Додаток 9
до Порядку проведення клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів
(пункт 2 розділу IX)

Перелік аспектів клінічного дослідження (випробування) щодо яких спонсор має внести суттєві поправки (модифікації)

1. Поправки (модифікації), пов'язані з протоколом клінічного дослідження (випробування):

1) зміна мети клінічного дослідження (випробування);

2) зміна дизайну дослідження: зміна первинної або вторинної кінцевої точки, яка може суттєво вплинути на безпеку або права суб'єктів дослідження, та/або на достовірність та надійність даних, отриманих під час клінічного дослідження (випробування); додавання групи випробування або групи плацебо, видалення групи, додавання нового періоду випробування (наприклад, відкритого продовження), не передбаченого в поточному затвердженому протоколі клінічного дослідження (випробування);

3) зміна показників ефективності (використання нового вимірювання для первинної кінцевої точки);

4) зміна критеріїв включення / невключення, якщо ці зміни можуть мати значний вплив на безпеку суб'єктів дослідження або наукову цінність клінічного дослідження (випробування);

5) доповнення або виключення методів обстеження або показників (зміна діагностичної або медичної процедури, яка, ймовірно, може суттєво вплинути на безпеку та/або права суб'єктів дослідження, та/або на достовірність та надійність даних, отриманих під час клінічного дослідження (випробування));

6) зміна/залучення досліджуваного лікарського засобу/допоміжного лікарського засобу та/або способу застосування (спосіб введення/тривалість/частота/дозування) досліджуваного лікарського засобу;

7) зміна/залучення незареєстрованого в Україні лікарського засобу супутньої терапії та /або розчинника;

8) зміна плану дослідження, яка, ймовірно, матиме значний вплив на статистичний аналіз або оцінку ризику / користі;

9) зміна кодованого номеру і версії протоколу клінічного дослідження (випробування);

10) зміни, внесені до форми інформованої згоди;

11) зміна графіку добору проб для лабораторного обстеження суб'єктів дослідження;

12) зміни у плані моніторингу безпеки;

13) додавання/видалення проміжного аналізу, якщо це попередньо не зазначено в поточній версії затвердженого протоколу клінічного дослідження (випробування).

2. Поправки (модифікації), пов'язані з організацією клінічного дослідження (випробування):

1) зміна спонсора або офіційного представника спонсора (особи, якій спонсор делегував свої функції з організації проведення КВ);

2) зміна контрактної дослідницької організації, відповідальної за виконання важливих завдань фізичної або юридичної особи, що діє за дорученням спонсора в якості заявника у рамках клінічного дослідження (випробування);

3) зміна головного дослідника / дослідника та/або залучення нового головного дослідника / дослідника;

4) зміна місця проведення клінічного дослідження (випробування) та/або зміна назви місця проведення клінічного дослідження (випробування) та/або залучення нового місця проведення клінічного дослідження (випробування);

5) зміна кількості суб'єктів дослідження в Україні;

6) зміна процедури набору суб'єктів дослідження;

7) зміни змісту будь-яких документів, що видаються суб'єктам дослідження та/або потенційним суб'єктам дослідження (включаючи матеріали інформаційного та рекламного характеру, які використовуватимуться для залучення суб'єктів дослідження до клінічного випробування (за наявності));

8) зміна розміру та умов компенсації, що виплачується суб'єктам дослідження за участь у клінічному дослідженні (випробуванні), якщо це зазначено у документах клінічного дослідження (випробування);

9) продовження початку набору суб'єктів дослідження понад 2 роки, щоб уникнути закінчення терміну дії дозволу;

10) продовження тимчасової зупинки (не з причин безпеки суб'єкта дослідження) понад 2 роки, щоб уникнути завершення клінічного дослідження (випробування);

11) зміна визначення щодо завершення клінічного дослідження (випробування).

3. Поправки (модифікації) до досьє досліджуваного лікарського засобу (далі - ДДЛЗ):

1) зміна назви досліджуваного лікарського засобу або коду досліджуваного лікарського засобу на МНН чи торгової назви;

2) зміна ділянки, що відповідає за імпорт досліджуваного лікарського засобу;

3) зміна виробника (ів) активного фармацевтичного інгредієнту (діючої речовини) (далі - АФІ):

а) залучення або заміна на нового виробника АФІ (за межами компанії чи всередині компанії, але в іншій країні),

б) видалення виробничої ділянки або місця аналізу якості АФІ (з причин якості/безпеки, невідповідності GMP);

4) зміни у процесі виготовлення АФІ:

а) зміни-шляху синтезу АФІ,

б) розширення параметрів процесу або критеріїв прийнятності тестування внутрішнього контролю під час виробництва з впливом на якість і безпеку АФІ,

в) зміни фізико-хімічних властивостей з впливом на якість АФІ (наприклад, розмір частинок, поліморфізм у твердих лікарських формах),

г) зміна процесу виробництва рослинної субстанції або рослинного досліджуваного лікарського засобу;

5) зміна специфікацій АФІ:

а) розширення критеріїв прийнятності АФІ,

б) видалення параметру специфікації АФІ,

в) додавання параметра(ів) специфікації з міркувань безпеки / якості, наприклад, додавання контролю мутагенних домішок;

6) зміна методів випробування АФІ/лікарського засобу:

а) новий або інший метод тестування (наприклад, інфрачервона спектрометрія замість ВЕРХ) або зміни в методі, які вимагають нової перевірки, що забезпечує результати, які не є кращими або еквівалентними схваленому методу, та/або впливають на стратегію чи специфікацію контролю якості;

7) зміна періоду повторного тестування АФІ (стабільність лікарської речовини):

а) скорочення періоду повторного випробування та/або обмеження умов зберігання через проблеми з безпекою та/або якістю,

б) подовження періоду повторного тестування не на основі поточного затвердженого протоколу стабільності або без попереднього зобов’язання,

в) збільшення тривалості протоколу стабільності за допомