исследования.

Особую роль в национальной системе регулирования играет Совет по этике. Его статус, порядок создания и деятельности, требования к квалификации экспертов, порядок организации и проведения этической экспертизы, а также форма заключений закреплены приказом Минздрава России от 31 октября 2024 г. № 586н, который был официально опубликован в ноябре 2024 года и фактически обновил процедурную основу этического контроля в сфере клинических исследований. Таким образом, этическая экспертиза в современной российской модели регулирования является самостоятельным обязательным элементом допуска проведения клинического исследования и имеет принципиальное значение, поскольку клиническое исследование неизбежно связано с вмешательством в сферу личных прав человека, таких как право на жизнь, здоровье, достоинство, свободное волеизъявление и информированное согласие. В этой связи российское законодательство закрепляет специальные гарантии для пациентов, участвующих в клинических исследованиях. Наличие в Федеральном законе № 61-ФЗ отдельной статьи о правах пациентов, участвующих

в клинических исследованиях, доказывает то, что охрана участника исследования рассматривается как самостоятельная регуляторная задача [18].

Существенным элементом национальной модели является регламентация состава участников клинического исследования, к которым относятся разработчик или иной заявитель, главный исследователь и исследовательская группа, медицинская организация, субъекты исследования, а также уполномоченные экспертные и контрольные органы. При этом медицинская организация, выступающая исследовательским центром, должна соответствовать установленным требованиям для участия в клинических исследованиях. Это обусловлено тем, что качество клинического исследования зависит не только от протокола исследования и характеристик исследуемого препарата, но и от организационных, кадровых и материально-технических возможностей конкретного исследовательского центра.

Отдельного внимания заслуживает информационная открытость национальной системы регулирования. В 2024–2025 годах в данной сфере были приняты новые акты Минздрава России, направленные на актуализацию порядка ведения и размещения сведений о клинических исследованиях. Так, приказом от 23 декабря 2024 г. № 708н утвержден Порядок ведения реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, а приказом от 20 декабря 2024 г. № 706н установлен порядок опубликования и размещения на официальном сайте Минздрава России реестра выданных разрешений. Это свидетельствует о том, что доступность базовой информации о разрешенных исследованиях становится обязательным элементом регулирования клинических исследований [19, 20].

Наряду со значимостью создания реестра выданных разрешений важное значение имеет регулирование завершения, приостановления или прекращения клинического исследования. С 2025 года применяется форма сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования, утвержденная приказом Минздрава России от 17 января 2025 г. № 13н. Наличие специальной формы и порядка размещения таких сведений означает, что государственный контроль распространяется не только на стадию допуска проведения исследования, но и на весь его цикл, включая завершение и возникновение обстоятельств, препятствующих дальнейшему проведению исследования [21].

Важной особенностью российской регуляторной модели является то, что клиническое исследование встроено в более широкий механизм государственной регистрации лекарственных препаратов. Полученные результаты клинического исследования не имеют самостоятельного правового значения вне регистрационного процесса: их основная функция состоит в подтверждении характеристик лекарственного препарата, подлежащих экспертной оценке для целей допуска к медицинскому применению. Таким образом, правовое регулирование клинических исследований в Российской Федерации не может рассматриваться изолированно от института государственной регистрации, фармаконадзора, экспертизы качества и общей системы обращения лекарственных средств, составляя системное единство национального законодательства.

При этом следует учесть, что современная российская система регулирования развивается в условиях одновременного действия национальных и наднациональных правовых механизмов. Хотя организация допуска и проведения клинических исследований на территории Российской Федерации обеспечивается национальными органами и на основе российских административных процедур, оценка данных клинических исследований согласуется с общими правилами обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Это не отменяет значения национального регулирования, а, наоборот, усиливает его координационную функцию: российская правовая система ориентирована на обеспечение такой организации клинических исследований, при которой их результаты будут приемлемы не только в национальном, но и в интеграционном правовом пространстве.

Основу гармонизации российского национального законодательства в области клинических исследований с международными стандартами и требованиями составляет принцип соблюдения стандартов надлежащей клинической практики (GCP – Good Clinical Practice). В Российской Федерации действует национальный стандарт ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», который идентичен международному руководству ICH GCP (ICH E6), разработанному с учетом требований Европейского Союза, США, Японии, Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [22].

С научной позиции национальную систему регулирования клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации можно охарактеризовать как экспертно-разрешительную

модель с выраженной социальной направленностью. Такая модель отражает публично-правовой характер отношений, возникающих в сфере обращения лекарственных средств, поскольку затрагивает не только интересы разработчиков и исследовательских организаций, но и фундаментальные интересы общества, связанные с безопасностью медицинского применения лекарственных препаратов.

Таким образом, национальная система регулирования клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации представляет собой комплекс взаимосвязанных норм и процедур, обеспечивающих правомерность, научную обоснованность и этическую допустимость исследований с участием человека. Ее нормативную основу образуют положения Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а организационную структуру – деятельность Минздрава России, совета по этике, экспертных структур и информационных реестров. Нормативные акты Минздрава России, принятые в 2024–2025 годах, указывают на то, что система продолжает развиваться в сторону усиления процедурной определенности, прозрачности и стандартизации контроля. Таким образом, национальная модель регулирования клинических исследований является не только инструментом допуска инновационных лекарственных препаратов в оборот, но и важнейшим механизмом защиты прав участников исследований и обеспечения общественного доверия к фармацевтической продукции.

2.2. Особенности нормативного регулирования клинических исследований РФЛП в Российской Федерации

Нормативное регулирование клинических исследований РФЛП в Российской Федерации характеризуется сочетанием общих правил, применимых ко всем лекарственным препаратам для медицинского применения, и специальных требований, обусловленных физико-химической природой радиофармпрепаратов, их радиационными свойствами и повышенными требованиями к безопасности пациентов, персонала и окружающей среды.

При этом нормативное регулирование клинических исследований РФЛП в России фактически не ограничивается только национальным уровнем. Хотя исследования проводятся в рамках российских административных процедур, качество препарата, терминологическая база и специальные требования к радиофармацевтическим препаратам во многом согласуются с правом ЕАЭС, включая со-

юзные фармакопейные статьи и единые подходы к обращению лекарственных средств. Это особенно важно для тех случаев, когда результаты исследования в дальнейшем предполагается использовать в регистрационных процедурах на общем рынке Союза. Таким образом, российское регулирование в данной сфере имеет координационный характер: оно должно обеспечивать одновременно национальную законность исследования и приемлемость полученных данных в более широком интеграционном контексте.

Как в национально ориентированных, так и в регуляторных актах ЕАЭС радиофармацевтические лекарственные препараты рассматриваются как особая категория лекарственных средств, включающая также связанные с ней конструкции, такие как радионуклидные и химические предшественники (прекурсоры). Это является важным для целей клинических исследований, поскольку объектом правового регулирования является не только готовый препарат, вводимый пациенту, но и технологическая цепочка его получения, маркировки, контроля качества и применения в конкретный временной интервал, что особенно значимо при коротком периоде полураспада многих радионуклидов [17, 23, 24].

Общий порядок получения разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации распространяется и на радиофармацевтические препараты. Клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения проводится на основании разрешения Минздрава России, а сама процедура носит экспертно-разрешительный характер. На официальном ресурсе Минздрава указано, что государственная услуга охватывает выдачу разрешений на проведение клинических, пострегистрационных и международных многоцентровых исследований, а также предполагает проведение этической экспертизы и экспертизы документов на лекарственный препарат. Следовательно, радиофармацевтические препараты, как и иные лекарственные средства, включаются в общий режим предварительного государственного контроля. Вместе с тем применение общего разрешительного порядка к радиофармпрепаратам не устраняет их отраслевой специфики. В их отношении нормативное регулирование клинических исследований должно учитывать не только критерии эффективности, безопасности и качества, характерные для любого лекарственного препарата, но и радиационные риски. Именно поэтому правовой режим клинических исследований РФЛП фактически формируется на пересечении законодательства об обращении

лекарственных средств и законодательства о радиационной безопасности населения. Федеральный закон от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» определяет правовые основы обеспечения радиационной безопасности в целях охраны здоровья населения, а его положения имеют прямое значение для всех видов медицинской деятельности, связанных с использованием источников ионизирующего излучения, включая клинические исследования радиофармацевтических препаратов.

Из этого следует первая существенная особенность рассматриваемой сферы: клиническое исследование радиофармацевтического препарата оценивается не только как фармакологическое испытание, но и как деятельность, сопряженная с дозовой нагрузкой на человека. В отличие от обычных клинических исследований, где риск оценивается преимущественно через фармакодинамические, токсикологические и клинические параметры, при исследованиях РФЛП дополнительно возникает необходимость нормативного учета радиационного воздействия. Поэтому для данной категории препаратов юридически значимыми становятся правила дозиметрического контроля, требования к радиационной защите пациентов и персонала, а также специальные санитарно-эпидемиологические нормы. Санитарные правила предусматривают, что при радионуклидной диагностике и терапии должен проводиться контроль и учет индивидуальных доз облучения пациентов, что прямо влияет и на организацию соответствующих клинических исследований.

Вторая особенность связана с инфраструктурой проведения исследования. Если обычное клиническое исследование может быть организовано в медицинской организации, отвечающей требованиям к проведению исследований лекарственных препаратов в целом, то для радиофармацевтических препаратов этого недостаточно. Исследовательский центр должен одновременно обладать возможностью законного обращения с радиоактивными веществами, необходимыми помещениями, оборудованием, средствами радиационного контроля, а также квалифицированным персоналом, способным обеспечить и медицинскую, и радиационную безопасность. Таким образом, допуск исследовательской базы к проведению такого исследования предполагает не только «клиническую», но и «радиационную» готовность. Такая двойная регуляторная нагрузка является одной из ключевых особенностей нормативного режима РФЛП.

Третья особенность состоит в повышенном значении этической экспертизы. Для всех клинических исследований в РФ обязательна регламентированная этическая оценка. Однако применительно к радиофармацевтическим препаратам этическая экспертиза приобретает дополнительное содержание, поскольку должна учитывать не только общее соотношение потенциальной пользы и риска, но и оправданность лучевой нагрузки, допустимость включения отдельных категорий субъектов исследования, а также особенности информированного согласия при использовании радионуклидов. Это усиливает защитную функцию этического контроля и делает его одним из центральных элементов правового механизма допуска исследований РФЛП.

Четвертая особенность обусловлена качественными характеристиками самих радиофармацевтических препаратов. Для них принципиальное значение имеют не только традиционные фармацевтические показатели, но и специальные параметры, связанные с радиоактивностью, радионуклидной чистотой, радиохимической чистотой, стерильностью, апиrogenностью и ограниченным сроком годности. В актах фармакопейного уровня ЕАЭС отражено, что радиофармацевтические лекарственные препараты образуют самостоятельную категорию с собственными требованиями к испытаниям, включая, например, особенности оценки бактериальных эндотоксинов и специальные допущения для препаратов с очень коротким периодом полураспада. Хотя фармакопейные требования не тождественны нормам проведения клинических исследований, они непосредственно влияют на структуру исследуемого продукта и, следовательно, на требования к его применению в клинической практике и в исследовательском процессе.

Следующая особенность состоит в том, что для некоторых радиофармацевтических препаратов законодательство предусматривает исключения из общего режима государственной регистрации. Федеральный закон № 61-ФЗ указывает, что государственной регистрации не подлежат радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченными федеральными органами исполнительной власти. Это положение имеет существенное значение для понимания всей регуляторной модели: в сфере РФЛП законодатель признает существование препаратов, создаваемых и применяемых в особом, более локальном режиме, связанном с непосредственным изготовлением в медицинской

организации. Такое исключение не отменяет требований безопасности, но показывает, что регулирование данной категории препаратов изначально строится более гибко и дифференцированно, чем регулирование большинства иных лекарственных средств. Указанное обстоятельство влияет и на клинические исследования. В отношении радиофармацевтических препаратов особенно важным становится разграничение между промышленно производимым лекарственным препаратом, который проходит классический цикл разработки и допуска, и препаратом, изготавливаемым непосредственно в медицинской организации. В первом случае правовой режим исследования в большей степени соотносится с обычной моделью клинических исследований лекарственного средства. Во втором случае встает вопрос о пределе применимости общих регистрационных и исследовательских процедур, поскольку часть операций по изготовлению и применению препарата фактически интегрирована в деятельность самой медицинской организации. Поэтому нормативное регулирование в этой сфере требует особенно точного разграничения клинического исследования, медицинского применения и внутриорганизационного изготовления препарата.

Еще одна особенность касается временного фактора. Для ряда радиофармацевтических препаратов характерны крайне короткие периоды полураспада, вследствие чего между производством, контролем качества, транспортировкой и введением пациенту проходит минимальный промежуток времени. Это создает необходимость нормативной адаптации стандартных процедур к реальным технологическим ограничениям. В фармакопейных материалах ЕАЭС отражено, что для радионуклидов с периодом полураспада менее 90 минут возможны специальные подходы к отдельным испытаниям при наличии надлежащего риск-обоснования и разрешения уполномоченного органа [25]. С точки зрения клинических исследований это означает, что регуляторная модель для РФЛП неизбежно должна быть более гибкой, чем для обычных лекарственных средств, иначе соблюдение всех формальных процедур могло бы сделать исследование фактически невозможным.

Таким образом, особенности нормативного регулирования клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации состоят в комплексном характере правового режима, сочетающего нормы законодательства об обращении лекарственных средств, требования этической экспертизы, правила радиационной безопасности и специальные фар-

макопейные стандарты. В отличие от иных лекарственных препаратов, клинические исследования РФЛП требуют обязательного учета лучевой нагрузки, наличия специальной инфраструктуры и персонала, адаптации стандартных исследовательских процедур к короткому жизненному циклу препарата, а также более сложного разграничения между изготовлением, медицинским применением и собственно клиническим исследованием. Все это позволяет квалифицировать рассматриваемую сферу как одну из наиболее специализированных областей современного фармацевтического регулирования в Российской Федерации.

2.3. Регулирование клинических исследований РФЛП в рамках Евразийского экономического союза

Регулирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза представляет собой комплексную правовую конструкцию, в которой сочетаются общие правила обращения лекарственных средств, единые требования к клиническим исследованиям и специальные нормы, обусловленные природой радиофармацевтических препаратов. В отличие от ряда иных категорий лекарственных средств, для которых в праве ЕАЭС предусмотрены специальные самостоятельные правила исследований, для радиофармацевтических препаратов порядок проведения клинических исследований формируется преимущественно за счет совокупного применения общих актов ЕАЭС о регистрации, надлежащей клинической практики и специальных фармакопейных положений о качестве, изготовлении и контроле таких препаратов.

Основой нормативной модели ЕАЭС является Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС, которое создало общую правовую рамку для унификации требований к разработке, исследованию, регистрации и обращению лекарственных препаратов на территории государств-членов. Внутри этой рамки ключевое значение для клинических исследований имеют Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденные Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78, и Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС, утвержденные Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 79. Оба этих блока регулирования позднее неоднократно обновлялись, в том числе в 2025 году, что подтверждает динамичный характер союзного регулирования клинической сферы.

Для определения предмета регулирования существенное значение имеет понятийная база. В информационном справочнике понятий ЕАЭС радиофармацевтический лекарственный препарат определяется как «лекарственный препарат, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества» [26]. При этом там же отдельно выделяется прекурсор радиофармацевтического лекарственного препарата как «радиофармацевтический препарат, представляющий собой радионуклид, предназначенный для введения радиоактивной метки в другое вещество». Это показывает, что регулирование ЕАЭС охватывает не только готовый препарат, вводимый пациенту, но и связанные с ним специфические технологические элементы, способные влиять на дизайн исследования, требования к качеству и допустимость использования данных в регистрационном процессе.

Специфика регулирования клинических исследований радиофармацевтических препаратов в ЕАЭС прежде всего состоит в том, что они подчиняются общим правилам надлежащей клинической практики, но при этом оцениваются с учетом специальных требований к самому исследуемому препарату. Таким образом, эти исследования не выводятся за пределы общего режима GCP, однако их правовая и экспертная оценка неизбежно включает элементы, связанные с радиационной природой препарата, особенностями его изготовления, хранения, маркировки и контроля качества. Особая роль в таком регулировании принадлежит Фармакопее ЕАЭС. В официальной веб-версии Фармакопеи выделена самостоятельная часть, посвященная радиофармацевтическим лекарственным препаратам, а в тексте указано, что требования общей фармакопейной статьи 2.3.20.2 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» применяются к частным фармакопейным статьям на РФЛП. Это означает, что клинические исследования таких препаратов в рамках ЕАЭС опираются на специальную систему требований к качеству исследуемого продукта, включая испытания, условия хранения и маркировку. Это является принципиальным, поскольку данные клинического исследования могут быть признаны надлежащими только тогда, когда сам исследуемый препарат соответствует установленным союзным требованиям к качеству и идентичности [27, 28].

Фармакопейные положения ЕАЭС демонстрируют, почему радиофармацевтические препараты требуют особого подхода в клинических исследованиях. В Фармакопее указано, что для РФЛП

с коротким сроком хранения допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания на стерильность, если это прямо предусмотрено соответствующей фармакопейной статьей. Там же закреплены специальные подходы к испытаниям на бактериальные эндотоксины, хранению и маркировке. Эти особенности имеют прямое значение для проведения клинического исследования: они влияют на логистику исследования, на временные пределы между изготовлением и введением препарата, на протокол контроля качества и на допустимый объем сопроводительной документации. Следовательно, в ЕАЭС особенности клинических исследований РФЛП определяются не только этическими и методологическими требованиями GCP, но и фармакопейной адаптацией стандартных процедур к короткому жизненному циклу радионуклидных препаратов [25, 29].

Дополнительное значение имеет развитие правовых подходов к изготовлению радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях. На странице ЕЭК, посвященной проектам фармакопейных статей, отдельно упоминается направление «Изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов в медицинских организациях», а в фармакопейных материалах содержится соответствующая общая статья 2.3.20.3. «Изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов в медицинских организациях». Из ее текста следует, что такие препараты могут изготавливаться либо по утвержденным технологическим рецептурам для отдельных пациентов, либо в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и применяться непосредственно после изготовления. Для клинических исследований критически важно четко разграничивать промышленное производство препарата, его изготовление внутри организации и применение в рамках исследовательских программ, что делает нормативный режим более дифференцированным по сравнению с большинством обычных лекарственных средств.

Регулирование клинических исследований РФЛП также тесно связано с правилами регистрации и экспертизы. В официальных формах и электронных требованиях ЕАЭС радиофармацевтические препараты прямо выделяются как отдельная категория лекарственных препаратов, что подтверждает их особый статус в регистрационных процедурах. Практически это означает, что результаты клинических исследований радиофармацевтических препаратов рассматриваются в рамках общего регистрационного

досье, но сама категория препарата на уровне классификации ЕАЭК требует специального экспертного подхода, с учетом профильных требований к качеству и безопасности. Следовательно, клиническое исследование в этой сфере должно быть организовано таким образом, чтобы полученные данные были не только научно достоверными, но и пригодными для включения в союзное регистрационное досье по особой категории препарата.

Отдельно следует отметить, что в 2025 году Совет ЕЭК утвердил изменения в правила клинических исследований, направленные, в том числе, на поддержку международных многоцентровых исследований и на снижение необходимости повторных исследований при зарубежной регистрации. Хотя эти изменения не адресованы исключительно радиофармацевтическим препаратам, они имеют значение и для данной категории, поскольку создают более благоприятные условия для признания клинических данных, полученных в государствах-членах ЕАЭС. Для радиофармацевтических препаратов, где организация исследования часто особенно затратна и технологически сложна, это обстоятельство может иметь повышенную практическую значимость.

Таким образом, регулирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС носит комплексный и многоуровневый характер. Его основу составляют общие союзные акты о регистрации и надлежащей клинической практике, тогда как специальное содержание режима формируется за счет понятийной базы ЕАЭС, фармакопейных статей о радиофармацевтических препаратах, нормативных документов, устанавливающих требования к их изготовлению в медицинских организациях и специальных требований к документации по качеству. Главная особенность данной сферы заключается в том, что в ЕАЭС клинические исследования РФЛП регулируются через интеграцию общих стандартов клинических исследований с особыми правилами, вытекающими из радиационной природы и технологической специфики самих препаратов. Это придает рассматриваемому регуляторному режиму высокую степень сложности и делает его одной из наиболее «трудных» подсистем фармацевтического права ЕАЭС [30].

ГЛАВА 3

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

3.1. Особенности дизайна клинических исследований РФЛП

Клинические исследования радиофармацевтических лекарственных препаратов характеризуются рядом методологических особенностей, обусловленных специфической природой данной группы лекарственных средств. В отличие от традиционных фармакологических препаратов, радиофармацевтические препараты сочетают в себе фармакологическое воздействие активного вещества и радиационное воздействие, связанное с присутствием радионуклида. Такая двойственная природа определяет особенности планирования и проведения клинических исследований.

Методологические подходы к дизайну клинических исследований РФЛП формируются под влиянием нескольких факторов, среди которых особое значение имеют радиационная нагрузка, технологические особенности производства и применения радиофармпрепаратов, а также этические ограничения, связанные с использованием источников ионизирующего излучения. В результате стандартные модели проведения клинических исследований лекарственных средств не всегда могут быть использованы в исследованиях радиофармацевтических препаратов.

Одной из характерных особенностей клинических исследований РФЛП является ограниченная применимость классической фазовой модели клинических исследований. В традиционной фармакологии клинические исследования лекарственных препаратов осуществляется последовательно в рамках I–III фаз. Первая фаза направлена на оценку безопасности препарата и определение максимально переносимой дозы, вторая фаза – на предварительную оценку эффективности и уточнение режима дозирования, а третья фаза – на подтверждение эффективности и безопасности в более широкой популяции пациентов. Однако применение данной схемы к радиофармпрепаратам сталкивается с рядом методологических ограничений [31, 1].

Во-первых, как правило, диагностические радиофармпрепараты содержат фармакологически активные вещества в микродозах и не оказывают значимого фармакологического воздействия

на организм. Следовательно, классическая логика, основанная на поиске максимально переносимой дозы, не всегда применима к данной группе препаратов.

Во-вторых, радиофармацевтические препараты связаны с радиационной нагрузкой, что ограничивает возможности проведения классических схем увеличения доз. В отличие от традиционных лекарственных средств, увеличение активности радионуклида не может осуществляться произвольно, поскольку это может привести к превышению допустимых уровней радиационного воздействия. Для всех РФЛП предварительный диапазон дозирования устанавливается на этапе доклинического исследования.

В связи с этим в клинических исследованиях радиофармацевтических препаратов нередко используется модифицированная модель ранних фаз клинических исследований. В ряде случаев фазы I и II также могут объединяться в единый этап исследований, направленный на одновременную оценку безопасности, биораспределения и диагностической эффективности препарата.

Другой важной особенностью дизайна клинических исследований РФЛП является ограничение применимости плацебо-контролируемых исследований. В традиционных моделях клинических исследований использование плацебо рассматривается как один из основных методов контроля эффективности лекарственных препаратов. Однако применение плацебо в исследованиях радиофармацевтических препаратов связано с рядом этических и методологических трудностей.

С этической точки зрения введение радионуклида без диагностической или терапевтической цели может рассматриваться как неоправданное воздействие ионизирующего излучения на организм пациента. В отличие от фармакологических препаратов, где плацебо не оказывает биологического воздействия, введение радиофармпрепарата связано с радиационной нагрузкой, что делает использование «плацебо-облучения» неприемлемым.

С методологической точки зрения применение плацебо также может быть затруднено в случае проведения клинических исследований диагностических РФЛП, поскольку диагностическая процедура с использованием радиофармпрепарата предполагает получение изображения или иной диагностической информации. В отсутствие введения радионуклида проведение такой процедуры может быть технически невозможным.

Таким образом, в клинических исследованиях радиофармацевтических препаратов как правило используются альтернативные методы контроля. В частности, в качестве сравнительного метода могут применяться существующие диагностические технологии или ранее зарегистрированные радиофармпрепараты.

В связи с этим в клинических исследованиях диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов ключевое значение имеет выбор критерия, относительно которого оценивается диагностическая эффективность исследуемого препарата. В стандартной ситуации таким критерием может выступать так называемый «золотой стандарт», то есть наиболее достоверный и признанный метод подтверждения диагноза или оценки клинически значимого состояния. Однако в ряде случаев его применение может быть затруднено, невозможно либо неэтично. Это может быть связано с инвазивностью процедуры, чрезмерной диагностической нагрузкой на пациента, риском дополнительного облучения или отсутствием общепринятого эталонного метода.

В подобных условиях допустимым подходом является использование хорошо изученного препарата сравнения. Такой препарат должен быть зарегистрирован для соответствующих показаний, применяться в современной клинической практике и обладать достаточной доказательной базой. При этом выбор препарата сравнения не может быть формальным: он должен быть научно и клинически обоснован, а методика сравнения – заранее описана в протоколе исследования. Сопоставление исследуемого препарата и препарата сравнения должно включать не только параметры диагностической эффективности, но и данные безопасности.

Выбор дизайна исследования зависит от характера диагностической процедуры, особенностей исследуемой популяции и допустимой нагрузки на пациента. Одним из наиболее информативных вариантов является внутригрупповой дизайн, при котором один и тот же испытуемый проходит исследование с применением исследуемого препарата, «золотого стандарта» и, при возможности, препарата сравнения. Преимущество такого подхода состоит в снижении межиндивидуальной вариабельности, поскольку результаты разных диагностических методов сопоставляются у одного и того же пациента. Это позволяет повысить точность оценки диагностической эффективности.

Вместе с тем внутригрупповой дизайн не всегда применим. Если проведение нескольких диагностических процедур у одного

пациента связано с чрезмерным риском, например из-за кумулятивного лучевого воздействия, инвазивности отдельных методов или возможного эффекта переноса, предпочтение может отдаваться дизайну с параллельными группами. В этом случае одна группа пациентов получает исследуемый препарат и проходит процедуру «золотого стандарта», тогда как другая группа получает препарат сравнения и также оценивается относительно «золотого стандарта».

Особое значение в таких исследованиях имеет рандомизация. В клинических исследованиях диагностических РФЛП возможны два основных варианта рандомизации: распределение пациентов между параллельными группами и рандомизация порядка применения диагностических препаратов или процедур. Рандомизация порядка особенно важна при внутригрупповом дизайне, поскольку позволяет снизить влияние последовательности проведения тестов на итоговую оценку. Однако она не всегда является целесообразной, например если «золотой стандарт» включает инвазивное вмешательство или должен выполняться в строго определенный момент.

Не менее важным методологическим элементом является ослепление. Для диагностических препаратов визуализации оно имеет принципиальное значение, поскольку интерпретация изображений может включать субъективный компонент. Ослепление снижает риск систематической ошибки при оценке результатов и повышает достоверность выводов исследования. В зависимости от задач исследования могут использоваться различные подходы: полное ослепление, ослепление до получения результатов, последовательное раскрытие рандомизационного кода либо анализ без ослепления. Для исследований эффективности наиболее предпочтительными являются полное ослепление или ослепление до получения результатов, поскольку именно эти подходы обеспечивают наибольшую объективность анализа диагностических изображений [6].

Еще одной особенностью клинических исследований РФЛП является ограниченная возможность привлечения здоровых добровольцев на ранних этапах исследований. В традиционной фармакологии участие здоровых добровольцев является стандартной практикой на этапе ранних клинических исследований, поскольку это позволяет оценить фармакокинетику и безопасность препарата в контролируемых условиях. Однако в случае радиофармацевтических препаратов участие здоровых добровольцев может быть ограничено по этическим причинам. Введение радионуклида свя-

зано с радиационной нагрузкой, которая не приносит прямой медицинской пользы здоровому человеку. В связи с этим ранние клинические исследования радиофармацевтических препаратов часто проводятся непосредственно с участием пациентов, страдающих соответствующими заболеваниями. Такой подход позволяет одновременно оценить безопасность препарата и его диагностическую или терапевтическую эффективность. Вместе с тем он усложняет интерпретацию получаемых данных, поскольку клиническое состояние пациентов может оказывать влияние на распределение радиофармпрепарата и результаты исследования.

Дополнительной особенностью дизайна клинических исследований радиофармацевтических препаратов является ограниченный размер выборки. В отличие от клинических исследований традиционных лекарственных средств, которые могут включать большое количество участников, исследования радиофармацевтических препаратов часто проводятся на относительно небольших выборках пациентов.

Это связано с несколькими факторами. Во-первых, радиофармацевтические исследования требуют специализированной инфраструктуры, включая оборудование для приготовления радиофармпрепаратов, системы радиационной защиты и оборудование для проведения диагностических или терапевтических процедур. Наличие таких ресурсов ограничено, что снижает количество медицинских центров, способных участвовать в проведении исследований. Во-вторых, многие радиофармацевтические препараты используются для диагностики или лечения относительно редких заболеваний, что также ограничивает доступную популяцию пациентов. В-третьих, радиофармацевтические исследования могут быть ограничены логистическими факторами, связанными с коротким периодом полураспада некоторых радионуклидов. Это требует строгой координации процессов производства, доставки и введения препарата, что может ограничивать масштаб клинических исследований.

Кроме того, в клинических исследованиях радиофармацевтических препаратов большое значение имеют этические аспекты. Проведение исследований, связанных с воздействием ионизирующего излучения, требует особенно тщательной оценки соотношения пользы и риска. В связи с этим исследовательские протоколы должны предусматривать минимизацию радиационной нагрузки и использование только тех процедур, которые являются необходимыми для достижения научных целей исследования.

Особое значение имеет необходимость информирования участников исследования о характере радиационного воздействия и возможных рисках, связанных с введением радиофармпрепарата. Процедура информированного согласия должна содержать информацию о величине радиационной нагрузки, возможных отдаленных эффектах и мерах радиационной защиты.

Таким образом, в условиях указанных ограничений в клинических исследованиях радиофармацевтических препаратов широко применяются адаптированные исследовательские стратегии. Такие подходы позволяют учитывать специфические особенности радиофармацевтических технологий и обеспечивать получение научно обоснованных данных о безопасности и эффективности радиофармпрепаратов. Дизайн клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов формируется под влиянием комплекса факторов, включая радиационную нагрузку, технологические особенности производства и применения радиофармпрепаратов, а также этические ограничения. В результате методология клинических исследований РФЛП отличается от классических схем клинических исследований лекарственных средств и требует применения специализированных подходов к планированию и проведению исследований.

3.2. Формирование популяции субъектов исследований

Формирование популяции субъектов клинических исследований является одним из ключевых этапов планирования клинических исследований лекарственных препаратов. В исследованиях РФЛП данный этап имеет особое значение, поскольку выбор участников исследования должен учитывать как фармакологические особенности препарата, так и потенциальную радиационную нагрузку, связанную с введением радионуклида.

В отличие от традиционных клинических исследований лекарственных средств, где формирование популяции субъектов исследования определяется преимущественно фармакологическими характеристиками препарата и особенностями заболевания, при разработке радиофармацевтических препаратов необходимо учитывать дополнительные факторы, связанные с воздействием ионизирующего излучения. Это обстоятельство оказывает существенное влияние на критерии включения и исключения участников исследования, а также на общую структуру исследуемой популяции.

Одной из характерных особенностей клинических исследований радиофармацевтических препаратов является ограничение использования здоровых добровольцев. В традиционной клинической фармакологии участие здоровых добровольцев на ранних этапах исследований является стандартной практикой, поскольку позволяет оценить фармакокинетику препарата, его переносимость и возможные побочные эффекты в контролируемых условиях. Однако применение данного подхода к радиофармацевтическим препаратам связано с рядом этических и методологических ограничений. Введение радионуклида сопровождается радиационной нагрузкой, которая не приносит непосредственной медицинской пользы здоровому человеку. В связи с этим участие здоровых добровольцев в исследованиях радиофармацевтических препаратов может рассматриваться как неоправданное воздействие ионизирующего излучения.

По этой причине в большинстве клинических исследований РФЛП участие здоровых добровольцев ограничено или полностью исключено. Ранние этапы клинических исследований проводятся с участием пациентов, страдающих соответствующими заболеваниями, для диагностики или лечения которых предполагается использование исследуемого радиофармпрепарата. Такой подход позволяет одновременно оценить безопасность препарата и его диагностическую или терапевтическую эффективность в клинически релевантной популяции.

Вместе с тем, проведение исследований непосредственно на пациентах требует более строгого обоснования соотношения пользы и риска и более тщательной разработки критериев включения и исключения участников исследования.

Критерии включения в клинические исследования радиофармацевтических препаратов должны учитывать особенности заболевания, для диагностики или лечения которого разрабатывается препарат, а также состояние здоровья пациента, которое может повлиять на распределение радиофармпрепарата в организме. В диагностических исследованиях радиофармацевтических препаратов в популяцию субъектов обычно включаются пациенты с подозрением на соответствующее заболевание или с уже установленным диагнозом, требующим уточнения с использованием методов радиоизотопной визуализации. В терапевтических исследованиях радиофармацевтических препаратов в исследование включаются пациенты с подтвержденным заболеванием, для лечения которого предполагается использование радионуклидной терапии.

Критерии исключения участников исследования направлены на минимизацию потенциальных рисков, связанных с введением радиофармпрепарата. В частности, из исследования могут исключаться пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые могут повлиять на распределение радионуклида или повысить риск развития нежелательных эффектов.

Особое внимание уделяется исключению уязвимых категорий пациентов, включая беременных и кормящих женщин. Радиофармацевтические препараты могут оказывать радиационное воздействие на развивающийся плод или ребенка, поэтому участие таких пациентов в клинических исследованиях, как правило, не допускается. Также могут применяться ограничения, связанные с возрастом участников исследования. В большинстве случаев участие детей и подростков в клинических исследованиях радиофармацевтических препаратов допускается только после получения достаточных данных о безопасности препарата у взрослых пациентов.

При формировании популяции субъектов клинических исследований РФЛП необходимо учитывать проблему репрезентативности выборки. С одной стороны, исследуемая популяция должна отражать характеристики пациентов, для которых предполагается применение препарата в клинической практике. С другой стороны, ряд ограничений, связанных с радиационной безопасностью и особенностями проведения исследований, может приводить к формированию относительно небольшой и строго отобранной группы участников.

Ограниченный размер выборки является характерной особенностью многих клинических исследований радиофармацевтических препаратов. Это связано не только с этическими аспектами использования источников ионизирующего излучения, но и с технологическими ограничениями, связанными с производством и применением радиофармпрепаратов. Производство радиофармацевтических препаратов часто требует наличия специализированного оборудования и инфраструктуры, включая радиохимические лаборатории и системы радиационной защиты. Кроме того, использование радионуклидов с коротким периодом полураспада требует строгой координации процессов производства, транспортировки и введения препарата. Эти факторы ограничивают количество медицинских центров, способных участвовать в проведении клинических исследований радиофармацевтических препаратов, что, в свою очередь, влияет на возможности набора участников исследования.

В условиях ограниченного размера выборки особое значение приобретает оптимизация дизайна клинических исследований. Одним из возможных подходов является использование методов стратификации пациентов, позволяющих учитывать клинические характеристики заболевания и повышать однородность исследуемой популяции.

Другим важным методологическим подходом является использование индивидуальных сравнений различных методов исследования. В таких исследованиях один и тот же пациент может выступать в качестве собственного контроля, что позволяет снизить влияние вариабельности между субъектами исследования.

Также для увеличения числа участников исследования применяется многоцентровый дизайн. Проведение исследований в нескольких медицинских центрах позволяет расширить популяцию пациентов и повысить обобщаемость полученных результатов. Однако проведение многоцентровых исследований радиофармацевтических препаратов требует строгой стандартизации диагностических процедур, методов визуализации и параметров введения радиофармпрепарата. Несоблюдение единых стандартов может привести к вариабельности результатов и затруднить интерпретацию полученных данных.

Кроме того, при анализе результатов клинических исследований радиофармацевтических препаратов необходимо учитывать специфические особенности статистической обработки данных. Ограниченный размер выборки требует применения статистических методов, устойчивых к малым выборкам и возможным отклонениям распределения данных.

Важным аспектом формирования популяции субъектов клинических исследований является также оценка этических аспектов проведения исследования. Включение пациентов в исследование должно основываться на принципе обоснованности применения радиофармпрепарата и на тщательной оценке соотношения потенциальной пользы и риска.

Таким образом, формирование популяции субъектов клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов представляет собой многофакторный процесс, включающий учет клинических характеристик заболевания, особенностей радиофармацевтических технологий и требований радиационной безопасности. В результате, структура популяции участников исследований РФЛП отличается от популяции субъектов традиционных

клинических исследований лекарственных средств. Данные особенности необходимо учитывать при планировании исследований и интерпретации полученных результатов.

3.3. Дозиметрия как ключевой элемент оценки безопасности

Одним из центральных элементов клинических исследований РФЛП является оценка радиационной безопасности. В отличие от традиционных лекарственных средств, безопасность которых определяется преимущественно фармакологическими и токсикологическими характеристиками действующего вещества, при применении радиофармацевтических препаратов необходимо учитывать радиационную нагрузку, возникающую в результате введения радионуклида [3, 4].

В связи с этим важнейшим компонентом клинических исследований радиофармацевтических препаратов является проведение дозиметрических исследований, направленных на количественную оценку распределения радионуклида в организме и величины радиационного воздействия на различные органы и ткани. Дозиметрия позволяет определить поглощенные дозы излучения в органах и тканях, выявить критические органы, ограничивающие допустимую активность радионуклида, а также рассчитать величину эффективной дозы облучения. Значение дозиметрии в клинических исследованиях радиофармацевтических препаратов обусловлено тем, что радиационная нагрузка является одним из основных факторов риска, связанных с применением данных лекарственных средств. Даже при минимальном фармакологическом воздействии введение радионуклида сопровождается определенным уровнем радиационного воздействия на организм пациента. В связи с этим проведение дозиметрических исследований является необходимым условием оценки безопасности радиофармацевтических препаратов и обоснования допустимости их применения в клинической практике.

В рамках клинических исследований радиофармпрепаратов дозиметрические исследования направлены на получение информации о распределении радионуклида в организме, динамике его накопления в различных органах и тканях, а также скорости выведения из организма. Эти данные позволяют сформировать представление о характере радиационного воздействия и определить органы, наиболее подверженные воздействию излучения. Ключевыми параметрами дозиметрической оценки являются поглощенные дозы в органах и тканях, эффективная доза облучения

и определение критических органов. Поглощенная доза отражает количество энергии ионизирующего излучения, поглощенной единицей массы ткани. Этот показатель позволяет оценить степень радиационного воздействия на конкретные органы и ткани. Эффективная доза облучения представляет собой интегральный показатель, учитывающий радиочувствительность различных органов и тканей и позволяющий оценить общий уровень радиационного воздействия на организм. Данный параметр широко используется при сравнительной оценке радиационной нагрузки, связанной с различными диагностическими и терапевтическими процедурами. Критическими органами являются органы, которые получают наибольшую дозу излучения при введении радиофармпрепарата и могут ограничивать допустимую активность радионуклида. Определение критических органов имеет важное значение для разработки протоколов клинических исследований и оптимизации параметров введения препарата.

Дозиметрические исследования играют особенно важную роль на ранних этапах клинических исследований РФЛП. Проведение таких исследований на этапе ранних фаз клинических исследований РФЛП позволяет оценить безопасность препарата и определить режим применения, обеспечивающий достаточное качество визуализации при минимально обоснованной лучевой нагрузке в диапазоне прогностических уровней безопасных диагностических доз препарата. Полученные данные используются для корректировки протоколов клинических исследований и оптимизации параметров введения препарата.

Особое значение дозиметрия приобретает в тех случаях, когда фармакологические проявления токсичности радиофармпрепарата выражены слабо или отсутствуют. В таких ситуациях радиационная нагрузка может быть единственным количественно измеряемым параметром безопасности. Кроме того, дозиметрические данные используются для обоснования соотношения пользы и риска при применении радиофармацевтического препарата. При рассмотрении клинического протокола экспертные и этические комитеты оценивают допустимость радиационного воздействия и его соответствие предполагаемой клинической пользе.

Важную роль в формировании дозиметрической оценки играют доклинические исследования. Доклинические данные позволяют получить предварительную информацию о распределении радионуклида в организме, накоплении в различных органах и путях

выведения радиофармпрепарата. На основе доклинических данных формируется первоначальная модель биораспределения препарата, которая используется для прогнозирования радиационной нагрузки при введении препарата человеку. Доклинические исследования позволяют снизить неопределенность, связанную с первым применением препарата у человека, и обеспечить более безопасный переход к клиническим исследованиям.

В ходе клинических исследований дозиметрические расчеты уточняются на основании полученных данных. Для этого используются различные радиоизотопные методы визуализации, включая позитронно-эмиссионную томографию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Полученные изображения позволяют оценить распределение радиофармпрепарата в организме и рассчитать поглощенные дозы излучения в различных органах и тканях.

Особое значение имеет стандартизация методов дозиметрической оценки. Различия в методах визуализации, параметрах регистрации изображений и алгоритмах обработки данных могут приводить к вариабельности результатов дозиметрических исследований. В связи с этим разработка единых методологических подходов к проведению дозиметрических исследований является важным условием обеспечения сопоставимости получаемых данных.

Стандартизация методов дозиметрии имеет особенно важное значение при проведении многоцентровых клинических исследований радиофармацевтических препаратов. Использование единых протоколов исследования, стандартных методов обработки изображений и унифицированных алгоритмов расчета доз позволяет повысить достоверность получаемых результатов. Следует также учитывать, что особенности дозиметрической оценки могут различаться в зависимости от типа радиофармацевтического препарата.

Для диагностических радиофармацевтических препаратов основное внимание уделяется оптимизации соотношения между качеством диагностического изображения и величиной радиационной нагрузки. В таких исследованиях задача дозиметрии заключается в выборе оптимальной активности радионуклида, позволяющей получить диагностически значимое изображение при минимальной радиационной нагрузке.

Для терапевтических радиофармацевтических препаратов дозиметрия играет еще более важную роль, поскольку радиационное воздействие является основным механизмом лечебного эффекта.

В этих случаях дозиметрические исследования направлены на оценку распределения радионуклида в опухолевой ткани и определение дозы излучения, получаемой опухолью. Одновременно проводится оценка дозовой нагрузки на нормальные органы и ткани, что позволяет определить допустимый уровень активности радионуклида и снизить риск развития радиационно-индуцированных осложнений.

В последние годы все большее внимание уделяется персонализированным подходам к дозиметрии в радионуклидной терапии. Персонализированная дозиметрия позволяет учитывать индивидуальные особенности распределения радиофармпрепарата в организме пациента и оптимизировать параметры лечения.

Таким образом, дозиметрия является одним из ключевых элементов клинических исследований радиофармпрепаратов. Проведение дозиметрических исследований позволяет количественно оценить радиационную нагрузку, обосновать безопасность применения препарата и оптимизировать параметры его введения. Результаты дозиметрических исследований используются при разработке протоколов клинических исследований, подготовке регуляторной документации и формировании рекомендаций по клиническому применению радиофармацевтических препаратов. В связи с этим дозиметрическая оценка является неотъемлемой частью системы доказательства безопасности и эффективности радиофармацевтических технологий.

3.4. Этические аспекты клинических исследований РФЛП

Этические аспекты занимают важное место в клинических исследованиях РФЛП. Проведение таких исследований связано с воздействием ионизирующего излучения на организм человека, что требует особенно тщательного соблюдения принципов медицинской этики и защиты прав участников исследований. В связи с этим при разработке и реализации клинических исследований радиофармацевтических препаратов особое значение приобретает обеспечение баланса между потенциальной клинической пользой и возможными рисками для пациента.

Основные принципы этического регулирования клинических исследований радиофармацевтических препаратов соответствуют общепринятым международным нормам медицинской этики, включая положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и принципы надлежащей клинической практики (Good

Clinical Practice, GCP). Данные документы устанавливают требования к защите прав, безопасности и благополучия участников клинических исследований и определяют основные правила проведения научных исследований с участием человека [7, 1].

Однако в случае радиофармацевтических препаратов к традиционным этическим вопросам клинических исследований добавляется необходимость оценки радиационного воздействия. Ионизирующее излучение может оказывать как краткосрочные, так и потенциальные отдаленные биологические эффекты, что требует дополнительного внимания к оценке допустимости радиационной нагрузки.

В связи с этим важным элементом этической оценки клинических исследований радиофармацевтических препаратов является анализ соотношения пользы и риска. Потенциальная клиническая польза, связанная с применением радиофармпрепарата, должна превышать возможные риски, обусловленные радиационным воздействием. Такая оценка проводится на этапе разработки протокола исследования и является обязательной частью процедуры его этической экспертизы.

Этические комитеты, осуществляющие независимую экспертизу клинических исследований, уделяют особое внимание вопросам радиационной безопасности участников исследования. При рассмотрении протокола исследования оцениваются предполагаемая радиационная нагрузка, необходимость проведения каждой диагностической процедуры, а также меры, направленные на минимизацию радиационного воздействия.

Одним из ключевых элементов этического регулирования клинических исследований является процедура получения информированного согласия. Участники исследования должны быть полностью информированы о характере исследования, предполагаемых диагностических или терапевтических процедурах, а также о возможных рисках, связанных с введением радиофармпрепарата. В случае радиофармацевтических препаратов информированное согласие должно включать информацию о радиационной нагрузке, возможных биологических эффектах и мерах радиационной защиты. Пациентам необходимо объяснить цель исследования, характер применяемого радиофармпрепарата и ожидаемую клиническую пользу.

Особое внимание уделяется обеспечению добровольности участия в исследовании. Пациенты должны иметь возможность отказаться от участия в исследовании на любом этапе без каких-либо негативных последствий для последующего лечения.

Дополнительные этические вопросы возникают при включении в исследования уязвимых групп пациентов. К таким группам могут относиться дети, пожилые пациенты, лица с тяжелыми хроническими заболеваниями и пациенты с ограниченной способностью принимать самостоятельные решения. Участие таких пациентов в клинических исследованиях допускается только при наличии достаточного научного обоснования и при условии принятия дополнительных мер по защите их прав и безопасности. В частности, для включения несовершеннолетних пациентов требуется получение согласия законных представителей и соблюдение дополнительных требований этической экспертизы.

Особое значение в исследованиях радиофармацевтических препаратов имеет защита беременных женщин и плода от радиационного воздействия. В связи с потенциальным риском радиационного повреждения развивающегося организма беременные женщины, как правило, не допускаются к участию в клинических исследованиях радиофармацевтических препаратов. Аналогичные ограничения могут распространяться на кормящих женщин, поскольку радионуклиды могут выделяться с грудным молоком и представлять потенциальный риск для ребенка.

Важным аспектом этической оценки клинических исследований радиофармацевтических препаратов является также необходимость минимизации радиационной нагрузки. При разработке протоколов исследований необходимо использовать принцип оптимизации радиационной защиты, предусматривающий получение необходимой диагностической или научной информации при минимально возможной дозе излучения. Данный принцип реализуется посредством выбора оптимальной активности радионуклида, применения современных методов визуализации и использования технологий обработки изображений, позволяющих снижать уровень радиационного воздействия.

Кроме того, важным элементом обеспечения безопасности участников исследования является контроль радиационной нагрузки медицинского персонала. Проведение клинических исследований радиофармацевтических препаратов требует соблюдения требований радиационной безопасности, включая использование средств индивидуальной защиты, контроль доз облучения и соблюдение правил обращения с радиоактивными материалами.

Этические аспекты клинических исследований радиофармацевтических препаратов также связаны с необходимостью обеспечения

конфиденциальности медицинской информации. Персональные данные участников исследования должны защищаться в соответствии с требованиями законодательства и принципами защиты персональной информации. Соблюдение конфиденциальности медицинских данных является важным условием доверия пациентов к исследовательским программам и способствует развитию клинических исследований.

Следует также учитывать, что клинические исследования радиофармацевтических препаратов часто проводятся в условиях ограниченного числа специализированных медицинских центров. В связи с этим пациенты могут привлекаться к участию в исследованиях в специализированных учреждениях, расположенных на значительном расстоянии от места их проживания. Это обстоятельство требует дополнительного внимания к вопросам организационной поддержки участников исследования, включая обеспечение доступности медицинской помощи и информирование пациентов о ходе исследования.

Таким образом, этические аспекты клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов охватывают широкий спектр вопросов, включая оценку соотношения пользы и риска, обеспечение радиационной безопасности, получение информированного согласия и защиту уязвимых групп пациентов. Соблюдение данных принципов является необходимым условием проведения клинических исследований радиофармацевтических препаратов и обеспечивает защиту прав и безопасности участников исследований, а также повышение доверия общества к развитию радиофармацевтических технологий.

3.5. Статистические особенности анализа данных клинических исследований РФЛП

Статистический анализ данных является важным этапом клинических исследований лекарственных препаратов и играет ключевую роль в оценке их безопасности и эффективности. В клинических исследованиях РФЛП статистический анализ приобретает особое значение в связи с рядом методологических особенностей, характерных для данной группы лекарственных средств [32].

К числу таких особенностей относятся относительно небольшой размер выборки участников исследования, использование специализированных диагностических методов визуализации, а также необходимость анализа как клинических, так и радиометрических

параметров. Эти факторы требуют применения адаптированных статистических подходов, позволяющих корректно интерпретировать полученные результаты.

Одной из характерных особенностей клинических исследований радиофармацевтических препаратов является ограниченный размер выборки. В отличие от клинических исследований традиционных лекарственных средств, которые могут включать сотни или тысячи пациентов, исследования радиофармацевтических препаратов часто проводятся на относительно небольших группах участников.

В условиях ограниченного размера выборки особое значение приобретает выбор статистических методов анализа данных. Применяемые методы должны быть устойчивыми к малым выборкам и обеспечивать корректную оценку статистической значимости полученных результатов. В ряде случаев используются методы непараметрической статистики, которые менее чувствительны к отклонениям распределения данных от нормального. Такие методы позволяют анализировать результаты исследований даже при относительно небольшом числе наблюдений.

Другой важной особенностью статистического анализа клинических исследований радиофармпрепаратов является необходимость обработки данных, полученных с использованием методов медицинской визуализации. Радиофармацевтические исследования часто включают использование позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и других методов радиоизотопной визуализации.

Результаты таких исследований представляют собой комплексные данные, включающие количественные показатели накопления радиофармпрепарата в тканях, параметры распределения радионуклида и характеристики получаемых изображений.

Анализ подобных данных требует применения специализированных методов обработки изображений и количественного анализа. В частности, могут использоваться методы оценки стандартного коэффициента накопления (SUV), анализ регионов интереса и другие количественные показатели.

Кроме того, в исследованиях радиофармацевтических препаратов часто используется индивидуальный сравнительный анализ. В таких исследованиях один и тот же пациент может обследоваться с использованием нескольких диагностических методов или в разные временные моменты после введения радиофармпрепарата.

Использование индивидуального сравнения позволяет снизить влияние вариабельности между субъектами исследования и повысить статистическую мощность исследования. Такой подход особенно важен в условиях ограниченного размера выборки.

Проведение исследований в нескольких медицинских центрах позволяет увеличить число участников исследования и повысить обобщаемость полученных результатов. Однако многоцентровые исследования требуют строгой стандартизации методов визуализации, параметров введения радиофармпрепарата и методов анализа данных. Несоблюдение единых стандартов может привести к вариабельности результатов и затруднить интерпретацию данных.

Важным аспектом статистического анализа является также выбор конечных точек исследования. В клинических исследованиях радиофармацевтических препаратов конечные точки могут включать как клинические, так и диагностические показатели.

В клинических исследованиях диагностических радиофармацевтических препаратов основное внимание уделяется показателям диагностической точности, включая чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность метода. Кроме того, может оцениваться влияние результатов диагностического исследования на принятие клинических решений, что отражает клиническую значимость метода.

В исследованиях терапевтических радиофармацевтических препаратов конечные точки могут включать показатели объективного ответа опухоли, время до прогрессирования заболевания, общую выживаемость пациентов и другие клинические показатели эффективности терапии.

Дополнительным элементом анализа может являться оценка дозиметрических параметров, позволяющая установить взаимосвязь между распределением радиофармпрепарата в организме и клиническим эффектом терапии.

Особое значение имеет также анализ безопасности радиофармацевтических препаратов. В рамках клинических исследований проводится мониторинг нежелательных явлений, связанных как с фармакологическим воздействием препарата, так и с радиационной нагрузкой. Полученные данные о безопасности анализируются с использованием стандартных методов клинических исследований и статистической обработки медицинских данных.

Следует также учитывать, что интерпретация результатов клинических исследований радиофармацевтических препаратов может

быть осложнена рядом факторов, включая вариабельность распределения радиофармпрепарата между субъектами исследования, особенности метаболизма радионуклидов и влияние сопутствующих заболеваний. В связи с этим при анализе результатов исследований необходимо учитывать комплекс факторов, способных влиять на полученные данные, и применять статистические методы, позволяющие корректировать влияние возможных источников вариабельности.

Таким образом, статистический анализ данных клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов требует применения специализированных методологических подходов, учитывающих особенности радиофармацевтических технологий, ограниченный размер выборки и специфику диагностических методов визуализации. Применение адекватных статистических методов является необходимым условием получения достоверных научных данных о безопасности и эффективности радиофармацевтических препаратов и способствует развитию научно обоснованных подходов к их клиническому применению.

ГЛАВА 4

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ДОКУМЕНТОВ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

4.1. Обоснование необходимости разработки унифицированных форм документации клинических исследований РФЛП

Современная система регулирования клинических исследований лекарственных средств основана на необходимости обеспечения прозрачности, воспроизводимости и научной достоверности получаемых данных. Важным элементом данной системы является использование стандартизированной документации, обеспечивающей единообразие процедур подготовки, проведения и анализа клинических исследований [33].

В настоящее время подготовка документации для проведения клинических исследований РФЛП в Российской Федерации осуществляется в рамках общих требований к клиническим исследованиям лекарственных средств. В состав такой документации обычно входят протокол клинического исследования, брошюра исследователя, информационные материалы для участников исследования, формы информированного согласия, отчеты о доклинических исследованиях, данные о качестве исследуемого препарата и другие документы, предусмотренные действующим законодательством.

В клинических исследованиях РФЛП значение стандартизации документации приобретает особую актуальность. Радиофармацевтические препараты обладают рядом специфических особенностей, связанных с использованием радионуклидов, необходимостью оценки радиационной нагрузки и применением специализированных методов радионуклидной визуализации, что предусматривает значимые различия в подходах и объеме проводимых исследований, отражаемых в документах клинических исследований. Отличия документов клинических исследований РФЛП от стандартных могут создавать определенные трудности, как для исследователей на этапе подготовки и проведения исследования, так и для регуляторных органов, осуществляющих экспертизу представляемых материалов, что может приводить

к увеличению времени рассмотрения заявок на проведение клинических исследований, усложнять процедуру экспертной оценки и затруднять сопоставимость результатов различных исследований.

Эти факторы существенно усложняют процесс планирования и проведения клинических исследований РФЛП и требуют отдельной регламентации используемых документов.

Создание унифицированных форм основных документов для клинических исследований РФЛП способствует повышению качества и ускорению подготовки планируемых клинических исследований и позволило бы исследователям более четко структурировать представляемую информацию и учитывать все особенности клинического исследования радиофармацевтических препаратов.

Еще одним преимуществом стандартизации документации клинических исследований РФЛП является повышение эффективности взаимодействия между исследовательскими организациями, регуляторными органами и экспертными учреждениями, так как использование единых форм документов облегчает процесс обмена информацией и способствует более эффективному проведению экспертизы клинических исследований.

Отдельное значение стандартизация документов клинических исследований РФЛП имеет в условиях развития международного научного сотрудничества. Радиофармацевтические препараты часто разрабатываются и исследуются в рамках международных исследовательских программ. Использование при этом унифицированных форм документации позволит обеспечить сопоставимость результатов исследований, проводимых в разных странах, и облегчит интеграцию полученных данных в международные базы научной информации.

Таким образом, разработка унифицированных форм документации для клинических исследований РФЛП представляется важным направлением, способствующим развитию радиофармацевтических технологий в Российской Федерации.

В связи с вышеизложенным, а также в целях гармонизации практики организации и проведения клинических исследований новых РФЛП с требованиями Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78, и Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением

Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79, на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» были разработаны формы основных документов, регламентирующих выполнение клинических исследований новых РФЛП диагностического и терапевтического назначения: формы протоколов клинических исследований РФЛП и формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП.

4.2. Формы протоколов клинических исследований для радиофармацевтических лекарственных препаратов

Протокол клинического исследования является базовым документом, определяющим научную, методологическую и организационную структуру исследования. В нем фиксируются цели и задачи, дизайн, критерии включения и исключения участников, перечень исследовательских процедур, методы оценки эффективности и безопасности, а также подходы к статистической обработке данных. В клинических исследованиях РФЛП значение протокола существенно возрастает, поскольку он должен обеспечивать не только клиническую обоснованность исследования, но и полноту описания радиационно-гигиенических аспектов применения препарата [22, 1].

Специфика РФЛП определяется тем, что исследуемый продукт одновременно является лекарственным средством и источником ионизирующего излучения. Поэтому протокол клинического исследования должен соединять в себе два взаимосвязанных блока доказательности: клинический, направленный на оценку диагностической или терапевтической ценности препарата, и радиационный, связанный с дозиметрией, определением критических органов, оценкой лучевой нагрузки и мерами радиационной защиты пациентов и персонала. Недостаточная согласованность этих блоков приводит к снижению управляемости клиническим исследованием, затрудняет стандартизацию процедур в исследовательских центрах и повышает риск неоднозначной экспертной оценки представленных материалов.

Разработка унифицированных форм протоколов клинических исследований РФЛП имеет не только прикладное, но и методологическое значение. Такая форма позволяет заранее включить в

структуру протокола положения, отражающие особенности клинических исследований РФЛП: ограниченную применимость классической фазовой модели, невозможность или существенную ограниченность использования модели исследования возрастающих доз, этические ограничения участия здоровых добровольцев, затрудненность плацебо-контроля, необходимость минимизации численности выборки и продолжительности исследования, а также обязательность дозиметрической оценки как одного из ключевых элементов безопасности.

В клинических исследованиях РФЛП формулирование целей и задач требует одновременного учета клинической значимости препарата и радиационной нагрузки, возникающей при его применении. Для диагностических РФЛП эффективность, как правило, выражается через показатели диагностической информативности, определяемые с помощью радиометрических и визуализационных данных: чувствительность и специфичность метода, точность выявления патологического процесса, качество визуализации, воспроизводимость результатов, прогностическую ценность и клиническую значимость метода. Для терапевтических РФЛП оценка эффективности определяется клиническими показателями терапии заболевания; она близка к традиционной клинической модели, однако неразрывно связана с биораспределением радионуклида, дозовой нагрузкой на опухолевую ткань и критические органы.

В связи с этим в унифицированной форме протокола целесообразно выделить клинические и дозиметрические цели исследования, а также их взаимосвязь. Такой подход позволяет рассматривать клиническое исследование как модель, в которой ожидаемая польза оценивается не изолированно, а в контексте допустимого уровня лучевой нагрузки и заранее определенных мер управления рисками.

Дизайн клинического исследования РФЛП формируется под влиянием как научно-технических, так и этических ограничений. В отличие от исследований лекарственных средств общего профиля, проведение диагностических процедур с введением радиоактивного препарата без потенциальной клинической пользы для участника требует отдельного этического обоснования и в большинстве случаев не является приемлемым. Поэтому протокол должен не только описывать выбранный дизайн, но и содержать аргументацию его применимости, включая объяснение причин невозможности альтернативных схем.

Критерии включения и исключения в исследования РФЛП также выполняют не только селекционную, но и этическую функцию. Как правило, она предполагает включение в исследования только таких пациентов, для которых применение РФЛП может быть клинически оправдано. Следовательно, критерии включения должны отражать не только диагноз, стадию заболевания и клиническое состояние, но и факторы, влияющие на радиационную безопасность и интерпретируемость результатов — функция органов выведения, наличие сопутствующей терапии, потенциальное влияние фоновых заболеваний на биораспределение препарата, а также возможность соблюдения стандартизированных условий визуализации и наблюдения.

Методы оценки безопасности и эффективности в протоколе РФЛП должны строиться по принципу двойной доказательности. Клиническая безопасность оценивается через регистрацию нежелательных явлений, мониторинг лабораторных показателей и анализ клинически значимых отклонений. Радиационная безопасность требует отдельного описания дозиметрических параметров, включая поглощенные дозы, эффективную дозу, распределение активности во времени и определение критических органов. Для диагностических РФЛП эффективность дополнительно оценивается с использованием радиометрических и визуализационных показателей, а для терапевтических РФЛП одним из важных элементов становится соотношение дозы, доставленной в мишень, и нагрузки на нормальные ткани.

Учитывая вышесказанное, унифицированные формы протоколов клинических исследований РФЛП должны отражать весь комплекс методологических особенностей, изложенных в главе 3. Особенности проведения клинических исследований РФЛП в сравнении с клиническими исследованиями традиционных лекарственных препаратов представлены в таблице 1 (табл. 1).

Таблица 1

Отличительные признаки дизайна I, II и III фаз клинических исследований РФЛП по сравнению с дизайном клинических исследований нерадиоактивных лекарственных препаратов

I фаза клинического исследования

Критерий сравнения	Лекарственные препараты	Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП)	Ключевое отличие дизайна
Цели исследования	Первичная оценка безопасности, переносимости, фармакодинамики и фармакокинетики; определение диапазона доз.	Оценка безопасности, биораспределения, фармакокинетики, фармакодинамики и дозиметрических параметров, предварительная оценка эффективности.	В I фазе РФЛП дополнительно изучается радиационная нагрузка и распределение радионуклида в организме.
Фазовая модель	Как правило, проводится как самостоятельный этап I фазы.	I и II (I + II) фазы могут объединяться, чтобы одновременно оценить безопасность, биораспределение, дозиметрию и предварительную эффективность при минимизации лишнего облучения.	У РФЛП классическая последовательность фаз признается более гибко.
Субъекты исследования	Часто здоровые добровольцы; при токсичных или онкологических препаратах – пациенты с заболеванием, для которого разрабатывается препарат.	Здоровые добровольцы привлекаются крайне ограниченно; обычно включаются пациенты с целевым заболеванием.	Для РФЛП ранние этапы исследования, как правило, переносятся на целевую популяцию субъектов исследования.
Размер выборки	Обычно небольшая выборка, достаточная для оценки безопасности и переносимости (обычно 20–100 субъектов исследования).	Небольшая выборка, достаточная для оценки безопасности, переносимости, а также первичной оценки эффективности, дополнительно ограниченная специализированной инфраструктурой, радиационной безопасностью, логистикой и коротким периодом полураспада радионуклидов.	Малочисленность выборки у РФЛП обусловлена не только ранней фазой, но и технологическими ограничениями.
Дозирование	Проводится последовательное повышение дозы; классический может определяться максимальной переносимой дозой.	Для диагностических РФЛП поиск максимального переносимой дозы часто не имеет самостоятельного значения, так как препарат вводится в микродозах. Оценивается вводимая активность, лучевая нагрузка и качество визуализации. Для всех РФЛП предварительный диапазон дозирования устанавливается на этапе доклинического исследования.	У РФЛП понятие «доза» включает не только массу вещества, но и радиоактивную активность. Проведение классических схем увеличения доз для определения максимально переносимой дозы не применимо. Предварительный диапазон дозирования устанавливается по данным доклинических исследований.
Конечные точки	Нежелательные явления, переносимость, лабораторные отклонения, функциональные показатели.	Нежелательные явления, биораспределение, дозы облучения критических органов, стабильность радионуклидной метки, качество изображения или накопление в мишенях.	Конечные точки РФЛП включают радиометрические и дозиметрические показатели, показатели диагностической/терапевтической эффективности.
Дизайн и контроль исследования	Часто используется открытый несравнительный дизайн; плацебо применяется ограниченно.	Обычно открытый несравнительный одноконтрольный дизайн; плацебо-контроль затруднен из-за неоправданного радиационного воздействия.	Для РФЛП применение плацебо неприемлемо по этическим причинам.

Таблица 1 (продолжение)

Отличительные признаки дизайна I, II и III фаз клинических исследований РФЛП
по сравнению с дизайном клинических исследований нерадиоактивных лекарственных препаратов

I фаза клинического исследования (окончание)

Критерий сравнения	Лекарственные препараты	Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП)	Ключевое отличие дизайна
Безопасность	Оценивается токсичность, переносимость и влияние на органы и системы.	Оцениваются токсичность и радиационная безопасность; лучевая нагрузка, критические органы, ограничения для беременных и кормящих женщин, меры защиты пациента и персонала.	Безопасность РФЛП включает фармакологический и радиационный риск.

II фаза клинического исследования

Критерий сравнения	Лекарственные препараты	Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП)	Ключевое отличие дизайна
Цель исследования	Предварительная оценка эффективности, уточнение дозы, режима применения и целевой популяции.	Для диагностических РФЛП — оценка диагностической эффективности и оптимизация протокола визуализации; для терапевтических РФЛП — оценка предварительной терапевтической эффективности, активности и числа циклов. Для всех РФЛП — дополнительная оценка безопасности.	II фаза РФЛП может быть направлена не только на лечебный эффект, но и на доказательство качества диагностической информации. Дополнительная оценка безопасности обязательна на всех фазах проведения КИ РФЛП.
Фазовая модель	Как правило, проводится как самостоятельный этап после I фазы.	В отдельных случаях I и II (+ IIa или I+ II) фазы могут объединяться, чтобы одновременно оценить безопасность, биораспределение, дозиметрию и предварительную эффективность при минимизации лишнего облучения. При необходимости возможно проведение отдельной фазы IIb.	У РФЛП классическая последовательность фаз при-меняется более гибко.
Субъекты исследования	Пациенты с заболеванием, для которого разрабатывается препарат.	Пациенты с целевым заболеванием; для некоторых РФЛП важны наличие мишеней, ожаемое накопление препарата, возможность проведения диагностической/терапевтической процедуры и допустимость лучевой нагрузки.	Более жесткие критерии включения и исключения для РФЛП — зависят от диагностической/терапевтической мишени и радиационной безопасности.
Размер выборки	Выборка, достаточная для предварительной оценки эффективности (обычно 100 – 900 субъектов исследования).	Небольшая выборка, ограничивающая специфичность заболевания, специализированной инфраструктурой, радиационной безопасностью, логистикой и коротким периодом полураспада радионуклидов.	Минимально возможное статистически достоверное количество субъектов исследования, соответствующее критериям включения и исключения, необходимое для оценки эффективности и безопасности РФЛП.
Дизайн и контроль исследования	Рандомизированный или нерандомизированный; параллельные группы, несколько дозовых уровней, использование плацебо, стандартной терапии или зарегистрированного препарата сравнения.	Открытые/закрываемые неслучайные/сравнительные много-центровые/одноцентровые исследования, внутригрупповой дизайн, параллельные группы, рандомизация порядка диагностических процедур. Плацебо-контроль затруднен; возможно применение сравнения с «золотым стандартом», стандартной диагностической технологией или зарегистрированным препаратом сравнения.	Дизайн РФЛП чаще адаптируется под визуализацию, дозиметрию и допустимую нагрузку на пациента. Для РФЛП применение плацебо неправомерно по этическим причинам; контроль проводится через референсный метод или активное сравнение.

Таблица 1 (продолжение)

Отличительные признаки дизайны I, II и III фаз клинических исследований РФЛП
по сравнению с дизайном клинических исследований нерадиоактивных лекарственных препаратов

II фаза клинического исследования (окончание)

Критерий сравнения	Лекарственные препараты	Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП)	Ключевое отличие дизайна
Рандомизация	Используется для распределения пациентов между группами и снижения систематических ошибок.	Может применяться как распределение между группами или как рандомизация порядка выполнения диагностических процедур при внутривнутреннем дизайне.	В исследованиях РФЛП рандомизация может касаться не только групп, но и последовательности диагностических процедур.
Ослепление	Используется для снижения риска субъективной оценки эффективности и безопасности.	Особенно важно при интерпретации изображений, в зависимости от задач исследования может применяться полное ослепление, ослепление до получения результатов или последовательное раскрытие данных либо анализ без ослепления.	Для диагностических РФЛП ослепление представляет значение из-за субъективного компонента анализа изображений.
Конечные точки	Клинический ответ, симптомы, биомаркеры, суррогатные показатели, переносимость.	Диагностические РФЛП: чувствительность, специфичность, точность локализации, качество изображения, влияние на тактику лечения. Терапевтические РФЛП: ответ опухоли, PFS/OS, накопление в опухоли, поглощенная доза, токсичность критических органов.	У РФЛП конечные точки часто комбинируют клинические, визуализационные, радиометрические и дозиметрические показатели.
Безопасность	Контроль нежелательных явлений, лабораторных показателей и органных токсичности.	Дополнительно контролируются кумулятивная лучевая нагрузка, дозы на критические органы, отсроченная радиационная токсичность и ограничения повторных процедур.	Дополнительная оценка безопасности обязательна на всех фазах проведения КИ РФЛП.

III фаза клинического исследования

Критерий сравнения	Лекарственные препараты	Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП)	Ключевое отличие дизайна
Цель исследования	Подтверждение эффективности и безопасности препарата в целевой популяции для регистрации и последующего применения.	Подтверждение диагностической или терапевтической эффективности РФЛП, безопасности, дозиметрической обоснованности и приемлемости радиационного риска при применении.	III фаза РФЛП должна доказывать не только клиническую пользу, но и оправданность радиационного воздействия.
Субъекты исследования	Более широкая популяция пациентов с заболеванием, соответствующая будущим показаниям к применению.	Целевая популяция с учетом функции критических органов, предшествующего лечения/облучения, возможности проведения визуализации или радионуклидной терапии, а также ограничений для беременных и кормящих женщин.	Критерии включения/исключения у РФЛП тесно связаны с радиационными рисками и технической выполнимостью диагностической/терапевтической процедур.

Таблица 1 (продолжение)

Отличительные признаки дизайна I, II и III фаз клинических исследований РФЛП по сравнению с дизайном клинических исследований нерадиоактивных лекарственных препаратов

III фаза клинического исследования (продолжение)

Критерий сравнения	Лекарственные препараты	Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП)	Ключевое отличие дизайна
Размер выборки	Крупный размер выборки (обычно более 1000 субъектов исследования).	Ограниченная выборка, обусловленная спецификой заболевания, специализированной инфраструктурой, радиационной безопасностью, логистикой и коротким периодом полураспада радионуклидов.	Минимально возможное статистически достоверное количество субъектов исследования, соответствующее критериям включения и исключения, необходимое для подтверждения клинической пользы и оправданности радиационного воздействия РФЛП.
Дизайн и контроль исследования	Крупное многоцентровое/международное рандомизированное контролируемое исследование, использование плацебо, стандартной терапии или зарегистрированного препарата сравнения.	Открытые/закрываемые несравнительные/сравнительные многоцентровые исследования, внутригрупповой дизайн, параллельные группы, рандомизация порядка диагностических процедур. Многоцентровость ограничивается наличием радиофармацевтической инфраструктуры, оборудования, обученного персонала, радиационной защиты и возможностью синхронизировать производство, доставку и введение РФЛП. Плацебо-контроль затруднен. Для диагностических РФЛП – сравнение с «золотым стандартом», существующим диагностическим методом, клиническими параметрами контроля или препаратом сравнения. Для терапевтических РФЛП – сравнение со стандартом лечения или зарегистрированным препаратом сравнения.	Контроль в III фазе клинических исследований РФЛП обычно представляет собой диагностическую процедуру или референсный стандарт. Плацебо-контроль у РФЛП ограничен этическими и методологическими.
Сравнение результатов	Оценивается превосходство, не меньшая эффективность или эквивалентность по клиническим исходам.	Оценивается диагностическая точность, совпадение с эталонным методом, влияние на клиническую тактику, либо терапевтическое преимущество при допустимой дозе на органы	Эффективность РФЛП обычно доказывается через клиническую значимость полученных диагностических изображений или баланс терапевтического эффекта и лучевой токсичности.
Конечные точки	Выживаемость, частота осложнений, симптомы, качество жизни, лабораторные и инструментальные показатели.	Диагностические РФЛП: чувствительность, специфичность, точность стадирования, качество изображений, клиническую значимость. Терапевтические РФЛП: OS/PFS, объективный ответ, качество жизни, кумулятивная токсичность, дозы на критические органы.	При клинических исследованиях РФЛП конечные точки включают как клинические, так и визуализационно-дозиметрические показатели.

Таблица 1 (окончание)
 Отличительные признаки дизайна I, II и III фаз клинических исследований РФЛП
 по сравнению с дизайном клинических исследований нерадиоактивных лекарственных препаратов
III фаза клинического исследования (окончание)

Критерий сравнения	Лекарственные препараты	Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП)	Ключевое отличие дизайна
Стандартизация процедур	Стандартизируются режим дозирования, визиты, лабораторные и клинические оценки.	Дополнительно стандартизируются параметры сканирования, время визуализации после введения, методика интерпретации снимков, дозиметрические расчеты и правила обращения с радиоактивными материалами.	Для РФЛП воспроизводимость результатов зависит от оборудования и методики визуализации.
Безопасность и наблюдение	Подтверждается профиль безопасности на большой выборке, выявляются более редкие нежелательные реакции.	Подтверждается профиль безопасности с учетом отсроченной радиационной токсичности, кумулятивной активности, критических органов и необходимости длительного наблюдения.	У РФЛП период последующего наблюдения может быть длиннее из-за возможных поздних лучевых эффектов.

Таким образом, унифицированные формы протоколов клинических исследований РФЛП должны учитывать ряд принципиальных положений: адаптированный дизайн, этическое и методологическое ограничение использования плацебо-контроля, участие в клинических исследованиях субъектов исследования, страдающих целевыми заболеваниями; минимально возможную численность выборки; обязательное включение дозиметрических исследований; адаптацию целей фаз клинических исследований с учётом ограниченной применимости классической модели исследований возрастающих доз.

В клинических исследованиях РФЛП открытый дизайн не может рассматриваться как методологическое упрощение. В большинстве случаев он обусловлен объективными особенностями вмешательства: методом введения РФЛП, проведением ПЭТ-, ОФЭКТ- или иных процедур визуализации, необходимостью соблюдения требований радиационной безопасности и организационными ограничениями, связанными с обращением с радиоактивными материалами. При этом сохранение научной достоверности достигается за счёт стандартизации процедур, унификации параметров сканирования, независимой интерпретации изображений, заранее заданных критериев оценки и строгого контроля отклонений от протокола.

Несравнительный дизайн также может быть методологически оправданным. В ранних исследованиях РФЛП одно из первостепенных значений имеют подтверждение биораспределения, получение данных о дозовой нагрузке, оценка диагностического сигнала или уточнение режима применения. Поэтому унифицированная форма протокола должна предусматривать обоснование несравнительного/сравнительного дизайна, описание референтного критерия, возможность внутрииндивидуальных сопоставлений, а также статистические подходы, применимые к малым выборкам и данным с высокой степенью неопределённости.

Многоцентровый дизайн имеет особое значение для исследований РФЛП, поскольку целевые популяции могут быть ограниченными, а специализированная инфраструктура для производства, контроля качества и применения радиофармацевтических препаратов доступна не во всех медицинских организациях. Многоцентровость способствует набору участников и повышению внешней валидности результатов, однако одновременно увеличивает риск межцентровой вариабельности. В связи

с этим протокол должен содержать единые требования к процедурам введения препарата, параметрам визуализации, калибровке оборудования, обработке изображений, расчёту доз и контролю качества данных.

Принцип участия в виде субъектов исследования исключительно пациентов, страдающих целевыми заболеваниями, для диагностики или лечения которых предполагается использование исследуемого радиофармпрепарата, является одним из ключевых этических оснований клинических исследований РФЛП. Включение здоровых добровольцев в исследования, предполагающие воздействие ионизирующего излучения без прямой клинической пользы, ограничено и требует особенно строгого обоснования. Исходя из этого, унифицированная форма протокола должна исходить из того, что популяция исследования определяется клинической целесообразностью применения РФЛП. Это, в свою очередь, требует более детального описания сопутствующих заболеваний, терапии, факторов риска и параметров, способных повлиять на биораспределение препарата и интерпретацию результатов.

Минимизация численности выборки в исследованиях РФЛП является одновременно этическим и методологическим принципом. С одной стороны, избыточное включение участников увеличивает суммарную радиационную нагрузку и не соответствует принципу минимизации риска. С другой стороны, малые выборки требуют повышения информативности каждого наблюдения. Для этого в протоколе должны быть чётко определены первичные и вторичные конечные точки, методы количественной оценки радиометрических параметров, правила обработки данных и подходы к анализу неопределённости. В отдельных случаях могут быть применимы непараметрические или байесовские методы, если они заранее обоснованы в статистическом плане.

Обязательное включение дозиметрических исследований является центральным элементом протокола РФЛП. Дозиметрия позволяет количественно оценить органные дозы, выявить критические органы, определить ограничения режима введения и сформировать доказательную основу для оценки соотношения пользы и риска. В протоколе должны быть описаны методы дозиметрической оценки, временные точки измерений, используемые модели расчёта, критерии приемлемости, порядок действий при выявлении превышения ожидаемых значений и формат представления результатов.

Важным вопросом является адаптация фаз клинических исследований РФЛП с учётом особенностей этих препаратов. Классическая модель ранних фаз клинических исследований лекарственных препаратов включает в себя оценку переносимости, фармакокинетики и безопасности с изучением возрастающих доз. Для РФЛП такая модель, как правило, не применима, поскольку понятие «доза» в данном случае включает не только массу вещества, но и активность радионуклида, биораспределение, временные характеристики накопления и выведения, а также дозовую нагрузку на органы и ткани. Произвольное увеличение доз РФЛП могло бы привести к превышению допустимых уровней радиационного воздействия на пациента. Исходя из этого прогностические уровни безопасных диагностических/терапевтических доз, а также предварительные режимы дозирования и введения исследуемого препарата, учитывая специфику РФЛП, устанавливаются до начала I фазы клинических исследований на основании результатов доклинических исследований РФЛП.

Для диагностических РФЛП целью ранних этапов клинических исследований является определение режима применения, обеспечивающего достаточное качество визуализации при минимально обоснованной лучевой нагрузке в диапазоне прогностических уровней безопасных диагностических доз. Следовательно, протокол должен быть ориентирован на оптимизацию активности, временных точек сканирования и параметров изображения [33].

Для терапевтических РФЛП ранние фазы могут включать уточнение режима дозирования и введения препарата в диапазоне прогностических значений на основе переносимости, данных индивидуальной или групповой дозиметрии, оценки критических органов и допустимого диапазона органных доз.

Принимая во внимание принцип включения в качестве субъектов во всех фазах исследования исключительно пациентов, страдающих целевыми заболеваниями, для диагностики или лечения которых предполагается использование исследуемого радиофармпрепарата, целью исследования I фазы становится не только оценка безопасности и переносимости РФЛП, но и предварительная оценка его диагностической или терапевтической эффективности в клинически релевантной популяции.

Таким образом, унифицированная форма протокола должна предусматривать выбор целей исследования, адаптированный для конкретной фазы клинических исследований РФЛП. Это снижает

риск некорректного переноса классических требований к протоколам клинических исследований лекарственных препаратов на исследования РФЛП и позволяет разработать протокол клинического исследования РФЛП в соответствии с биологической и радиационной природой исследуемого препарата.

Важным аспектом в унифицированной форме протоколов клинических исследований РФЛП также является указание на проведение контроля качества РФЛП перед введением пациенту согласно специально разработанному протоколу, соответствующему требованиям фармакопейных статей. Это обусловлено необходимостью обеспечения безопасности пациентов и качества препаратов. Нарушение данного этапа может привести к снижению диагностической информативности исследования, неправильному распределению препарата в организме, избыточной лучевой нагрузке или развитию нежелательных реакций у пациентов. Вследствие этого, строгое соблюдение протокола контроля качества радиофармацевтического препарата перед введением является не формальной процедурой, а ключевым условием обеспечения безопасности и эффективности клинических исследований в области ядерной медицины.

Формы протоколов для I, II и III фаз клинических исследований РФЛП разработаны в соответствии с требованиями к содержанию протокола клинического исследования, изложенными в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (ред. от 01.08.2025), и представлены в приложении 1.

4.3. Формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП

Брошюра исследователя является основным источником систематизированной информации о лекарственном препарате, предназначенным для исследователей, членов этических комитетов и других участников клинических исследований. В ней обобщены сведения о физико-химических свойствах исследуемого лекарственного средства, механизме действия, доклинических и клинических данных, известных и потенциальных рисках, а также мерах, направленных на управление рисками.

В стандартных клинических исследованиях брошюра исследователя преимущественно ориентирована на описание фармакологических и токсикологических характеристик препарата, профиля

переносимости и имеющихся данных о применении у человека. Для РФЛП такой подход является недостаточным, поскольку ключевая часть риска связана не только с химической или биологической активностью вещества, но и с характеристиками радионуклида и распределением радиоактивности в организме.

Для РФЛП безопасность определяется двойственной природой риска. Помимо традиционных клинических аспектов, таких как нежелательные явления, лабораторные отклонения и возможные лекарственные взаимодействия, необходимо учитывать ионизирующее излучение, органные дозы, критические органы, особенности биораспределения радионуклида и меры радиационной защиты. В связи с этим брошюра исследователя для РФЛП должна выполнять функцию не только информационного документа, но и инструмента обоснования соотношения пользы и риска.

Следовательно, если брошюра исследователя ограничивается общими сведениями о препарате и не содержит структурированного описания дозиметрии, характеристик излучения и мер защиты, исследовательская группа не получает полного представления о факторах риска. Это может затруднить проведение процедур исследования в исследовательском центре и оценку безопасности в ходе исследования. Унифицированная форма брошюры исследователя позволяет снизить указанную неопределённость. Она является связующим элементом между клиническим и радиационным аспектами, поскольку заранее отражает перечень данных, необходимых для оценки безопасности РФЛП.

Разработанная унифицированная форма брошюры исследователя включает специализированные разделы, отражающие физико-химические свойства радионуклидов, характеристики излучения, результаты доклинических и клинических дозиметрических исследований, а также меры радиационной защиты пациентов и персонала. Эти разделы позволяют объединить клиническую и радиационную составляющие безопасности РФЛП в единую структуру, пригодную для экспертной оценки и практического использования исследовательскими центрами.

Раздел, посвящённый физико-химическим свойствам радионуклидов и радиофармацевтического препарата, имеет принципиальное значение для оценки качества, стабильности и безопасности продукта. В нём должны быть представлены сведения о радиохимической чистоте, стабильности, возможных примесях, особенностях хранения, транспортировки и приготовления, а также фак-

торах, способных повлиять на биораспределение после введения. Для РФЛП эти характеристики имеют прямое отношение к безопасности, поскольку изменение стабильности или чистоты препарата может приводить к изменению органного распределения и, соответственно, дозовой нагрузки.

Информация о характеристиках излучения должна содержать сведения, необходимые для понимания радиационного воздействия препарата. К таким сведениям относятся тип излучения, период полураспада радионуклида, энергетические характеристики, особенности проникновения излучения, ожидаемое влияние на пациента и требования к защите персонала. Данная информация обеспечивает связь между свойствами радионуклида и организацией клинических процедур, включая обращение с препаратом, условия введения, требования к помещениям, обращение с отходами и меры предотвращения загрязнения.

Дозиметрический раздел является доказательной основой оценки радиационного риска. В нём, в зависимости от фазы клинического исследования, должны быть систематизированы результаты доклинических и клинических дозиметрических исследований, включая данные о биораспределении, органных дозах, эффективной дозе, критических органах и ограничениях интерпретации полученных результатов. Доклинические данные позволяют сформировать исходную модель распределения препарата, тогда как клинические данные уточняют применимость этой модели к человеку. Представление дозиметрии в брошюре исследователя позволяет перейти от абстрактного описания лучевой нагрузки к количественной оценке риска.

Раздел о мерах радиационной защиты пациентов и персонала должен описывать организационные, технические и процедурные мероприятия, направленные на минимизацию воздействия ионизирующего излучения. В него целесообразно включать порядок подготовки и введения препарата, требования к работе персонала, правила минимизации времени контакта и оптимизации дистанции, рекомендации по использованию средств защиты, порядок обращения с радиоактивными материалами и отходами, действия при внештатных ситуациях, а также рекомендации пациенту после введения препарата, если они необходимы.

Отдельного описания также требуют меры, связанные с репродуктивной безопасностью и защитой уязвимых категорий пациентов.

Дополнения к содержанию ключевых разделов брошюры исследователя для КИ РФЛП кратко обобщены в Таблице 2 [34].

Таблица 2

Дополнения к содержанию ключевых разделов Брошюры исследователя, значимые для КИ РФЛП
 Additions to the content of the main sections of the Investigator's Brochure
 that are significant for clinical trials of radiopharmaceutical drugs

Раздел	Фазы клинических исследований лекарственных средств		
	Фаза I	Фаза II	Фаза III
Краткий обзор	Краткое резюме дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП, основанных на результатах доклинических исследований	Краткое резюме дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП, основанных на результатах исследований I фазы исследуемого РФЛП, а также доклинических исследований (если необходимо)	
Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма	Физико-химические свойства: необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада		
Доклинические исследования	Условия хранения: следует указать, что препарат хранят в соответствии с "Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности" (ОСПОРБ-99/2010)		
	Дозиметрия: табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза, следует также указать, на основании каких данных произведен расчет, и привести метод расчета	Дозиметрия: следует в краткой форме представить результаты дозиметрических исследований	
Опыт применения у человека	Неприменимо для клинического исследования I фазы	Безопасность и эффективность: информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике (для терапевтических РФЛП), дозиметрическим характеристикам исследуемого РФЛП, эффективности и дозозависимости эффектов, полученная в ходе проведенных клинических исследований I фазы; Обзор других клинических исследований, опыта применения оригинального (в случае КИ воспроизведенного или аналогичного РФЛП)	Безопасность и эффективность: информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике (для терапевтических РФЛП), дозиметрическим характеристикам исследуемого РФЛП, эффективности и дозозависимости эффектов, полученная в ходе проведенных клинических исследований I и II фаз; Обзор других клинических исследований, опыта применения оригинального (в случае КИ воспроизведенного или аналогичного РФЛП)

Дополнения к содержанию ключевых разделов Брошюры исследователя, значимые для КИ РФЛП
Additions to the content of the main sections of the Investigator's Brochure that are significant for clinical trials of radiopharmaceutical drugs
 Таблица 2 (продолжение)

Раздел	Фазы клинических исследований лекарственных средств		
	Фаза I	Фаза II	Фаза III
Обсуждение данных и инструкции для исследователя (ОХЛП)	Физико-химические свойства: физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада		
	Беременность: не применимо для данного исследования		
	Другое вскармливание: не применимо для данного исследования		
	Дозиметрия: табличные данные, иллюстрирующие поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогнозируемая эффективная доза		
	Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним: необходимо указать, что работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требованиями к радиационной защите		
	Приготовление препарата: подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления, получения требований радиационной безопасности		
	Рекомендуемые дозы: указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата		
	Методика проведения лечения/диагностического исследования: подробное описание процедур проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; прогнозирования значений поглощенных доз облучения органов пациента и эффективной дозы при введении исследуемого РФЛП, основанные на данных доклинических исследований препарата		
	Методика проведения лечения/диагностического исследования: подробное описание процедур проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; прогнозирования значений поглощенных доз облучения органов пациента и эффективной дозы при введении исследуемого РФЛП, по данным результатов клинического исследования I фазы		

Таблица 2 (окончание)

Дополнения к содержанию ключевых разделов Брошюры исследователя, значимые для КИП РФЛП

Additions to the content of the main sections of the Investigator's Brochure that are significant for clinical trials of radiopharmaceutical drugs

Раздел	Фазы клинических исследований лекарственных средств		
	Фаза I	Фаза II	Фаза III
Обсуждение данных и инструкции для исследователя (ОХЛП)	Перелозировка: следует указать, что перелозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений		
	Особые указания и меры предосторожности: работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требований к радиационной защите (ОСПОРБ-99/2010, НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях)		
	Условия хранения: следует указать, что препарат хранить в соответствии с "Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности" (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте		
	Условия отпуска: следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения, реализации через аптечную сеть не подлежат		
	Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов: неиспользованный готовый ИРФЛП (указать наименование) относится к радиоактивным отходам и уничтожается согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового ИРФЛП (указать наименование) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного препарата		

В целом, унифицированная форма брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП повышает полноту и сопоставимость информации, представляемой в составе материалов клинического исследования РФЛП, и снижает вероятность того, что ключевые элементы радиационной безопасности будут описаны фрагментарно или окажутся вынесенными за пределы документации, используемой исследовательской группой и этическим комитетом.

Для исследовательской группы форма брошюры исследователя, включающая описанные специализированные дополнения, обеспечивает единое понимание препарата, его рисков и процедурных ограничений. Для этического комитета она создаёт условия для более содержательной оценки соотношения пользы и риска, позволяя анализировать не только предполагаемую клиническую значимость препарата, но и обоснованную дозовую нагрузку, меры защиты и остаточные риски. Для экспертов форма упрощает оценку вероятности методологических пробелов планируемого клинического исследования РФЛП.

Формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП разработаны в соответствии с требованиями к содержанию брошюры исследователя, изложенными в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (ред. от 01.08.2025), и представлены в приложении 2.

4.4. Практическое значение внедрения унифицированных форм документации для клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов

Практическое значение использования разработанных унифицированных форм документов клинических исследований РФЛП проявляется как в процессе подготовки и проведения, так и на этапе оценки результатов клинических исследований РФЛП.

Одним из ключевых преимуществ стандартных форм является упрощение процедуры подготовки документов. Наличие структурированных шаблонов документов позволяет более чётко формулировать цели исследования, систематизировать информацию и учитывать все необходимые элементы клинического протокола.

Использование унифицированных форм документации позволяет также повысить качество подготовки материалов, представляемых для экспертизы. Стандартизированная структура облегчает

представление данных о характеристиках исследуемого радиофармацевтического препарата, результатах доклинических исследований и предполагаемых параметрах клинического применения препарата.

Особенно важным является стандартизация представления информации о радиационной безопасности исследуемого РФЛП. Использование унифицированных форм документации позволяет обеспечить единообразие представления таких данных и облегчает их анализ экспертными организациями.

Практическое значение стандартизации документации проявляется также в повышении эффективности экспертной оценки клинических исследований. Экспертные организации получают возможность более быстро и последовательно анализировать полученные результаты, легче ориентироваться в представленных данных, что способствует сокращению времени рассмотрения заявок на проведение клинических исследований и повышению эффективности регуляторных процедур.

Кроме того, использование унифицированных форм документации способствует улучшению сопоставимости результатов различных клинических исследований. При использовании единых структурных элементов документов становится возможным более эффективное сравнение данных, полученных в различных исследованиях, что имеет важное значение для оценки эффективности и безопасности сравниваемых РФЛП.

Стандартизация документов также способствует повышению прозрачности клинических исследований. Наличие чётко структурированных документов облегчает контроль за проведением исследований и повышает доверие к получаемым научным данным.

Особое значение данное обстоятельство имеет в условиях развития международного сотрудничества в области разработки радиофармацевтических препаратов. Унифицированные формы документации позволяют обеспечить сопоставимость национальных требований с международными стандартами клинических исследований лекарственных средств.

Внедрение унифицированных форм документов исследования может также способствовать повышению эффективности взаимодействия между исследовательскими организациями, регуляторными органами и медицинскими учреждениями, участвующими в проведении клинических исследований, а также иметь важное значение для повышения уровня подготовки специалистов, уча-

ствующих в организации и проведении клинических исследований, так как наличие стандартных шаблонов документов способствует формированию единых подходов к подготовке исследовательской документации и повышает уровень профессиональной компетентности исследовательских коллективов.

Дополнительным преимуществом стандартизации документации клинических исследований РФЛП является возможность её интеграции в электронные системы управления клиническими исследованиями. Использование электронных форм документов позволяет автоматизировать процессы подготовки и обработки исследовательских материалов, повысить эффективность обмена информацией и обеспечить более высокий уровень контроля за проведением исследований, а также способствует улучшению мониторинга безопасности пациентов и позволяет более эффективно отслеживать возникновение нежелательных явлений.

При этом следует отметить, что внедрение унифицированных форм документации не ограничивает гибкость научного подхода к клиническим исследованиям. Стандартизация структуры документов сочетается с возможностью адаптации отдельных разделов к особенностям конкретного клинического исследования РФЛП. Такой подход позволяет обеспечить баланс между необходимостью унификации документации и сохранением возможности учёта специфических особенностей различных РФЛП и исследовательских программ.

Таким образом, внедрение унифицированных форм документации для клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов имеет значительное практическое значение для совершенствования системы регулирования клинических исследований. Использование стандартизированных форм документов способствует повышению качества подготовки исследовательских материалов, улучшению эффективности экспертной оценки клинических протоколов и повышению прозрачности исследовательской деятельности.

В целом внедрение унифицированных форм документации может способствовать дальнейшему развитию клинических исследований радиофармацевтических препаратов и созданию более эффективной системы регулирования разработки новых диагностических и терапевтических радиационных технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования РФЛП требуют специального нормативного и методического сопровождения, обусловленного их фармакологическими, радиационными и организационными особенностями. Проведённый анализ показывает, что применение общих подходов к документации клинических исследований лекарственных средств не позволяет в полной мере отразить специфику РФЛП, включая вопросы дозиметрии, радиационной безопасности, биораспределения препарата, выбора дизайна исследования и этического обоснования участия субъектов исследования.

Разработка унифицированных форм протоколов клинических исследований и брошюры исследователя позволяет систематизировать ключевые сведения, необходимые для планирования, проведения и экспертной оценки исследований РФЛП. Такие формы обеспечивают более полное описание клинических и радиационных аспектов безопасности и эффективности РФЛП, способствуют единообразному представлению данных и снижают риск методологических пробелов при подготовке исследовательской документации.

Особое значение имеет включение в документацию специализированных разделов, посвящённых характеристикам радионуклида, дозиметрическим исследованиям, мерам радиационной защиты, условиям применения препарата и оценке соотношения пользы и риска. Это позволяет рассматривать клиническое исследование РФЛП не только как оценку эффективности и переносимости лекарственного средства, но и как комплексную систему контроля потенциального радиационного воздействия.

Практическое внедрение унифицированных форм документации способно повысить качество подготовки клинических исследований, ускорить процедуру экспертной оценки, улучшить сопоставимость результатов различных исследований и повысить прозрачность регуляторных процессов. При этом стандартизация не ограничивает гибкость научного подхода, поскольку отдельные разделы документов могут быть адаптированы с учётом особенностей конкретного препарата, фазы исследования и исследуемой популяции.

В целом, разработка и внедрение методических документов, регламентирующих проведение клинических исследований РФЛП, представляет собой важный шаг в развитии ядерной медицины и радиофармацевтических технологий. Унификация исследовательской документации способствует повышению безопасности участников исследования, качества научных данных и эффективности регулирования разработки новых диагностических и терапевтических препаратов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. International Council for Harmonisation. ICH E6(R3). Guideline for Good Clinical Practice. – 2025 [Electronic resource]. – URL: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf (accessed: 04.05.2026).
2. International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. General Safety Requirements. No. GSR Part 3. – Vienna: IAEA, 2014 [Electronic resource]. – URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf (accessed: 04.05.2026).
3. International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. Specific Safety Guide. No. SSG-46. – Vienna: IAEA, 2018 [Electronic resource]. – URL: <https://www.iaea.org/publications/11102/radiation-protection-and-safety-in-medical-uses-of-ionizing-radiation> (accessed: 04.05.2026).
4. Stokke C., Gnesin S., Cicone F. et al. EANM guidance document: dosimetry for first-in-human and early phase clinical trials of radiopharmaceuticals // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2024.
5. Verbruggen A., Coenen H. H., Deverre J.-R., Guilloteau D., Langstrom B., Salvadori P. A., Halldin C. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2008.
6. Горячев Д. В., Лысикова И. В., Черная А. А., Кушнир Д. Д. Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 105–120. – DOI: 10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120.
7. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. – 2024 [Electronic resource]. – URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/> (accessed: 04.05.2026).
8. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use [Electronic resource]. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj/eng> (accessed: 04.05.2026).
9. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products

- for human use [Electronic resource]. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/eng> (accessed: 04.05.2026).
10. European Commission. EudraLex. Volume 10: Clinical trials guidelines [Electronic resource]. – URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en (accessed: 04.05.2026).
 11. European Association of Nuclear Medicine. Preclinical and Translational Nuclear Medicine Guidelines: Guideline to Regulations for Radiopharmaceuticals in Early Phase Clinical Trials in the EU. – 2008.
 12. U.S. Food and Drug Administration. 21 CFR § 361.1. Radioactive drugs for certain research uses [Electronic resource]. – URL: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-361/section-361.1> (accessed: 04.05.2026).
 13. U.S. Food and Drug Administration. Radioactive Drug Research Committee (RDRC) Program.
 14. U.S. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 212. Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drugs [Electronic resource]. – URL: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-212> (accessed: 04.05.2026).
 15. U.S. Food and Drug Administration. PET Drug Products – Current Good Manufacturing Practice (CGMP).
 16. U.S. Food and Drug Administration. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 1: Conducting Safety Assessments [Electronic resource]. – URL: <https://www.fda.gov/media/72295/download> (accessed: 04.05.2026).
 17. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 04.05.2026).
 18. Приказ Минздрава России от 31.10.2024 № 586н «Об утверждении положения о Совете по этике, порядка его создания и деятельности...» [Электронный ресурс]. – URL: <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202411290016> (дата обращения: 04.05.2026).
 19. Приказ Минздрава России от 23.12.2024 № 708н «Об утверждении Порядка ведения реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс]. – URL: <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202502040002> (дата обращения: 04.05.2026).
 20. Приказ Минздрава России от 20.12.2024 № 706н «Об утверждении порядка опубликования и размещения на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации... перечня меди-

цинских организаций... и реестра выданных разрешений...» [Электронный ресурс]. – URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2025/4/8/1744060465.0132-1-3939573.pdf> (дата обращения: 04.05.2026).

21. Приказ Минздрава России от 17.01.2025 № 13н «Об утверждении формы сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения...» [Электронный ресурс]. – URL: <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202502250005> (дата обращения: 04.05.2026).
22. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика [Электронный ресурс]. – URL: <https://protect.gost.ru/gost/details/8079be20-90a9-4486-85da-85a8d8c62d21> (дата обращения: 04.05.2026).
23. Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.kremlin.ru/acts/bank/8724> (дата обращения: 04.05.2026).
24. Косенко В. В., Трапкова А. А., Калмыков С. Н. Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 379–388. – DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388.
25. Фармакопея Евразийского экономического союза. ОФС 2.3.20.2 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» [Электронный ресурс]. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/077/401/original/ОФС_Радиофармацевтические_лекарственные_препараты.pdf (дата обращения: 04.05.2026).
26. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 23 сентября 2024 года №19 «Об актуализированном Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»
27. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026097> (дата обращения: 04.05.2026).
28. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0079/> (дата обращения: 04.05.2026).
29. Фармакопея Евразийского экономического союза. ОФС 2.3.20.3 «Изготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов в ме-

- дицинских организациях» [Электронный ресурс]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_359911/a1b8eb7ee338e6f61c94b3896252943cdfa57b6f/ (дата обращения: 04.05.2026).
30. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 01.08.2025 № 63 «О внесении изменений в Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1313886543> (дата обращения: 04.05.2026).
31. International Council for Harmonisation. ICH E8(R1). General Considerations for Clinical Studies. – 2021 [Electronic resource]. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf (accessed: 04.05.2026).
32. International Council for Harmonisation. ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials. – 1998 [Electronic resource]. – URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf (accessed: 04.05.2026).
33. Chan A.-W., Tetzlaff J. M., Gotzsche P. C. et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 158, No. 3. – P. 200–207.
34. Лабушкина А. А., Клементьева О. Е., Кодина Г. Е., Самойлов А. С. Разработка методических документов, регламентирующих клинические исследования новых радиофармацевтических лекарственных препаратов // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2023. – Т. 68, № 3. – С. 71–77. – DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77.

Приложение 1

Формы протоколов для клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Форма протокола клинических исследований I фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Титульный лист (содержит основные сведения о клиническом исследовании)

Протокол клинического исследования

Наименование исследования

Название исследуемого препарата

Лекарственная форма и дозировка

Фаза исследования

Спонсор исследования

Номер протокола

Версия протокола

Соглашение о конфиденциальности

Этот документ предназначен для использования стороной, которой он был адресован, и содержит не подлежащую разглашению, конфиденциальную информацию и/или коммерческую тайну, защищаемую от раскрытия в соответствии с действующим законом. Принимая такую документацию, сторона признает, что такой материал является конфиденциальным, и соглашается не раскрывать ее любому третьему лицу без предварительного письменного согласия (наименование Спонсора исследования) и не использовать ее в любой другой цели, кроме предназначенной.

Страница утверждения протокола спонсором исследования

Наименование исследования

Протокол (номер, версия, дата)

Согласовал (ФИО)

Должность

Дата _____ Подпись _____

Утвердил (ФИО)

Должность

Дата _____ Подпись _____

Название исследования

Протокол (номер, версия)

Я подтверждаю, что прочитал и понял данный протокол, брошюру исследователя, включая потенциальные риски и побочные эффекты препарата, и прочую информацию о препарате и исследовании, предоставленную Спонсором.

Я согласен провести это исследование в соответствии с требованиями данного протокола, а также защищать права, безопасность, конфиденциальность и благосостояние здоровья пациентов в соответствии с этическими требованиями, изложенными в Хельсинской Декларации ВМА, требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”; принципами Национального стандарта Российской Федерации ГОСТР 52379-2005 “Надлежащая клиническая практика” (далее НКП) и прочими регуляторными требованиями РФ *(в данном разделе необходимо указать действующие законодательные документы, регламентирующие проведение клинических исследований)*.

Я согласен вносить в протокол изменения только после уведомления Спонсора, за исключением тех случаев, когда это необходимо для защиты безопасности, прав и благополучия пациентов. Я полностью понимаю, что любые изменения, предпринятые Исследователем(ми) без предварительного обсуждения с представителем Спонсора, будут представлять собой нарушение протокола, включая любые вспомогательные исследования или процедуры, выполненные пациентам (кроме тех процедур, которые необходимы для благосостояния здоровья пациентов).

Я согласен лично проводить или контролировать описанное исследование.

Я согласен информировать пациентов, что препараты используются с исследовательскими целями; я обеспечу соблюдение требований, связанных с получением информированного согласия, после одобрения Совета по Этике и локального Независимого Этического Комитета (НЭК) и в соответствии с принципами НКП.

В соответствии с принципами НКП я согласен сообщать Спонсору о нежелательных явлениях, которые развились в ходе исследования.

Я согласен обеспечить, чтобы все сотрудники, коллеги и лица, привлеченные к проведению исследования, были проинформированы об их обязанностях соблюдать описанные выше договоренности.

Я согласен вести адекватные и точные записи, а также предоставлять эти записи для анализа в соответствии с принципами НКП.

Я обеспечу, чтобы локальный НЭК, который действует в соответствии с требованиями НКП, отвечал за проведение этической экспертизы, а также за одобрение клинического исследования. Я также согласен быстро сообщать в локальный НЭК обо всех изменениях исследовательской деятельности и всех неожиданных проблемах, включая риск для пациентов и прочие аспекты. Кроме того, я не буду вносить в исследование какие-либо изменения без одобрения со стороны Совета по Этике/локального НЭК, за исключением необходимых случаев устранения явной неожиданной угрозы жизни и здоровью пациентов.

Я готов обеспечить прямой доступ к первичным документам и согласиться на проведение проверки аудиторами от представителей Спонсора и контролирующих органов. Я гарантирую, что исследовательский продукт(ы), поставляемый Спонсором, будет использоваться только как описано в данном протоколе.

Я согласен соблюдать все остальные требования относительно обязанностей клинических исследователей, а также все остальные важные требования Надлежащей Клинической Практики.

Исследователь:

Подпись:

Ф.И.О.:

Должность:

Учреждение:

Адрес:

Дата:(ДД/МММ/ГГГГ)

Оглавление

Протокол клинических исследований I фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения имеет следующее содержание, которое должно быть отражено в разделе «Оглавление»:

Страница утверждения протокола спонсором исследования

Страница подписания протокола главным исследователем

Синописис

Список сокращений

1. Общая информация

1.1 Название протокола, идентификационный номер протокола и дата

1.2 Наименование и адрес спонсора и монитора

1.3 Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу

1.4 Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию

1.5 Имя и должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров

1.6 Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование

2. Обоснование исследования

2.1 Название и описание исследуемого препарата

2.2 Результаты доклинических и клинических исследований, значимые для данного исследования

2.2.1 Доклинические исследования

2.2.2 Заключение по результатам доклинических исследований

2.3 Известные и потенциальные риски и польза для субъектов исследования

2.3.1 Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании

2.3.2 Возможная польза, связанная с участием в исследовании

2.4 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

2.5 Нормативно-правовая база для проведения клинического исследования

2.6 Описание исследуемой популяции

3. Цели исследования

4. Дизайн исследования

- 4.1 Основные и дополнительные параметры, оцениваемые в исследовании
- 4.2 Описание дизайна исследования, графическая схема дизайна исследования, процедуры и этапы исследования
 - 4.2.1 Описание дизайна исследования
 - 4.2.2 Графическая схема дизайна исследования
 - 4.2.3 Описание процедур исследования
 - 4.2.4 Описание периодов и визитов исследования
- 4.3 Меры, направленные на минимизацию субъективности
 - 4.3.1 Процедура рандомизации
 - 4.3.2 Процедура маскирования
- 4.4 Описание используемого в исследовании препарата – описание лекарственной формы, упаковки и маркировки
 - 4.4.1 Лекарственная форма, состав и клинико-фармакологическая характеристика
 - 4.4.2 Упаковка и маркировка
 - 4.4.3 Условия хранения
 - 4.4.4 Принципы дозирования исследуемого препарата
 - 4.4.5 Дополнительные методы терапии
- 4.5 Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании
- 4.6 Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных субъектов или исследования в целом
- 4.7 Процедура учета исследуемого препарата
 - 4.7.1 Подготовка и распределение исследуемого препарата
 - 4.7.2 Поставки, уничтожение, учет исследуемого препарата
- 4.8 Хранение рандомизационных кодов
- 4.9 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных
- 5. Отбор и исключение субъектов
 - 5.1 Критерии включения субъектов
 - 5.2 Критерии невключения субъектов
 - 5.3 Критерии исключения субъектов
 - 5.3.1 Досрочное прекращение участия субъекта в исследовании
 - 5.3.2 Сбор данных субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании

- 5.3.3 Процедура замещения
- 5.3.4 Последующее наблюдение субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании
- 6. Лечение субъектов
 - 6.1 Схема приема исследуемого препарата
 - 6.2 Предшествующая и сопутствующая терапия
 - 6.2.1 Допустимая сопутствующая терапия
 - 6.2.2 Неразрешенная сопутствующая терапия
 - 6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами
 - 6.3.1 Меры по обеспечению комплаентности
- 7. Оценка эффективности
 - 7.1 Перечень параметров эффективности
 - 7.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности
- 8. Оценка безопасности
 - 8.1 Перечень параметров безопасности
 - 8.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности
 - 8.3 Требования к отчетам, процедурам по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях
 - 8.4 Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений
 - 8.5 Модификация режима дозирования исследуемого препарата
- 9. Статистика
 - 9.1 Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа
 - 9.1.1 Демографические данные, исходные данные и данные последующего наблюдения
 - 9.1.2 Анализ основных параметров эффективности
 - 9.1.3 Анализ дополнительных параметров эффективности
 - 9.1.4 Анализ безопасности
 - 9.2 Планируемое количество субъектов
 - 9.3 Применяемый уровень значимости
 - 9.4 Критерии прекращения исследования
 - 9.5 Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных

- 9.6 Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана
- 9.7 Отбор субъектов для анализа
- 10. Прямой доступ к первичным данным/документации
- 11. Контроль качества и обеспечение качества
 - 11.1 Мониторинг исследования
 - 11.2 Поправки к протоколу, отклонения и нарушения протокола
- 12. Этика
 - 12.1 Общие положения
 - 12.2 Процедура получения информированного согласия
 - 12.3 Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования
 - 12.4 Набор субъектов из уязвимых и особых групп
- 13. Работа с данными и ведение записей
- 14. Финансирование и страхование
- 15. Политика в отношении публикаций
 - 15.1 Общие положения
 - 15.2 Вопросы публикации и использования результатов исследования
- 16. Приложения к протоколу

Синописис (краткое описание)

Спонсор:	Указать спонсора исследования	Исследуемый препарат:	Указать название исследуемого препарата
Название клинического исследования:	Указать полное наименование исследования		
Вид исследования:	Открытое, несравнительное, одноцентровое исследование		
Код протокола исследования:	Указать идентификационный номер протокола	Фаза исследования:	I
Дизайн исследования:	Следует указать, что данное исследование является открытым, несравнительным, одноцентровым исследованием; исследование проводится среди пациентов (указать категорию)		
Предварительные сроки проведения:	Указать предварительные даты открытия и закрытия исследования		
Основная цель исследования:	Указать, что основной целью исследования является оценка безопасности и переносимости исследуемого РФЛП (в соответствии с наименованием клинического исследования)		
Второстепенные цели исследования:	Указать второстепенные цели исследования: например, для диагностических РФЛП это может быть предварительная оценка диагностической значимости препарата; для терапевтических РФЛП - предварительная оценка терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценка влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики), в зависимости от назначения препарата		
Этические аспекты:	Следует указать, что исследование будет проводиться в соответствии с принципами Хельсинской Декларации ВМА, положениями Национального стандарта РФ «Надлежащая Клиническая Практика» и действующим законодательством Российской Федерации		
Популяция пациентов:	Указать пол, возраст, категорию и соответствие критериям включения/исключения пациентов, среди которых проводится исследование		
Количество пациентов:	В настоящее исследование планируется включить (указать количество) пациентов	Количество центров	Исследование планируется провести в (указать количество) исследовательских центрах
Дозировка препарата:	Указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата	Способ назначения:	Указать способ и кратность введения препарата
Продолжительность лечения:	(Указать кратность) лечение с (указать способ и кратность) введением препарата		

Периоды и продолжительность исследования:	<i>Необходимо перечислить все запланированные Визиты исследования, начиная с первого Визита пациента, с указанием временных промежутков между ними, а также минимальные и максимальные сроки общей продолжительности участия одного пациента в исследовании</i>
Критерии включения:	<i>Перечислить все критерии включения пациентов в исследование</i>
Критерии невключения:	<i>Перечислить все критерии невключения пациентов в исследование</i>
Предшествующая и сопутствующая терапия:	<i>- Допустимая предшествующая и сопутствующая терапия (указать препараты, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования); указать, что данные о препаратах, используемых для предшествующей и сопутствующей терапии, включая название препарата, дозу, способ и частоту применения, даты начала и окончания терапии, должны быть внесены в первичную документацию и ИРК пациента</i> <i>- Неразрешенная предшествующая и сопутствующая терапия (указать препараты, применение которых не разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования)</i>
Основной параметр эффективности:	<i>Указать для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности - применимо только для второстепенных целей исследования; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики) - применимо только для второстепенных целей исследования</i>
Дополнительные параметры эффективности:	<i>Указать для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности - применимо только для второстепенных целей исследования; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики) - применимо только для второстепенных целей исследования</i>
Основные параметры безопасности:	<i>– Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, произошедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом)</i> <i>– Анализ фармакокинетических характеристик препарата, фармакодинамических свойств (для терапевтических РФЛП), оценка поглощенных доз в органах и всем теле пациента, определение критических органов и эффективной дозы облучения</i>
Визиты исследования:	<i>Следует предоставить краткое последовательное описание всех Визитов исследования с указанием временных интервалов</i>
Статистический	<i>В данном разделе кратко описывается запланированный анализ</i>

анализ данных:	<i>данных, параметров безопасности, фармакокинетических характеристик препарата, параметров эффективности (применимо только для второстепенных целей исследования), планируемое количество субъектов исследования (необходимо обосновать и кратко описать метод, с помощью которого был произведен расчет размера выборки для обеспечения заданной точности оценки первичной конечной точки исследования);</i> <i>Необходимо указать, что все данные, содержащиеся в ИРК и введенные в базу данных, должны быть представлены в виде отдельных перечней данных, содержащих значения только отдельного субъекта; планирование и сообщение результатов статистического анализа должно быть проведено в соответствии с описанием в протоколе и плане заключительного статистического отчета.</i>
----------------	--

Список сокращений

(оформляется в алфавитном порядке)

1. Общая информация

1.1 Название протокола, идентификационный номер протокола и дата издания. Любая поправка также должна иметь номер и дату.

1.2 Наименование (фамилия) и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

1.3 Фамилии и должности лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

1.4 Фамилия, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

1.5 Фамилии и должности исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.

1.6 Фамилия, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача (в том числе стоматолога), отвечающего за принятие всех решений медицинского (или стоматологического) характера в конкретном исследовательском центре (если данное лицо не является исследователем).

1.7 Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских, а также технических служб и (или) организаций, вовлеченных в исследование.

2. Обоснование исследования

(Краткое описание актуальности темы исследования, существующих методов и способов диагностики/лечения, их недостатки, преимущества; своевременность, значимость, актуальность и новизна иницилируемого исследования)

2.1 Наименование и описание исследуемого препарата.

Торговое название

Международное непатентованное название

Лекарственная форма

Состав препарата с описанием каждого реагента:

Активные вещества *(с указанием активности в единицах, кратных Бк на единицу меры готового препарата)*

Вспомогательные вещества *(на единицу меры готового препарата)*

Описание *(описание каждого реагента и готового препарата)*

Физико-химические свойства препарата *(необходимо указать физико-*

химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада)

Фармакотерапевтическая группа (Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство)

Код анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ)

Фармакологические свойства:

(краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата по результатам доклинических исследований)

Фармакодинамика (для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты).

Фармакокинетика (всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция))

Показания к применению (следует указать, что данный лекарственный препарат предназначен только для диагностического/терапевтического (или диагностического и терапевтического) применения. Показания к применению должны отражать целевое заболевание или состояние с указанием направленности терапии – симптоматическая, этиотропная или оказывающая влияние на течение или прогрессирование заболевания, профилактика (для терапевтических препаратов) или диагностические цели (для диагностических препаратов), с указанием возрастных групп пациентов, которым показан препарат.)

Противопоказания (в данном разделе, кроме основных противопоказаний, учитывая то, что РФЛП представляет собой источник ионизирующего излучения, следует указать, что препарат противопоказан при беременности. Если назначение препарата необходимо женщине детородного возраста, необходима информация о наличии беременности. В случае наличия беременности, препарат может использоваться только по жизненным показаниям, когда важность получения результата превосходит риск, который испытывают мать и плод.)

Применение в период лактации (указать, что применение в период лактации не представляется возможным в рамках данного исследования)

Способ применения и доза (подробное описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата)

Приготовление препарата (подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления; следует также подробно описать проведение контроля качества препарата перед введением пациенту, согласно специально разработанному протоколу контроля качества в соответствии с фармакопейными требованиями)

Рекомендуемые дозы (суммарная активность РФЛП для пациента (в единицах, кратных Бк) по результатам доклинического исследования)

Методика проведения лечения (подробное описание проведения лечения/диагностического исследования пациента с указанием времени нахождения в условиях стационара/ специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; необходимо описать схемы проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; следует указать, что проводить данную процедуру лечения/диагностического исследования может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требования к радиационной защите)

Побочное действие (необходимо подробно указать возможное развитие местных и общих побочных реакций после введения РФЛП в рекомендованных дозах, с указанием характера, степени выраженности и длительности течения на основе данных доклинических исследований)

Передозировка (следует указать, что передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами (следует указать, что данные о лекарственных взаимодействиях отсутствуют)

Влияние препарата на способность управления транспортными средствами (следует указать, что данные о влиянии препарата на способность управления транспортными средствами отсутствуют)

Особые указания (необходимо указать, что работа с РФЛП должна проводиться в соответствии с Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010), НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях)

Форма выпуска (подробное описание формы выпуска реагентов для приготовления препарата; описание готового РФЛП с указанием активности на дату и время изготовления)

Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

Срок годности (указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по истечению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)

Условия отпуска (следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения; реализации через аптечную сеть не подлежат)

Производитель (необходимо указать производителей всех реагентов препарата с указанием адреса, телефона и электронной почты)

2.2 Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, значимых для данного исследования.

В разделе должны быть представлены в краткой форме результаты доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого препарата; должны быть кратко описаны использованные методы, представлены полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными или непредвиденными эффектами у человека. В зависимости от наличия (доступности) информации указывается следующее:

использованные в исследованиях виды животных;

количество и пол животных в каждой группе;

единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг));

кратность введения;

путь введения;

длительность курса введения;

информация, относящаяся к системному распределению;

продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата;

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов: характера и частоты фармакологических или токсических эффектов; выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов; дозозависимости эффектов; времени до наступления эффектов; обратимости эффектов; продолжительности эффектов.

Для большей наглядности данные следует по возможности представлять в виде таблиц (перечней). Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. При необходимости, должно быть проведено сравнение результатов исследования эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (т.е. необходимо определить терапевтический индекс). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях по возможности при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови (ткани), а не дозировки, выраженные в мг/кг.

а) Доклиническая фармакология (данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата и по возможности его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для изучения иных фармакологических эффектов, не имеющих терапевтической направленности))

б) Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных (данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого препарата в тканях животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого препарата и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных)

в) Токсикология (данный раздел должен включать в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого препарата, выявленных в исследованиях на животных разных видов)

Следует, по возможности, придерживаться нижеприведенной структуры оглавления данного раздела:

Токсичность при однократном введении;

Токсичность при многократном введении;

Канцерогенность;

Специальные исследования (например, местно-раздражающее действие, исследование сенсибилизирующего действия);

Репродуктивная токсичность;

Генотоксичность (мутагенность);

г) Оценка тканевых доз облучения критических органов и всего тела (данный раздел включает в себя табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза; следует также указать на основании каких данных произведен расчет и указать метод расчета)

Заключение по результатам доклинических исследований (раздел резюмирует результаты доклинических исследований РФЛП и подтверждает приемлимость соотношения риск/польза для субъекта клинического исследования)

2.3 Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (при наличии)

2.3.1 Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании (следует указать, что в ходе данного исследования могут отмечаться нежелательные явления (НЯ), связанные с применением исследуемого препарата (известные НЯ, связанные с побочным действием препарата, перечислены в разделе 2.1; кроме того следует описать предполагаемые НЯ, связанные с проведением процедур исследования, выполняемых в рамках данного протокола; необходимо указать, что с целью минимизации рисков в исследование будут включены пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения; все субъекты исследования перед подписанием информированного согласия на участие в данном исследовании будут проинформированы о возможных рисках и дискомфорте, а также о необходимости сообщать врачу-исследователю о проблемах со здоровьем в случае возникновения таковых; врач-исследователь будет проводить тщательный мониторинг состояния субъектов в ходе всего исследования; при необходимости (например, развитие НЯ), врач-исследователь примет необходимые меры по проведению соответствующих обследований и/или назначения требуемой терапии)

2.3.2 Возможная польза, связанная с участием в исследовании (следует указать, что в данном исследовании не запланирована денежная компенсация пациентам, однако они будут иметь возможность получать адекватное лечение/обследование, предусмотренное настоящим протоколом; далее необходимо описать пользу, которую с большой степенью вероятности может получить пациент в ходе участия в данном исследовании, а также указать, что соотношение риска/пользы в настоящем исследовании можно считать приемлемым для пациентов, которые будут принимать в нем участие)

2.4 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения (следует указать, что способ введения, дозировка и режим дозирования выбраны на основании представленных выше доклинических исследований (см. раздел 2.2); далее следует описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; более подробное описание процедуры лечения/диагностического исследования представлено в разделе 2.1)

2.5 Указание на то, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и применимыми требованиями (необходимо указать, что данное исследование будет проведено в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) а также действующим законодательством Российской Федерации и ЕАЭС (указание действующих законодательных документов, регламентирующих проведение клинических исследований), в том числе следует указать, что данное исследование будет проводиться в условиях строгого соблюдения требований Федерального Закона «О Радиационной безопасности населения», а также в соответствии с ОСПОРБ-99/2010, НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях; также следует указать, что Исследователи, привлеченные к участию в клиническом исследовании, до его начала обязаны предоставить Спонсору подписанные и датированные резюме исследователя, содержащие описание научной деятельности; Исследователь и Спонсор должны подписать протокол и договор на проведение исследования; Исследователь не должен вносить никакие изменения в протокол исследования без согласия Спонсора и одобрения Этического Комитета, за исключением случаев, когда требуется экстренное устранение непосредственной опасности для пациента или когда изменения касаются только вопросов снабжения или административных аспектов)

2.5.1 Обязанности исследовательского центра (следует указать, что основными обязанностями исследовательского центра являются:

- обеспечение выполнения протокола клинического исследования;
- знание и соблюдение НКП и нормативных требований;
- контакт с Локальным Этическим Комитетом (ЛЭК), предоставление ему всех необходимых документов исследования, получение письменного и датированного одобрения ЛЭК на проведение исследования;
- соблюдение условий получения, хранения и расходования исследуемых препаратов;
- обеспечение Спонсора достаточной и точной информацией, необхо-

димой для получения достоверных результатов;

- хранение документов по исследованию в течение (указать) лет;
- незамедлительное оповещение Спонсора и этического комитета обо всех серьезных и нежелательных явлениях;
- контроль качества получаемых данных.

Исследователь обязан предоставить информацию (например, данные о работе центра за предшествующий период), подтверждающие осуществимость своевременного набора пациентов при соблюдении предусмотренных протоколом критериев. Если по истечении одного месяца с момента запланированного начала исследования в исследовательском центре не будет привлечено ни одного пациента к участию в этапе отбора, данный центр может быть закрыт, о чем Главный Исследователь будет письменно уведомлен Спонсором исследования)

2.6 Описание исследуемой популяции субъектов исследования (следует указать, что выбор контингента испытуемых обусловлен требованиями Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” и ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»; в связи с высокой потенциальной токсичностью РФЛП исследования I фазы проводятся не с участием здоровых добровольцев, а с участием пациентов, страдающих соответствующим заболеванием; следует указать количество, пол, категорию субъектов исследования; также необходимо указать, что пациенты будут включены в исследование только в том случае, если они добровольно и собственноручно подписали форму информированного согласия и соответствуют всем требованиям критериев включения/невключения; как только в исследование будет набрано запланированное по протоколу количество пациентов, организация, ответственная за проведение данного исследования, поставит исследователей в известность о необходимости прекратить набор пациентов, после чего новые пациенты не будут включаться в исследование; следует также указать количество Исследовательских центров, принимающих участие в исследовании)

2.7 Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

3. Цели и задачи исследования

(детальное описание целей и задач исследования)

Основная цель исследования – оценка безопасности и переносимости препарата (анализ НЯ/СНЯ, анализ фармакокинетических характеристик препарата, фармакодинамических свойств (для терапевтических РФЛП), оценка поглощенных доз в органах и всем теле пациента, определение критических органов и эффективной дозы облучения, подтверждение

и возможная коррекция уровней безопасных диагностических/терапевтических доз, схемы дозирования и введения исследуемого препарата, установленных на основании результатов доклинических исследований)

Второстепенные цели исследования (для диагностических РФЛП это предварительная оценка диагностической значимости препарата; для терапевтических РФЛП – предварительная оценка терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценка влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики), в зависимости от назначения препарата)

4. Дизайн исследования

(следует указать, что данное исследование является открытым, не-сравнительным, многоцентровым исследованием (учитывая специфику РФЛП, другой вариант дизайна не предусмотрен)); исследование проводится среди пациентов (указать категорию))

Описание дизайна исследования должно включать в себя следующее:

4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования

Основные параметры безопасности:

– Нежелательные явления (НЯ) *(следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, происшедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом)*

– Анализ фармакокинетических характеристик препарата, фармакодинамических свойств (для терапевтических РФЛП), оценка поглощенных доз в органах и всем теле пациента, определение критических органов и эффективной дозы облучения *(необходимо описать используемый метод)*

Основной и дополнительные параметры эффективности *(применимо для второстепенных целей исследования)*

Основной параметр эффективности: *(для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))*

Дополнительные параметры эффективности: *(для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))*

4.2 Описание дизайна проводимого исследования и схематическое изображение дизайна исследования, процедур и этапов исследования

4.2.1 Описание дизайна проводимого исследования *(следует указать, что данное исследование является открытым, несравнительным, многоцентровым исследованием (учитывая специфику РФЛП, другой вариант дизайна не предусмотрен))*; исследование проводится среди пациентов *(указать категорию)*

4.2.2 Схематическое изображение дизайна исследования *(необходимо представить графическую схему дизайна исследования)*

4.2.3 Описание процедур исследования *(следует представить график проведения всех процедур исследования в виде таблицы, а затем представить подробное описание каждой процедуры исследования, включенной в протокол, указав во время каких визитов она будет осуществляться)*

Сбор демографических данных и анамнеза и антропометрия *(подробное перечисление всех собираемых данных; необходимо указать, что пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом должны при подписании информированного согласия также предоставить согласие на соблюдение эффективной контрацепции на протяжении всего исследования с перечислением и описанием эффективных методов контрацепции (с учетом критериев включения/исключения в данное исследование); следует указать, что все пациентки обязуются соблюдать адекватный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании, от начала до конца, а также в течение необходимого промежутка времени (в зависимости от исследования) после его окончания)*

Физикальное обследование *(согласно протоколу исследования)*

Оценка основных показателей жизнедеятельности *(необходимо перечислить показатели, оцениваемые в данном исследовании, и описать механизм измерения показателей)*

Лабораторные исследования *(следует перечислить лабораторные параметры, оцениваемые в данном исследовании, и подробно описать методы и место их регистрации; особо следует указать на проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом с указанием вида теста; тест не требуется у женщин, не способных к деторождению)*

Радиометрические исследования *(необходимо указать, что радиометрические исследования будут выполняться лабораторией радиоизотопных исследований исследовательского клинического центра; следует указать, что при проведении радиометрических исследований во всех исследовательских центрах может быть использовано только сертифицированное оборудование, соответствующее международным стандартам, с унифицированными техническими параметрами (указать параметры), прошедшее процедуру калибровки и поверки)*

Инструментальные исследования (кроме перечисления и описания инструментальных методов исследований, проводимых согласно протоколу, необходимо указать, что сцинтиграфическое исследование с анализом фармакокинетических характеристик препарата, оценка поглощенных доз в основных органах и всем теле пациента, определение критических органов и эффективной дозы облучения проводится по стандартам исследовательского центра)

Процедура исследования/лечения (подробное описание проведения лечения/диагностического исследования пациента с указанием времени нахождения в условиях стационара/специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; следует указать, что проводить данную процедуру лечения/диагностического исследования может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требования к радиационной защите; подробное описание процедуры приготовления и дозирования препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата, дозе и результатах исследования/лечения должны быть занесены в ИРК пациента; следует указать, что при проведении процедур лечения/диагностического исследования во всех исследовательских центрах может быть использовано только сертифицированное оборудование, соответствующее международным стандартам, с унифицированными техническими параметрами (указать параметры), прошедшее процедуру калибровки и поверки)

Специальные методы исследования (согласно протоколу исследования)

4.2.4 Описание периодов и визитов исследования

Скрининг (для подтверждения критериев включения пациентов в исследование; может включать в себя (в соответствии с планом проводимого исследования): сбор анамнеза, сбор данных о сопутствующей терапии, физикальный осмотр пациента, оценка параметров жизнедеятельности (АД, температура, пульс, ЧДД), антропометрия (рост, вес), забор лабораторных образцов крови и мочи (в том числе тест на беременность); инструментальные методы исследования; необходимо указать, что во время визита скрининга происходит подписание пациентом формы информированного согласия)

Визиты исследования (в том числе предварительный визит (при необходимости), основной визит, визиты последующего наблюдения и визит завершения исследования; необходимо подробно описать каждый визит и период исследования с указанием временных промежутков, целей, плана, механизма проведения исследований/лечения и места проведения)

Внеплановый визит (следует указать, что внеплановый визит может быть проведен по усмотрению исследователя при возникновении НЯ для выполнения необходимых обследований. При каждом незапланированном визите независимо от его причины исследователем выполняются следующие процедуры (перечислить) и заполняются соответствующие страницы ИРК (Дополнительный/Внеплановый визит)

Визит преждевременного завершения исследования (следует указать, что при досрочном выбытии пациента из исследования ему в дальнейшем оказывается медицинская помощь по стандартам, принятым в данном лечебном учреждении, далее подробно описать план визита; необходимо указать, что для пациентов, прекративших участие в исследовании по собственному желанию и при этом испытывающих НЯ, будет проведено последующее наблюдение, которое будет продолжаться до восстановления состояния субъекта, до стабилизации или установления хронического течения НЯ; в случае наступления беременности у пациентки, добровольно выбывшей из исследования, также следует приложить все усилия для получения информации о течении беременности и родов)

4.3 Описание мер, направленных на минимизацию (исключение) субъективности

Процедура рандомизации (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

Процедура маскировки (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

4.4 Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых препаратов (включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых препаратов).

4.4.1 Лекарственная форма, клинико-фармакологическая характеристика (следует указать (предпочтительно в форме таблицы) торговое наименование РФЛП, наименование юридического лица, на имя которого планируется выдача регистрационного удостоверения, фармакотерапевтическую группу препарата, код АТХ, лекарственную форму и дозировку, описание препарата, описание упаковки, маркировки, условий хранения и срок годности препарата; следует также проинформировать, что физические и химические характеристики препарата представлены в краткой характеристике продукта, изложенной в разделе 2.1 и в Брошюре исследователя; необходимо указать, что в каждом исследовательском центре главный исследователь несет ответственность за соблюдение правил хранения, учета и распределения исследуемого препарата; исследователь должен гарантировать использование исследуемого препарата только для пациентов, участвующих в исследовании, и в соответствии с данным протоколом; при приготовлении и работе с радиофармацевтическими средствами необходимо предпринимать соответствующие меры радиационной предосторожности)

4.4.2 Упаковка и маркировка (необходимо указать, что маркировка должна обеспечивать защиту субъекта исследований, возможность прослеживания и идентификации препарата и испытания и способствовать правильному применению лекарственного средства для исследований. Маркировка должна содержать следующую информацию:

- наименование (имя), адрес и телефон спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя, работающих по контракту (основной контакт для получения информации о препарате, клинических исследованиях);

- лекарственную форму, способ введения, количество дозированных единиц, наименование и его активность;

- номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

- номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора;

- идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования;

- фамилию и инициалы исследователя

- инструкции по применению (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического исследования и лица, которое вводит препарат);

- подпись «Только для клинических исследований» или аналогичную формулировку;

- условия хранения;

- срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать препарат, срок годности или дата повторного контроля);

- подпись «Хранить в недоступном для детей месте»;

- лекарственная форма, объемная активность, объем препарата во флаконе.

Для лица, которое вводит препарат, первичную и вторичную упаковки следует оставлять вместе, и при этом на вторичной упаковке должны содержаться данные, приведенные в списке выше. На этикетке первичной упаковки (или любого укупоренного дозирующего устройства, содержащего первичную упаковку) необходимо указать следующую информацию:

- наименование (имя) спонсора, исследовательского учреждения или исследователя, работающих по контракту;

- лекарственную форму, способ введения, шифр лекарственного средства, объемную активность;
- номер серии и/или код, позволяющие идентифицировать содержимое и операции по упаковке;
- номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;
- идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования.

Если необходимо изменить дату использования лекарственного средства, следует нанести на упаковку дополнительную этикетку. На дополнительной этикетке должна быть указана новая дата, до которой следует использовать препарат, а также повторно указан номер серии. Дополнительную этикетку можно наклеивать поверх старой даты использования, но она не должна закрывать исходный номер серии, что связано с контролем качества. Эту операцию можно осуществлять на производственном участке, который имеет на это право. При необходимости это может осуществляться в исследовательском учреждении фармацевтом, проводящим клинические испытания, либо под его наблюдением, а также другим медицинским работником в соответствии с требованиями действующего законодательства. Если это невозможно, операцию может осуществлять лицо, которое прошло соответствующее обучение. Операцию следует осуществлять согласно принципам GMP в соответствии со специальными и стандартными методиками и, при необходимости, по контракту; операцию должно контролировать второе лицо. Дополнительное этикетирование следует тщательным образом документировать, как в документах клинических исследований, так и в протоколах серии).

4.4.3 Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что готовый препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

4.4.4 Принципы дозирования исследуемого препарата (описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию)

4.4.5 Дополнительные методы терапии (согласно протоколу исследования)

4.5. Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен (следует отдельно указать максимальную продолжительность участия пациента в исследовании и минимальную продолжительность участия пациента в исследовании)

4.6 Описание правил остановки или критериев исключения для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом (необходимо указать, что Критерии исключения для отдельных субъектов описаны в разделе 5.3.

В соответствии со статьей 40 ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» от 12.04.2010 в последней (действующей) редакции, спонсор или главный исследователь могут временно или окончательно остановить проведение исследования по соображениям безопасности или по другим причинам. В случае возникновения подобной необходимости спонсор предпримет меры по своевременному информированию клинических центров о приостановке или прекращении исследования. Спонсор или уполномоченное лицо и главный исследователь обязаны также своевременно проинформировать об этом Локальный Этический Комитет (ЛЭК) и регуляторные органы.

Главный исследователь может приостановить или прекратить исследование в отдельном клиническом центре или во всех клинических центрах без предварительного согласования со спонсором, однако, он обязан в кратчайший срок поставить спонсора в известность и предоставить письменное объяснение причин приостановки или прекращения исследования.

Исследователь обязан также незамедлительно проинформировать участников исследования о приостановке или прекращении исследования, обеспечить им надлежащую медицинскую помощь и наблюдение. Прекращая исследование, исследователь должен убедиться в том, что интересы субъектов исследования защищены надлежащим образом.

Исследование может быть прекращено по решению уполномоченного федерального органа исполнительной власти на основании письменного сообщения руководителю исследовательского центра или компании-спонсора.

Исследование может быть завершено преждевременно:

– При выявлении в ходе исследования НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, и делающих его дальнейшее применение недопустимым с этической точки зрения.

– При получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске (негативном изменении соотношения польза/риск) для субъектов исследования.

– В случае наступления обстоятельств, расцениваемых как форс-мажорные обстоятельства.

– По требованию регуляторных органов.

Проведение исследования на базе отдельного центра может быть прекращено, если Спонсор или его представители, Исследователь, регуляторные органы или ЛЭК клинического центра сочтут это необходимым по какой-либо причине)

4.7 Процедуры учета исследуемого препарата

4.7.1 Подготовка и распределение исследуемого препарата.

В данном разделе необходимо указать: что количество реагентов и радионуклида (указать наименование) для приготовления Исследуемого Радиофармацевтического Лекарственного Препарата (ИРФЛП) (указать наименование) (в случае, когда ИРФЛП приготавливается из набора реагентов и раствора радионуклида непосредственно в исследовательском центре) либо готового препарата (указать наименование) (в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде) будет достаточным для всего периода исследования. Каждый из участвующих исследовательских центров должен использовать ИРФЛП только в целях проведения данного клинического исследования в строгом соответствии с протоколом исследования.

Спонсор или его представитель предоставят всем исследовательским центрам специальные формы учета получения, распределения и возврата ИРФЛП для облегчения процедур инвентаризации.

Исследователь отвечает за готовый ИРФЛП, наборы реагентов для его приготовления и радионуклид, предназначенные для данного исследования, которые находятся в исследовательском центре, и за соблюдение определенных правил обращения с ИРФЛП. Готовый ИРФЛП, наборы реагентов и радионуклид для его приготовления, полученные исследовательским центром, будут подвержены инвентаризации и учету в течение всего исследования, и результаты будут регистрироваться в журналах учета/хранения ИРФЛП, в соответствии со стандартной операционной процедурой (СОП).

Исследователь должен:

– *Вести учет получения ИРФЛП или наборов реагентов и радионуклида для его приготовления от Спонсора при помощи общей формы учета препарата и учет его расходования в исследовательском центре при помощи отдельной формы выдачи препарата на каждого пациента. ИРФЛП должен назначаться только тем Исследователем, в чьи обязанности входит учет препарата (согласно Форме подписей исследователей и делегирования полномочий). Распределение обязанностей фиксируется в указанной форме до начала исследования.*

– Обеспечивать хранение ИРФЛП в соответствии с инструкцией по применению (для этого в помещении, где хранится препарат, должен поддерживаться определенный режим температуры, регистрируемый в журнале учета). Обеспечивать назначение ИРФЛП в строгом соответствии с протоколом.

– Вести учет введенного ИРФЛП каждому пациенту при помощи формы выдачи препарата, при этом фиксируется номер и инициалы пациента, которому введен препарат, дата введения препарата пациенту, объем (мл) и активность (в единицах, кратных Бк) введенного препарата.

– Применение ИРФЛП проводится строго в соответствии с протоколом.

Для проверки учета ИРФЛП перечисленные документы будут доступны для монитора во время исследования.

В случае чрезмерной задержки с выполнением исследования ответственный сотрудник исследовательского центра, отвечающий за обращение готового ИРФЛП и наборов реагентов для приготовления ИРФЛП, должен подтвердить, что их срок годности не истек.

Соблюдение режима дозирования исследуемого препарата будет обеспечиваться характером исследования – ИРФЛП будет вводиться пациентам в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

4.7.2 Поставки, уничтожение, учет исследуемого препарата (в данном разделе необходимо указать, что ИРФЛП (указать наименование), упакованный и маркированный в соответствии с существующими требованиями, будет предоставлен спонсором в количестве, достаточном для всего периода проведения исследования. Исследовательский центр получает ИРФЛП от спонсора исследования по акту сдачи-приемки.

Исследователь должен содержать в порядке записи в Журнале учета наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) и готового препарата (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), отражающие количество использованных и неиспользованных наборов реагентов, а также готового препарата (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде). Уполномоченный представитель спонсора периодически проверяет, как исследователь использует наборы реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), подсчитывая количество наборов реагентов (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде).

После завершения исследования сотрудник исследовательского центра, ответственный за обращение ИРФЛП, должен передать оригиналы заполненных форм учета получения, распределения и возврата наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде) спонсору или монитору исследования. По завершении исследования необходимо провести подсчет количества наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде) и предоставить письменное объяснение при выявлении каких-либо несоответствий. Упаковки использованных наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) и неиспользованные наборы реагентов должны быть возвращены спонсору. Возврат производится по акту сдачи-приемки.

Спонсор подтверждает заключительный отчет по учету ИРФЛП (указать наименование), один оригинал которого помещают в Файл исследователя.

Спонсор несет ответственность за уничтожение неиспользованного готового ИРФЛП (указать наименование). Не допускается уничтожение готового ИРФЛП без получения разрешения от спонсора. Неиспользованный готовый ИРФЛП (указать наименование) относится к радиоактивным отходам и уничтожается согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового ИРФЛП (указать наименование) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного препарата)

4.8 Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

4.9 Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных (в данном разделе необходимо указать, что первичные данные (source data) – это вся информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход клинического исследования и оценить его; первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях); вся первичная информация, в том числе и информация о НЯ, сначала будет вноситься

в первичную документацию (амбулаторные карты), а затем переноситься в ИРК; ИРК не будет содержать данных, не отраженных в первичных документах; заполненные ИРК будут сверены с первичными данными монитором исследования; все отклонения и ошибки будут исправлены Исследователем и отражены в отчете монитора)

5. Отбор и исключение субъектов

5.1 Критерии включения субъектов (подробное перечисление критериев включения субъектов в исследование; обязательным критерием необходимо указать добровольно и собственноручно подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании)

5.2 Критерии невключения субъектов (подробное перечисление критериев невключения субъектов в исследование; обязательным критерием невключения необходимо указать участие в данном исследовании ранее)

5.3 Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого препарата (исследуемого лечения))

5.3.1 Досрочное прекращение участия субъекта в исследовании (в данном разделе следует указать, что субъекты, пожелавшие прекратить свое участие в исследовании (отзыв информированного согласия), выбывают из исследования преждевременно; каждый пациент имеет право прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причины.

После начала клинической фазы врач-исследователь может досрочно исключить субъекта из исследования в случае:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.*
- Появление причин/возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности пациента (например, реакции гиперчувствительности, серьезные жизнеугрожающие нежелательные явления, связанные с препаратом, наступление беременности у пациентки).*
- Развитие у пациента заболеваний, описанных в критериях невключения, необходимость применения препаратов, не разрешённых протоколом.*
- Возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.*

Выявление у субъектов, включенных в исследование, причин преждевременного завершения исследования, приводит к их исключению из исследования на этапе выявления этих причин.

При каждом случае преждевременного завершения пациентом/выбытия пациента из исследования, врач-исследователь должен сделать соответствующую запись в ИРК с обязательным указанием причины преждевременного завершения или выбытия пациента из исследования, а

также сообщить уполномоченному представителю спонсора)

5.3.2 Сбор данных субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании *(необходимо указать, что все случаи выбывания субъектов из исследования будут задокументированы; Исследователь должен указать дату и причину досрочного выбывания субъекта из исследования в первичной документации и ИРК в разделе по завершению исследования.*

Если субъект прекращает участие в исследовании по собственному желанию, исследователь должен постараться выяснить причину. Если досрочное выбывание субъекта связано с НЯ, исследователь должен приложить все усилия для сбора информации о исходе НЯ и занести ее в ИРК в раздел по НЯ. Если исключение/выбывание из исследования было связано с развитием серьезного нежелательного явления (СНЯ), необходимо следовать процедуре по уведомлению спонсора о СНЯ.

Все НЯ, возникшие в ходе исследования у выбывших субъектов, включая НЯ на момент прекращения участия субъекта в исследовании, будут проанализированы и включены в итоговый отчет о проведении исследования.

Если выбывание/исключение из исследования произошло после введения пациенту препарата исследования, его данные, собранные до момента выбытия/исключения из исследования будут учитываться при анализе безопасности и, если возможно, при анализе эффективности)

5.3.3 Процедура замещения *(пациенты, выбывшие до момента введения препарата, будут заменены новыми пациентами; пациенты, досрочно выбывшие из исследования после введения препарата, не будут заменяться новыми, а их данные будут учитываться в итоговом анализе)*

5.3.4 Последующее наблюдение субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании *(следует указать, планируется ли последующее наблюдение за досрочно выбывшими субъектами; если пациент выбыл из исследования по причине НЯ/СНЯ, то за ним проводится наблюдение до разрешения НЯ/СНЯ или до тех пор, пока исследователь не расценит их как «хронические» или «стабильные»; последующее наблюдение за субъектами, преждевременно завершившими участие в исследовании и, при этом, испытывающими НЯ или имеющими другие параметры, которые могли привести к прекращению участия в исследовании, должно быть описано также в разделе 8.4)*

6. Лечение субъектов исследования

6.1 Осуществляемое лечение, включая наименования препаратов, их дозировки, частоту приема, пути (способы введения), а также продолжительность лечения, в том числе периоды последующего наблюдения *(соответствует разделу 2.4)*

6.2 Лекарственные препараты (виды терапии), применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время проведения исследования (*Предшествующая терапия – применение у пациента лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии до момента его включения в исследование.*

Сопутствующая терапия – применение у пациента лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии на момент его включения в исследование и в период участия в исследовании.

Необходимо указать, что информация о предшествующей терапии будет собираться и оцениваться врачом-исследователем по данным амбулаторной карты/истории болезни и опроса пациента (сбор медицинского анамнеза) при отборе кандидатов на участие в исследовании и в период Скрининга.

Информация о сопутствующей терапии будет собираться и оцениваться врачом-исследователем по данным амбулаторной карты/истории болезни, опроса субъекта на протяжении всего исследования.

Данные о препаратах, используемых для предшествующей и сопутствующей терапии, включая название препарата, дозу, способ и частоту применения, даты начала и окончания терапии, должны быть внесены в первичную документацию и ИРК)

6.2.1 Допустимая предшествующая и сопутствующая терапия (*указать препараты, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования; указать, что сведения об этих препаратах должны быть внесены в ИРК пациента)*

6.2.2 Неразрешенная предшествующая и сопутствующая терапия (*указать препараты, применение которых не разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования; следует проинформировать, что если при скрининге установлен факт применения лекарственных препаратов в любой лекарственной форме, не указанных в разделе 6.2.1, то пациент должен прекратить прием этих препаратов; в случае, если их назначение строго показано в период проведения исследования, то пациент не может принять участие в данном исследовании)*

6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами исследования (*не применимо для данного исследования, так как препарат вводится в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий исследовательского центра под тщательным контролем соблюдения методики, времени и вводимой активности)*

7. Оценка эффективности

7.1 Перечень параметров эффективности (*следует указать основные и дополнительные параметры эффективности (применимо для второстепенных целей исследования)*)

7.1.1 Основной параметр эффективности: (для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))

7.1.2 Дополнительные параметры эффективности: (для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))

7.2 Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров эффективности (следует указать каким образом и во время каких визитов будет производиться регистрация и оценка параметров эффективности; окончательный анализ параметров эффективности проводится после окончания исследования (применимо для второстепенных целей исследования))

8. Оценка безопасности

8.1 Перечень параметров безопасности

– Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, произошедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом; отдельно будут оцениваться:

– Частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений.

– Частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений, приведших к выбытию из исследования)

– Анализ фармакокинетических характеристик препарата, фармакодинамических свойств (для терапевтических РФЛП), оценка поглощенных доз в органах и всем теле пациента, определение критических органов и эффективной дозы облучения (необходимо описать используемый метод)

8.2 Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров безопасности (необходимо указать, что оценка безопасности исследуемого препарата будет проводиться для всех субъектов исследования на всех визитах с момента введения препарата, на основании учета параметров, указанных в разделе 8.1. Выявление НЯ происходит с момента с момента применения лекарственного препарата до визита завершения исследования включительно. Кроме того, каждому субъекту

исследования будет предоставлен номер телефона исследователя для связи в случае возникновения проблем со здоровьем. Клинические симптомы, которые будут развиваться после подписания информированного согласия, но до применения исследуемого препарата следует регистрировать как сопутствующую патологию.

При появлении/получении исследователем информации о возникновении НЯ будет (при необходимости) назначаться внеплановый визит в исследовательский центр в ближайшее возможное время. В момент получения информации о НЯ исследователь, после анализа НЯ и оценки риска для субъекта, принимает решение о возможности дальнейшего применения для пациента препарата исследования и оказания ему необходимой медицинской помощи. При внеплановом визите исследователь решает вопрос о возможности дальнейшего участия пациента в исследовании.

При наличии показаний, по решению врача-исследователя и лечащего врача могут быть выполнены дополнительные клинические и/или лабораторно-инструментальные исследования при внеплановых визитах и/или, в случае неразрешения НЯ к моменту визита завершения исследования, в период дополнительного последующего наблюдения.

Исследователь несет ответственность за уведомление спонсора о любом событии, представляющемся необычным, даже если это событие может рассматриваться как непредвиденная польза для субъекта исследования.

Также следует указать, во время каких визитов будет проводиться анализ биораспределения РФЛП и оценка поглощенных доз в органах и всем теле пациента.

Окончательный анализ параметров безопасности проводится после окончания исследования)

8.2.1 Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что под НЯ понимается «любое выявленное у субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения медицинское событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением» (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005).

8.2.2 Степень тяжести НЯ

(в данном разделе следует указать классификацию степени тяжести НЯ:

Степень 1: легкое. Легко переносимое субъектом, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности

Степень 2: среднее. Причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности

Степень 3: тяжелое. Препятствующее нормальной повседневной деятельности)

8.2.3 Определение взаимосвязи НЯ с применением исследуемого препарата (следует указать критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для оценки связи НЯ с применением исследуемого препарата:

– *Достоверная.* Клинические проявления НЯ, включающие нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препаратов, которые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений. Проявления побочной реакции регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

– *Вероятная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение неизвестна.

– *Возможная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, но которые можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

– *Сомнительная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, которые возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

– *Условная.* Клинические проявления НЯ, включая нарушения лабораторных показаний, отнесенных к «побочным реакциям», которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

– *Не поддающаяся классификации.* Сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

8.2.4 Серьезное нежелательное явление (СНЯ)

(следует указать, что серьезным нежелательным явлением (СНЯ) (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005) считается любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

– привело к смерти;

– представляет собой угрозу для жизни¹;

¹ Термин «угроза жизни» относится к любому событию, во время которого для пациента существует риск смерти, однако, оно не относится к событию, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы было более тяжелым.

- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности;
- представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения;
- имеет важность с медицинской точки зрения².

В случае развития у субъекта исследования СНЯ применение им исследуемого препарата прекращается, врачом-исследователем заполняется соответствующий раздел ИРК субъекта исследования и Форма сообщения о СНЯ.

В случае возникновения СНЯ исследователь (при необходимости) обязан принять меры по оказанию субъекту соответствующей квалифицированной медицинской помощи, включая проведение клинических и/или лабораторно-инструментальных обследований.

Наблюдение за субъектом исследования в данном случае должно продолжаться до разрешения/стабилизации выявленного СНЯ)

8.2.5 Непредвиденное НЯ / Непредвиденная нежелательная реакция (следует указать, что непредвиденным НЯ/непредвиденной нежелательной реакцией считается событие, характер, тяжесть или частота которого не согласуется с известной информацией о продукте (препарате). Для незарегистрированного ЛС документом, содержащим известную информацию о продукте, служит брошюра исследователя)

8.2.6 Беременность (см. раздел 8.3)

8.2.7 Отклонения значений параметров лабораторных или инструментальных обследований (следует указать, что отклонения от нормы (значения, принятые в соответствующем клиническом центре) результатов лабораторных или инструментальных исследований расцениваются в качестве клинически значимых и, соответственно, в качестве НЯ в случае, если они:

- подтверждены при повторном проведении обследования;
- сопровождаются клиническими проявлениями или симптомами;
- сопровождаются исключением субъекта из исследования;
- подтверждают развитие заболевания/проявление токсических свойств исследуемого препарата;
- требуют применения проведения внеплановых визитов, дополнительных диагностических процедур и/или терапевтических мер;
- требуют отмены исследуемого препарата)

² Важные с медицинской точки зрения события могут не представлять собой непосредственную угрозу для жизни субъекта исследования, не приводят к смерти или госпитализации, но подвергают субъекта исследования риску или требуют вмешательства для предотвращения одного из исходов, приведенных в определении. Такие случаи также расцениваются в качестве СНЯ.

8.2.8 Исход НЯ (следует разъяснить, что исход НЯ указывается по состоянию на тот момент времени, когда он оформляется документально в соответствии со следующими категориями:

- разрешение (полное исчезновение признаков НЯ);
- улучшение (регресс признака/симптома НЯ, но с неполным его исчезновением);
- разрешение с последствиями для здоровья;
- отсутствие разрешения (НЯ, существующее на момент документирования или на момент смерти субъекта исследования по другим причинам или из-за развития другого НЯ);
- летальный исход (смерть из-за развившегося НЯ);
- нет сведений (например, если субъект не явился на заключительное обследование или визит последующего наблюдения и с ним невозможно связаться)

8.3 Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях

8.3.1 Регистрация нежелательных явлений (следует указать, что при развитии любых НЯ исследователь должен заполнить соответствующие разделы ИРК субъекта исследования, оценить целесообразность продолжения участия субъекта в исследовании (исключить субъекта или продолжить применение препаратов исследования); НЯ будут регистрироваться с момента применения исследуемого препарата и до завершения визита завершения исследования; для каждого НЯ в первичной медицинской документации (история болезни, амбулаторная карта) должна быть зарегистрирована следующая информация:

- характер НЯ по системе терминологии МКБ-10 (Международной классификации болезней 10 пересмотра);
- степень тяжести (легкое/ среднее/ тяжелое НЯ);
- связь с применением исследуемого препарата/препарата сравнения (достоверная/ вероятная/ возможная/ сомнительная/ условная/ не поддающаяся классификации);
- длительность (дата и время возникновения/ дата и время окончания);
- исход (разрешение/ улучшение/ разрешение с последствиями для здоровья/ отсутствие разрешения/ летальный исход/ нет сведений);
- является ли НЯ серьезным)

8.3.2 Сообщение спонсору о серьезном нежелательном явлении (в данном разделе необходимо указать следующее:

При возникновении СНЯ необходимо зарегистрировать факт развития СНЯ в первичной документации и заполнить соответствующие страницы ИРК субъекта.

Информацию о СНЯ необходимо передать в течение 24 часов Спонсору исследования (указать ФИО, адрес, телефон, факс, e-mail уполномоченного лица)

При этом заполняется специальная форма серьезного нежелательного явления, оригинал которой должен быть направлен Спонсору исследования (указать название компании-спонсора, адрес, телефон, факс, e-mail)

Повторно информация о СНЯ должна быть направлена Спонсору исследования (указать название компании-спонсора):

– через 30 дней, если СНЯ еще продолжается;

– после завершения СНЯ.

Форма-извещение должна быть отправлена, даже если исследователь располагает не полным объемом информации по СНЯ. Однако при первичном сообщении о СНЯ исследователь должен всегда информировать об оценке степени взаимосвязи СНЯ с применением препарата исследования (см. раздел 8.2.3.). Исследователь должен получить подтверждение, что информация доставлена.

Если это предусмотрено действующими требованиями, спонсор должен направить соответствующие уведомления о НЯ в уполномоченные органы здравоохранения)

8.3.3 Наступление беременности в период проведения исследования *(необходимо указать, что до начала исследования пациенток проинструктируют об эффективных методах контрацепции, применяемых на протяжении всего исследования, а также о необходимости обязательного извещения исследователя в любое время при подозрении на наступление беременности; следует перечислить во время каких визитов исследования у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом будет проводиться тест на беременность; в случае подозрения на наступление беременности в ходе очередного/внепланового визита будет выполнен повторный тест на беременность (указать вид теста), при необходимости, будет определяется концентрация бета-хорионического гонадотропина в крови и проводиться осмотр гинекологом; если факт наступления беременности подтвердится, то пациентка немедленно прекращает применение препарата исследования и досрочно завершает участие в исследовании (см. раздел 5.3.1); исследователь должен принять возможные меры для получения информации от субъекта о течении/завершении беременности и должен предоставить эту информацию спонсору в виде заполненной Формы сообщения о НЯ и Отчет по наступлению беременности не позднее 24 часов с момента выявления такой информации)*

8.4 Метод и продолжительность наблюдения за субъектами исследования после возникновения нежелательных явлений (*следует указать, что информация обо всех вновь возникших/продолжающихся НЯ регистрируется при каждом очередном/внеплановом визите; при повторном сообщении о продолжающемся НЯ необходимо заполнять новый бланк Формы сообщения о НЯ с отметкой о дате первичного сообщения по продолжающемуся НЯ; все НЯ должны быть прослежены до их разрешения или до тех пор, пока исследователь не расценит их как «хронические» или «стабильные» (исходы НЯ в таких случаях классифицируются как улучшение/разрешение с последствиями для здоровья/отсутствие разрешения).* Информация об этом должна быть зафиксирована в первичной документации, ИРК субъекта и завершающей Форме сообщения о НЯ; при визитах последующего наблюдения исследователь инструктирует субъекта о необходимости сообщать в последующем о любых случаях НЯ, которые, по мнению субъекта, или его лечащего врача, могут иметь причинную связь с применением исследуемого препарата/препаратов сравнения)

8.5 Модификация режима дозирования исследуемого препарата (*следует указать, что в данном исследовании модификация режима дозирования исследуемого препарата не предусмотрена, что обусловлено целями исследования. В случае развития противопоказаний к приему препарата либо реакций или состояний, препятствующих его введению, препарат подлежит полной отмене, а пациент должен выводиться из исследования в соответствии с планом визитов*)

9. Статистические аспекты клинического исследования

9.1 Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки проведения каждого планируемого промежуточного анализа (*необходимо указать следующую информацию:*

- *статистический анализ будет проводиться с помощью специализированного программного обеспечения; выбор программного обеспечения будет проведен на этапе написания плана статистического анализа;*

- *данные от всех центров будут объединены в единый массив; стратификации не предусмотрено;*

- *непрерывные (количественные) данные будут представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума;*

- порядковые, категориальные и качественные данные будут представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% двусторонних ДИ для доли (если не указано иное);
- анамнез и НЯ будут кодироваться с помощью классификатора МКБ-10.

В данном разделе кратко описывается запланированный анализ. Полный анализ будет описан в плане статистического анализа)

9.1.1 Демографические данные, исходные данные и данные последующего наблюдения (демографические характеристики, характеристики исходного уровня и последующего наблюдения, такие как анамнез (классифицированный на МКБ-10) и сопутствующие препараты будут описываться по группам лечения для популяций ITT, PP и safety, если они отличаются (см. раздел 9.7))

9.1.2 Анализ основных параметров эффективности (следует указать основные параметры эффективности (применимо для второстепенных целей исследования), методы регистрации, интерпретации и расчета основных параметров эффективности, а также целевые уровни статистического анализа)

9.1.3 Анализ дополнительных параметров эффективности (следует указать дополнительные параметры эффективности, если они установлены (применимо для второстепенных целей исследования), методы регистрации, интерпретации и расчета дополнительных параметров эффективности, а также целевые уровни статистического анализа; следует указать, что параметры будут представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и биномиальных 95% двусторонних ДИ для доли)

9.1.4 Анализ безопасности (необходимо указать, что описательная часть анализа безопасности по первичной конечной точке будет включать в себя оценку частот и двусторонних 95% ДИ для следующих показателей первичной конечной точки, например:

- НЯ – общая частота и частота отдельных групп (по МКБ-10);
- СНЯ – общая частота и частота отдельных групп (по МКБ-10);
- частота клинически значимых изменений результатов физикального обследования – в целом за исследование и по визитам;
- частота клинически значимых изменений параметров лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) – в целом за исследование и по визитам;
- частота клинически значимых изменений показателей основных витальных функций (температура тела, АД, частота пульса, ЧДД) – в целом за исследование и по визитам;

– Анализ фармакокинетических характеристик препарата, фармакодинамических свойств (для терапевтических РФЛП), оценка поглощенных доз в органах и всем теле пациента, определение критических органов и эффективной дозы облучения т.п.; следует указать на каких популяциях будет проведен анализ безопасности)

9.2 Планируемое количество субъектов. В случае проведения многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре (в данном разделе должно быть представлено планируемое количество субъектов исследования, а также обоснование размера выборки, включая пояснения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической обоснованности исследования; необходимо обосновать и описать метод, с помощью которого был произведен расчет размера выборки для обеспечения заданной точности оценки первичной конечной точки исследования)

9.3 Применяемый уровень значимости (данное исследование имеет III уровень значимости, что соответствует задачам клинического исследования I фазы и специфике исследований РФЛП)

9.4 Критерии прекращения исследования (критерии прекращения исследования описаны в разделе 5.3.1)

9.5 Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и фальсифицированных данных (следует указать, что в ходе мониторинговых визитов в клинический центр специалисты по мониторингу, уполномоченные спонсором, проведут анализ ИРК субъектов исследования на предмет отсутствия в них необходимых данных. В случае отсутствия данных в ИРК и наличия соответствующей информации в первичной документации, будут сформулированы вопросы к исследователям и предписания по устранению несоответствий.

Специалист по статистике, уполномоченный спонсором, и главный исследователь при проверке базы данных результатов исследования проведут анализ на предмет наличия сомнительных, пропущенных и не подлежащих анализу данных, по результатам которого будут также сформулированы вопросы к исследователям.

Исследователи, по возможности, устраняют выявленные ошибки в ИРК и проинформируют об этом главного исследователя и уполномоченных представителей спонсора. Если выявленные ошибки в данных будут невозможно устранить после завершения участия пациентов в исследовании, в ходе статистического анализа данных будет проводиться анализ чувствительности результирующих параметров к наличию сомнительных данных. Информация о пропущенных, сомнительных и не подлежащих анализу данных будет представлена в финальном отчете о клиническом исследовании)

9.6 Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и (или) заключительном отчете об исследовании; решение об изменении отраженного в настоящем протоколе статистического плана принимается Спонсором исследования)

9.7 Отбор субъектов для анализа (необходимо указать какие группы пациентов будут использованы для проведения анализа, например, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки и т.п.).

10. Прямой доступ к первичным данным (документации)

(Первичные данные – это вся информация, которая содержится в оригинальных записях и заверенных копиях касательно клинических данных, наблюдений и других мероприятий в рамках исследования, и которая необходима для реконструкции и оценки исследования. Исследователь обеспечивает возможность проведения мониторинга исследования, аудита(ов), экспертизы со стороны Совета по этике и регуляторных органов, предоставляет прямой доступ к первичным данным/записям.

Первичные данные следует хранить в течение максимального периода времени, разрешенного локальными правилами. Для каждого включенного субъекта исследователь укажет в первичных записях тот факт, что субъект участвует в данном исследовании, а также регистрирует, как минимум, следующую информацию: индивидуальный идентификационный код, личные данные пациентов (ФИО, адреса), даты приема препаратов, показатели жизненно-важных признаков, любые НЯ, даты завершения исследования и основные причины прекращения лечения (если применимо).

Обязанностью исследователя является обеспечить прямой доступ к первичным данным и документации для специалиста по клиническим исследованиям компании-спонсора и/или ее уполномоченным представителям (КИО), аудитору компетентных органов, представителям страховой компании, комитетов по этике)

11. Контроль качества и обеспечение качества

11.1 Мониторинг исследования (в данном разделе следует указать следующее:

Регулярные визиты монитора исследования по поручению спонсора и, в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), перед началом, в ходе исследования и при его завершении способствуют успешному проведению исследования и служат гарантией сбора точных

данных, своевременного выявления возможных ошибок, документирования процесса клинического исследования и обеспечения защиты прав субъектов исследования и соответствия проведения исследования требованиям международного законодательства и законодательства РФ.

Рутинный мониторинг исследования включает:

- подтверждение надлежащего проведения и документирования процесса получения информированного согласия, а также скрининга и включения субъектов в исследование.

- верификацию данных ИРК и первичной медицинской документации субъектов исследования.

- подтверждение документирования и своевременного репортирования сведений о НЯ в ходе исследования.

- подтверждение соблюдения персоналом клинического центра требований к выполнению диагностических и терапевтических процедур протокола исследования.

- подтверждение документирования поставок, хранения, распределения и уничтожения исследуемого препарата/плацебо и материалов исследования.

- подтверждение компетенций персонала клинического центра, внешней лаборатории, необходимых для проведения исследования.

- подтверждения соответствия диагностического и лабораторного оборудования требованиям безопасного и адекватного применения в ходе исследования.

- подтверждение взаимодействий исследователя с локальным этическим комитетом по вопросам безопасности исследования и внесению согласованных со спонсором поправок к протоколу исследования.

Обеспечение контроля качества результатов исследования проводится сотрудниками спонсора/уполномоченного представителя спонсора, осуществляющими ведение электронной базы данных исследования, которые выявляют несоответствия, ошибочно внесенные данные, пропущенные данные в ходе двойной перекрестной проверки всех ИРК. При возникновении вопросов или необходимости уточнения исследователю по электронной почте/факсу направляется специальная форма, запрос по которой должен быть удовлетворен в письменном виде в течение 7 дней после его доставки.

В соответствии с требованиями законодательства спонсор или уполномоченные государственные органы имеют право осуществлять проверку (аудит) материально-технического обеспечения исследования и документации по исследованию. Исследователь должен предоставить доступ к документации и всю необходимую информацию лицам, уполномоченным проводить аудит или инспекцию)

11.2 Поправки к протоколу, отклонения и нарушения протокола (в данном разделе следует указать:

Подписи исследователей на странице подписей протокола означают письменное подтверждение согласия проводить исследование в соответствии с данным протоколом. При проведении клинического исследования в материалы исследования могут быть внесены изменения и дополнения. Такие изменения и дополнения рассматриваются как поправки.

Поправка к протоколу – письменное описание изменений или формальное разъяснение текста протокола клинического исследования. Поправки могут быть существенными и несущественными. Любая поправка к протоколу, прежде чем вступить в силу, должна быть одобрена в должном порядке в соответствии с внутренними СОП компании-спонсора, затем одобрена регуляторными органами, НЭК и подписана исследователем. В приказе МЗ РФ №775н от 31.08.2010 «Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» определен перечень существенных/несущественных поправок и порядок предоставления на экспертизу материалов о них.

Поправки к материалам клинического исследования считаются существенными, если они могут оказать влияние на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем пациентов.

Поправки к материалам клинического исследования считаются несущественными, если они не влияют на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем пациентов.

В случае необходимости внесения изменений в данный протокол, спонсор исследования представляет в МЗ РФ сообщение о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования. Принятие решения о внесении изменений или об отказе от внесения изменений осуществляется МЗ РФ после экспертизы предоставленных обновленных материалов. Поправки к протоколу должны храниться вместе с первоначальной версией протокола. На титульном листе протокола должен быть записан номер поправки и дата её вступления в силу.

Все отклонения от протокола в ходе исследования должны быть зафиксированы в ходе мониторинга клинического исследования и сообщены компании-спонсору)

12. Этические аспекты

12.1 Общие положения (необходимо указать, что проведение данного исследования будет осуществляться в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» от 1964 г. с последующими изменениями и дополнениями; Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005, Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями), приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Федеральным Законом «О Радиационной безопасности населения» от 9 января 1996 года N 3-ФЗ (с изменениями и дополнениями), постановлением Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 г. N 683 «Об утверждении правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов»)

12.2 Процедура получения информированного согласия (необходимо указать следующую информацию:

Перед включением в исследование субъекту предоставляется письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании. Кроме того, субъекты должны быть поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи. Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его прервать участие в исследовании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав субъекта. Согласие субъекта должно быть получено до проведения каких-либо процедур исследования.

Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществляется с соблюдением конфиденциальности сведений субъектов. Субъекты должны быть поставлены в известность о целях планируемой компьютерной обработки данных и об условиях публикации этих данных (например, для представления на медицинских конференциях, в журнальных статьях и других открытых источниках), представляемых только в агрегированном виде, не позволяющем провести его идентификацию.

Субъекты должны быть поставлены в известность о том, что уполномоченные представители органов здравоохранения и спонсора будут иметь доступ к их конфиденциальной медицинской информации в целях проведения мониторинга, инспекции и аудита. При этом субъектам должны быть

гарантированы строгая конфиденциальность всей информации, позволяющей установить личность субъекта исследования, и неразглашение такой информации.

Форма информированного согласия (информационный листок пациента) подлежит заполнению в двух экземплярах, подписывается и датируется субъектом и исследователем собственноручно. Первый экземпляр подписанной и датированной формы информированного согласия исследователь должен хранить в Файле исследователя, второй экземпляр – выдать субъекту исследования)

12.3 Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования (следует разъяснить, что конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, будет обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями. Записи, идентифицирующие личность пациента, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность в отношении данных субъектов будет сохранена)

12.4 Набор субъектов из уязвимых и особых групп (согласно протоколу; кроме того, в данном разделе следует указать: критерии включения/не-включения предусматривают участие в исследовании женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом в случае предоставления ими согласия на применение эффективных методов контрацепции на протяжении всего исследования)

13. Работа с данными и ведение записей

(В данном разделе следует указать, в течение какого времени в исследовательском центре хранятся все записи и документы, относящиеся к клиническому исследованию, находящиеся в Файле исследователя, в т.ч. ИРК, формы информированного согласия, журналы, реестры субъектов, а также первичная медицинская документация субъекта после окончания исследования; спонсор исследования обеспечивает хранение всех материалов клинического исследования в течение всего жизненного цикла исследуемого препарата; архивные данные могут храниться в виде фотокопий, или на оптических/электронных носителях информации; главный исследователь обязан немедленно информировать спонсора о фактах уничтожения, изменения места хранения архивированных материалов клинического исследования.

По мере прохождения субъектами запланированных визитов и заполнения исследователем ИРК будет проводиться верификация ИРК и первичной документации уполномоченными мониторами спонсора. При правильном и точном заполнении ИРК в соответствии с данными

первичной документации, монитор изымает оригиналы страниц ИРК и передает их спонсору, при этом в центре остаются копии страниц ИРК. В случае если на этапе оценки данных в ИРК у менеджера по контролю данных и/или биостатистика возникнут вопросы по данным, все уточнения и изменения в данные ИРК будут документироваться путем создания форм уточняющих запросов (*dataqueries*). Заполненные, подписанные и датированные исследователем ответы на уточняющие запросы проверяются монитором, и, в случае признания ответа достаточными, оригиналы заполненных форм будут изыматься из центра, при этом в центре остаются копии заполненных форм уточняющих запросов.

Исследователь обязан предоставить информацию, подтверждающую возможность своевременного набора субъектов при соблюдении предусмотренных протоколом критериев.

Исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами спонсора. В случае возникновения необходимости во внесении изменений в протокол, исследователь и спонсор согласовывают эти изменения и излагают их в виде поправки к протоколу, утверждаемой этическим комитетом.

Для всех субъектов является обязательным заполнение основной документации клинического исследования – первичной медицинской документации и ИРК.

Исследователь несет ответственность за полное и точное заполнение ИРК. Все данные, зарегистрированные в ИРК, должны быть также отражены в первичной медицинской документации субъекта в печатном виде или в виде записей, сделанных исследователем или другим уполномоченным лицом клинического центра.

В ИРК, в соответствии с первичной документацией, фиксируются все запланированные сведения об участии субъекта в исследовании. В ИРК также должны содержаться сведения о завершении субъектом участия в исследовании. ИРК должна быть заполнена не позднее 5 дней после визита субъекта в исследовательский центр. ИРК должна заполняться четким разборчивым почерком черными чернилами. Допущенные ошибки в тексте не должны быть исправлены поверх записи, или подтерты, или устранены жидкостью для коррекции ошибок. Вместо этого ошибка перечеркивается прямой линией, сверху пишется исправленный текст или цифра, ставится подпись, дата и инициалы исследователя. Для всех пропущенных данных должны быть представлены объяснения в ИРК, что будет реализовано наличием специального маркерного поля («галочки»), подтверждающего пропуск данных. При необходимости на странице комментариев в ИРК со ссылкой на соответствующую страницу будут даны разъяснения причин пропуска данных. ИРК должны

быть подписаны со-исследователем и главным исследователем. Данные подписи удостоверяют, что информация, содержащаяся в ИРК, является достоверной.

Вся информация об исследовании и собранные данные являются строго конфиденциальными. Исследователь имеет право сообщать информацию об исследовании лицам, не принимающим непосредственного участия в проведении исследования, только с разрешения спонсора.

Итоговый отчет, состоящий из статистического и клинического отчета, формируется после закрытия базы данных и завершения статистической обработки результатов исследования.

Итоговый отчет подписывает главный исследователь, который подтверждает результаты и выводы исследования, скрепляя отчет печатью своего учреждения)

14. Финансирование и страхование (описать механизм финансирования и страхования исследования, если они не описаны в отдельном договоре)

15. Политика в отношении публикаций результатов клинического исследования (описывается политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре)

16. Приложения к протоколу (Форма-извещение о серьезном нежелательном явлении (СНЯ) и пр.)

Форма протокола клинических исследований II фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Титульный лист (содержит основные сведения о клиническом исследовании)

Протокол клинического исследования

Наименование исследования

Название исследуемого препарата

Лекарственная форма и дозировка

Фаза исследования

Спонсор исследования

Номер протокола

Версия протокола

Соглашение о конфиденциальности

Этот документ предназначен для использования стороной, которой он был адресован, и содержит не подлежащую разглашению, конфиденциальную информацию и/или коммерческую тайну, защищаемую от раскрытия в соответствии с действующим законом. Принимая такую документацию, сторона признает, что такой материал является конфиденциальным, и соглашается не раскрывать ее любому третьему лицу без предварительного письменного согласия (наименование Спонсора исследования) и не использовать ее в любой другой цели, кроме предназначенной.

Страница утверждения протокола спонсором исследования

Наименование исследования

Протокол (номер, версия, дата)

Согласовал (ФИО)

Должность

Дата _____ Подпись _____

Утвердил (ФИО)

Должность

Дата _____ Подпись _____

Название исследования

Протокол (номер, версия)

Я подтверждаю, что прочитал и понял данный протокол, брошюру исследователя, включая потенциальные риски и побочные эффекты препарата, и прочую информацию о препарате и исследовании, предоставленную Спонсором.

Я согласен провести это исследование в соответствии с требованиями данного протокола, а также защищать права, безопасность, конфиденциальность и благосостояние здоровья пациентов в соответствии с этическими требованиями, изложенными в Хельсинской Декларации ВМА, требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”; принципами Национального стандарта Российской Федерации ГОСТР 52379-2005 “Надлежащая клиническая практика” (далее НКП) и прочими регуляторными требованиями РФ *(в данном разделе необходимо указать действующие законодательные документы, регламентирующие проведение клинических исследований)*.

Я согласен вносить в протокол изменения только после уведомления Спонсора, за исключением тех случаев, когда это необходимо для защиты безопасности, прав и благополучия пациентов. Я полностью понимаю, что любые изменения, предпринятые Исследователем(ми) без предварительного обсуждения с представителем Спонсора, будут представлять собой нарушение протокола, включая любые вспомогательные исследования или процедуры, выполненные пациентам (кроме тех процедур, которые необходимы для благосостояния здоровья пациентов).

Я согласен лично проводить или контролировать описанное исследование.

Я согласен информировать пациентов, что препараты используются с исследовательскими целями; я обеспечу соблюдение требований, связанных с получением информированного согласия, после одобрения Совета по Этике и локального Независимого Этического Комитета (НЭК) и в соответствии с принципами НКП.

В соответствии с принципами НКП я согласен сообщать Спонсору о нежелательных явлениях, которые развились в ходе исследования.

Я согласен обеспечить, чтобы все сотрудники, коллеги и лица, привлеченные к проведению исследования, были проинформированы об их обязанностях соблюдать описанные выше договоренности.

Я согласен вести адекватные и точные записи, а также предоставлять эти записи для анализа в соответствии с принципами НКП.

Я обеспечу, чтобы локальный НЭК, который действует в соответствии с требованиями НКП, отвечал за проведение этической экспертизы, а также за одобрение клинического исследования. Я также согласен быстро сообщать в локальный НЭК обо всех изменениях исследовательской деятельности и всех неожиданных проблемах, включая риск для пациентов и прочие аспекты. Кроме того, я не буду вносить в исследование какие-либо изменения без одобрения со стороны Совета по Этике/локального НЭК, за исключением необходимых случаев устранения явной неожиданной угрозы жизни и здоровью пациентов.

Я готов обеспечить прямой доступ к первичным документам и согласиться на проведение проверки аудиторами от представителей Спонсора и контролирующих органов. Я гарантирую, что исследовательский продукт(ы), поставляемый Спонсором, будет использоваться только как описано в данном протоколе.

Я согласен соблюдать все остальные требования относительно обязанностей клинических исследователей, а также все остальные важные требования Надлежащей Клинической Практики.

Исследователь:

Подпись:

Ф.И.О.:

Должность:

Учреждение:

Адрес:

Дата:

(ДД/МММ/ГГГГ)

Оглавление

Протокол клинических исследований II фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения имеет следующее содержание, которое должно быть отражено в разделе «Оглавление»:

Страница утверждения протокола спонсором исследования

Страница подписания протокола главным исследователем

Синописис

Список сокращений

1. Общая информация

1.1 Название протокола, идентификационный номер протокола и дата

1.2 Наименование и адрес спонсора и монитора

1.3 Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу

1.4 Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию

1.5 Имя и должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров

1.6 Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование

2. Обоснование исследования

2.1 Название и описание исследуемого препарата

2.2 Результаты доклинических и клинических исследований, значимые для данного исследования

2.2.1 Доклинические исследования

2.2.2 Заключение по результатам доклинических исследований

2.3 Известные и потенциальные риски и польза для субъектов исследования

2.3.1 Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании

2.3.2 Возможная польза, связанная с участием в исследовании

2.4 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

2.5 Нормативно-правовая база для проведения клинического исследования

2.6 Описание исследуемой популяции

3. Цели исследования

4. Дизайн исследования

- 4.1 Основные и дополнительные параметры, оцениваемые в исследовании
- 4.2 Описание дизайна исследования, графическая схема дизайна исследования, процедуры и этапы исследования
 - 4.2.1 Описание дизайна исследования
 - 4.2.2 Графическая схема дизайна исследования
 - 4.2.3 Описание процедур исследования
 - 4.2.4 Описание периодов и визитов исследования
- 4.3 Меры, направленные на минимизацию субъективности
 - 4.3.1 Процедура рандомизации
 - 4.3.2 Процедура маскирования
- 4.4 Описание используемого в исследовании препарата – описание лекарственной формы, упаковки и маркировки
 - 4.4.1 Лекарственная форма, состав и клинико-фармакологическая характеристика
 - 4.4.2 Упаковка и маркировка
 - 4.4.3 Условия хранения
 - 4.4.4 Принципы дозирования исследуемого препарата
 - 4.4.5 Дополнительные методы терапии
- 4.5 Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании
- 4.6 Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных субъектов или исследования в целом
- 4.7 Процедура учета исследуемого препарата
 - 4.7.1 Подготовка и распределение исследуемого препарата
 - 4.7.2 Поставки, уничтожение, учет исследуемого препарата
- 4.8 Хранение рандомизационных кодов
- 4.9 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных
- 5. Отбор и исключение субъектов
 - 5.1 Критерии включения субъектов
 - 5.2 Критерии невключения субъектов
 - 5.3 Критерии исключения субъектов
 - 5.3.1 Досрочное прекращение участия субъекта в исследовании
 - 5.3.2 Сбор данных субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании
 - 5.3.3 Процедура замещения

5.3.4 Последующее наблюдение субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании

6. Лечение субъектов

6.1 Схема приема исследуемого препарата

6.2 Предшествующая и сопутствующая терапия

6.2.1 Допустимая сопутствующая терапия

6.2.2 Неразрешенная сопутствующая терапия

6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами

6.3.1 Меры по обеспечению комплаентности

7. Оценка эффективности

7.1 Перечень параметров эффективности

7.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности

8. Оценка безопасности

8.1 Перечень параметров безопасности

8.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности

8.3 Требования к отчетам, процедурам по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях

8.4 Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений

8.5 Модификация режима дозирования исследуемого препарата

9. Статистика

9.1 Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа

9.1.1 Демографические данные, исходные данные и данные последующего наблюдения

9.1.2 Анализ основных параметров эффективности

9.1.3 Анализ дополнительных параметров эффективности

9.1.4 Анализ безопасности

9.2 Планируемое количество субъектов

9.3 Применяемый уровень значимости

9.4 Критерии прекращения исследования

9.5 Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных

9.6 Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

- 9.7 Отбор субъектов для анализа
- 10. Прямой доступ к первичным данным/документации
- 11. Контроль качества и обеспечение качества
 - 11.1 Мониторинг исследования
 - 11.2 Поправки к протоколу, отклонения и нарушения протокола
- 12. Этика
 - 12.1 Общие положения
 - 12.2 Процедура получения информированного согласия
 - 12.3 Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования
 - 12.4 Набор субъектов из уязвимых и особых групп
- 13. Работа с данными и ведение записей
- 14. Финансирование и страхование
- 15. Политика в отношении публикаций
 - 15.1 Общие положения
 - 15.2 Вопросы публикации и использования результатов исследования
- 16. Список приложений

Синописис (краткое описание)

Спонсор:	Указать спонсора исследования	Исследуемый препарат:	Указать название исследуемого препарата
Название клинического исследования:	Указать полное наименование исследования		
Вид исследования:	Открытое/закрытое, несравнительное/сравнительное, многоцентровое/одноцентровое исследование		
Код протокола исследования:	Указать идентификационный номер протокола	Фаза исследования:	II
Дизайн исследования:	Следует указать, что данное исследование является открытым/закрытым, несравнительным/сравнительным, многоцентровым/одноцентровым исследованием; исследование проводится среди пациентов (указать категорию)		
Предварительные сроки проведения:	Указать предварительные даты открытия и закрытия исследования		
Основная цель исследования:	Указать, что основной целью исследования является оценка диагностической/терапевтической эффективности исследуемого РФЛП (в соответствии с наименованием клинического исследования)		
Второстепенные цели исследования:	Указать второстепенные цели исследования: оценка безопасности использования препарата (оценка НЯ, СНЯ); дополнительное изучение диагностической/терапевтической эффективности уровней доз препарата в рамках, установленных во время I фазы клинического исследования		
Этические аспекты:	Следует указать, что исследование будет проводиться в соответствии с принципами Хельсинской Декларации ВМА, положениями Национального стандарта РФ «Надлежащая Клиническая Практика» и действующим законодательством Российской Федерации		
Популяция пациентов:	Указать пол, возраст, категорию и соответствие критериям включения/невключения пациентов, среди которых проводится исследование		
Количество пациентов:	В настоящее исследование планируется включить (указать количество) пациентов	Количество центров	Исследование планируется провести в (указать количество) исследовательских центрах
Дозировка препарата:	Указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата	Способ назначения:	Указать способ и кратность введения препарата
Продолжительность лечения:	(Указать кратность) лечение с (указать способ и кратность) введением препарата		

Периоды и продолжительность исследования:	<i>Необходимо перечислить все запланированные Визиты исследования, начиная с первого Визита пациента, с указанием временных промежутков между ними, а также минимальные и максимальные сроки общей продолжительности участия одного пациента в исследовании</i>
Критерии включения:	<i>Перечислить все критерии включения пациентов в исследование</i>
Критерии не включения:	<i>Перечислить все критерии не включения пациентов в исследование</i>
Предшествующая и сопутствующая терапия:	<i>- Допустимая предшествующая и сопутствующая терапия (указать препараты, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования); указать, что данные о препаратах, используемых для предшествующей и сопутствующей терапии, включая название препарата, дозу, способ и частоту применения, даты начала и окончания терапии, должны быть внесены в первичную документацию и ИРК пациента</i> <i>- Неразрешенная предшествующая и сопутствующая терапия (указать препараты, применение которых не разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования)</i>
Основной параметр эффективности:	<i>Указать для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики)</i>
Дополнительные параметры эффективности:	<i>Указать для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики)</i>
Основные параметры безопасности:	<i>– Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, происшедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом)</i>
Визиты исследования:	<i>Следует предоставить краткое последовательное описание всех Визитов исследования с указанием временных интервалов</i>
Статистический анализ данных:	<i>В данном разделе кратко описывается запланированный анализ данных, параметров безопасности, фармакокинетических характеристик препарата, параметров эффективности (применимо только для второстепенных целей исследования), планируемое количество субъектов исследования (необходимо обосновать и кратко описать метод, с помощью которого был произведен расчет размера выборки для обеспечения заданной точности оценки первичной конечной точки исследования);</i> <i>Необходимо указать, что все данные, содержащиеся в ИРК и введенные в базу данных, должны быть представлены в виде отдельных перечней данных, содержащих значения только отдельного субъекта; планирование и сообщение результатов статистического анализа должно быть проведено в соответствии с описанием в протоколе и плане заключительного статистического отчета.</i>

Список сокращений

(оформляется в алфавитном порядке)

1. Общая информация

1.1 Название протокола, идентификационный номер протокола и дата издания. Любая поправка также должна иметь номер и дату.

1.2 Наименование (фамилия) и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

1.3 Фамилии и должности лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

1.4 Фамилия, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

1.5 Фамилии и должности исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.

1.6 Фамилия, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача (в том числе стоматолога), отвечающего за принятие всех решений медицинского (или стоматологического) характера в конкретном исследовательском центре (если данное лицо не является исследователем).

1.7 Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских, а также технических служб и (или) организаций, вовлеченных в исследование.

2. Обоснование исследования

(краткое описание актуальности темы исследования, существующих методов и способов диагностики/лечения, их недостатки, преимущества; своевременность, значимость, актуальность и новизна иницируемого исследования)

2.1 Наименование и описание исследуемого препарата.

Торговое название

Международное непатентованное название

Лекарственная форма

Состав препарата с описанием каждого реагента:

Активные вещества *(с указанием активности в единицах, кратных Бк на единицу меры готового препарата)*

Вспомогательные вещества *(на единицу меры готового препарата)*

Описание *(описание каждого реагента и готового препарата)*

Физико-химические свойства препарата *(необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида,*

энергии излучения и периода полураспада)

Фармакотерапевтическая группа (Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство)

Код анатомо-терапевтико-химической классификации (АТХ)

Фармакологические свойства:

(краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата)

Фармакодинамика (для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты).

Фармакокинетика (всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция))

Показания к применению (следует указать, что данный лекарственный препарат предназначен только для диагностического/терапевтического (или диагностического и терапевтического) применения. Показания к применению должны отражать целевое заболевание или состояние с указанием направленности терапии – симптоматическая, этиотропная или оказывающая влияние на течение или прогрессирование заболевания, профилактика (для терапевтических препаратов) или диагностические цели (для диагностических препаратов), с указанием возрастных групп пациентов, которым показан препарат.)

Противопоказания (в данном разделе, кроме основных противопоказаний, учитывая то, что РФЛП представляет собой источник ионизирующего излучения, следует указать, что препарат противопоказан при беременности. Если назначение препарата необходимо женщине детородного возраста, необходима информация о наличии беременности. В случае наличия беременности, препарат может использоваться только по жизненным показаниям, когда важность получения результата превосходит риск, который испытывают мать и плод.)

Применение в период лактации (указать, что применение в период лактации не представляется возможным в рамках данного исследования)

Способ применения и доза (подробное описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата)

Приготовление препарата (подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности

радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления; следует также подробно описать проведение контроля качества препарата перед введением пациенту, согласно специально разработанному протоколу контроля качества в соответствии с фармакопейными требованиями)

Рекомендуемые дозы (суммарная активность РФЛП для пациента (в единицах, кратных Бк) по результатам доклинического исследования)

Методика проведения лечения (подробное описание проведения лечения/диагностического исследования пациента с указанием времени нахождения в условиях стационара/специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; необходимо описать схемы проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; следует указать, что проводить данную процедуру лечения/диагностического исследования может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требования к радиационной защите)

Побочное действие (необходимо подробно указать возможное развитие местных и общих побочных реакций после введения РФЛП в рекомендуемых дозах, с указанием характера, степени выраженности и длительности течения на основе данных доклинических и клинических исследований)

Передозировка (следует указать, что передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами (следует указать, что данные о лекарственных взаимодействиях отсутствуют либо подробно описать механизм взаимодействия)

Влияние препарата на способность управления транспортными средствами (следует указать, что данные о влиянии препарата на способность управления транспортными средствами отсутствуют либо подробно описать механизм влияния и рекомендации для пациентов)

Особые указания (необходимо указать, что работа с РФЛП должна проводиться в соответствии с Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010), НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях)

Форма выпуска (подробное описание формы выпуска реагентов для при-

готовления препарата; описание готового РФЛП с указанием активности на дату и время изготовления)

Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

Срок годности (указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по истечению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)

Условия отпуска (следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения; реализации через аптечную сеть не подлежат)

Производитель (необходимо указать производителей всех реагентов препарата с указанием адреса, телефона и электронной почты)

2.2 Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования.

В разделе должны быть представлены в краткой форме результаты доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого препарата; должны быть кратко описаны использованные методы и представлены полученные результаты; также в краткой форме должны быть представлены результаты клинических исследований I фазы, значимые для данного исследования.

2.2.1 Результаты доклинических исследований

В зависимости от наличия (доступности) информации указывается следующее:

использованные в исследованиях виды животных;

количество и пол животных в каждой группе;

единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг));

кратность введения;

путь введения;

длительность курса введения;

информация, относящаяся к системному распределению;

продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата;

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов: характера и частоты фармакологических или токсических эффектов; выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов; дозозависимости эффектов; времени до наступления эффектов; обратимости эффектов; продолжительности эффектов.

Для большей наглядности данные следует по возможности представлять в виде таблиц (перечней). Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. При необходимости, должно быть проведено сравнение результатов исследования эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (т.е. необходимо определить терапевтический индекс). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях по возможности при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови (ткани), а не дозировки, выраженные в мг/кг.

а) Доклиническая фармакология (данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата и по возможности его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для изучения иных фармакологических эффектов, не имеющих терапевтической направленности))

б) Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных (данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого препарата в тканях животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого препарата и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных)

в) Токсикология (данный раздел должен включать в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого препарата, выявленных в исследованиях на животных разных видов)

Следует, по возможности, придерживаться нижеприведенной структуры оглавления данного раздела:

Токсичность при однократном введении;

Токсичность при многократном введении;

Канцерогенность;

Специальные исследования (например, местно-раздражающее действие, исследование сенсибилизирующего действия);

Репродуктивная токсичность;

Генотоксичность (мутагенность);

г) Оценка тканевых доз облучения критических органов и всего тела (данный раздел включает в себя табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза; следует также указать на основании каких данных произведен расчет и указать метод расчета)

Заключение по результатам доклинических исследований (раздел резюмирует результаты доклинических исследований РФЛП и подтверждает приемлимость соотношения риск/польза для субъекта клинического исследования)

2.2.2 Результаты клинических исследований I фазы

Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов клинических исследований I фазы, значимых для данного исследования (краткое изложение результатов отчета о клинических исследованиях исследуемого РФЛП I фазы)

2.3 Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (при наличии)

2.3.1 Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании (следует указать, что в ходе данного исследования могут отмечаться нежелательные явления (НЯ), связанные с применением исследуемого препарата (известные НЯ, связанные с побочным действием препарата, перечислены в разделе 2.1) а также могут быть выявлены ранее не отмечавшиеся НЯ; кроме того следует описать предполагаемые НЯ, связанные с проведением процедур исследования, выполняемых в рамках данного протокола; необходимо указать, что с целью минимизации рисков в исследование будут включены пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения; все субъекты исследования перед подписанием информированного согласия на участие в данном исследовании будут проинформированы о возможных рисках и дискомфорте, а также о необходимости сообщать врачу-исследователю о проблемах со здоровьем в случае возникновения таковых; врач-исследователь будет проводить тщательный мониторинг состояния субъектов в ходе всего исследования; при необходимости (например, развитие НЯ), врач-исследователь примет необходимые меры по проведению соответствующих обследований и/или назначения требуемой терапии)

2.3.2 Возможная польза, связанная с участием в исследовании (следует указать, что в данном исследовании не запланирована денежная компенсация пациентам, однако они будут иметь возможность получать адекватное лечение/обследование, предусмотренное настоящим протоколом; далее необходимо описать пользу, которую с большой степенью вероятности может получить пациент в ходе участия в данном исследовании, а также указать, что соотношение риска/пользы в настоящем исследовании можно считать приемлемым для пациентов, которые будут принимать в нем участие)

2.4 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения (следует указать, что способ введения, дозировка и режим дозирования выбраны на основании представленных выше доклинических исследований (см. раздел 2.2); далее следует описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; более подробное описание процедуры лечения/диагностического исследования представлено в разделе 2.1)

2.5 Указание на то, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и применимыми требованиями (необходимо указать, что данное исследование будет проведено в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) а также действующим законодательством Российской Федерации и ЕАЭС (указание действующих законодательных документов, регламентирующих проведение клинических исследований), в том числе следует указать, что данное исследование будет проводиться в условиях строгого соблюдения требований Федерального Закона «О Радиационной безопасности населения», а также в соответствии с ОСПОРБ-99/2010, НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях;; также следует указать, что Исследователи, привлеченные к участию в клиническом исследовании, до его начала обязаны предоставить Спонсору подписанные и датированные резюме исследователя, содержащие описание научной деятельности; Исследователь и Спонсор должны подписать протокол и договор на проведение исследования; Исследователь не должен вносить никакие изменения в протокол исследования без согласия Спонсора и одобрения Этического Комитета, за исключением случаев, когда требуется экстренное устранение непосредственной опасности для пациента или когда изменения касаются только вопросов снабжения или административных аспектов)

2.5.1 Обязанности исследовательского центра

(Основными обязанностями исследовательского центра являются:

- обеспечение выполнения протокола клинического исследования;*
- знание и соблюдение НКП и нормативных требований;*
- контакт с Локальным Этическим Комитетом (ЛЭК), предоставление ему всех необходимых документов исследования, получение письменного и датированного одобрения ЛЭК на проведение исследования;*
- соблюдение условий получения, хранения и расходования исследуемых препаратов;*
- обеспечение Спонсора достаточной и точной информацией, необходимой для получения достоверных результатов;*
- хранение документов по исследованию в течение (указать) лет;*
- незамедлительное оповещение Спонсора и этического комитета обо всех серьезных и нежелательных явлениях;*
- контроль качества получаемых данных.*

Исследователь обязан предоставить информацию (например, данные о работе центра за предшествующий период), подтверждающие осуществимость своевременного набора пациентов при соблюдении предусмотренных протоколом критериев. Если по истечении одного месяца с момента запланированного начала исследования в исследовательском центре не будет привлечено ни одного пациента к участию в этапе отбора, данный центр может быть закрыт, о чем Главный Исследователь будет письменно уведомлен Спонсором исследования)

2.6 Описание исследуемой популяции субъектов исследования (следует указать, что выбор контингента испытуемых обусловлен требованиями Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” и ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»; следует указать количество, пол, категорию субъектов исследования; также необходимо указать, что пациенты будут включены в исследование только в том случае, если они добровольно и собственноручно подписали форму информированного согласия и соответствуют всем требованиям критериев включения/невключения; как только в исследование будет набрано запланированное по протоколу количество пациентов, организация, ответственная за проведение данного исследования, поставит исследователей в известность о необходимости прекратить набор пациентов, после чего новые пациенты не будут включаться в исследование; следует также указать количество Исследовательских центров, принимающих участие в исследовании)

2.7 Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

3. Цели и задачи исследования

(учитывая специфику РФЛП, установление уровней диагностических/терапевтических доз и схемы дозирования исследуемого препарата устанавливается во время проведения I фазы клинического исследования на основании результатов доклинических исследований, таким образом проведение пробных клинических исследований (pilot trials) фазы IIa не представляется обязательным; целесообразно проведение базовых клинических исследований (pivotal trials) фазы IIb)

Основная цель исследования – оценка диагностической/терапевтической эффективности исследуемого РФЛП *(в соответствии с наименованием клинического исследования)*

Второстепенные цели исследования:

- оценка безопасности использования препарата *(оценка НЯ, СНЯ)*
- дополнительное изучение диагностической/терапевтической эффективности уровней доз препарата в рамках, установленных во время I фазы клинического исследования

4. Дизайн исследования

(следует указать, что данное исследование является открытым, несравнительным, многоцентровым исследованием (учитывая специфику РФЛП, другой вариант дизайна не предусмотрен)); исследование проводится среди пациентов (указать категорию))

Описание дизайна исследования должно включать в себя следующее:

4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования

Основной параметр эффективности: *(для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))*

Дополнительные параметры эффективности: *(для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))*

Основные параметры безопасности:

- Нежелательные явления (НЯ) *(следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, про-*

исшедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом)

4.2 Описание дизайна проводимого исследования и схематическое изображение дизайна исследования, процедур и этапов исследования

4.2.1 Описание дизайна проводимого исследования (*следует указать, что данное исследование является открытым, несравнительным, многоцентровым исследованием (учитывая специфику РФЛП, другой вариант дизайна не предусмотрен)*); исследование проводится среди пациентов (*указать категорию*)

4.2.2 Схематическое изображение дизайна исследования (*необходимо представить графическую схему дизайна исследования*)

4.2.3 Описание процедур исследования (*следует представить график проведения всех процедур исследования в виде таблицы, а затем представить подробное описание каждой процедуры исследования, включенной в протокол, указав во время каких визитов она будет осуществляться*)

Сбор демографических данных и анамнеза и антропометрия (*подробное перечисление всех собираемых данных; необходимо указать, что пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом должны при подписании информированного согласия также предоставить согласие на соблюдение эффективной контрацепции на протяжении всего исследования с перечислением и описанием эффективных методов контрацепции (с учетом критериев включения/исключения в данное исследование); следует указать, что все пациентки обязуются соблюдать адекватный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании, от начала до конца, а также в течение необходимого промежутка времени (в зависимости от исследования) после его окончания*)

Физикальное обследование (*согласно протоколу исследования*)

Оценка основных показателей жизнедеятельности (*необходимо перечислить показатели, оцениваемые в данном исследовании, и описать механизм измерения показателей*)

Лабораторные исследования (*следует перечислить лабораторные параметры, оцениваемые в данном исследовании, и подробно описать методы и место их регистрации; особо следует указать на проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом с указанием вида теста; тест не требуется у женщин, не способных к деторождению*)

Инструментальные исследования (*кроме перечисления и описания инструментальных методов исследований, проводимых согласно протоколу, необходимо указать, что скрининговое исследование проводится по стандартам исследовательского центра*)

Процедура исследования/лечения (*подробное описание проведения лечения/диагностического исследования пациента с указанием времени нахождения в условиях стационара/специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; следует указать, что проводить данную процедуру лечения/диагностического исследования может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требования к радиационной защите; подробное описание процедуры приготовления и дозирования препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата, дозе и результатах исследования/лечения должны быть занесены в ИРК пациента; следует указать, что при проведении процедур лечения/диагностического исследования во всех исследовательских центрах может быть использовано только сертифицированное оборудование, соответствующее международным стандартам, с унифицированными техническими параметрами (указать параметры), прошедшее процедуру калибровки и поверки)*)

Специальные методы исследования (*согласно протоколу исследования*)

4.2.4 Описание периодов и визитов исследования

Скрининг (*для подтверждения критериев включения пациентов в исследование; может включать в себя (в соответствии с планом проводимого исследования): сбор анамнеза, сбор данных о сопутствующей терапии, физикальный осмотр пациента, оценка параметров жизнедеятельности (АД, температура, пульс, ЧДД), антропометрия (рост, вес), забор лабораторных образцов крови и мочи (в том числе тест на беременность); инструментальные методы исследования; необходимо указать, что во время визита скрининга происходит подписание пациентом формы информированного согласия*)

Визиты исследования (*в том числе предварительный визит (при необходимости), основной визит, визиты последующего наблюдения и визит завершения исследования; необходимо подробно описать каждый визит и период исследования с указанием временных промежутков, целей, плана, механизма проведения исследований/лечения и места проведения*)

Внеплановый визит (*следует указать, что внеплановый визит может быть проведен по усмотрению исследователя при возникновении НЯ для выполнения необходимых обследований. При каждом незапланированном*

визите независимо от его причины исследователем выполняются следующие процедуры (перечислить) и заполняются соответствующие страницы ИРК (Дополнительный/Внеплановый визит)

Визит преждевременного завершения исследования (следует указать, что при досрочном выбытии пациента из исследования ему в дальнейшем оказывается медицинская помощь по стандартам, принятым в данном лечебном учреждении, далее подробно описать план визита; необходимо указать, что для пациентов, прекративших участие в исследовании по собственному желанию и при этом испытывающих НЯ, будет проведено последующее наблюдение, которое будет продолжаться до восстановления состояния субъекта, до стабилизации или установления хронического течения НЯ; в случае наступления беременности у пациентки, добровольно выбывшей из исследования, также следует приложить все усилия для получения информации о течении беременности и родов)

4.3. Описание мер, направленных на минимизацию (исключение) субъективности

Процедура рандомизации (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

Процедура маскировки (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых препаратов (включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых препаратов).

4.4.1. Лекарственная форма, клинико-фармакологическая характеристика (следует указать (предпочтительно в форме таблицы) торговое наименование РФЛП, наименование юридического лица, на имя которого планируется выдача регистрационного удостоверения, фармакотерапевтическую группу препарата, код АТХ, лекарственную форму и дозировку, описание препарата, описание упаковки, маркировки, условий хранения и срок годности препарата; следует также проинформировать, что физические и химические характеристики препарата представлены в краткой характеристике продукта, изложенной в разделе 2.1 и в Брошюре исследователя; необходимо указать, что в каждом исследовательском центре главный исследователь несет ответственность за соблюдение правил хранения, учета и распределения исследуемого препарата; исследователь должен гарантировать использование исследуемого препарата только для пациентов, участвующих в исследовании, и в соответствии с данным протоколом; при приготовлении и работе с радиофармацевтическими средствами необходимо предпринимать соответствующие меры радиационной предосторожности)

4.4.2 Упаковка и маркировка (необходимо указать, что маркировка должна обеспечивать защиту субъекта исследований, возможность

прослеживания и идентификации препарата и испытания и способствовать правильному применению лекарственного средства для исследований. Маркировка должна содержать следующую информацию:

– наименование (имя), адрес и телефон спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя, работающих по контракту (основной контакт для получения информации о препарате, клинических исследованиях);

– лекарственную форму, способ введения, количество дозированных единиц, наименование и его активность;

– номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

– номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора;

– идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования;

– фамилию и инициалы исследователя

– инструкции по применению (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического исследования и лица, которое вводит препарат);

– подпись «Только для клинических исследований» или аналогичную формулировку;

– условия хранения;

– срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать препарат, срок годности или дата повторного контроля);

– подпись «Хранить в недоступном для детей месте»;

– лекарственная форма, объемная активность, объем препарата во флаконе.

Для лица, которое вводит препарат, первичную и вторичную упаковки следует оставлять вместе, и при этом на вторичной упаковке должны содержаться данные, приведенные в списке выше. На этикетке первичной упаковки (или любого укупоренного дозирующего устройства, содержащего первичную упаковку) необходимо указать следующую информацию:

– наименование (имя) спонсора, исследовательского учреждения или исследователя, работающих по контракту;

– лекарственную форму, способ введения, шифр лекарственного средства, объемную активность;

- номер серии и/или код, позволяющие идентифицировать содержимое и операции по упаковке;
- номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;
- идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования.

Если необходимо изменить дату использования лекарственного средства, следует нанести на упаковку дополнительную этикетку. На дополнительной этикетке должна быть указана новая дата, до которой следует использовать препарат, а также повторно указан номер серии. Дополнительную этикетку можно наклеивать поверх старой даты использования, но она не должна закрывать исходный номер серии, что связано с контролем качества. Эту операцию можно осуществлять на производственном участке, который имеет на это право. При необходимости это может осуществляться в исследовательском учреждении фармацевтом, проводящим клинические испытания, либо под его наблюдением, а также другим медицинским работником в соответствии с требованиями действующего законодательства. Если это невозможно, операцию может осуществлять лицо, которое прошло соответствующее обучение. Операцию следует осуществлять согласно принципам GMP в соответствии со специальными и стандартными методиками и, при необходимости, по контракту; операцию должно контролировать второе лицо. Дополнительное этикетирование следует тщательным образом документировать как в документах клинических исследований, так и в протоколах серии)

4.4.3 Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что готовый препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

4.4.4 Принципы дозирования исследуемого препарата (описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию)

4.4.5 Дополнительные методы терапии (согласно протоколу исследования)

4.5 Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен (*следует отдельно указать максимальную продолжительность участия пациента в исследовании и минимальную продолжительность участия пациента в исследовании*)

4.6 Описание правил остановки или критериев исключения для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом (*необходимо указать, что Критерии исключения для отдельных субъектов описаны в разделе 5.3.*)

В соответствии со статьей 40 ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» от 12.04.2010 в последней (действующей) редакции, спонсор или главный исследователь могут временно или окончательно остановить проведение исследования по соображениям безопасности или по другим причинам. В случае возникновения подобной необходимости спонсор примет меры по своевременному информированию клинических центров о приостановке или прекращении исследования. Спонсор или уполномоченное лицо и главный исследователь обязаны также своевременно проинформировать об этом Локальный Этический Комитет (ЛЭК) и регуляторные органы.

Главный исследователь может приостановить или прекратить исследование в отдельном клиническом центре или во всех клинических центрах без предварительного согласования со спонсором, однако, он обязан в кратчайший срок поставить спонсора в известность и предоставить письменное объяснение причин приостановки или прекращения исследования.

Исследователь обязан также незамедлительно проинформировать участников исследования о приостановке или прекращении исследования, обеспечить им надлежащую медицинскую помощь и наблюдение. Прекращая исследование, исследователь должен убедиться в том, что интересы субъектов исследования защищены надлежащим образом.

Исследование может быть прекращено по решению уполномоченного федерального органа исполнительной власти на основании письменного сообщения руководителю исследовательского центра или компании-спонсора.

Исследование может быть завершено преждевременно:

- При выявлении в ходе исследования НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, и делающих его дальнейшее применение недопустимым с этической точки зрения.*
- При получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске (негативном изменении соотношения польза/риск) для субъектов исследования.*

– В случае наступления обстоятельств, расцениваемых как форс-мажорные обстоятельства.

– По требованию регуляторных органов.

Проведение исследования на базе отдельного центра может быть прекращено, если Спонсор или его представители, Исследователь, регуляторные органы или ЛЭК клинического центра сочтут это необходимым по какой-либо причине)

4.7 Процедуры учета исследуемого препарата

4.7.1 Подготовка и распределение исследуемого препарата (В данном разделе необходимо указать: что количество реагентов и радионуклида (указать наименование) для приготовления Исследуемого Радиофармацевтического Лекарственного Препарата (ИРФЛП) (указать наименование) (в случае, когда ИРФЛП изготавливается из набора реагентов и раствора радионуклида непосредственно в исследовательском центре) либо готового препарата (указать наименование) (в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде) будет достаточным для всего периода исследования. Каждый из участвующих исследовательских центров должен использовать ИРФЛП только в целях проведения данного клинического исследования в строгом соответствии с протоколом исследования.

Спонсор или его представитель предоставят всем исследовательским центрам специальные формы учета получения, распределения и возврата ИРФЛП для облегчения процедур инвентаризации.

Исследователь отвечает за готовый ИРФЛП, наборы реагентов для его приготовления и радионуклид, предназначенные для данного исследования, которые находятся в исследовательском центре, и за соблюдение определенных правил обращения с ИРФЛП. Готовый ИРФЛП, наборы реагентов и радионуклид для его приготовления, полученные исследовательским центром, будут подвержены инвентаризации и учету в течение всего исследования, и результаты будут регистрироваться в журналах учета/хранения ИРФЛП, в соответствии со стандартной операционной процедурой (СОП).

Исследователь должен:

– Вести учет получения ИРФЛП или наборов реагентов и радионуклида для его приготовления от Спонсора при помощи общей формы учета препарата и учет его расходования в исследовательском центре при помощи отдельной формы выдачи препарата на каждого пациента. ИРФЛП должен назначаться только тем Исследователем, в чьи обязанности входит учет препарата (согласно Форме подписей исследователей и делегирования полномочий). Распределение обязанностей фиксируется в указанной форме до начала исследования.

– Обеспечивать хранение ИРФЛП в соответствии с инструкцией по применению (для этого в помещении, где хранится препарат, должен поддерживаться определенный режим температуры, регистрируемый в журнале учета). Обеспечивать назначение ИРФЛП в строгом соответствии с протоколом.

– Вести учет введенного ИРФЛП каждому пациенту при помощи формы выдачи препарата, при этом фиксируется номер и инициалы пациента, которому введен препарат, дата введения препарата пациенту, объем (мл) и активность (в единицах, кратных Бк) введенного препарата.

– Применение ИРФЛП проводится строго в соответствии с протоколом.

Для проверки учета ИРФЛП перечисленные документы будут доступны для монитора во время исследования.

В случае чрезмерной задержки с выполнением исследования ответственный сотрудник исследовательского центра, отвечающий за обращение готового ИРФЛП и наборов реагентов для приготовления ИРФЛП, должен подтвердить, что их срок годности не истек.

Соблюдение режима дозирования исследуемого препарата будет обеспечиваться характером исследования – ИРФЛП будет вводиться пациентам в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

4.7.2 Поставки, уничтожение, учет исследуемого препарата (в данном разделе необходимо указать, что ИРФЛП (указать наименование), упакованный и маркированный в соответствии с существующими требованиями, будет предоставлен спонсором в количестве, достаточном для всего периода проведения исследования. Исследовательский центр получает ИРФЛП от спонсора исследования по акту сдачи-приемки.

Исследователь должен содержать в порядке записи в Журнале учета наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) и готового препарата (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), отражающие количество использованных и неиспользованных наборов реагентов, а также готового препарата (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде). Уполномоченный представитель спонсора периодически проверяет, как исследователь использует наборы реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), подсчитывая количество наборов реагентов (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде).

После завершения исследования сотрудник исследовательского центра, ответственный за обращение ИРФЛП, должен передать оригиналы заполненных форм учета получения, распределения и возврата наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде) спонсору или монитору исследования. По завершении исследования необходимо провести подсчет количества наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде) и предоставить письменное объяснение при выявлении каких-либо несоответствий. Упаковки использованных наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) и неиспользованные наборы реагентов должны быть возвращены спонсору. Возврат производится по акту сдачи-приемки.

Спонсор подтверждает заключительный отчет по учету ИРФЛП (указать наименование), один оригинал которого помещают в Файл исследователя.

Спонсор несет ответственность за уничтожение неиспользованного готового ИРФЛП (указать наименование). Не допускается уничтожение готового ИРФЛП без получения разрешения от спонсора. Неиспользованный готовый ИРФЛП (указать наименование) относится к радиоактивным отходам и уничтожается согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового ИРФЛП (указать наименование) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного препарата)

4.8 Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

4.9 Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных (в данном разделе необходимо указать, что первичные данные (source data) – это вся информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход клинического исследования и оценить его; первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях); вся первичная информация, в том числе и информация о НЯ, сначала будет вноситься

в первичную документацию (амбулаторные карты), а затем переноситься в ИРК; ИРК не будет содержать данных, не отраженных в первичных документах; заполненные ИРК будут сверены с первичными данными монитором исследования; все отклонения и ошибки будут исправлены Исследователем и отражены в отчете монитора)

5. Отбор и исключение субъектов

5.1 Критерии включения субъектов (подробное перечисление критериев включения субъектов в исследование; обязательным критерием необходимо указать добровольно и собственноручно подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании)

5.2 Критерии невключения субъектов (подробное перечисление критериев невключения субъектов в исследование; обязательным критерием невключения необходимо указать участие в данном исследовании ранее)

5.3 Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого препарата (исследуемого лечения))

5.3.1 Досрочное прекращение участия субъекта в исследовании (в данном разделе следует указать, что субъекты, пожелавшие прекратить свое участие в исследовании (отзыв информированного согласия), выбывают из исследования преждевременно; каждый пациент имеет право прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причины).

После начала клинической фазы врач-исследователь может досрочно исключить субъекта из исследования в случае:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.*
- Появление причин/возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности пациента (например, реакции гиперчувствительности, серьезные жизнеугрожающие нежелательные явления, связанные с препаратом, наступление беременности у пациентки).*
- Развитие у пациента заболеваний, описанных в критериях невключения, необходимость применения препаратов, не разрешенных протоколом.*
- Возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.*

Выявление у субъектов, включенных в исследование, причин преждевременного завершения исследования, приводит к их исключению из исследования на этапе выявления этих причин.

При каждом случае преждевременного завершения пациентом/выбытия пациента из исследования, врач-исследователь должен сделать соответствующую запись в ИРК с обязательным указанием причины преждевременного завершения или выбытия пациента из исследования, а

также сообщить уполномоченному представителю спонсора)

5.3.2 Сбор данных субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании *(необходимо указать, что все случаи выбывания субъектов из исследования будут задокументированы; Исследователь должен указать дату и причину досрочного выбывания субъекта из исследования в первичной документации и ИРК в разделе по завершению исследования.*

Если субъект прекращает участие в исследовании по собственному желанию, исследователь должен постараться выяснить причину. Если досрочное выбывание субъекта связано с НЯ, исследователь должен приложить все усилия для сбора информации о исходе НЯ и занести ее в ИРК в раздел по НЯ. Если исключение/выбывание из исследования было связано с развитием серьезного нежелательного явления (СНЯ), необходимо следовать процедуре по уведомлению спонсора о СНЯ.

Все НЯ, возникшие в ходе исследования у выбывших субъектов, включая НЯ на момент прекращения участия субъекта в исследовании, будут проанализированы и включены в итоговый отчет о проведении исследования.

Если выбывание/исключение из исследования произошло после введения пациенту препарата исследования, его данные, собранные до момента выбытия/исключения из исследования будут учитываться при анализе безопасности и, если возможно, при анализе эффективности)

5.3.3 Процедура замещения *(пациенты, выбывшие до момента введения препарата, будут заменены новыми пациентами; пациенты, досрочно выбывшие из исследования после введения препарата, не будут заменяться новыми, а их данные будут учитываться в итоговом анализе)*

5.3.4 Последующее наблюдение субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании *(следует указать, планируется ли последующее наблюдение за досрочно выбывшими субъектами; если пациент выбыл из исследования по причине НЯ/СНЯ, то за ним проводится наблюдение до разрешения НЯ/СНЯ или до тех пор, пока исследователь не расценит их как «хронические» или «стабильные»; последующее наблюдение за субъектами, преждевременно завершившими участие в исследовании и, при этом, испытывающими НЯ или имеющими другие параметры, которые могли привести к прекращению участия в исследовании, должно быть описано также в разделе 8.4)*

6. Лечение субъектов исследования

6.1 Осуществляемое лечение, включая наименования препаратов, их дозировки, частоту приема, пути (способы введения), а также продолжительность лечения, в том числе периоды последующего наблюдения *(соответствует разделу 2.4)*

6.2 Лекарственные препараты (виды терапии), применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время проведения исследования (*Предшествующая терапия – применение у пациента лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии до момента его включения в исследование.*

Сопутствующая терапия – применение у пациента лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии на момент его включения в исследование и в период участия в исследовании.

Необходимо указать, что информация о предшествующей терапии будет собираться и оцениваться врачом-исследователем по данным амбулаторной карты/истории болезни и опроса пациента (сбор медицинского анамнеза) при отборе кандидатов на участие в исследовании и в период Скрининга.

Информация о сопутствующей терапии будет собираться и оцениваться врачом-исследователем по данным амбулаторной карты/истории болезни, опроса субъекта на протяжении всего исследования.

Данные о препаратах, используемых для предшествующей и сопутствующей терапии, включая название препарата, дозу, способ и частоту применения, даты начала и окончания терапии, должны быть внесены в первичную документацию и ИРК)

6.2.1 Допустимая предшествующая и сопутствующая терапия (*указать препараты, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования; указать, что сведения об этих препаратах должны быть внесены в ИРК пациента)*

6.2.2 Неразрешенная предшествующая и сопутствующая терапия (*указать препараты, применение которых не разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования; следует проинформировать, что если при скрининге установлен факт применения лекарственных препаратов в любой лекарственной форме, не указанных в разделе 6.2.1, то пациент должен прекратить прием этих препаратов; в случае, если их назначение строго показано в период проведения исследования, то пациент не может принять участие в данном исследовании)*

6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами исследования (*не применимо для данного исследования, так как препарат вводится в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий исследовательского центра под тщательным контролем соблюдения методики, времени и вводимой активности)*

7. Оценка эффективности

7.1 Перечень параметров эффективности (следует указать основные и дополнительные параметры эффективности)

7.1.1 Основной параметр эффективности: (для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))

7.1.2 Дополнительные параметры эффективности: (для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))

7.2 Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров эффективности (следует указать, каким образом и во время каких визитов будет производиться регистрация и оценка параметров эффективности; окончательный анализ параметров эффективности проводится после окончания исследования)

8. Оценка безопасности

8.1 Перечень параметров безопасности

– Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, произошедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом; отдельно будут оцениваться:

– Частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений.

– Частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений, приведших к выбытию из исследования)

8.2 Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров безопасности (необходимо указать, что оценка безопасности исследуемого препарата будет проводиться для всех субъектов исследования на всех визитах с момента введения препарата, на основании учета параметров, указанных в разделе 8.1. Выявление НЯ происходит с момента с момента применения лекарственного препарата до визита завершения исследования включительно. Кроме того, каждому субъекту исследования будет предоставлен номер телефона исследователя для связи в случае возникновения проблем со здоровьем. Клинические симптомы, которые будут развиваться после подписания информированного согласия, но до применения исследуемого препарата следует регистрировать как сопутствующую патологию.

При появлении/получении исследователем информации о возникновении НЯ будет (при необходимости) назначаться внеплановый визит в исследовательский центр в ближайшее возможное время. В момент получения информации о НЯ исследователь, после анализа НЯ и оценки риска для субъекта, принимает решение о возможности дальнейшего применения для пациента препарата исследования и оказания ему необходимой медицинской помощи. При внеплановом визите исследователь решает вопрос о возможности дальнейшего участия пациента в исследовании.

При наличии показаний, по решению врача-исследователя и лечащего врача могут быть выполнены дополнительные клинические и/или лабораторно-инструментальные исследования при внеплановых визитах и/или, в случае неразрешения НЯ к моменту визита завершения исследования, в период дополнительного последующего наблюдения.

Исследователь несет ответственность за уведомление спонсора о любом событии, представляющемся необычным, даже если это событие может рассматриваться как непредвиденная польза для субъекта исследования. Окончательный анализ параметров безопасности проводится после окончания исследования)

8.2.1 Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что под НЯ понимается «любое выявленное у субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения медицинское событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением» (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005).

8.2.2 Степень тяжести НЯ (в данном разделе следует указать классификацию степени тяжести НЯ:

Степень 1: легкое. Легко переносимое субъектом, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности

Степень 2: среднее. Причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности

Степень 3: тяжелое. Препятствующее нормальной повседневной деятельности)

8.2.3 Определение взаимосвязи НЯ с применением исследуемого препарата (следует указать критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для оценки связи НЯ с применением исследуемого препарата:

– Достоверная. Клинические проявления НЯ, включающие нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препаратов, которые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений. Проявления побочной реакции регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

– *Вероятная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение неизвестна.

– *Возможная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, но которые можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

– *Сомнительная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, которые возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

– *Условная.* Клинические проявления НЯ, включая нарушения лабораторных показаний, отнесенных к «побочным реакциям», которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

– *Не поддающаяся классификации.* Сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

8.2.4 Серьезное нежелательное явление (СНЯ)

(следует указать, что серьезным нежелательным явлением (СНЯ) (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005) считается любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- привело к смерти;
- представляет собой угрозу для жизни³;
- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности;
- представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения;
- имеет важность с медицинской точки зрения⁴.

³ Термин «угроза жизни» относится к любому событию, во время которого для пациента существует риск смерти, однако, оно не относится к событию, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы было более тяжелым.

⁴ Важные с медицинской точки зрения события могут не представлять собой непосредственную угрозу для жизни субъекта исследования, не приводят к смерти или госпитализации, но подвергают субъекта исследования риску или требуют вмешательства для предотвращения одного из исходов, приведенных в определении. Такие случаи также расцениваются в качестве СНЯ.

В случае развития у субъекта исследования СНЯ применение им исследуемого препарата прекращается, врачом-исследователем заполняется соответствующий раздел ИРК субъекта исследования и Форма сообщения о СНЯ.

В случае возникновения СНЯ исследователь (при необходимости) обязан принять меры по оказанию субъекту соответствующей квалифицированной медицинской помощи, включая проведение клинических и/или лабораторно-инструментальных обследований.

Наблюдение за субъектом исследования в данном случае должно продолжаться до разрешения/стабилизации выявленного СНЯ)

8.2.5 Непредвиденное НЯ / Непредвиденная нежелательная реакция
(следует указать, что непредвиденным НЯ/непредвиденной нежелательной реакцией считается событие, характер, тяжесть или частота которого не согласуется с известной информацией о продукте (препарате). Для незарегистрированного ЛС документом, содержащим известную информацию о продукте, служит брошюра исследователя)

8.2.6 Беременность (см. раздел 8.3)

8.2.7 Отклонения значений параметров лабораторных или инструментальных обследований
(следует указать, что отклонения от нормы (значения, принятые в соответствующем клиническом центре) результатов лабораторных или инструментальных исследований расцениваются в качестве клинически значимых и, соответственно, в качестве НЯ в случае, если они:

- подтверждены при повторном проведении обследования;*
- сопровождаются клиническими проявлениями или симптомами;*
- сопровождаются исключением субъекта из исследования;*
- подтверждают развитие заболевания/проявление токсических свойств исследуемого препарата;*
- требуют применения проведения внеплановых визитов, дополнительных диагностических процедур и/или терапевтических мер;*
- требуют отмены исследуемого препарата)*

8.2.8 Исход НЯ
(следует разъяснить, что исход НЯ указывается по состоянию на тот момент времени, когда он оформляется документально в соответствии со следующими категориями:

- разрешение (полное исчезновение признаков НЯ);*
- улучшение (регресс признака/симптома НЯ, но с неполным его исчезновением);*
- разрешение с последствиями для здоровья;*
- отсутствие разрешения (НЯ, существующее на момент документи-*

рования или на момент смерти субъекта исследования по другим причинам или из-за развития другого НЯ);

– летальный исход (смерть из-за развившегося НЯ);

– нет сведений (например, если субъект не явился на заключительное обследование или визит последующего наблюдения и с ним невозможно связаться)

8.3 Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях

8.3.1 Регистрация нежелательных явлений (следует указать, что при развитии любых НЯ исследователь должен заполнить соответствующие разделы ИРК субъекта исследования, оценить целесообразность продолжения участия субъекта в исследовании (исключить субъекта или продолжить применение препаратов исследования); НЯ будут регистрироваться с момента применения исследуемого препарата и до завершения визита завершения исследования; для каждого НЯ в первичной медицинской документации (история болезни, амбулаторная карта) должна быть зарегистрирована следующая информация:

– характер НЯ по системе терминологии МКБ-10 (Международной классификации болезней 10 пересмотра);

– степень тяжести (легкое/ среднее/ тяжелое НЯ);

– связь с применением исследуемого препарата/препарата сравнения (достоверная/ вероятная/ возможная/ сомнительная/ условная/ не поддающаяся классификации);

– длительность (дата и время возникновения/ дата и время окончания);

– исход (разрешение/ улучшение/ разрешение с последствиями для здоровья/ отсутствие разрешения/ летальный исход/ нет сведений);

– является ли НЯ серьезным)

8.3.2 Сообщение спонсору о серьезном нежелательном явлении (в данном разделе необходимо указать следующее:

При возникновении СНЯ необходимо зарегистрировать факт развития СНЯ в первичной документации и заполнить соответствующие страницы ИРК субъекта.

Информацию о СНЯ необходимо передать в течение 24 часов Спонсору исследования (указать ФИО, адрес, телефон, факс, e-mail уполномоченного лица)

При этом заполняется специальная форма серьезного нежелательного явления, оригинал которой должен быть направлен Спонсору исследования (указать название компании-спонсора, адрес, телефон, факс, e-mail)

Повторно информация о СНЯ должна быть направлена Спонсору исследования (указать название компании-спонсора):

- через 30 дней, если СНЯ еще продолжается;
- после завершения СНЯ.

Форма-извещение должна быть отправлена, даже если исследователь располагает не полным объемом информации по СНЯ. Однако при первичном сообщении о СНЯ исследователь должен всегда информировать об оценке степени взаимосвязи СНЯ с применением препарата исследования (см. раздел 8.2.3.). Исследователь должен получить подтверждение, что информация доставлена.

Если это предусмотрено действующими требованиями, спонсор должен направить соответствующие уведомления о НЯ в уполномоченные органы здравоохранения)

8.3.3 Наступление беременности в период проведения исследования

(необходимо указать, что до начала исследования пациенток проинструктируют об эффективных методах контрацепции, применяемых на протяжении всего исследования, а также о необходимости обязательного извещения исследователя в любое время при подозрении на наступление беременности; следует перечислить во время каких визитов исследования у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом будет проводиться тест на беременность; в случае подозрения на наступление беременности в ходе очередного/внепланового визита будет выполнен повторный тест на беременность (указать вид теста), при необходимости, будет определяется концентрация бета-хорионического гонадотропина в крови и проводиться осмотр гинекологом; если факт наступления беременности подтвердится, то пациентка немедленно прекращает применение препарата исследования и досрочно завершает участие в исследовании (см. раздел 5.3.1); исследователь должен принять возможные меры для получения информации от субъекта о течении/завершении беременности и должен предоставить эту информацию спонсору в виде заполненной Формы сообщения о НЯ и Отчет по наступлению беременности не позднее 24 часов с момента выявления такой информации)

8.4 Метод и продолжительность наблюдения за субъектами исследования после возникновения нежелательных явлений (следует указать, что информация обо всех вновь возникших/продолжающихся НЯ регистрируется при каждом очередном/внеплановом визите; при повторном сообщении о продолжающемся НЯ необходимо заполнять новый бланк Формы сообщения о НЯ с отметкой о дате первичного сообщения по продолжающемуся НЯ; все НЯ должны быть прослежены до их разрешения или до тех пор, пока исследователь не расценит их как «хронические» или «стабильные» (исходы НЯ в таких случаях классифицируются как улучшение/разрешение с последствиями для здоровья/отсутствие

разрешения). Информация об этом должна быть зафиксирована в первичной документации, ИРК субъекта и завершающей Форме сообщения о НЯ; при визитах последующего наблюдения исследователь инструктирует субъекта о необходимости сообщать в последующем о любых случаях НЯ, которые, по мнению субъекта, или его лечащего врача, могут иметь причинную связь с применением исследуемого препарата/препаратов сравнения)

8.5. Модификация режима дозирования исследуемого препарата (следует указать, что в данном исследовании модификация режима дозирования исследуемого препарата не предусмотрена, что обусловлено целями исследования. В случае развития противопоказаний к приему препарата либо реакций или состояний, препятствующих его введению, препарат подлежит полной отмене, а пациент должен выводиться из исследования в соответствии с планом визитов)

9. Статистические аспекты клинического исследования

9.1 Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки проведения каждого планируемого промежуточного анализа (необходимо указать следующую информацию:

- статистический анализ будет проводиться с помощью специализированного программного обеспечения; выбор программного обеспечения будет проведен на этапе написания плана статистического анализа;

- данные от всех центров будут объединены в единый массив; стратификации не предусмотрено;

- непрерывные (количественные) данные будут представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума;

- порядковые, категориальные и качественные данные будут представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% двусторонних ДИ для доли (если не указано иное);

- анамнез и НЯ будут кодироваться с помощью классификатора МКБ-10.

В данном разделе кратко описывается запланированный анализ. Полный анализ будет описан в плане статистического анализа)

9.1.1 Демографические данные, исходные данные и данные последующего наблюдения (демографические характеристики, характеристики исходного уровня и последующего наблюдения, такие как анамнез

(классифицированный на МКБ-10) и сопутствующие препараты будут описываться по группам лечения для популяций ITT, PP и safety, если они отличаются (см. раздел 9.7))

9.1.2 Анализ основных параметров эффективности *(следует указать основные параметры эффективности, методы регистрации, интерпретации и расчета основных параметров эффективности, а также целевые уровни статистического анализа)*

9.1.3 Анализ дополнительных параметров эффективности *(следует указать дополнительные параметры эффективности, если они установлены, методы регистрации, интерпретации и расчета дополнительных параметров эффективности, а также целевые уровни статистического анализа; следует указать, что параметры будут представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и биномиальных 95% двусторонних ДИ для доли)*

9.1.4 Анализ безопасности *(необходимо указать, что описательная часть анализа безопасности по первичной конечной точке будет включать в себя оценку частот и двусторонних 95% ДИ для следующих показателей первичной конечной точки, например:*

- НЯ – общая частота и частота отдельных групп (по МКБ-10);*
- СНЯ – общая частота и частота отдельных групп (по МКБ-10);*
- частота клинически значимых изменений результатов физикального обследования – в целом за исследование и по визитам;*
- частота клинически значимых изменений параметров лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) – в целом за исследование и по визитам;*
- частота клинически значимых изменений показателей основных витальных функций (температура тела, АД, частота пульса, ЧДД) – в целом за исследование и по визитам;*

следует указать на каких популяциях будет проведен анализ безопасности)

9.2 Планируемое количество субъектов. В случае проведения многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре *(в данном разделе должно быть представлено планируемое количество субъектов исследования, а также обоснование размера выборки, включая пояснения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической обоснованности исследования; необходимо обосновать и описать метод, с помощью которого был произведен расчет размера выборки для обеспечения заданной точности оценки первичной конечной точки исследования)*

9.3. Применяемый уровень значимости *(данное исследование имеет III уровень значимости, что соответствует задачам клинического исследования II фазы и специфике исследований РФЛП)*

9.4. Критерии прекращения исследования (*критерии прекращения исследования описаны в разделе 5.3.1*)

9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и фальсифицированных данных (*следует указать, что в ходе мониторинговых визитов в клинический центр специалисты по мониторингу, уполномоченные спонсором, проведут анализ ИРК субъектов исследования на предмет отсутствия в них необходимых данных. В случае отсутствия данных в ИРК и наличия соответствующей информации в первичной документации, будут сформулированы вопросы к исследователям и предписания по устранению несоответствий.*

Специалист по статистике, уполномоченный спонсором, и главный исследователь при проверке базы данных результатов исследования проведут анализ на предмет наличия сомнительных, пропущенных и не подлежащих анализу данных, по результатам которого будут также сформулированы вопросы к исследователям.

Исследователи, по возможности, устраняют выявленные ошибки в ИРК и проинформируют об этом главного исследователя и уполномоченных представителей спонсора. Если выявленные ошибки в данных будут невозможно устранить после завершения участия пациентов в исследовании, в ходе статистического анализа данных будет проводиться анализ чувствительности результирующих параметров к наличию сомнительных данных. Информация о пропущенных, сомнительных и не подлежащих анализу данных будет представлена в финальном отчете о клиническом исследовании)

9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (*все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и (или) заключительном отчете об исследовании; решение об изменении отраженного в настоящем протоколе статистического плана принимается Спонсором исследования*)

9.7. Отбор субъектов для анализа (*необходимо указать какие группы пациентов будут использованы для проведения анализа, например, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки и т.п.).*

10. Прямой доступ к первичным данным (документации)

(Первичные данные – это вся информация, которая содержится в оригинальных записях и заверенных копиях касательно клинических данных, наблюдений и других мероприятий в рамках исследования, и которая необходима для реконструкции и оценки исследования. Исследователь

обеспечивает возможность проведения мониторинга исследования, аудита(ов), экспертизы со стороны Совета по этике и регуляторных органов, предоставляет прямой доступ к первичным данным/записям.

Первичные данные следует хранить в течение максимального периода времени, разрешенного локальными правилами. Для каждого включенного субъекта исследователь укажет в первичных записях тот факт, что субъект участвует в данном исследовании, а также зарегистрирует, как минимум, следующую информацию: индивидуальный идентификационный код, личные данные пациентов (ФИО, адреса), даты приема препаратов, показатели жизненно-важных признаков, любые НЯ, даты завершения исследования и основные причины прекращения лечения (если применимо).

Обязанностью исследователя является обеспечить прямой доступ к первичным данным и документации для специалиста по клиническим исследованиям компании-спонсора и/или ее уполномоченным представителям (КИО), аудитору компетентных органов, представителям страховой компании, комитетов по этике)

11. Контроль качества и обеспечение качества

11.1. Мониторинг исследования (в данном разделе следует указать следующее:

Регулярные визиты монитора исследования по поручению спонсора и, в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), перед началом, в ходе исследования и при его завершении способствуют успешному проведению исследования и служат гарантией сбора точных данных, своевременного выявления возможных ошибок, документирования процесса клинического исследования и обеспечения защиты прав субъектов исследования и соответствия проведения исследования требованиям международного законодательства и законодательства РФ.

Рутинный мониторинг исследования включает:

- подтверждение надлежащего проведения и документирования процесса получения информированного согласия, а также скрининга и включения субъектов в исследование.
- верификацию данных ИРК и первичной медицинской документации субъектов исследования.
- подтверждение документирования и своевременного репортирования сведений о НЯ в ходе исследования.
- подтверждение соблюдения персоналом клинического центра требований к выполнению диагностических и терапевтических процедур протокола исследования.

– подтверждение документирования поставок, хранения, распределения и уничтожения исследуемого препарата/платцебо и материалов исследования.

– подтверждение компетенций персонала клинического центра, внешней лаборатории, необходимых для проведения исследования.

– подтверждения соответствия диагностического и лабораторного оборудования требованиям безопасного и адекватного применения в ходе исследования.

– подтверждение взаимодействий исследователя с локальным этическим комитетом по вопросам безопасности исследования и внесению согласованных со спонсором поправок к протоколу исследования.

Обеспечение контроля качества результатов исследования проводится сотрудниками спонсора/уполномоченного представителя спонсора, осуществляющими ведение электронной базы данных исследования, которые выявляют несоответствия, ошибочно внесенные данные, пропущенные данные в ходе двойной перекрестной проверки всех ИРК. При возникновении вопросов или необходимости уточнения исследователю по электронной почте/факсу направляется специальная форма, запрос по которой должен быть удовлетворен в письменном виде в течение 7 дней после его доставки.

В соответствии с требованиями законодательства спонсор или уполномоченные государственные органы имеют право осуществлять проверку (аудит) материально-технического обеспечения исследования и документации по исследованию. Исследователь должен предоставить доступ к документации и всю необходимую информацию лицам, уполномоченным проводить аудит или инспекцию)

11.2. Поправки к протоколу, отклонения и нарушения протокола (в данном разделе следует указать:

Подписи исследователей на странице подписей протокола означают письменное подтверждение согласия проводить исследование в соответствии с данным протоколом. При проведении клинического исследования в материалы исследования могут быть внесены изменения и дополнения. Такие изменения и дополнения рассматриваются как поправки.

Поправка к протоколу – письменное описание изменений или формальное разъяснение текста протокола клинического исследования. Поправки могут быть существенными и несущественными. Любая поправка к протоколу, прежде чем вступить в силу, должна быть одобрена в должном порядке в соответствии с внутренними СОП компании-спонсора, затем одобрена регуляторными органами, НЭК и подписана исследователем.

В приказе МЗ РФ №775н от 31.08.2010 «Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол

клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» определен перечень существенных/несущественных поправок и порядок предоставления на экспертизу материалов о них.

Поправки к материалам клинического исследования считаются существенными, если они могут оказать влияние на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем пациентов.

Поправки к материалам клинического исследования считаются несущественными, если они не влияют на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем пациентов.

В случае необходимости внесения изменений в данный протокол, спонсор исследования представляет в МЗ РФ сообщение о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования. Принятие решения о внесении изменений или об отказе от внесения изменений осуществляется МЗ РФ после экспертизы предоставленных обновленных материалов. Поправки к протоколу должны храниться вместе с первоначальной версией протокола. На титульном листе протокола должен быть записан номер поправки и дата её вступления в силу.

Все отклонения от протокола в ходе исследования должны быть зафиксированы в ходе мониторинга клинического исследования и сообщены компании-спонсору)

12. Этические аспекты

12.1. Общие положения (необходимо указать, что проведение данного исследования будет осуществляться в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» от 1964 г. с последующими изменениями и дополнениями; Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005, Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями), приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Федеральным Законом «О Радиационной безопасности населения» от 9 января 1996 года N 3-ФЗ (с изменениями и дополнениями), постановлением Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 г. N 683 «Об утверждении правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов»)

12.2. Процедура получения информированного согласия (необходимо указать следующую информацию:

Перед включением в исследование субъекту предоставляется письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании. Кроме того, субъекты должны быть поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи. Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его прервать участие в исследовании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав субъекта. Согласие субъекта должно быть получено до проведения каких-либо процедур исследования.

Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществляется с соблюдением конфиденциальности сведений субъектов. Субъекты должны быть поставлены в известность о целях планируемой компьютерной обработки данных и об условиях публикации этих данных (например, для представления на медицинских конференциях, в журнальных статьях и других открытых источниках), представляемых только в агрегированном виде, не позволяющем провести его идентификацию.

Субъекты должны быть поставлены в известность о том, что уполномоченные представители органов здравоохранения и спонсора будут иметь доступ к их конфиденциальной медицинской информации в целях проведения мониторинга, инспекции и аудита. При этом субъектам должны быть гарантированы строгая конфиденциальность всей информации, позволяющей установить личность субъекта исследования, и неразглашение такой информации.

Форма информированного согласия (информационный листок пациента) подлежит заполнению в двух экземплярах, подписывается и датируется субъектом и исследователем собственноручно. Первый экземпляр подписанной и датированной формы информированного согласия исследователь должен хранить в Файле исследователя, второй экземпляр – выдать субъекту исследования)

12.3. Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования (следует разъяснить, что конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, будет обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями. Записи, идентифицирующие личность пациента, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность в отношении данных субъектов будет сохранена)

12.4. Набор субъектов из уязвимых и особых групп (в данном разделе следует указать:

Критерии включения/невключения предусматривают участие в исследовании женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом в случае предоставления ими согласия на применение эффективных методов контрацепции на протяжении всего исследования)

13. Работа с данными и ведение записей

(в данном разделе следует указать, в течение какого времени в исследовательском центре хранятся все записи и документы, относящиеся к клиническому исследованию, находящиеся в Файле исследователя, в т.ч. ИРК, формы информированного согласия, журналы, реестры субъектов, а также первичная медицинская документация субъекта после окончания исследования; Спонсор исследования обеспечивает хранение всех материалов клинического исследования в течение всего жизненного цикла исследуемого препарата; архивные данные могут храниться в виде фотокопий, или на оптических/электронных носителях информации; главный исследователь обязан немедленно информировать спонсора о фактах уничтожения, изменения места хранения архивированных материалов клинического исследования.

По мере прохождения субъектами запланированных визитов и заполнения исследователем ИРК будет проводиться верификация ИРК и первичной документации уполномоченными мониторами спонсора. При правильном и точном заполнении ИРК в соответствии с данными первичной документации, монитор изымает оригиналы страниц ИРК и передает их спонсору, при этом в центре остаются копии страниц ИРК. В случае если на этапе оценки данных в ИРК у менеджера по контролю данных и/или биостатистика возникнут вопросы по данным, все уточнения и изменения в данные ИРК будут документироваться путем создания форм уточняющих запросов (dataqueries). Заполненные, подписанные и датированные исследователем ответы на уточняющие запросы проверяются монитором, и, в случае признания ответа достаточными, оригиналы заполненных форм будут изыматься из центра, при этом в центре остаются копии заполненных форм уточняющих запросов.

Исследователь обязан предоставить информацию, подтверждающую возможность своевременного набора субъектов при соблюдении предусмотренных протоколом критериев.

Исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами спонсора. В случае возникновения необходимости во внесении изменений в протокол, исследователь и спонсор согласовывают эти изменения и излагают их в виде поправки к протоколу, утверждаемой этическим комитетом.

Для всех субъектов является обязательным заполнение основной до-

кументации клинического исследования – первичной медицинской документации и ИРК.

Исследователь несет ответственность за полное и точное заполнение ИРК. Все данные, зарегистрированные в ИРК, должны быть также отражены в первичной медицинской документации субъекта в печатном виде или в виде записей, сделанных исследователем или другим уполномоченным лицом клинического центра.

В ИРК, в соответствии с первичной документацией, фиксируются все запланированные сведения об участии субъекта в исследовании. В ИРК также должны содержаться сведения о завершении субъектом участия в исследовании. ИРК должна быть заполнена не позднее 5 дней после визита субъекта в исследовательский центр. ИРК должна заполняться четким разборчивым почерком черными чернилами. Допущенные ошибки в тексте не должны быть исправлены поверх записи, или подтерты, или устранены жидкостью для коррекции ошибок. Вместо этого ошибка перечеркивается прямой линией, сверху пишется исправленный текст или цифра, ставится подпись, дата и инициалы исследователя. Для всех пропущенных данных должны быть представлены объяснения в ИРК, что будет реализовано наличием специального маркерного поля («галочки»), подтверждающего пропуск данных. При необходимости на странице комментариев в ИРК со ссылкой на соответствующую страницу будут даны разъяснения причин пропуска данных. ИРК должны быть подписаны со-исследователем и главным исследователем. Данные подписи удостоверяют, что информация, содержащаяся в ИРК, является достоверной.

Вся информация об исследовании и собранные данные являются строго конфиденциальными. Исследователь имеет право сообщать информацию об исследовании лицам, не принимающим непосредственного участия в проведении исследования, только с разрешения спонсора.

Итоговый отчет, состоящий из статистического и клинического отчета, формируется после закрытия базы данных и завершения статистической обработки результатов исследования.

Итоговый отчет подписывает главный исследователь, который подтверждает результаты и выводы исследования, скрепляя отчет печатью своего учреждения)

14. Финансирование и страхование (описать механизм финансирования и страхования исследования, если они не описаны в отдельном договоре)

15. Политика в отношении публикаций результатов клинического исследования (описывается политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре)

16. Приложения к протоколу (Форма-извещение о серьезном нежелательном явлении (СНЯ) и пр.)

Форма протокола клинических исследований III фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Титульный лист

(содержит основные сведения о клиническом исследовании)

Протокол клинического исследования

Наименование исследования

Название исследуемого препарата

Лекарственная форма и дозировка

Фаза исследования

Спонсор исследования

Номер протокола

Версия протокола

Соглашение о конфиденциальности

Этот документ предназначен для использования стороной, которой он был адресован, и содержит не подлежащую разглашению, конфиденциальную информацию и/или коммерческую тайну, защищаемую от раскрытия в соответствии с действующим законом. Принимая такую документацию, сторона признает, что такой материал является конфиденциальным, и соглашается не раскрывать ее любому третьему лицу без предварительного письменного согласия (наименование Спонсора исследования) и не использовать ее в любой другой цели, кроме предназначенной.

Страница утверждения протокола спонсором исследования

Наименование исследования

Протокол (номер, версия, дата)

Согласовал (ФИО)

Должность

Дата _____ Подпись _____

Утвердил (ФИО)

Должность

Дата _____ Подпись _____

Протокол (номер, версия)

Я подтверждаю, что прочитал и понял данный протокол, брошюру исследователя, включая потенциальные риски и побочные эффекты препарата, и прочую информацию о препарате и исследовании, предоставленную Спонсором.

Я согласен провести это исследование в соответствии с требованиями данного протокола, а также защищать права, безопасность, конфиденциальность и благосостояние здоровья пациентов в соответствии с этическими требованиями, изложенными в Хельсинской Декларации ВМА, требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”; принципами Национального стандарта Российской Федерации ГОСТР 52379-2005 “Надлежащая клиническая практика” (далее НКП) и прочими регуляторными требованиями РФ *(в данном разделе необходимо указать действующие законодательные документы, регламентирующие проведение клинических исследований)*.

Я согласен вносить в протокол изменения только после уведомления Спонсора, за исключением тех случаев, когда это необходимо для защиты безопасности, прав и благополучия пациентов. Я полностью понимаю, что любые изменения, предпринятые Исследователем(ми) без предварительного обсуждения с представителем Спонсора, будут представлять собой нарушение протокола, включая любые вспомогательные исследования или процедуры, выполненные пациентам (кроме тех процедур, которые необходимых для благосостояния здоровья пациентов).

Я согласен лично проводить или контролировать описанное исследование.

Я согласен информировать пациентов, что препараты используются с исследовательскими целями; я обеспечу соблюдение требований, связанных с получением информированного согласия, после одобрения Совета по Этике и локального Независимого Этического Комитета (НЭК) и в соответствии с принципами НКП.

В соответствии с принципами НКП я согласен сообщать Спонсору о нежелательных явлениях, которые развились в ходе исследования.

Я согласен обеспечить, чтобы все сотрудники, коллеги и лица, привлеченные к проведению исследования, были проинформированы об их обязанностях соблюдать описанные выше договоренности.

Я согласен вести адекватные и точные записи, а также предоставлять эти записи для анализа в соответствии с принципами НКП.

Я обеспечу, чтобы локальный НЭК, который действует в соответствии с требованиями НКП, отвечал за проведение этической экспертизы, а также за одобрение клинического исследования. Я также согласен быстро сообщать в локальный НЭК обо всех изменениях исследовательской деятельности и всех неожиданных проблемах, включая риск для пациентов и прочие аспекты. Кроме того, я не буду вносить в исследование какие-либо изменения без одобрения со стороны Совета по Этике/локального НЭК, за исключением необходимых случаев устранения явной неожиданной угрозы жизни и здоровью пациентов.

Я готов обеспечить прямой доступ к первичным документам и согласиться на проведение проверки аудиторами от представителей Спонсора и контролирующих органов. Я гарантирую, что исследовательский продукт(ы), поставляемый Спонсором, будет использоваться только как описано в данном протоколе.

Я согласен соблюдать все остальные требования относительно обязанностей клинических исследователей, а также все остальные важные требования Надлежащей Клинической Практики.

Исследователь:

Подпись:

Ф.И.О.:

Должность:

Учреждение:

Адрес:

Дата:

(ДД/МММ/ГГГГ)

Оглавление

Протокол клинических исследований III фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения имеет следующее содержание, которое должно быть отражено в разделе «Оглавление»:

Страница утверждения протокола спонсором исследования

Страница подписания протокола главным исследователем

Синописис

Список сокращений

1. Общая информация

1.1. Название протокола, идентификационный номер протокола и дата

1.2. Наименование и адрес спонсора и монитора

1.3. Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу

1.4. Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию

1.5. Имя и должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров

1.6. Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование

2. Обоснование исследования

2.1. Название и описание исследуемого препарата

2.2. Результаты доклинических и клинических исследований, значимые для данного исследования

2.2.1. Доклинические исследования

2.2.2. Заключение по результатам доклинических исследований

2.3. Известные и потенциальные риски и польза для субъектов исследования

2.3.1. Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании

2.3.2. Возможная польза, связанная с участием в исследовании

2.4. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

2.5. Нормативно-правовая база для проведения клинического исследования

2.6. Описание исследуемой популяции

3. Цели исследования

4. Дизайн исследования

4.1. Основные и дополнительные параметры, оцениваемые в исследовании

4.2. Описание дизайна исследования, графическая схема дизайна исследования, процедуры и этапы исследования

4.2.1. Описание дизайна исследования

4.2.2. Графическая схема дизайна исследования

4.2.3. Описание процедур исследования

4.2.4. Описание периодов и визитов исследования

4.3. Меры, направленные на минимизацию субъективности

4.3.1. Процедура рандомизации

4.3.2. Процедура маскирования

4.4. Описание используемого в исследовании препарата – описание лекарственной формы, упаковки и маркировки

4.4.1. Лекарственная форма, состав и клинко-фармакологическая характеристика

4.4.2. Упаковка и маркировка

4.4.3. Условия хранения

4.4.4. Принципы дозирования исследуемого препарата

4.4.5. Дополнительные методы терапии

4.5. Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании

- 4.6. Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных субъектов или исследования в целом
- 4.7. Процедура учета исследуемого препарата
 - 4.7.1. Подготовка и распределение исследуемого препарата
 - 4.7.2. Постановки, уничтожение, учет исследуемого препарата
- 4.8. Хранение рандомизационных кодов
- 4.9. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных
5. Отбор и исключение субъектов
 - 5.1. Критерии включения субъектов
 - 5.2. Критерии невключения субъектов
 - 5.3. Критерии исключения субъектов
 - 5.3.1. Досрочное прекращение участия субъекта в исследовании
 - 5.3.2. Сбор данных субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании
 - 5.3.3. Процедура замещения
 - 5.3.4. Последующее наблюдение субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании
6. Лечение субъектов
 - 6.1. Схема приема исследуемого препарата
 - 6.2. Предшествующая и сопутствующая терапия
 - 6.2.1. Допустимая сопутствующая терапия
 - 6.2.2. Неразрешенная сопутствующая терапия
 - 6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами
 - 6.3.1. Меры по обеспечению комплаентности
7. Оценка эффективности
 - 7.1. Перечень параметров эффективности
 - 7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности
8. Оценка безопасности
 - 8.1. Перечень параметров безопасности
 - 8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности
 - 8.3. Требования к отчетам, процедурам по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях
 - 8.4. Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений
 - 8.5. Модификация режима дозирования исследуемого препарата
9. Статистика
 - 9.1. Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа
 - 9.1.1. Демографические данные, исходные данные и данные после-

дующего наблюдения

- 9.1.2. Анализ основных параметров эффективности
- 9.1.3. Анализ дополнительных параметров эффективности
- 9.1.4. Анализ безопасности
- 9.2. Планируемое количество субъектов
- 9.3. Применяемый уровень значимости
- 9.4. Критерии прекращения исследования
- 9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных
- 9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана
- 9.7. Отбор субъектов для анализа
- 10. Прямой доступ к первичным данным/документации
- 11. Контроль качества и обеспечение качества
- 11.1. Мониторинг исследования
- 11.2. Поправки к протоколу, отклонения и нарушения протокола
- 12. Этика
- 12.1. Общие положения
- 12.2. Процедура получения информированного согласия
- 12.3. Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования
- 12.4. Набор субъектов из уязвимых и особых групп
- 13. Работа с данными и ведение записей
- 14. Финансирование и страхование
- 15. Политика в отношении публикаций
- 15.1. Общие положения
- 15.2. Вопросы публикации и использования результатов исследования
- 16. Список приложений

Синописис (краткое описание)

Спонсор:	Указать спонсора исследования	Исследуемый препарат:	Указать название исследуемого препарата
Название клинического исследования:	Указать полное наименование исследования		
Вид исследования:	Открытое/закрытое, сравнительное/несравнительное, многоцентровое исследование		
Код протокола исследования:	Указать идентификационный номер протокола	Фаза исследования:	III
Дизайн исследования:	Следует указать, что данное исследование является открытым/закрытым, сравнительным/несравнительным, многоцентровым исследованием; исследование проводится среди пациентов (указать категорию)		
Предварительные сроки проведения:	Указать предварительные даты открытия и закрытия исследования		
Основная цель исследования:	Указать, что основной целью исследования является оценка диагностической/терапевтической эффективности исследуемого РФ/ЛП (в соответствии с наименованием клинического исследования)		
Второстепенные цели исследования:	Указать второстепенные цели исследования: оценка безопасности использования препарата (оценка НЯ, СНЯ)		
Этические аспекты:	Следует указать, что исследование будет проводиться в соответствии с принципами Хельсинской Декларации ВМА, положениями Национального стандарта РФ «Надлежащая Клиническая Практика» и действующим законодательством Российской Федерации		
Популяция пациентов:	Указать пол, возраст, категорию и соответствие критериям включения/невключения пациентов, среди которых проводится исследование		
Количество пациентов:	В настоящее исследование планируется включить (указать количество) пациентов	Количество центров	Исследование планируется провести в (указать количество) исследовательских центрах
Дозировка препарата:	Указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФ/ЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата	Способ назначения:	Указать способ и кратность введения препарата
Продолжительность лечения:	(Указать кратность) лечение с (указать способ и кратность) введением препарата		
Периоды и продолжительность исследования:	Необходимо перечислить все запланированные Визиты исследования, начиная с первого Визита пациента, с указанием временных промежутков между ними, а также минимальные и максимальные сроки общей продолжительности участия одного пациента в исследовании		
Критерии включения:	Перечислить все критерии включения пациентов в исследование		
Критерии неключения:	Перечислить все критерии неключения пациентов в исследование		

Предшествующая и сопутствующая терапия:	- Допустимая предшествующая и сопутствующая терапия (указать препараты, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования); указать, что данные о препаратах, используемых для предшествующей и сопутствующей терапии, включая название препарата, дозу, способ и частоту применения, даты начала и окончания терапии, должны быть внесены в первичную документацию и ИРК пациента - Неразрешенная предшествующая и сопутствующая терапия (указать препараты, применение которых не разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования)
Основной параметр эффективности:	Указать для диагностических РФЛП – для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики)
Дополнительные параметры эффективности:	Указать для диагностических РФЛП – для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики)
Основные параметры безопасности:	– Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, происшедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом)
Визиты исследования:	Следует предоставить краткое последовательное описание всех визитов исследования с указанием временных интервалов
Статистический анализ данных:	В данном разделе кратко описывается запланированный анализ данных, параметров безопасности, фармакокинетических характеристик препарата, параметров эффективности (применимо только для второстепенных целей исследования), планируемое количество субъектов исследования (необходимо обосновать и кратко описать метод, с помощью которого был произведен расчет размера выборки для обеспечения заданной точности оценки первичной конечной точки исследования); Необходимо указать, что все данные, содержащиеся в ИРК и введенные в базу данных, должны быть представлены в виде отдельных перечней данных, содержащих значения только отдельного субъекта; планирование и сообщение результатов статистического анализа должно быть проведено в соответствии с описанием в протоколе и планом заключительного статистического отчета.

Список сокращений

(оформляется в алфавитном порядке)

1. Общая информация

1.1 Название протокола, идентификационный номер протокола и дата издания. Любая поправка также должна иметь номер и дату.

1.2 Наименование (фамилия) и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

1.3 Фамилии и должности лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

1.4 Фамилия, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

1.5 Фамилии и должности исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.

1.6 Фамилия, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача (в том числе стоматолога), отвечающего за принятие всех решений медицинского (или стоматологического) характера в конкретном исследовательском центре (если данное лицо не является исследователем).

1.7 Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских, а также технических служб и (или) организаций, вовлеченных в исследование.

2. Обоснование исследования

(краткое описание актуальности темы исследования, существующих методов и способов диагностики/лечения, их недостатки, преимущества; своевременность, значимость, актуальность и новизна иницируемого исследования)

2.1 Наименование и описание исследуемого препарата.

Торговое название

Международное непатентованное название

Лекарственная форма

Состав препарата с описанием каждого реагента:

Активные вещества *(с указанием активности в единицах, кратных Бк на единицу меры готового препарата)*

Вспомогательные вещества *(на единицу меры готового препарата)*

Описание *(описание каждого реагента и готового препарата)*

Физико-химические свойства препарата *(необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада)*

Фармакотерапевтическая группа *(Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство)*

Код анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ)

Фармакологические свойства:

(краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата)

Фармакодинамика (для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты).

Фармакокинетика (всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция))

Показания к применению (следует указать, что данный лекарственный препарат предназначен только для диагностического/терапевтического (или диагностического и терапевтического) применения. Показания к применению должны отражать целевое заболевание или состояние с указанием направленности терапии – симптоматическая, этиотропная или оказывающая влияние на течение или прогрессирование заболевания, профилактика (для терапевтических препаратов) или диагностические цели (для диагностических препаратов), с указанием возрастных групп пациентов, которым показан препарат.)

Противопоказания (в данном разделе, кроме основных противопоказаний, учитывая то, что РФЛП представляет собой источник ионизирующего излучения, следует указать, что препарат противопоказан при беременности. Если назначение препарата необходимо женщине детородного возраста, необходима информация о наличии беременности. В случае наличия беременности, препарат может использоваться только по жизненным показаниям, когда важность получения результата превосходит риск, который испытывают мать и плод.)

Применение в период лактации (указать, что применение в период лактации не представляется возможным в рамках данного исследования)

Способ применения и доза (подробное описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата)

Приготовление препарата (подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления; следует также подробно описать проведение контроля качества препарата перед введением пациенту, согласно специально разработанному протоколу контроля качества в соответствии с фармакопейными требованиями)

Рекомендуемые дозы (суммарная активность РФЛП для пациента (в единицах, кратных Бк) по результатам доклинического исследования)

Методика проведения лечения (подробное описание проведения лечения/диагностического исследования пациента с указанием времени нахождения в условиях стационара/ специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; следует указать, что проводить данную процедуру лечения/диагностического исследования может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требования к радиационной защите)

Побочное действие (необходимо подробно указать возможное развитие местных и общих побочных реакций после введения РФЛП в рекомендованных дозах, с указанием характера, степени выраженности и длительности течения на основе данных доклинических и клинических исследований)

Передозировка (следует указать, что передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами (следует указать, что данные о лекарственных взаимодействиях отсутствуют либо подробно описать механизм взаимодействия)

Влияние препарата на способность управления транспортными средствами (следует указать, что данные о влиянии препарата на способность управления транспортными средствами отсутствуют либо подробно описать механизм влияния и рекомендации для пациентов)

Особые указания (необходимо указать, что работа с РФЛП должна проводиться в соответствии с Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010), НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях)

Форма выпуска (подробное описание формы выпуска реагентов для приготовления препарата; описание готового РФЛП с указанием активности на дату и время изготовления)

Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

Срок годности (указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по ис-

течению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)

Условия отпуска (следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения; реализации через аптечную сеть не подлежат)

Производитель (необходимо указать производителей всех реагентов препарата с указанием адреса, телефона и электронной почты)

2.2 Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования.

В разделе должны быть представлены в краткой форме результаты доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого препарата; должны быть кратко описаны использованные методы и представлены полученные результаты; также в краткой форме должны быть представлены результаты клинических исследований I и II фазы, значимые для данного исследования.

2.2.1. Результаты доклинических исследований

В зависимости от наличия (доступности) информации указывается следующее:

*использованные в исследованиях виды животных;
количество и пол животных в каждой группе;
единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг));
кратность введения;
путь введения;
длительность курса введения;
информация, относящаяся к системному распределению;
продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата;*

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов: характера и частоты фармакологических или токсических эффектов; выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов; дозозависимости эффектов; времени до наступления эффектов; обратимости эффектов; продолжительности эффектов.

Для большей наглядности данные следует по возможности представлять в виде таблиц (перечней). Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. При необходимости, должно быть проведено сравнение результатов исследования эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (т.е. необходимо определить терапевтический ин-

декс). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях по возможности при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови (ткани), а не дозировки, выраженные в мг/кг.

а) Доклиническая фармакология (данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата и по возможности его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для изучения иных фармакологических эффектов, не имеющих терапевтической направленности))

б) Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных (данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого препарата в тканях животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого препарата и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных)

в) Токсикология (данный раздел должен включать в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого препарата, выявленных в исследованиях на животных разных видов)

Следует, по возможности, придерживаться нижеприведенной структуры оглавления данного раздела:

Токсичность при однократном введении;

Токсичность при многократном введении;

Канцерогенность;

Специальные исследования (например, местно-раздражающее действие, исследование сенсибилизирующего действия);

Репродуктивная токсичность;

Генотоксичность (мутагенность);

г) Оценка тканевых доз облучения критических органов и всего тела (данный раздел включает в себя табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза; следует также указать на основании каких данных произведен расчет и указать метод расчета)

Заключение по результатам доклинических исследований (раздел резюмирует результаты доклинических исследований РФЛП и подтверждает приемлимость соотношения риск/польза для субъекта клинического исследования)

2.2.2. Результаты клинических исследований I и II фазы

Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов клинических исследований I и II фазы, значимых для данного исследования (краткое изложение результатов отчета о клинических исследованиях исследуемого РФЛП I и II фазы)

2.3. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (при наличии)

2.3.1. Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании *(следует указать, что в ходе данного исследования могут отмечаться нежелательные явления (НЯ), связанные с применением исследуемого препарата (известные НЯ, связанные с побочным действием препарата, перечислены в разделе 2.1) а также могут быть выявлены ранее не отмечавшиеся НЯ; кроме того следует описать предполагаемые НЯ, связанные с проведением процедур исследования, выполняемых в рамках данного протокола; необходимо указать, что с целью минимизации рисков в исследование будут включены пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения; все субъекты исследования перед подписанием информированного согласия на участие в данном исследовании будут проинформированы о возможных рисках и дискомфорте, а также о необходимости сообщать врачу-исследователю о проблемах со здоровьем в случае возникновения таковых; врач-исследователь будет проводить тщательный мониторинг состояния субъектов в ходе всего исследования; при необходимости (например, развитие НЯ), врач-исследователь примет необходимые меры по проведению соответствующих обследований и/или назначения требуемой терапии)*

2.3.2. Возможная польза, связанная с участием в исследовании *(следует указать, что в данном исследовании не запланирована денежная компенсация пациентам, однако они будут иметь возможность получить адекватное лечение/обследование, предусмотренное настоящим протоколом; далее необходимо описать пользу, которую с большой степенью вероятности может получить пациент в ходе участия в данном исследовании, а также указать, что соотношение риска/пользы в настоящем исследовании можно считать приемлемым для пациентов, которые будут принимать в нем участие)*

2.4. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения *(следует указать, что способ введения, дозировка и режим дозирования выбраны на основании представленных выше доклинических исследований (см. раздел 2.2); далее следует описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; более подробное описание процедуры лечения/диагностического исследования представлено в разделе 2.1)*

2.5. Указание на то, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и применимыми требованиями (необходимо указать, что данное исследование будет проведено в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) а также действующим законодательством Российской Федерации и ЕАЭС (указание действующих законодательных документов, регламентирующих проведение клинических исследований), в том числе следует указать, что данное исследование будет проводиться в условиях строгого соблюдения требований Федерального Закона «О Радиационной безопасности населения», а также в соответствии с ОСПОРБ-99/2010, НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях;; также следует указать, что Исследователи, привлеченные к участию в клиническом исследовании, до его начала обязаны предоставить Спонсору подписанные и датированные резюме исследователя, содержащие описание научной деятельности; Исследователь и Спонсор должны подписать протокол и договор на проведение исследования; Исследователь не должен вносить никакие изменения в протокол исследования без согласия Спонсора и одобрения Этического Комитета, за исключением случаев, когда требуется экстренное устранение непосредственной опасности для пациента или когда изменения касаются только вопросов снабжения или административных аспектов)

2.5.1. Обязанности исследовательского центра

(Основными обязанностями исследовательского центра являются:

- обеспечение выполнения протокола клинического исследования;
- знание и соблюдение НКП и нормативных требований;
- контакт с Локальным Этическим Комитетом (ЛЭК), предоставление ему всех необходимых документов исследования, получение письменного и датированного одобрения ЛЭК на проведение исследования;
- соблюдение условий получения, хранения и расходования исследуемых препаратов;
- обеспечение Спонсора достаточной и точной информацией, необходимой для получения достоверных результатов;
- хранение документов по исследованию в течение (указать) лет;
- незамедлительное оповещение Спонсора и этического комитета обо всех серьезных и нежелательных явлениях;
- контроль качества получаемых данных.

Исследователь обязан предоставить информацию (например, данные о работе центра за предшествующий период), подтверждающие осуществимость своевременного набора пациентов при соблюдении предусмотренных протоколом критериев. Если по истечении одного месяца с момента запланированного начала исследования в исследовательском центре не будет привлечено ни одного пациента к участию в этапе отбора, данный центр может быть закрыт, о чем Главный Исследо-

ватель будет письменно уведомлен Спонсором исследования)

2.6. Описание исследуемой популяции субъектов исследования (следует указать, что выбор контингента испытуемых обусловлен требованиями Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” и ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»; следует указать количество, пол, категорию субъектов исследования; также необходимо указать, что пациенты будут включены в исследование только в том случае, если они добровольно и собственноручно подписали форму информированного согласия и соответствуют всем требованиям критериев включения/невключения; как только в исследование будет набрано запланированное по протоколу количество пациентов, организация, ответственная за проведение данного исследования, поставит исследователей в известность о необходимости прекратить набор пациентов, после чего новые пациенты не будут включаться в исследование; следует также указать количество Исследовательских центров, принимающих участие в исследовании)

2.7. Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

3. Цели и задачи исследования (детальное описание целей и задач исследования)

Основная цель исследования – оценка диагностической/терапевтической эффективности исследуемого РФЛП (в соответствии с наименованием клинического исследования)

Второстепенная цель исследования – оценка безопасности использования препарата (оценка НЯ, СНЯ)

4. Дизайн исследования

(следует указать, что данное исследование является открытым, не-сравнительным, многоцентровым исследованием (учитывая специфику РФЛП, другой вариант дизайна не предусмотрен)); исследование проводится среди пациентов (указать категорию))

Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать в себя следующее.

4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования

Основные и дополнительные параметры эффективности:

Основной параметр эффективности: (для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))

Дополнительные параметры эффективности: (для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))

Основные параметры безопасности:

– Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, произошедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом)

4.2. Описание дизайна проводимого исследования и схематическое изображение дизайна исследования, процедур и этапов исследования

4.2.1. Описание дизайна проводимого исследования (следует указать, что данное исследование является открытым, несравнительным, многоцентровым исследованием (учитывая специфику РФЛП, другой вариант дизайна не предусмотрен)); исследование проводится среди пациентов (указать категорию))

4.2.2. Схематическое изображение дизайна исследования (необходимо представить графическую схему дизайна исследования)

4.2.3. Описание процедур исследования (следует представить график проведения всех процедур исследования в виде таблицы, а затем представить подробное описание каждой процедуры исследования, включенной в прокол, указав во время каких визитов она будет осуществляться)

Сбор демографических данных и анамнеза и антропометрия (подробное перечисление всех собираемых данных; необходимо указать, что пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом должны при подписании информированного согласия также предоставить согласие на соблюдение эффективной контрацепции на протяжении всего исследования с перечислением и описанием эффективных методов контрацепции (с учетом критериев включения/исключения в данное исследование); следует указать, что все пациентки обязаны соблюдать адекватный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании, от начала до конца, а также в течение необходимого промежутка времени (в зависимости от исследования) после его окончания)

Физикальное обследование (согласно протоколу исследования)

Оценка основных показателей жизнедеятельности (необходимо перечислить показатели, оцениваемые в данном исследовании, и описать механизм измерения показателей)

Лабораторные исследования (следует перечислить лабораторные параметры, оцениваемые в данном исследовании, и подробно описать методы и место их регистрации; особо следует указать на проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным

потенциалом с указанием вида теста; тест не требуется у женщин, не способных к деторождению)

Инструментальные исследования (кроме перечисления и описания инструментальных методов исследований, проводимых согласно протоколу, необходимо указать, что сцинтиграфическое исследование проводится по стандартам исследовательского центра)

Процедура исследования/лечения (подробное описание проведения лечения/диагностического исследования пациента с указанием времени нахождения в условиях стационара/ специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; следует указать, что проводить данную процедуру лечения/диагностического исследования может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требования к радиационной защите; подробное описание процедуры приготовления и дозирования препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата, дозе и результатах исследования/лечения должны быть занесены в ИРК пациента; следует указать, что при проведении процедур лечения/диагностического исследования во всех исследовательских центрах может быть использовано только сертифицированное оборудование, соответствующее международным стандартам, с унифицированными техническими параметрами (указать параметры), прошедшее процедуру калибровки и поверки)

Специальные методы исследования (согласно протоколу исследования)

4.2.4. Описание периодов и визитов исследования

Скрининг (для подтверждения критериев включения пациентов в исследование; может включать в себя (в соответствии с планом проводимого исследования): сбор анамнеза, сбор данных о сопутствующей терапии, физикальный осмотр пациента, оценка параметров жизнедеятельности (АД, температура, пульс, ЧДД), антропометрия (рост, вес), забор лабораторных образцов крови и мочи (в том числе тест на беременность); инструментальные методы исследования; необходимо указать, что во время визита скрининга происходит подписание пациентом формы информированного согласия)

Визиты исследования (в том числе предварительный визит (при необходимости), основной визит, визиты последующего наблюдения и визит завершения исследования; необходимо подробно описать каждый визит и период исследования с указанием временных промежутков, целей, плана, механизма проведения исследований/лечения и места проведения)

Внеплановый визит (следует указать, что внеплановый визит может быть проведен по усмотрению исследователя при возникновении НЯ для выполнения необходимых обследований. При каждом незапланированном визите независимо от его причины исследователем выполняются следующие процедуры (перечислить) и заполняются соответствующие страницы ИРК (Дополнительный/Внеплановый визит)

Визит преждевременного завершения исследования (следует указать, что при досрочном выбытии пациента из исследования ему в дальнейшем оказывается медицинская помощь по стандартам, принятым в данном лечебном учреждении, далее подробно описать план визита; необходимо указать, что для пациентов, прекративших участие в исследовании по собственному желанию и при этом испытывающих НЯ, будет проведено последующее наблюдение, которое будет продолжаться до восстановления состояния субъекта, до стабилизации или установления хронического течения НЯ; в случае наступления беременности у пациентки, добровольно вышедшей из исследования, также следует приложить все усилия для получения информации о течении беременности и родов)

4.3. Описание мер, направленных на минимизацию (исключение) субъективности

Процедура рандомизации (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

Процедура маскировки (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых препаратов (включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых препаратов).

4.4.1. Лекарственная форма, клинико-фармакологическая характеристика (следует указать (предпочтительно в форме таблицы) торговое наименование РФЛП, наименование юридического лица, на имя которого планируется выдача регистрационного удостоверения, фармакотерапевтическую группу препарата, код АТХ, лекарственную форму и дозировку, описание препарата, описание упаковки, маркировки, условий хранения и срок годности препарата; следует также проинформировать, что физические и химические характеристики препарата представлены в краткой характеристике продукта, изложенной в разделе 2.1 и в Брошюре исследователя; необходимо указать, что в каждом исследовательском центре главный исследователь несет ответственность за соблюдение правил хранения, учета и распределения исследуемого препарата; исследователь должен гарантировать использование исследуемого препарата только для пациентов, участвующих в исследовании, и в соответствии с данным протоколом; при приготовлении и работе с радиофармацевтическими средствами необходимо предпринимать соответствующие меры радиационной предосторожности)

4.4.2. Упаковка и маркировка (необходимо указать, что маркировка должна обеспечивать защиту субъекта исследований, возможность прослеживания и идентификации препарата и испытания и способствовать правильному применению лекарственного средства для исследований). Маркировка должна содержать следующую информацию:

- наименование (имя), адрес и телефон спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя, работающих по контракту (основной контакт для получения информации о препарате, клинических исследованиях);

- лекарственную форму, способ введения, количество дозированных единиц, наименование и его активность;

- номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

- номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора;

- идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования;

- фамилию и инициалы исследователя

- инструкции по применению (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического исследования и лица, которое вводит препарат);

- подпись «Только для клинических исследований» или аналогичную формулировку;

- условия хранения;

- срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать препарат, срок годности или дата повторного контроля);

- подпись «Хранить в недоступном для детей месте»;

- лекарственная форма, объемная активность, объем препарата во флаконе.

Для лица, которое вводит препарат, первичную и вторичную упаковки следует оставлять вместе, и при этом на вторичной упаковке должны содержаться данные, приведенные в списке выше. На этикетке первичной упаковки (или любого укупоренного дозирующего устройства, содержащего первичную упаковку) необходимо указать следующую информацию:

- наименование (имя) спонсора, исследовательского учреждения или исследователя, работающих по контракту;

- лекарственную форму, способ введения, шифр лекарственного средства, объемную активность;

- номер серии и/или код, позволяющие идентифицировать содержимое и операции по упаковке;

– номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

– идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического исследования.

Если необходимо изменить дату использования лекарственного средства, следует нанести на упаковку дополнительную этикетку. На дополнительной этикетке должна быть указана новая дата, до которой следует использовать препарат, а также повторно указан номер серии. Дополнительную этикетку можно наклеивать поверх старой даты использования, но она не должна закрывать исходный номер серии, что связано с контролем качества. Эту операцию можно осуществлять на производственном участке, который имеет на это право. При необходимости это может осуществляться в исследовательском учреждении фармацевтом, проводящим клинические испытания, либо под его наблюдением, а также другим медицинским работником в соответствии с требованиями действующего законодательства. Если это невозможно, операцию может осуществлять лицо, которое прошло соответствующее обучение. Операцию следует осуществлять согласно принципам GMP в соответствии со специальными и стандартными методиками и, при необходимости, по контракту; операцию должно контролировать второе лицо. Дополнительное этикетирование следует тщательным образом документировать как в документах клинических исследований, так и в протоколах серии).

4.4.3. Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что готовый препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

4.4.4. Принципы дозирования исследуемого препарата (описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию)

4.4.5. Дополнительные методы терапии (согласно протоколу исследования)

4.5. Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен (*следует отдельно указать максимальную продолжительность участия пациента в исследовании и минимальную продолжительность участия пациента в исследовании*)

4.6. Описание правил остановки или критериев исключения для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом (*необходимо указать, что Критерии исключения для отдельных субъектов описаны в разделе 5.3.*)

В соответствии со статьей 40 ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» от 12.04.2010 в последней (действующей) редакции, спонсор или главный исследователь могут временно или окончательно остановить проведение исследования по соображениям безопасности или по другим причинам. В случае возникновения подобной необходимости спонсор предпримет меры по своевременному информированию клинических центров о приостановке или прекращении исследования. Спонсор или уполномоченное лицо и главный исследователь обязаны также своевременно проинформировать об этом Локальный Этический Комитет (ЛЭК) и регуляторные органы.

Главный исследователь может приостановить или прекратить исследование в отдельном клиническом центре или во всех клинических центрах без предварительного согласования со спонсором, однако, он обязан в кратчайший срок поставить спонсора в известность и предоставить письменное объяснение причин приостановки или прекращения исследования.

Исследователь обязан также незамедлительно проинформировать участников исследования о приостановке или прекращении исследования, обеспечить им надлежащую медицинскую помощь и наблюдение. Прекращая исследование, исследователь должен убедиться в том, что интересы субъектов исследования защищены надлежащим образом.

Исследование может быть прекращено по решению уполномоченного федерального органа исполнительной власти на основании письменного сообщения руководителю исследовательского центра или компании-спонсора.

Исследование может быть завершено преждевременно:

- При выявлении в ходе исследования НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, и делающих его дальнейшее применение недопустимым с этической точки зрения.

- При получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске (негативном изменении соотношения польза/риск) для субъектов исследования.

- В случае наступления обстоятельств, расцениваемых как форс-мажорные обстоятельства.

– По требованию регуляторных органов.

Проведение исследования на базе отдельного центра может быть прекращено, если Спонсор или его представители, Исследователь, регуляторные органы или ЛЭК клинического центра сочтут это необходимым по какой-либо причине)

4.7. Процедуры учета исследуемого(ых) препарата(ов), включая препараты сравнения (при наличии)

4.7.1. Подготовка и распределение исследуемого препарата(ов) (в данном разделе необходимо указать: что количество реагентов и радионуклида (указать наименование) для приготовления Исследуемого Радиофармацевтического Лекарственного Препарата (ИРФЛП) (указать наименование) (в случае, когда ИРФЛП изготавливается из набора реагентов и раствора радионуклида непосредственно в исследовательском центре) либо готового препарата (указать наименование) (в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), а также препаратов сравнения (при наличии) будет достаточным для всего периода исследования. Каждый из участвующих исследовательских центров должен использовать ИРФЛП и препараты сравнения (при наличии) только в целях проведения данного клинического исследования в строгом соответствии с протоколом исследования.

Спонсор или его представитель предоставят всем исследовательским центрам специальные формы учета получения, распределения и возврата ИРФЛП и препаратов сравнения (при наличии) для облегчения процедур инвентаризации.

Исследователь отвечает за ИРФЛП и препараты сравнения (при наличии), который(е) находится(ятся) в исследовательском центре, и за соблюдение определенных правил обращения с ИРФЛП. Готовый ИРФЛП, наборы реагентов и радионуклид для его приготовления, полученные исследовательским центром, а также препараты сравнения (при наличии), будут(ут) подвержен(ы) инвентаризации и учету в течение всего исследования, и результаты будут регистрироваться в журналах учета/хранения ИРФЛП и препаратов сравнения (при наличии), в соответствии со стандартной операционной процедурой (СОП).

Исследователь должен:

– Вести учет получения ИРФЛП или наборов реагентов и радионуклида для его приготовления, а также препаратов сравнения (при наличии), от Спонсора при помощи общей формы учета препарата(ов) и учет его(их) расходования в исследовательском центре при помощи отдельной формы выдачи препарата(ов) на каждого пациента. ИРФЛП и препараты сравнения (при наличии) должен(ны) назначаться только тем Исследователем, в чьи обязанности входит учет препаратов (согласно Форме подписей исследователей и делегирования полномочий). Распределение обязанностей фиксируется в указанной форме до начала исследования.

– Обеспечивать хранение ИРФЛП и препаратов сравнения (при наличии) в соответствии с инструкцией по применению (для этого в помещении, где хранятся(ятся) препарат(ы), должен поддерживаться определенный режим температуры, регистрируемый в журнале учета). Обеспечивать назначение ИРФЛП и препаратов сравнения (при наличии) в строгом соответствии с протоколом.

– Вести учет введенного(ых) препарата(ов) каждому пациенту при помощи формы выдачи препарата, при этом фиксируется номер и инициалы пациента, которому введен(ы) препарат(ы), дата введения препарата(ов) пациенту, объем (мл) и активность (в единицах, кратных Бк) введенного(ых) препарата(ов).

– Применение ИРФЛП и препаратов сравнения (при наличии) проводится строго в соответствии с протоколом.

Для проверки учета препарата(ов) перечисленные документы будут доступны для монитора во время исследования.

В случае чрезмерной задержки с выполнением исследования ответственный сотрудник исследовательского центра, отвечающий за обращение готового ИРФЛП и наборов реагентов для приготовления ИРФЛП, а также препаратов сравнения (при наличии), должен подтвердить, что их срок годности не истек.

Соблюдение режима дозирования исследуемого препарата и препаратов сравнения (при наличии) будет обеспечиваться характером исследования – РФЛП будет(ут) вводиться пациентам в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

4.7.2. Поставки, уничтожение, учет исследуемого(ых) препарата(ов) (в данном разделе необходимо указать, что ИРФЛП (указать наименование), упакованный и маркированный в соответствии с существующими требованиями, а также препараты сравнения (при наличии), будет(ут) предоставлен(ы) спонсором в количестве, достаточном для всего периода проведения исследования. Исследовательский центр получает ИРФЛП, а также препараты сравнения (при наличии), от спонсора исследования по акту сдачи-приемки.

Исследователь должен содержать в порядке записи в Журнале учета наборов реагентов для приготовления РФЛП (указать наименование) и готового РФЛП (указать наименование) (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), а также препаратов сравнения (при наличии), отражающие количество использованных и неиспользованных наборов реагентов, а также готового препарата (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде) и препаратов сравнения (при наличии). Уполномоченный представитель спонсора периодически проверяет, как исследователь использует наборы реагентов для приготовления ИРФЛП

(указать наименование) (либо готовый препарат (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), а также препараты сравнения (при наличии), подсчитывая количество наборов реагентов (либо готового препарата в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде) и препаратов сравнения (при наличии).

После завершения исследования сотрудник исследовательского центра, ответственный за обращение ИРФЛП и препаратов сравнения (при наличии), должен передать оригиналы заполненных форм учета получения, распределения и возврата наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), а также препаратов сравнения (при наличии), спонсору или монитору исследования. По завершении исследования необходимо провести подсчет количества наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование) (либо готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде), а также препаратов сравнения (при наличии), и предоставить письменное объяснение при выявлении каких-либо несоответствий. Упаковки использованных наборов реагентов для приготовления ИРФЛП (указать наименование), а также препаратов сравнения (при наличии), и неиспользованные наборы реагентов должны быть возвращены спонсору. Возврат производится по акту сдачи-приемки.

Спонсор подтверждает заключительный отчет по учету ИРФЛП (указать наименование), а также препаратов сравнения (при наличии), один оригинал которого помещают в Файл исследователя.

Спонсор несет ответственность за уничтожение неиспользованного готового ИРФЛП (указать наименование), а также неиспользованных готовых препаратов сравнения (при наличии). Не допускается уничтожение готового ИРФЛП и готовых препаратов сравнения (при наличии) без получения разрешения от спонсора. Неиспользованный(е) готовый(ые) РФЛП, включая препараты сравнения (при наличии) (указать наименование(я)), относится(ятся) к радиоактивным отходам и уничтожается(ются) согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового(ых) РФЛП (указать наименование(я)) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного(ых) препарата(ов)

4.8. Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия (учитывая специфику РФЛП, следует указать, что для данного исследования не применимо)

4.9. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных (в данном разделе необходимо указать, что первичные данные (source data) – это вся информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход клинического исследования и оценить его; первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях); вся первичная информация, в том числе и информация о НЯ, сначала будет вноситься в первичную документацию (амбулаторные карты), а затем переноситься в ИРК; ИРК не будет содержать данных, не отраженных в первичных документах; заполненные ИРК будут сверены с первичными данными монитором исследования; все отклонения и ошибки будут исправлены Исследователем и отражены в отчете монитора)

5. Отбор и исключение субъектов

5.1. Критерии включения субъектов (подробное перечисление критериев включения субъектов в исследование; обязательным критерием необходимо указать добровольно и собственноручно подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании)

5.2. Критерии невключения субъектов (подробное перечисление критериев невключения субъектов в исследование; обязательным критерием невключения необходимо указать участие в данном исследовании ранее)

5.3. Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого препарата (исследуемого лечения))

5.3.1. Досрочное прекращение участия субъекта в исследовании (в данном разделе следует указать, что субъекты, пожелавшие прекратить свое участие в исследовании (отзыв информированного согласия), выбывают из исследования преждевременно; каждый пациент имеет право прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причины).

После начала клинической фазы врач-исследователь может досрочно исключить субъекта из исследования в случае:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
- Появление причин/возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности пациента (например, реакции гиперчувствительности, серьезные жизнеугрожающие нежелательные явления, связанные с препаратом, наступление беременности у пациентки).
- Развитие у пациента заболеваний, описанных в критериях невключения, необходимость применения препаратов, не разрешенных протоколом.
- Возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.

Выявление у субъектов, включенных в исследование, причин преждевременного завершения исследования, приводит к их исключению из исследования на этапе выявления этих причин.

При каждом случае преждевременного завершения пациентом/выбытия пациента из исследования, врач-исследователь должен сделать соответствующую запись в ИРК с обязательным указанием причины преждевременного завершения или выбытия пациента из исследования, а также сообщить уполномоченному представителю спонсора)

5.3.2. Сбор данных субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании (необходимо указать, что все случаи выбывания субъектов из исследования будут задокументированы; Исследователь должен указать дату и причину досрочного выбывания субъекта из исследования в первичной документации и ИРК в разделе по завершению исследования.

Если субъект прекращает участие в исследовании по собственному желанию, исследователь должен постараться выяснить причину. Если досрочное выбывание субъекта связано с НЯ, исследователь должен приложить все усилия для сбора информации о исходе НЯ и занести ее в ИРК в раздел по НЯ. Если исключение/выбывание из исследования было связано с развитием серьезного нежелательного явления (СНЯ), необходимо следовать процедуре по уведомлению спонсора о СНЯ.

Все НЯ, возникшие в ходе исследования у выбывших субъектов, включая НЯ на момент прекращения участия субъекта в исследовании, будут проанализированы и включены в итоговый отчет о проведении исследования.

Если выбывание/исключение из исследования произошло после введения пациенту препарата исследования, его данные, собранные до момента выбытия/исключения из исследования будут учитываться при анализе безопасности и, если возможно, при анализе эффективности)

5.3.3. Процедура замещения (пациенты, выбывшие до момента введения препарата, будут заменены новыми пациентами; пациенты, досрочно выбывшие из исследования после введения препарата, не будут заменяться новыми, а их данные будут учитываться в итоговом анализе)

5.3.4. Последующее наблюдение субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании (следует указать, планируется ли последующее наблюдение за досрочно выбывшими субъектами; если пациент выбыл из исследования по причине НЯ/СНЯ, то за ним проводится наблюдение до разрешения НЯ/СНЯ или до тех пор, пока исследователь не расценит их как «хронические» или «стабильные»; последующее наблюдение за субъектами, преждевременно завершившими участие в исследовании и, при этом, испытывающими НЯ или имеющими другие параметры, которые могли привести к прекращению участия в исследовании, должно быть описано также в разделе 8.4)

6. Лечение субъектов исследования

6.1. Осуществляемое лечение, включая наименования препаратов, их дозировки, частоту приема, пути (способы введения), а также продолжительность лечения, в том числе периоды последующего наблюдения (соответствует разделу 2.4)

6.2. Лекарственные препараты (виды терапии), применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время проведения исследования (*Предшествующая терапия – применение у пациента лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии до момента его включения в исследование.*

Сопутствующая терапия – применение у пациента лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии на момент его включения в исследование и в период участия в исследовании.

Необходимо указать, что информация о предшествующей терапии будет собираться и оцениваться врачом-исследователем по данным амбулаторной карты/истории болезни и опроса пациента (сбор медицинского анамнеза) при отборе кандидатов на участие в исследовании и в период Скрининга.

Информация о сопутствующей терапии будет собираться и оцениваться врачом-исследователем по данным амбулаторной карты/истории болезни, опроса субъекта на протяжении всего исследования.

Данные о препаратах, используемых для предшествующей и сопутствующей терапии, включая название препарата, дозу, способ и частоту применения, даты начала и окончания терапии, должны быть внесены в первичную документацию и ИРК)

6.2.1. Допустимая предшествующая и сопутствующая терапия (указать препараты, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования; указать, что сведения об этих препаратах должны быть внесены в ИРК пациента)

6.2.2. Неразрешенная предшествующая и сопутствующая терапия (указать препараты, применение которых не разрешено (включая неотложную терапию) до и (или) во время проведения исследования; следует проинформировать, что если при скрининге установлен факт применения лекарственных препаратов в любой лекарственной форме, не указанных в разделе 6.2.1, то пациент должен прекратить прием этих препаратов; в случае, если их назначение строго показано в период проведения исследования, то пациент не может принять участие в данном исследовании)

6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами исследования (не применимо для данного исследования, так как препарат вводится в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий исследовательского центра под тщательным контролем соблюдения методики, времени и вводимой активности)

7. Оценка эффективности

7.1. Перечень параметров эффективности (следует указать основные и дополнительные параметры эффективности)

7.1.1. Основной параметр эффективности: (для диагностических РФЛП – основной параметр диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – основной параметр оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))

7.1.2. Дополнительные параметры эффективности: (для диагностических РФЛП – дополнительные параметры диагностической эффективности; для терапевтических РФЛП – дополнительные параметры оценки терапевтического ответа на проведенное лечение и/или оценки влияния препарата на качество жизни пациентов (облегчения клинической симптоматики))

7.2. Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров эффективности (следует указать каким образом и во время каких визитов будет производиться регистрация и оценка параметров эффективности; окончательный анализ параметров эффективности проводится после окончания исследования)

8. Оценка безопасности

8.1. Перечень параметров безопасности

– Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что исследователь и представитель спонсора по вопросам безопасности лекарственных препаратов должны будут рассмотреть все нежелательные явления, произошедшие во время проведения исследования и оценить их связь с исследуемым препаратом; отдельно будут оцениваться:

– Частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений.

– Частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений, приведших к выбытию из исследования)

8.2 Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров безопасности (необходимо указать, что оценка безопасности исследуемого препарата будет проводиться для всех субъектов исследования на всех визитах с момента введения препарата, на основании учета параметров, указанных в разделе 8.1. Выявление НЯ происходит с момента с момента применения лекарственного препарата до визита завершения исследования включительно. Кроме того, каждому субъекту исследования будет предоставлен номер телефона исследователя для связи в случае возникновения проблем со здоровьем. Клинические симптомы, которые будут развиваться после подписания информированного согласия, но до применения исследуемого препарата следует регистрировать как сопутствующую патологию.

При появлении/получении исследователем информации о возникновении

НЯ будет (при необходимости) назначаться внеплановый визит в исследовательский центр в ближайшее возможное время. В момент получения информации о НЯ исследователь, после анализа НЯ и оценки риска для субъекта, принимает решение о возможности дальнейшего применения для пациента препарата исследования и оказания ему необходимой медицинской помощи. При внеплановом визите исследователь решает вопрос о возможности дальнейшего участия пациента в исследовании.

При наличии показаний, по решению врача-исследователя и лечащего врача могут быть выполнены дополнительные клинические и/или лабораторно-инструментальные исследования при внеплановых визитах и/или, в случае неразрешения НЯ к моменту визита завершения исследования, в период дополнительного последующего наблюдения.

Исследователь несет ответственность за уведомление спонсора о любом событии, представляющемся необычным, даже если это событие может рассматриваться как непредвиденная польза для субъекта исследования.

Окончательный анализ параметров безопасности проводится после окончания исследования)

8.2.1. Нежелательные явления (НЯ) (следует указать, что под НЯ понимается «любое выявленное у субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения медицинское событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением» (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005).

8.2.2. Степень тяжести НЯ

(в данном разделе следует указать классификацию степени тяжести НЯ:

Степень 1: легкое. Легко переносимое субъектом, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности

Степень 2: среднее. Причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности

Степень 3: тяжелое. Препятствующее нормальной повседневной деятельности)

8.2.3. Определение взаимосвязи НЯ с применением исследуемого препарата (следует указать критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для оценки связи НЯ с применением исследуемого препарата:

– Достоверная. Клинические проявления НЯ, включающие нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препаратов, которые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний

и влиянием других факторов и химических соединений. Проявления побочной реакции регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

– *Вероятная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение неизвестна.

– *Возможная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, но которые можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

– *Сомнительная.* Клинические проявления НЯ, включающие изменения лабораторных показателей, которые возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

– *Условная.* Клинические проявления НЯ, включая нарушения лабораторных показателей, отнесенных к «побочным реакциям», которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

– *Не поддающаяся классификации.* Сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

8.2.4. Серьезное нежелательное явление (СНЯ)

(следует указать, что серьезным нежелательным явлением (СНЯ) (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005) считается любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- привело к смерти;
- представляет собой угрозу для жизни¹;
- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности;
- представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения;
- имеет важность с медицинской точки зрения².

¹ Термин «угроза жизни» относится к любому событию, во время которого для пациента существует риск смерти, однако, оно не относится к событию, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы было более тяжелым

² Важные с медицинской точки зрения события могут не представлять собой непосредственную угрозу для жизни субъекта исследования, не приводят к смерти или госпитализации, но подвергают субъекта исследования риску или требуют вмешательства для предотвращения одного из исходов, приведенных в определении. Такие случаи также расцениваются в качестве СНЯ

В случае развития у субъекта исследования СНЯ применение им исследуемого препарата прекращается, врачом-исследователем заполняется соответствующий раздел ИРК субъекта исследования и Форма сообщения о СНЯ.

В случае возникновения СНЯ исследователь (при необходимости) обязан принять меры по оказанию субъекту соответствующей квалифицированной медицинской помощи, включая проведение клинических и/или лабораторно-инструментальных обследований.

Наблюдение за субъектом исследования в данном случае должно продолжаться до разрешения/стабилизации выявленного СНЯ)

8.2.5. Непредвиденное НЯ / Непредвиденная нежелательная реакция (следует указать, что непредвиденным НЯ/непредвиденной нежелательной реакцией считается событие, характер, тяжесть или частота которого не согласуется с известной информацией о продукте (препарате). Для незарегистрированного ЛС документом, содержащим известную информацию о продукте, служит брошюра исследователя)

8.2.6. Беременность (см. раздел 8.3)

8.2.7. Отклонения значений параметров лабораторных или инструментальных обследований (следует указать, что отклонения от нормы (значения, принятые в соответствующем клиническом центре) результатов лабораторных или инструментальных исследований расцениваются в качестве клинически значимых и, соответственно, в качестве НЯ в случае, если они:

- подтверждены при повторном проведении обследования;*
- сопровождаются клиническими проявлениями или симптомами;*
- сопровождаются исключением субъекта из исследования;*
- подтверждают развитие заболевания/проявление токсических свойств исследуемого препарата;*
- требуют применения проведения внеплановых визитов, дополнительных диагностических процедур и/или терапевтических мер;*
- требуют отмены исследуемого препарата)*

8.2.8. Исход НЯ (следует разъяснить, что исход НЯ указывается по состоянию на тот момент времени, когда он оформляется документально в соответствии со следующими категориями:

- разрешение (полное исчезновение признаков НЯ);*
- улучшение (регресс признака/симптома НЯ, но с неполным его исчезновением);*
- разрешение с последствиями для здоровья;*
- отсутствие разрешения (НЯ, существующее на момент документирования или на момент смерти субъекта исследования по другим причинам или из-за развития другого НЯ);*
- летальный исход (смерть из-за развившегося НЯ);*

– нет сведений (например, если субъект не явился на заключительное обследование или визит последующего наблюдения и с ним невозможно связаться)

8.3. Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях

8.3.1. Регистрация нежелательных явлений (следует указать, что при развитии любых НЯ исследователь должен заполнить соответствующие разделы ИРК субъекта исследования, оценить целесообразность продолжения участия субъекта в исследовании (исключить субъекта или продолжить применение препаратов исследования); НЯ будут регистрироваться с момента применения исследуемого препарата и до завершения визита/завершения исследования; для каждого НЯ в первичной медицинской документации (история болезни, амбулаторная карта) должна быть зарегистрирована следующая информация:

– характер НЯ по системе терминологии МКБ-10 (Международной классификации болезней 10 пересмотра);

– степень тяжести (легкое/ среднее/ тяжелое НЯ);

– связь с применением исследуемого препарата/препарата сравнения (достоверная/ вероятная/ возможная/ сомнительная/ условная/ не поддающаяся классификации);

– длительность (дата и время возникновения/ дата и время окончания);

– исход (разрешение/ улучшение/ разрешение с последствиями для здоровья/ отсутствие разрешения/ летальный исход/ нет сведений);

– является ли НЯ серьезным)

8.3.2. Сообщение спонсору о серьезном нежелательном явлении (в данном разделе необходимо указать следующее:

При возникновении СНЯ необходимо зарегистрировать факт развития СНЯ в первичной документации и заполнить соответствующие страницы ИРК субъекта.

Информацию о СНЯ необходимо передать в течение 24 часов Спонсору исследования (указать ФИО, адрес, телефон, факс, e-mail уполномоченного лица)

При этом заполняется специальная форма серьезного нежелательного явления, оригинал которой должен быть направлен Спонсору исследования (указать название компании-спонсора, адрес, телефон, факс, e-mail)

Повторно информация о СНЯ должна быть направлена Спонсору исследования (указать название компании-спонсора):

– через 30 дней, если СНЯ еще продолжается;

– после завершения СНЯ.

Форма-извещение должна быть отправлена, даже если исследователь располагает не полным объемом информации по СНЯ. Однако при пер-

вичном сообщении о СНЯ исследователь должен всегда информировать об оценке степени взаимосвязи СНЯ с применением препарата исследования (см. раздел 8.2.3.). Исследователь должен получить подтверждение, что информация доставлена.

Если это предусмотрено действующими требованиями, спонсор должен направить соответствующие уведомления о НЯ в уполномоченные органы здравоохранения)

8.3.3. Наступление беременности в период проведения исследования (необходимо указать, что до начала исследования пациенток инструктируют об эффективных методах контрацепции, применяемых на протяжении всего исследования, а также о необходимости обязательного извещения исследователя в любое время при подозрении на наступление беременности; следует перечислить во время каких визитов исследования у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом будет проводиться тест на беременность; в случае подозрения на наступление беременности в ходе очередного/внепланового визита будет выполнен повторный тест на беременность (указать вид теста), при необходимости, будет определяется концентрация бета-хорионического гонадотропина в крови и проводиться осмотр гинекологом; если факт наступления беременности подтвердится, то пациентка немедленно прекращает применение препарата исследования и досрочно завершает участие в исследовании (см. раздел 5.3.1); исследователь должен принять возможные меры для получения информации от субъекта о течении/завершении беременности и должен предоставить эту информацию спонсору в виде заполненной Формы сообщения о НЯ и Отчет по наступлению беременности не позднее 24 часов с момента выявления такой информации)

8.4. Метод и продолжительность наблюдения за субъектами исследования после возникновения нежелательных явлений (следует указать, что информация обо всех вновь возникших/продолжающихся НЯ регистрируется при каждом очередном/внеплановом визите; при повторном сообщении о продолжающемся НЯ необходимо заполнять новый бланк Формы сообщения о НЯ с отметкой о дате первичного сообщения по продолжающемуся НЯ; все НЯ должны быть прослежены до их разрешения или до тех пор, пока исследователь не расценит их как «хронические» или «стабильные» (исходы НЯ в таких случаях классифицируются как улучшение/разрешение с последствиями для здоровья/ отсутствие разрешения). Информация об этом должна быть зафиксирована в первичной документации, ИРК субъекта и завершающей Форме сообщения о НЯ; при визитах последующего наблюдения исследователь инструктирует субъекта о необходимости сообщать в последующем о любых случаях НЯ, которые, по мнению субъекта, или его лечащего врача, могут иметь причинную связь с применением исследуемого препарата/препаратов сравнения)

8.5. Модификация режима дозирования исследуемого препарата (*следует указать, что в данном исследовании модификация режима дозирования исследуемого препарата не предусмотрена, что обусловлено целями исследования. В случае развития противопоказаний к приему препарата либо реакций или состояний, препятствующих его введению, препарат подлежит полной отмене, а пациент должен выводиться из исследования в соответствии с планом визитов*)

9. Статистические аспекты клинического исследования

9.1. Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки проведения каждого планируемого промежуточного анализа (*необходимо указать следующую информацию:*

- *статистический анализ будет проводиться с помощью специализированного программного обеспечения; выбор программного обеспечения будет проведен на этапе написания плана статистического анализа;*

- *данные от всех центров будут объединены в единый массив; стратификации не предусмотрено;*

- *непрерывные (количественные) данные будут представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума;*

- *порядковые, категорийные и качественные данные будут представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% двусторонних ДИ для доли (если не указано иное);*

- *анамнез и НЯ будут кодироваться с помощью классификатора МКБ-10.*

В данном разделе кратко описывается запланированный анализ. Полный анализ будет описан в плане статистического анализа)

9.1.1. Демографические данные, исходные данные и данные последующего наблюдения (*демографические характеристики, характеристики исходного уровня и последующего наблюдения, такие как анамнез (классифицированный на МКБ-10) и сопутствующие препараты будут описываться по группам лечения для популяций ITT, PP и safety, если они отличаются (см. раздел 9.7))*

9.1.2. Анализ основных параметров эффективности (*следует указать основные параметры эффективности, методы регистрации, интерпретации и расчета основных параметров эффективности, а также целевые уровни статистического анализа)*

9.1.3. Анализ дополнительных параметров эффективности (*следует указать дополнительные параметры эффективности, если они установлены, методы регистрации, интерпретации и расчета дополнительных*

параметров эффективности, а также целевые уровни статистического анализа; следует указать, что параметры будут представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и биномиальных 95% двусторонних ДИ для доли)

9.1.4. Анализ безопасности (необходимо указать, что описательная часть анализа безопасности по первичной конечной точке будет включать в себя оценку частот и двусторонних 95% ДИ для следующих показателей первичной конечной точки, например:

- НЯ – общая частота и частота отдельных групп (по МКБ-10);
- СНЯ – общая частота и частота отдельных групп (по МКБ-10);
- частота клинически значимых изменений результатов физикального обследования – в целом за исследование и по визитам;
- частота клинически значимых изменений параметров лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) – в целом за исследование и по визитам;
- частота клинически значимых изменений показателей основных витальных функций (температура тела, АД, частота пульса, ЧДД) – в целом за исследование и по визитам;

следует указать на каких популяциях будет проведен анализ безопасности).

9.2. Планируемое количество субъектов. В случае проведения многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре (в данном разделе должно быть представлено планируемое количество субъектов исследования, а также обоснование размера выборки, включая пояснения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической обоснованности исследования; необходимо обосновать и описать метод, с помощью которого был произведен расчет размера выборки для обеспечения заданной точности оценки первичной конечной точки исследования).

9.3. Применяемый уровень значимости (данное исследование имеет III уровень значимости, что соответствует задачам клинического исследования III фазы и специфике исследований РФЛП).

9.4. Критерии прекращения исследования (критерии прекращения исследования описаны в разделе 5.3.1).

9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и фальсифицированных данных (следует указать, что в ходе мониторинговых визитов в клинический центр специалисты по мониторингу, уполномоченные спонсором, проведут анализ ИРК субъектов исследования на предмет отсутствия в них необходимых данных. В случае отсутствия данных в ИРК и наличия соответствующей информации в первичной документации, будут сформулированы вопросы к исследователям и предписания по устранению несоответствий.

Специалист по статистике, уполномоченный спонсором, и главный исследователь при проверке базы данных результатов исследования проведут анализ на предмет наличия сомнительных, пропущенных и не подлежащих анализу данных, по результатам которого будут также сформулированы вопросы к исследователям.

Исследователи, по возможности, устраняют выявленные ошибки в ИРК и проинформируют об этом главного исследователя и уполномоченных представителей спонсора. Если выявленные ошибки в данных будут невозможно устранить после завершения участия пациентов в исследовании, в ходе статистического анализа данных будет проводиться анализ чувствительности результирующих параметров к наличию сомнительных данных. Информация о пропущенных, сомнительных и не подлежащих анализу данных будет представлена в финальном отчете о клиническом исследовании).

9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и (или) заключительном отчете об исследовании; решение об изменении отраженного в настоящем протоколе статистического плана принимается Спонсором исследования).

9.7. Отбор субъектов для анализа (необходимо указать какие группы пациентов будут использованы для проведения анализа, например, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки и т.п.).

10. Прямой доступ к первичным данным (документации)

(Первичные данные – это вся информация, которая содержится в оригинальных записях и заверенных копиях касательно клинических данных, наблюдений и других мероприятий в рамках исследования, и которая необходима для реконструкции и оценки исследования. Исследователь обеспечивает возможность проведения мониторинга исследования, аудита(ов), экспертизы со стороны Совета по этике и регуляторных органов, предоставляет прямой доступ к первичным данным/записям.

Первичные данные следует хранить в течение максимального периода времени, разрешенного локальными правилами. Для каждого включенного субъекта исследователь укажет в первичных записях тот факт, что субъект участвует в данном исследовании, а также регистрирует, как минимум, следующую информацию: индивидуальный идентификационный код, личные данные пациентов (ФИО, адреса), даты приема препаратов, показатели жизненно-важных признаков, любые НЯ, даты завершения исследования и основные причины прекращения лечения (если применимо).

Обязанностью исследователя является обеспечить прямой доступ к первичным данным и документации для специалиста по клиническим исследованиям компании-спонсора и/или ее уполномоченным представителям (КИО), аудитору компетентных органов, представителям страховой компании, комитетов по этике)

11. Контроль качества и обеспечение качества

11.1. Мониторинг исследования (в данном разделе следует указать следующее:

Регулярные визиты монитора исследования по поручению спонсора и, в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), перед началом, в ходе исследования и при его завершении способствуют успешному проведению исследования и служат гарантией сбора точных данных, своевременного выявления возможных ошибок, документирования процесса клинического исследования и обеспечения защиты прав субъектов исследования и соответствия проведения исследования требованиям международного законодательства и законодательства РФ.

Рутинный мониторинг исследования включает:

- подтверждение надлежащего проведения и документирования процесса получения информированного согласия, а также скрининга и включения субъектов в исследование.*

- верификацию данных ИРК и первичной медицинской документации субъектов исследования.*

- подтверждение документирования и своевременного репортирования сведений о НЯ в ходе исследования.*

- подтверждение соблюдения персоналом клинического центра требований к выполнению диагностических и терапевтических процедур протокола исследования.*

- подтверждение документирования поставок, хранения, распределения и уничтожения исследуемого препарата/платцебо и материалов исследования.*

- подтверждение компетенций персонала клинического центра, внешней лаборатории, необходимых для проведения исследования.*

- подтверждения соответствия диагностического и лабораторного оборудования требованиям безопасного и адекватного применения в ходе исследования.*

- подтверждение взаимодействий исследователя с локальным этическим комитетом по вопросам безопасности исследования и внесению согласованных со спонсором поправок к протоколу исследования.*

Обеспечение контроля качества результатов исследования проводится сотрудниками спонсора/уполномоченного представителя спонсора, осуществляющими ведение электронной базы данных исследования, которые выявляют несоответствия, ошибочно внесенные данные, про-

пущенные данных в ходе двойной перекрестной проверки всех ИРК. При возникновении вопросов или необходимости уточнения исследователю по электронной почте/факсу направляется специальная форма, запрос по которой должен быть удовлетворен в письменном виде в течение 7 дней после его доставки.

В соответствии с требованиями законодательства спонсор или уполномоченные государственные органы имеют право осуществлять проверку (аудит) материально-технического обеспечения исследования и документации по исследованию. Исследователь должен предоставить доступ к документации и всю необходимую информацию лицам, уполномоченным проводить аудит или инспекцию).

11.2 Поправки к протоколу, отклонения и нарушения протокола (в данном разделе следует указать:

Подписи исследователей на странице подписей протокола означают письменное подтверждение согласия проводить исследование в соответствии с данным протоколом. При проведении клинического исследования в материалы исследования могут быть внесены изменения и дополнения. Такие изменения и дополнения рассматриваются как поправки.

Поправка к протоколу – письменное описание изменений или формальное разъяснение текста протокола клинического исследования. Поправки могут быть существенными и несущественными. Любая поправка к протоколу, прежде чем вступить в силу, должна быть одобрена в должном порядке в соответствии с внутренними СОП компании-спонсора, затем одобрена регуляторными органами, НЭК и подписана исследователем.

В приказе МЗ РФ №775н от 31.08.2010 «Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» определен перечень существенных/несущественных поправок и порядок предоставления на экспертизу материалов о них.

Поправки к материалам клинического исследования считаются существенными, если они могут оказать влияние на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем пациентов.

Поправки к материалам клинического исследования считаются несущественными, если они не влияют на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем пациентов.

В случае необходимости внесения изменений в данный протокол, спонсор исследования представляет в МЗ РФ сообщение о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования. Принятие

решения о внесении изменений или об отказе от внесения изменений осуществляется МЗ РФ после экспертизы предоставленных обновленных материалов. Поправки к протоколу должны храниться вместе с первоначальной версией протокола. На титульном листе протокола должен быть записан номер поправки и дата её вступления в силу.

Все отклонения от протокола в ходе исследования должны быть зафиксированы в ходе мониторинга клинического исследования и сообщены компании-спонсору).

12. Этические аспекты

12.1. Общие положения (необходимо указать, что проведение данного исследования будет осуществляться в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» от 1964 г. с последующими изменениями и дополнениями; Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005, Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями), приказом Министрства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Федеральным Законом «О Радиационной безопасности населения» от 9 января 1996 года N 3-ФЗ (с изменениями и дополнениями), постановлением Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 г. N 683 «Об утверждении правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов»).

12.2. Процедура получения информированного согласия (необходимо указать следующую информацию:

Перед включением в исследование субъекту предоставляется письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании. Кроме того, субъекты должны быть поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи. Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его прервать участие в исследовании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав субъекта. Согласие субъекта должно быть получено до проведения каких-либо процедур исследования.

Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществляется с соблюдением конфиденциальности сведений субъектов. Субъекты должны быть поставлены в известность о целях планируемой компьютерной обработки данных и об условиях публикации этих данных

(например, для представления на медицинских конференциях, в журнальных статьях и других открытых источниках), представляемых только в агрегированном виде, не позволяющем провести его идентификацию.

Субъекты должны быть поставлены в известность о том, что уполномоченные представители органов здравоохранения и спонсора будут иметь доступ к их конфиденциальной медицинской информации в целях проведения мониторинга, инспекции и аудита. При этом субъектам должны быть гарантированы строгая конфиденциальность всей информации, позволяющей установить личность субъекта исследования, и неразглашение такой информации.

Форма информированного согласия (информационный листок пациента) подлежит заполнению в двух экземплярах, подписывается и датируется субъектом и исследователем собственноручно. Первый экземпляр подписанной и датированной формы информированного согласия исследователь должен хранить в Файле исследователя, второй экземпляр – выдать субъекту исследования).

12.3. Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования (следует разъяснить, что конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, будет обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями. Записи, идентифицирующие личность пациента, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность в отношении данных субъектов будет сохранена).

12.4. Набор субъектов из уязвимых и особых групп (в данном разделе следует указать:

Критерии включения/невключения предусматривают участие в исследовании женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом в случае предоставления ими согласия на применение эффективных методов контрацепции на протяжении всего исследования).

13. Работа с данными и ведение записей

(в данном разделе следует указать, в течение какого времени в исследовательском центре хранятся все записи и документы, относящиеся к клиническому исследованию, находящиеся в Файле исследователя, в т.ч. ИРК, формы информированного согласия, журналы, реестры субъектов, а также первичная медицинская документация субъекта после окончания исследования; Спонсор исследования обеспечивает хранение всех материалов клинического исследования в течение всего жизненного цикла исследуемого препарата; архивные данные могут храниться в виде фотокопий, или на оптических/электронных носителях информации; главный исследователь обязан немедленно информировать спонсора

о фактах уничтожения, изменения места хранения архивированных материалов клинического исследования.

По мере прохождения субъектами запланированных визитов и заполнения исследователем ИРК будет проводиться верификация ИРК и первичной документации уполномоченными мониторами спонсора. При правильном и точном заполнении ИРК в соответствии с данными первичной документации, монитор изымает оригиналы страниц ИРК и передает их спонсору, при этом в центре остаются копии страниц ИРК. В случае если на этапе оценки данных в ИРК у менеджера по контролю данных и/или биостатистика возникнут вопросы по данным, все уточнения и изменения в данные ИРК будут документироваться путем создания форм уточняющих запросов (dataqueries). Заполненные, подписанные и датированные исследователем ответы на уточняющие запросы проверяются монитором, и, в случае признания ответа достаточными, оригиналы заполненных форм будут изыматься из центра, при этом в центре остаются копии заполненных форм уточняющих запросов.

Исследователь обязан предоставить информацию, подтверждающую возможность своевременного набора субъектов при соблюдении предусмотренных протоколом критериев.

Исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами спонсора. В случае возникновения необходимости во внесении изменений в протокол, исследователь и спонсор согласовывают эти изменения и излагают их в виде поправки к протоколу, утверждаемой этическим комитетом.

Для всех субъектов является обязательным заполнение основной документации клинического исследования – первичной медицинской документации и ИРК.

Исследователь несет ответственность за полное и точное заполнение ИРК. Все данные, зарегистрированные в ИРК, должны быть также отражены в первичной медицинской документации субъекта в печатном виде или в виде записей, сделанных исследователем или другим уполномоченным лицом клинического центра.

В ИРК, в соответствии с первичной документацией, фиксируются все запланированные сведения об участии субъекта в исследовании. В ИРК также должны содержаться сведения о завершении субъектом участия в исследовании. ИРК должна быть заполнена не позднее 5 дней после визита субъекта в исследовательский центр. ИРК должна заполняться четким разборчивым почерком черными чернилами. Допущенные ошибки в тексте не должны быть исправлены поверх записи, или подтерты, или устранены жидкостью для коррекции ошибок. Вместо этого ошибка перечеркивается прямой линией, сверху пишется исправленный текст или цифра, ставится подпись, дата и инициалы исследо-

вателя. Для всех пропущенных данных должны быть представлены объяснения в ИРК, что будет реализовано наличием специального маркерного поля («галочки»), подтверждающего пропуск данных. При необходимости на странице комментариев в ИРК со ссылкой на соответствующую страницу будут даны разъяснения причин пропуска данных. ИРК должны быть подписаны со-исследователем и главным исследователем. Данные подписи удостоверяют, что информация, содержащаяся в ИРК, является достоверной.

Вся информация об исследовании и собранные данные являются строго конфиденциальными. Исследователь имеет право сообщать информацию об исследовании лицам, не принимающим непосредственного участия в проведении исследования, только с разрешения спонсора.

Итоговый отчет, состоящий из статистического и клинического отчета, формируется после закрытия базы данных и завершения статистической обработки результатов исследования.

Итоговый отчет подписывает главный исследователь, который подтверждает результаты и выводы исследования, скрепляя отчет печатью своего учреждения)

14. Финансирование и страхование (описать механизм финансирования и страхования исследования, если они не описаны в отдельном договоре)

15. Политика в отношении публикаций результатов клинического исследования (описывается политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре)

16. Приложения к протоколу (Форма-извещение о серьезном нежелательном явлении (СНЯ) и пр.)

Приложение 2

Формы брошюры исследователя для клинических исследований
РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Форма брошюры исследователя для клинических исследований I фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Титульный лист (содержит основные сведения об исследуемом препарате)

Спонсор исследования

Номер исследования

Коммерческое наименование исследуемого препарата

Химическое или международное непатентованное наименование исследуемого препарата

Лекарственная форма

Брошюра исследователя

По протоколу «Наименование клинического исследования»

Фаза исследования

Номер редакции

Дата редакции

Заменяет предыдущую версию (если применимо) (номер, дата)

Конфиденциально

(сведения о конфиденциальности информации, сведения о том, для кого предназначена информация, содержащаяся в Брошюре исследователя)

Место и год составления документа

Оглавление

Брошюра исследователя должна иметь следующие разделы, каждый из которых (где применимо) следует сопровождать перечнем ссылок на литературные источники:

1. Оглавление
2. Краткий обзор (резюме)
3. Введение
4. Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма
5. Доклинические исследования
 - 5.1. Общие сведения (введение)
 - 5.2. Доклиническая фармакология
 - 5.3. Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных
 - 5.4. Токсикология
6. Опыт применения у человека
7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя
 - 7.1. Инструкция по медицинскому применению препарата для исследователя
 - 7.2. Обработка результатов исследования
 - 7.3. Другая клинически значимая информация для исследователя
8. Список используемых источников

Краткий обзор

В данном разделе должно быть представлено краткое резюме (желательно не превышающее 2 страниц) доступной информации о физических, химических (*следует указать физико-химические свойства готового препарата и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада*), фармацевтических, фармакологических, фармакодинамических (*для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты*), фармакокинетических (*всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция)*), токсикологических, метаболических свойствах исследуемого препарата, основанных на результатах доклинических исследований (*необходимо указать, что расчет тканевых доз внутреннего облучения при введении животным доз, предлагаемых для введения человеку, показал, что они не превышают допустимые значения*).

Введение

Название исследуемого препарата (*коммерческое наименование, химическое или международное непатентованное наименование*)

Лекарственная форма (*лекарственная форма каждого реагента и готового препарата*)

Фармакотерапевтическая группа (*Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство*)

Состав препарата с описанием и количественным составом каждого реагента

Активные ингредиенты (*с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата*)

Вспомогательные вещества (*на единицу меры готового препарата*)

Обоснование для изучения (*краткое описание актуальности изучения препарата, существующих методов и способов диагностики/лечения, их недостатки, преимущества, своевременность, значимость и актуальность изучения исследуемого препарата*)

Имеющиеся аналоги (*если имеются*)

Назначение и ожидаемые терапевтические/диагностические показания

Общий подход к оценке исследуемого препарата (*краткое описание дизайна исследования*)

Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными соединениями.

Химическая формула

Электронная формула

Краткая форма

Полная форма

Брутто-формула

Молекулярная масса

Лекарственная форма (*лекарственная форма каждого реагента и готового препарата*)

Состав препарата (*с описанием и количественным составом каждого реагента*)

Действующие вещества (*с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата*)

Вспомогательные вещества (*на единицу меры готового препарата*)

Описание внешнего вида (*описание каждого реагента и готового препарата*)

Физико-химические свойства (*необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада*)

Условия хранения (описание условий и температуры хранения реагентов и готового препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

Срок годности (указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по истечению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)

Доклинические исследования

5.1. Общие сведения (введение)

Должны быть представлены в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого препарата. Должны быть описаны использованные методы, представлены полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными или непредвиденными эффектами у человека. В зависимости от наличия (доступности) информации указывается следующее:

- использованные в исследованиях виды животных;
- количество и пол животных в каждой группе;
- единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг));
- кратность введения;
- путь введения;
- длительность курса введения;
- информация, относящаяся к системному распределению;
- продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата;
- результаты, включая раскрытие следующих аспектов:
 - характера и частоты фармакологических или токсических эффектов;
 - выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов;
 - дозозависимости эффектов;
 - времени до наступления эффектов;
 - обратимости эффектов;
 - продолжительности эффектов.

Для большей наглядности данные следует по возможности представлять в виде таблиц (перечней). Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. При

необходимости, должно быть проведено сравнение результатов исследования эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (т.е. необходимо определить терапевтический индекс). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях по возможности при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови (ткани), а не дозировки, выраженные в мг/кг.

5.2. Доклиническая фармакология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого препарата и по возможности его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для изучения иных фармакологических эффектов, не имеющих терапевтической направленности).

5.3. Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого препарата в тканях животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого препарата и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных.

5.4. Токсикология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого препарата, выявленных в исследованиях на животных разных видов. Следует, по возможности, придерживаться нижеприведенной структуры оглавления данного раздела:

- токсичность при однократном введении;
- токсичность при многократном введении;
- канцерогенность;
- специальные исследования (например, местно-раздражающее действие, исследование сенсибилизирующего действия);
- репродуктивная токсичность;
- генотоксичность (мутагенность).

5.5. Дозиметрия

Данный раздел должен включать в себя табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза; следует также указать на основании каких данных произведен расчет и указать метод расчета.

5.6. Заключение по результатам доклинических исследований

Раздел резюмирует результаты доклинических исследований РФЛП и подтверждает приемлимость соотношения риск/польза для субъекта клинического исследования.

Опыт применения у человека

Неприменимо для клинического исследования I фазы.

Обсуждение данных и инструкции для исследователя

В этом разделе должно быть представлено обсуждение доклинических и клинических данных и обобщена информация, полученная из разных источников по различным свойствам исследуемого препарата: (Необходимо:

– В краткой форме изложить основные выводы по результатам доклинических исследований исследуемого РФЛП;

– Кратко описать опубликованные работы по сходным РФЛП, если такие препараты имеются, указав нежелательные реакции, побочное действие, прочие проблемы и особенности применения сходных препаратов;

– Изложить выводы о значимости этой информации для последующих клинических исследований).

7.1. Инструкция по медицинскому применению препарата (указать наименование) для исследователя

Коммерческое наименование

Химическое или международное непатентованное наименование

Лекарственная форма каждого реагента и готового препарата

Качественный и количественный состав:

Качественный и количественный состав каждого реагента

(необходимо указать, что радиоизотоп не является частью набора)

Состав готового препарата ((на единицу меры готового препарата) с указанием и действующего вещества и указанием вспомогательных веществ)

Действующее вещество (с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата)

Вспомогательные вещества (на единицу меры готового препарата)

Описание внешнего вида (подробное описание каждого реагента и готового препарата (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде).

Например: Набор реагентов для приготовления РФЛП (указать наименование) состоит из (указать количество флаконов (ампул)). Реагент № 1 – описание (наименование формы, цвет, особые свойства), Реагент № 2 – описание, и т.д.

Готовый препарат (указать наименование) – описание (наименование формы, цвет, особые свойства)

Физико-химические свойства (необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада).

Например: РФЛП (указать наименование) – радиофармацевтический диагностический/терапевтический лекарственный препарат, представляющий собой (описание химического состава препарата).

Радионуклид (указать наименование) представляет собой (указание вида, энергии излучения и периода полураспада радионуклида).

Фармакологические свойства (краткое описание фармакологических свойств исследуемого РФЛП по результатам доклинических исследований)

Фармакотерапевтическая группа (Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство)

Код АТХ – указать код (пока не присвоен)

Фармакодинамические свойства (для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты)

Фармакокинетические свойства (всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (биотрансформация) (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция))

Показания к применению (Следует указать, что данный лекарственный препарат предназначен только для диагностического/терапевтического (или диагностического и терапевтического) применения.

Показания к применению должны отражать целевое заболевание или состояние с указанием направленности терапии – симптоматическая, этиотропная или оказывающая влияние на течение или прогрессирование заболевания, профилактика (для терапевтических препаратов) или диагностические цели (для диагностических препаратов).

Необходимо указать возрастные группы пациентов, которым показан препарат, с указанием возрастных границ, например, взрослым, новорожденным, младенцам, подросткам в возрасте от «х» до «у» (лет, месяцев). В случае, если препарат предназначен для пациентов детского возраста, следует учесть, что детская популяция разделяется на следующие возрастные подгруппы: недоношенные новорожденные (с указанием срока гестации), доношенные новорожденные (0–27 дней), дети грудного возраста и младенцы (28 дней – 23 месяца); дети (2 – 11 лет), подростки (от 12 – 18 лет).

Необходимо указать информацию об обязательных условиях применения препарата, если таковые имеются. Если показание к применению препарата зависит от определенного генотипа, или экспрессии гена, или определенного фенотипа, данное обстоятельство необходимо отразить в данном разделе).

Противопоказания (Гиперчувствительность к действующему веществу (действующим веществам) (указать) или к любым вспомогательным веществам исследуемого РФЛП (указать название); другие противопоказания и предостережения, учитывающие особенности исследуемого РФЛП).

Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Беременность (не применимо для данного исследования)

Грудное вскармливание (не применимо для данного исследования)

Фертильность (необходимо указать, что пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом должны при подписании информированного согласия также предоставить согласие на соблюдение эффективной контрацепции на протяжении всего исследования (с учетом критериев включения/невключения в данное исследование); следует указать, что все пациентки обязуются соблюдать адекватный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании, от начала до конца, а также в течение необходимого промежутка времени (в зависимости от исследования) после его окончания)

Режим дозирования и способ применения

(Следует отразить рекомендуемые ограничения относительно условий применения данного РФЛП (например, “необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием” или иное).

Следует указать, что исследование проводится исключительно среди (указать категорию, пол, возраст субъектов исследования; пациенты будут включены в исследование только в том случае, если они добровольно и собственноручно подписали форму информированного согласия и соответствуют всем требованиям критериев включения/невключения).

Необходимо указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента.)

Режим дозирования (краткое описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; продолжительность (если применимо) и кратность применения исследуемого РФЛП (интервал дозирования следует выражать в единицах времени, например, «через 6 часов, 1 раз в день, через 6 недель», не используя сокращения, например, «1 р/д, через 2 нед, 1 р/мес»); превентивные меры

во избежание развития некоторых нежелательных реакций (если применимо) (например, применение противорвотных препаратов))

Дозиметрия (табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза)

Способ применения (описание приготовления препарата, способа (пути) введения препарата пациенту и методики проведения диагностического исследования (для диагностических препаратов) либо лечения (для терапевтических препаратов))

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним (Необходимо указать, что работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требованиями к радиационной защите.)

Приготовление препарата (подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления; следует указать, что процесс приготовления препарата проводят в асептических условиях с соблюдением требований радиационной безопасности; следует также подробно описать проведение контроля качества препарата перед введением пациенту, согласно специально разработанному протоколу контроля качества в соответствии с фармакопейными требованиями)

Рекомендуемые дозы (указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата)

Методика проведения лечения/диагностического исследования (в данном разделе необходимо представить описание методики исследования; следует указать, что все процедуры исследования (перечислить процедуры исследования, согласно протоколу), проводятся строго в соответствии со стандартами исследовательского центра)

Процедуры исследования (подробное описание каждой процедуры исследования, включенной в прокол, в том числе:

- описание проведения процедуры лечения/диагностического исследования пациента с указанием подготовки пациента (следует указать, если подготовка не требуется), способа введения РФЛП, положения пациента

в момент введения препарата и во время регистрации данных, интервалов между введением препарата и регистрацией данных, необходимого медицинского оборудования, метода регистрации данных, указания времени нахождения пациента в условиях стационара/ специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию)

– подробное описание процедур проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; прогностические значения поглощенных доз облучения органов пациента и эффективной дозы при введении исследуемого РФЛП, основанные на данных доклинических исследований препарата; следует указать, что вся полученная информация должна быть занесена в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами)

Побочное действие (необходимо подробно указать возможное развитие местных и общих побочных реакций после введения РФЛП в рекомендованных дозах, с указанием характера, степени выраженности и длительности течения на основе данных доклинических исследований)

Передозировка (следует указать, что передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами (следует указать, что данные о лекарственных взаимодействиях отсутствуют)

Особые указания и меры предосторожности

(Работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требованиями к радиационной защите (ОС-ПОРБ-99/2010), НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях.

Следует описать другие особые указания и меры предосторожности (если таковые имеются) при введении РФЛП, регистрации данных и интерпретации результатов)

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (следует указать, что данные о влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами отсутствуют)

Форма выпуска (подробное описание формы выпуска реагентов для приготовления препарата; описание готового РФЛП с указанием активности на дату и время изготовления)

Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

Срок годности (срок хранения) (указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по истечению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)

Условия отпуска (следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения; реализации через аптечную сеть не подлежат)

Производитель (необходимо указать производителей всех реагентов препарата с указанием адреса, телефона и электронной почты)

Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним (Следует указать:

Упаковки использованных наборов реагентов для приготовления РФЛП (указать наименование) и неиспользованные наборы реагентов должны быть возвращены спонсору. Возврат производится по акту сдачи-приемки.

Не допускается уничтожение готового РФЛП без получения разрешения от спонсора. Неиспользованный готовый РФЛП (указать наименование) относится к радиоактивным отходам и уничтожается согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового РФЛП (указать наименование) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного препарата.)

7.2. Обработка результатов исследования

Вся информация о дате и времени введения препарата, дозе и результатах исследования

должны быть занесены в ИРК пациента.

Кроме того, в ИРК пациента должны быть занесены:

– отмеченные нежелательные явления;

– прием сопутствующих лекарственных средств (за 24 часа перед введением препарата и

до завершения обследования).

7.3. Другая клинически значимая информация для исследователя
(указать, если таковая имеется)

8. Список используемых источников

Форма брошюры исследователя для клинических исследований II фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Титульный лист

(содержит основные сведения об исследуемом препарате)

Спонсор исследования

Номер исследования

Коммерческое наименование исследуемого препарата

Химическое или международное непатентованное наименование исследуемого препарата

Лекарственная форма

Брошюра исследователя

По протоколу «Наименование клинического исследования»

Фаза исследования

Номер редакции

Дата редакции

Заменяет предыдущую версию (если применимо) (номер, дата)

Конфиденциально

(сведения о конфиденциальности информации, сведения о том, для кого предназначена информация, содержащаяся в Брошюре исследователя)

Место и год составления документа

Оглавление

Брошюра исследователя должна иметь следующие разделы, каждый из которых (где применимо) следует сопровождать перечнем ссылок на литературные источники:

1. Оглавление
2. Краткий обзор (резюме)
3. Введение
4. Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма
5. Доклинические исследования
 - 5.1. Общие сведения (введение)
 - 5.2. Доклиническая фармакология
 - 5.3. Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных
 - 5.4. Токсикология
6. Опыт применения у человека
 7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя
 - 7.1. Инструкция по медицинскому применению препарата для исследователя
 - 7.2. Обработка результатов исследования
 - 7.3. Другая клинически значимая информация для исследователя
8. Список используемых источников

Краткий обзор

В данном разделе должно быть представлено краткое резюме (желательно не превышающее 2 страниц) доступной информации о физических, химических (следует указать физико-химические свойства готового препарата и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада), фармацевтических, фармакологических, фармакодинамических (для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты), фармакокинетических (всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция)), токсикологических, метаболических свойствах исследуемого препарата, а также его дозиметрических характеристиках, основанных на результатах клинических исследований I фазы исследуемого РФЛП, а также доклинических исследований (если необходимо))

Введение

Название исследуемого препарата (коммерческое наименование, химическое или международное непатентованное наименование)

Лекарственная форма (лекарственная форма каждого реагента и готового препарата)

Фармакотерапевтическая группа (Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство)

Состав препарата с описанием и количественным составом каждого реагента

Активные ингредиенты (с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата)

Вспомогательные вещества (на единицу меры готового препарата)

Обоснование для изучения (краткое описание актуальности изучения препарата, существующих методов и способов диагностики/лечения, их недостатки, преимущества, своевременность, значимость и актуальность изучения исследуемого препарата)

Имеющиеся аналоги (если имеются)

Назначение и ожидаемые терапевтические/диагностические показания

Общий подход к оценке исследуемого препарата (краткое описание дизайна исследования)

Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными соединениями.

Химическая формула

Электронная формула

Краткая форма

Полная форма

Брутто-формула

Молекулярная масса

Лекарственная форма *(лекарственная форма каждого реагента и готового препарата)*

Состав препарата *(с описанием и количественным составом каждого реагента)*

Действующие вещества *(с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата)*

Вспомогательные вещества *(на единицу меры готового препарата)*

Описание внешнего вида *(описание каждого реагента и готового препарата)*

Физико-химические свойства *(необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада)*

Условия хранения *(описание условий и температуры хранения реагентов и готового препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)*

Срок годности *(указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по истечению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)*

Доклинические исследования *(наполняется по мере необходимости)*

5.1. Общие сведения (введение)

Должны быть представлены в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма, а также дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП по результатам доклинических исследований РФЛП.

5.2. Доклиническая фармакология

5.3. Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных

5.4. Токсикология

5.5. Дозиметрия

5.6. Заключение по результатам доклинических исследований (раздел резюмирует результаты доклинических исследований РФЛП и подтверждает приемлимость соотношения риск/польза для субъекта клинического исследования)

Опыт применения у человека (изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов клинических исследований I фазы, значимых для данного исследования (краткое изложение результатов отчета о клинических исследованиях исследуемого РФЛП I фазы))

Введение

В этом разделе подробно обсуждаются известные эффекты исследуемого РФЛП у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозиметрическим характеристикам, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности должно быть дано краткое описание завершеного клинического исследования I фазы.

Фармакокинетика и метаболизм у человека

Данный раздел должен содержать краткую информацию, относящуюся к фармакокинетике исследуемого препарата, и включать в себя следующее (в зависимости от наличия данных):

- фармакокинетика (в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение);

- биодоступность исследуемого препарата;

- субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов);

- взаимодействие (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи);

- другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических исследований фармакокинетических исследований на различных группах).

Безопасность и эффективность

Кратко должна быть представлена информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике (для терапевтических РФЛП), дозиметрическим характеристикам исследуемого РФЛП, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого препарата (и его метаболитов, если имеются данные), полученная в ходе проведенных клинических исследований I фазы. Должна быть представлена интерпретация этих данных. Также должны быть освещены значимые различия в характере (частоте) нежелательных реакций для различных популяций (если применимо).

Необходимо описать возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать на основании опыта применения как исследуемого препарата (основанном на результатах клинических исследований I фазы исследуемого РФЛП), так и сходных с ним препаратов (если таковые

имеются). Должны быть также описаны меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании препарата в исследовательских целях.

Обсуждение данных и инструкции для исследователя

В этом разделе должно быть представлено обсуждение доклинических и клинических данных и обобщена информация, полученная из разных источников по различным свойствам исследуемого препарата: *(Необходимо:*

– *В краткой форме изложить основные выводы по результатам доклинических исследований и клинических исследований I фазы исследуемого РФЛП;*

– *Кратко описать опубликованные работы по сходным РФЛП, если такие препараты имеются, указав нежелательные реакции, побочное действие, прочие проблемы и особенности применения сходных препаратов;*

– *Изложить выводы о значимости этой информации для последующих клинических исследований.)*

7.1. Инструкция по медицинскому применению препарата (указать наименование) для исследователя

Коммерческое наименование

Химическое или международное непатентованное наименование

Лекарственная форма каждого реагента и готового препарата

Качественный и количественный состав:

Качественный и количественный состав каждого реагента

(необходимо указать, что радиоизотоп не является частью набора)

Состав готового препарата *((на единицу меры готового препарата) с указанием и действующего вещества и указанием вспомогательных веществ)*

Действующее вещество *(с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата)*

Вспомогательные вещества *(на единицу меры готового препарата)*

Описание внешнего вида *(подробное описание каждого реагента и готового препарата (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде).*

Например: Набор реагентов для приготовления РФЛП (указать наименование) состоит из (указать количество флаконов (ампул)). Реагент № 1 – описание (наименование формы, цвет, особые свойства), Реагент № 2 – описание, и т.д.

Готовый препарат (указать наименование) – описание (наименование формы, цвет, особые свойства)

Физико-химические свойства (необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада).

Например: РФЛП (указать наименование) – радиофармацевтический диагностический/терапевтический лекарственный препарат, представляет собой (описание химического состава препарата).

Радионуклид (указать наименование) представляет собой (указание вида, энергии излучения и периода полураспада радионуклида).

Фармакологические свойства (краткое описание фармакологических свойств исследуемого РФЛП по результатам клинических исследований I фазы, а также доклинических исследований (если необходимо))

Фармакотерапевтическая группа (Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство)

Код АТХ – указать код (пока не присвоен)

Фармакодинамические свойства (для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты)

Фармакокинетические свойства (всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (биотрансформация) (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция))

Показания к применению (Следует указать, что данный лекарственный препарат предназначен только для диагностического/терапевтического (или диагностического и терапевтического) применения.

Показания к применению должны отражать целевое заболевание или состояние с указанием направленности терапии – симптоматическая, этиотропная или оказывающая влияние на течение или прогрессирование заболевания, профилактика (для терапевтических препаратов) или диагностические цели (для диагностических препаратов).

Необходимо указать возрастные группы пациентов, которым показан препарат, с указанием возрастных границ, например, взрослым, новорожденным, младенцам, подросткам в возрасте от «х» до «у» (лет, месяцев). В случае, если препарат предназначен для пациентов детского возраста, следует учесть, что детская популяция разделяется на следующие возрастные подгруппы: недоношенные новорожденные (с указанием срока гестации), доношенные новорожденные (0–27 дней), дети грудного возраста и младенцы (28 дней – 23 месяца); дети (2 – 11 лет), подростки (от 12 – 18 лет).

Необходимо указать информацию об обязательных условиях применения препарата, если таковые имеются. Если показание к применению препарата зависит от определенного генотипа, или экспрессии гена, или определенного фенотипа, данное обстоятельство необходимо отразить в данном разделе).

Противопоказания (Гиперчувствительность к действующему веществу (действующим веществам) (указать) или к любым вспомогательным веществам исследуемого РФЛП (указать название); другие противопоказания и предостережения, учитывающие особенности исследуемого РФЛП).

Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Беременность (не применимо для данного исследования)

Грудное вскармливание (не применимо для данного исследования)

Фертильность (необходимо указать, что пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом должны при подписании информированного согласия также предоставить согласие на соблюдение эффективной контрацепции на протяжении всего исследования (с учетом критериев включения/невключения в данное исследование); следует указать, что все пациентки обязуются соблюдать адекватный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании, от начала до конца, а также в течение необходимого промежутка времени (в зависимости от исследования) после его окончания)

Режим дозирования и способ применения

(Следует отразить рекомендуемые ограничения относительно условий применения данного РФЛП (например, “необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием” или иное).

Следует указать, что исследование проводится исключительно среди (указать категорию, пол, возраст субъектов исследования; пациенты будут включены в исследование только в том случае, если они добровольно и собственноручно подписали форму информированного согласия и соответствуют всем требованиям критериев включения/невключения).

Необходимо указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента.)

Режим дозирования (краткое описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; продолжительность (если применимо) и кратность применения исследуемого РФЛП (интервал дозирования следует выражать в единицах времени, например, «через 6 часов, 1 раз в день, через 6 недель», не используя сокращения, например, «1 р/д, через 2 нед, 1 р/мес»); превентивные меры

во избежание развития некоторых нежелательных реакций (если применимо) (например, применение противорвотных препаратов))

Дозиметрия (табличные данные, иллюстрирующие поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным результатов клинического исследования I фазы, а также рассчитанная эффективная доза)

Способ применения (описание приготовления препарата, способа (пути) введения препарата пациенту и методики проведения диагностического исследования (для диагностических препаратов) либо лечения (для терапевтических препаратов))

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним (Необходимо указать, что работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требованиями к радиационной защите.)

Приготовление препарата (подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления; следует указать, что процесс приготовления препарата проводят в асептических условиях с соблюдением требований радиационной безопасности; следует также подробно описать проведение контроля качества препарата перед введением пациенту, согласно специально разработанному протоколу контроля качества в соответствии с фармакопейными требованиями)

Рекомендуемые дозы (указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата)

Методика проведения лечения/диагностического исследования (в данном разделе необходимо представить описание методики исследования; следует указать, что все процедуры исследования (перечислить процедуры исследования, согласно протоколу), проводятся строго в соответствии со стандартами исследовательского центра)

Процедуры исследования (подробное описание каждой процедуры исследования, включенной в прокол, в том числе:

- описание проведения процедуры лечения/диагностического исследования пациента с указанием подготовки пациента (следует указать, если подготовка не требуется), способа введения РФЛП, положения пациента в момент введения препарата и во время регистрации данных,

интервалов между введением препарата и регистрацией данных, необходимого медицинского оборудования, метода регистрации данных, указания времени нахождения пациента в условиях стационара/ специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию; следует указать, что вся полученная информация должна быть занесена в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами)

Побочное действие (необходимо подробно указать возможное развитие местных и общих побочных реакций после введения РФЛП в рекомендованных дозах, с указанием характера, степени выраженности и длительности течения на основе данных клинического исследования I фазы)

Передозировка (следует указать, что передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами (следует перечислить все возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами либо указать, что данные о лекарственных взаимодействиях отсутствуют)

Особые указания и меры предосторожности

(Работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требованиями к радиационной защите (ОСПОРБ-99/2010), НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях.

Следует описать другие особые указания и меры предосторожности (если таковые имеются) при введении РФЛП, регистрации данных и интерпретации результатов)

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (следует описать все известные влияния либо указать, что данные о влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами отсутствуют)

Форма выпуска (подробное описание формы выпуска реагентов для приготовления препарата; описание готового РФЛП с указанием активности на дату и время изготовления)

Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

Срок годности (срок хранения) (указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по истечению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)

Условия отпуска (следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения; реализации через аптечную сеть не подлежат)

Производитель (необходимо указать производителей всех реагентов препарата с указанием адреса, телефона и электронной почты)

Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним (Следует указать):

Упаковки использованных наборов реагентов для приготовления РФЛП (указать наименование) и неиспользованные наборы реагентов должны быть возвращены спонсору. Возврат производится по акту сдачи-приемки.

Не допускается уничтожение готового РФЛП без получения разрешения от спонсора. Неиспользованный готовый РФЛП (указать наименование) относится к радиоактивным отходам и уничтожается согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового РФЛП (указать наименование) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного препарата.)

7.2. Обработка результатов исследования

Вся информация о дате и времени введения препарата, дозе и результатах исследования

должны быть занесены в ИРК пациента.

Кроме того, в ИРК пациента должны быть занесены:

- отмеченные нежелательные явления;
- прием сопутствующих лекарственных средств (за 24 часа перед вве-

дением препарата и
до завершения обследования).

7.3. Другая клинически значимая информация для исследователя
(указать, если таковая имеется)

8. Список используемых источников

Форма брошюры исследователя для клинических исследований III фазы РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Титульный лист (содержит основные сведения об исследуемом препарате)

Спонсор исследования

Номер исследования

Коммерческое наименование исследуемого препарата

Химическое или международное непатентованное наименование исследуемого препарата

Лекарственная форма

Брошюра исследователя

По протоколу «Наименование клинического исследования»

Фаза исследования

Номер редакции

Дата редакции

Заменяет предыдущую версию (если применимо) (номер, дата)

Конфиденциально

(сведения о конфиденциальности информации, сведения о том, для кого предназначена информация, содержащаяся в Брошюре исследователя)

Место и год составления документа

1. Оглавление

Брошюра исследователя должна иметь следующие разделы, каждый из которых (где применимо) следует сопровождать перечнем ссылок на литературные источники:

1. Оглавление
2. Краткий обзор (резюме)
3. Введение
4. Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма
5. Доклинические исследования
 - 5.1. Общие сведения (введение)
 - 5.2. Доклиническая фармакология
 - 5.3. Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных
 - 5.4. Токсикология
6. Опыт применения у человека
7. Обсуждение данных и инструкции для исследователя
 - 7.1. Инструкция по медицинскому применению препарата для исследователя
 - 7.2. Обработка результатов исследования
 - 7.3. Другая клинически значимая информация для исследователя
8. Список используемых источников

Краткий обзор

В данном разделе должно быть представлено краткое резюме (желательно не превышающее 2 страниц) доступной информации о физических, химических (*следует указать физико-химические свойства готового препарата и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада*), фармацевтических, фармакологических, фармакодинамических (*для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты*), фармакокинетических (*всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция)*), токсикологических, метаболических свойствах исследуемого препарата по результатам клинических исследований I и II фазы, а также его дозиметрических характеристиках, основанных на результатах клинических исследований I фазы исследуемого РФЛП, а также доклинических исследований (если необходимо.).

Введение

Название исследуемого препарата (*коммерческое наименование, химическое или международное непатентованное наименование*)

Лекарственная форма (*лекарственная форма каждого реагента и готового препарата*)

Фармакотерапевтическая группа (*Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство*)

Состав препарата с описанием и количественным составом каждого реагента

Активные ингредиенты (*с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата*)

Вспомогательные вещества (*на единицу меры готового препарата*)

Обоснование для изучения (*краткое описание актуальности изучения препарата, существующих методов и способов диагностики/лечения, их недостатки, преимущества, своевременность, значимость и актуальность изучения исследуемого препарата*)

Имеющиеся аналоги (*если имеются*)

Назначение и ожидаемые терапевтические/диагностические показания

Общий подход к оценке исследуемого препарата (*краткое описание дизайна исследования*)

Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными соединениями.

Химическая формула

Электронная формула

Краткая форма

Полная форма

Брутто-формула

Молекулярная масса

Лекарственная форма (*лекарственная форма каждого реагента и готового препарата*)

Состав препарата (*с описанием и количественным составом каждого реагента*)

Действующие вещества (*с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата*)

Вспомогательные вещества (*на единицу меры готового препарата*)

Описание внешнего вида (*описание каждого реагента и готового препарата*)

Физико-химические свойства (*необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада*)

Условия хранения (описание условий и температуры хранения реагентов и готового препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

Срок годности (указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по истечению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)

Доклинические исследования (наполняется по мере необходимости)

5.1. Общие сведения (введение)

Должны быть представлены в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма, а также дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП по результатам доклинического исследования РФЛП.

5.2. Доклиническая фармакология

5.3. Фармакокинетика и метаболизм препарата у животных

5.4. Токсикология

5.5. Дозиметрия

5.6. Заключение по результатам доклинических исследований (раздел резюмирует результаты доклинических исследований РФЛП и подтверждает приемлимость соотношения риск/польза для субъекта клинического исследования)

Опыт применения у человека (сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов клинических исследований I и II фазы, значимых для данного исследования (краткое изложение результатов отчета о клинических исследованиях исследуемого РФЛП I и II фазы))

Введение

В этом разделе подробно обсуждаются известные эффекты исследуемого РФЛП у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетики, метаболизму, фармакодинамике, дозиметрическим характеристикам, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности должно быть дано краткое описание клинических исследований I и II фазы исследуемого РФЛП.

Фармакокинетика и метаболизм у человека

Данный раздел должен содержать краткую информацию, относящуюся к фармакокинетики исследуемого препарата, и включать в себя следующее (в зависимости от наличия данных):

фармакокинетика (в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение);

биодоступность исследуемого препарата;

субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов);

взаимодействие (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи);

другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических исследований фармакокинетических исследований на различных группах).

Безопасность и эффективность

Кратко должна быть представлена информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике (для терапевтических РФЛП), дозиметрическим характеристикам исследуемого РФЛП, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого препарата (и его метаболитов, если имеются данные), полученная в ходе проведенных клинических исследований I и II фазы. Должна быть представлена интерпретация этих данных. Рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого препарата по отдельным показаниям у различных популяций. Также рекомендуется использовать сводные таблицы нежелательных реакций по результатам всех завершенных клинических исследований исследуемого РФЛП (включая исследования для любых изучавшихся показаний). Должны быть освещены значимые различия в характере (частоте) нежелательных реакций для различных популяций.

Должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать на основании опыта применения как исследуемого препарата (основанном на результатах клинических исследований I и II фазы исследуемого РФЛП), так и сходных с ним препаратов. Должны быть также описаны меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании препарата в исследовательских целях.

Обсуждение данных и инструкции для исследователя

В этом разделе должно быть представлено обсуждение доклинических и клинических данных и обобщена информация, полученная из разных источников по различным свойствам исследуемого препарата: *(Необходимо:*

– *В краткой форме изложить основные выводы по результатам доклинических исследований и клинических исследований I и II фазы исследуемого РФЛП;*

– *Кратко описать опубликованные работы по сходным РФЛП, если такие препараты имеются, указав нежелательные реакции, побочное действие, прочие проблемы и особенности применения сходных препаратов;*

– Изложить выводы о значимости этой информации для последующих клинических исследований.)

7.1. Инструкция по медицинскому применению препарата (указать наименование) для исследователя

Коммерческое наименование

Химическое или международное непатентованное наименование

Лекарственная форма каждого реагента и готового препарата

Качественный и количественный состав:

Качественный и количественный состав каждого реагента

(необходимо указать, что радиоизотоп не является частью набора)

Состав готового препарата ((на единицу меры готового препарата) с указанием и действующего вещества и указанием вспомогательных веществ)

Действующее вещество (с указанием активности в Бк на единицу меры готового препарата)

Вспомогательные вещества (на единицу меры готового препарата)

Описание внешнего вида (подробное описание каждого реагента и готового препарата (либо только готового препарата (указать наименование) в случае, если ИРФЛП поставляется спонсором в готовом виде).

Например: Набор реагентов для приготовления РФЛП (указать наименование) состоит из (указать количество флаконов (ампул)). Реагент № 1 – описание (наименование формы, цвет, особые свойства), Реагент № 2 – описание, и т.д.

Готовый препарат (указать наименование) – описание (наименование формы, цвет, особые свойства)

Физико-химические свойства (необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада).

Например: РФЛП (указать наименование) – радиофармацевтический диагностический/терапевтический лекарственный препарат, представляет собой (описание химического состава препарата).

Радионуклид (указать наименование) представляет собой (указание вида, энергии излучения и периода полураспада радионуклида).

Фармакологические свойства (краткое описание фармакологических свойств исследуемого РФЛП по результатам клинических исследований I и II фазы, а также доклинических исследований (если необходимо))

Фармакотерапевтическая группа (Радиофармацевтическое терапевтическое/ диагностическое средство)

Код АТХ – указать код (пока не присвоен)

Фармакодинамические свойства (для терапевтических РФЛП необходимо указать локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты, силу и длительность воздействия препаратов; для диагностических

РФЛП следует проинформировать о том, что в дозах, применяемых для диагностических процедур, у препарата не обнаружены какие-либо фармакодинамические эффекты)

Фармакокинетические свойства (всасывание (тип, характер, скорость, полнота), распределение (связывание, накопление, проникновение), метаболизм (биотрансформация) (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов и т.п.), выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция))

Показания к применению (Следует указать, что данный лекарственный препарат предназначен только для диагностического/терапевтического (или диагностического и терапевтического) применения.

Показания к применению должны отражать целевое заболевание или состояние с указанием направленности терапии – симптоматическая, этиотропная или оказывающая влияние на течение или прогрессирование заболевания, профилактика (для терапевтических препаратов) или диагностические цели (для диагностических препаратов).

Необходимо указать возрастные группы пациентов, которым показан препарат, с указанием возрастных границ, например, взрослым, новорожденным, младенцам, подросткам в возрасте от «х» до «у» (лет, месяцев). В случае, если препарат предназначен для пациентов детского возраста, следует учесть, что детская популяция разделяется на следующие возрастные подгруппы: недоношенные новорожденные (с указанием срока гестации), доношенные новорожденные (0–27 дней), дети грудного возраста и младенцы (28 дней – 23 месяца); дети (2 – 11 лет), подростки (от 12 – 18 лет).

Необходимо указать информацию об обязательных условиях применения препарата, если таковые имеются. Если показание к применению препарата зависит от определенного генотипа, или экспрессии гена, или определенного фенотипа, данное обстоятельство необходимо отразить в данном разделе).

Противопоказания (Гиперчувствительность к действующему веществу (действующим веществам) (указать) или к любым вспомогательным веществам исследуемого РФЛП (указать название); другие противопоказания и предостережения, учитывающие особенности исследуемого РФЛП).

Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Беременность (не применимо для данного исследования)

Грудное вскармливание (не применимо для данного исследования)

Фертильность (необходимо указать, что пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом должны при подписании информированного согласия также предоставить согласие на соблюдение эффективной контрацепции на протяжении всего исследования (с учетом критериев включения/невключения в данное исследование); следует указать,

что все пациентки обязуются соблюдать адекватный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании, от начала до конца, а также в течение необходимого промежутка времени (в зависимости от исследования) после его окончания)

Режим дозирования и способ применения

(Следует отразить рекомендуемые ограничения относительно условий применения данного РФЛП (например, “необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием” или иное).

Следует указать, что исследование проводится исключительно среди (указать категорию, пол, возраст субъектов исследования; пациенты будут включены в исследование только в том случае, если они добровольно и собственноручно подписали форму информированного согласия и соответствуют всем требованиям критериев включения/невключения.

Необходимо указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента.)

Режим дозирования (краткое описание способа применения препарата с указанием вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата; продолжительность (если применимо) и кратность применения исследуемого РФЛП (интервал дозирования следует выражать в единицах времени, например, «через 6 часов, 1 раз в день, через 6 недель», не используя сокращения, например, «1 р/д, через 2 нед, 1 р/мес»); превентивные меры во избежание развития некоторых нежелательных реакций (если применимо) (например, применение противорвотных препаратов))

Дозиметрия (табличные данные, иллюстрирующие поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным результатов клинического исследования I фазы, а также рассчитанная эффективная доза)

Способ применения (описание приготовления препарата, способа (пути) введения препарата пациенту и методики проведения диагностического исследования (для диагностических препаратов) либо лечения (для терапевтических препаратов))

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним (Необходимо указать, что работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требованиями к радиационной защите.)

Приготовление препарата (подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления; следует указать, что процесс приготовления препарата проводят в асептических условиях с соблюдением требований радиационной безопасности; следует также подробно описать проведение контроля качества препарата перед введением пациенту, согласно специально разработанному протоколу контроля качества в соответствии с фармакопейными требованиями)

Рекомендуемые дозы (указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата)

Методика проведения лечения/диагностического исследования (в данном разделе необходимо представить описание методики исследования; следует указать, что все процедуры исследования (перечислить процедуры исследования, согласно протоколу), проводятся строго в соответствии со стандартами исследовательского центра)

Процедуры исследования (подробное описание каждой процедуры исследования, включенной в прокол, в том числе:

– описание проведения процедуры лечения/диагностического исследования пациента с указанием подготовки пациента (следует указать, если подготовка не требуется), способа введения РФЛП, положения пациента в момент введения препарата и во время регистрации данных, интервалов между введением препарата и регистрацией данных, необходимого медицинского оборудования, метода регистрации данных, указания времени нахождения пациента в условиях стационара/ специализированной радиоизотопной лаборатории после введения РФЛП; следует указать, что вся информация о дате и времени введения препарата и его активности должны быть занесены в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию; следует указать, что вся полученная информация должна быть занесена в ИРК пациента; проводить данное исследование может только квалифицированный медицинский персонал, получивший допуск к работе с радиоактивными веществами)

Побочное действие (необходимо подробно указать возможное развитие местных и общих побочных реакций после введения РФЛП в рекомендованных дозах, с указанием характера, степени выраженности и длительности течения на основе данных клинических исследований I и II фазы)

Передозировка (следует указать, что передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений)

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами (следует перечислить все возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами либо указать, что данные о лекарственных взаимодействиях отсутствуют)

Особые указания и меры предосторожности

(Работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требованиями к радиационной защите (ОСПОРБ-99/2010), НРБ-99/2009, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях).

Следует описать другие особые указания и меры предосторожности (если таковые имеются) при введении РФЛП, регистрации данных и интерпретации результатов)

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (следует описать все известные влияния либо указать, что данные о влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами отсутствуют)

Форма выпуска (подробное описание формы выпуска реагентов для приготовления препарата; описание готового РФЛП с указанием активности на дату и время изготовления)

Условия хранения (описание условий и температуры хранения препарата; следует указать, что препарат хранят в соответствии с “Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности” (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей месте)

Срок годности (срок хранения) (указание сроков годности реагентов и готового препарата; необходимо указать, что не допускается приготовление радиофармацевтического лекарственного препарата из реагентов по истечению их срока годности; не допускается использование готового РФЛП по истечению его срока годности)

Условия отпуска (следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения; реализации через аптечную сеть не подлежат)

Производитель (необходимо указать производителей всех реагентов препарата с указанием адреса, телефона и электронной почты)

Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним *(Следует указать:*

Упаковки использованных наборов реагентов для приготовления РФЛП (указать наименование) и неиспользованные наборы реагентов должны быть возвращены спонсору. Возврат производится по акту сдачи-приемки.

Не допускается уничтожение готового РФЛП без получения разрешения от спонсора. Неиспользованный готовый РФЛП (указать наименование) относится к радиоактивным отходам и уничтожается согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового РФЛП (указать наименование) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного препарата.)

7.2. Обработка результатов исследования

Вся информация о дате и времени введения препарата, дозе и результатах исследования

должны быть занесены в ИРК пациента.

Кроме того, в ИРК пациента должны быть занесены:

- отмеченные нежелательные явления;
- прием сопутствующих лекарственных средств (за 24 часа перед введением препарата и до завершения обследования).

7.3. Другая клинически значимая информация для исследователя
(указать, если таковая имеется)

8. Список используемых источников

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
тел.: 8 (499) 190-93-90
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru

Формат 60х90/16, Объем: 16.0 п.л.,
Бумага 80 г/м² офсетная, Гарнитура Times New Roman,
Тираж 1000 экз., Заказ №2026-438-н

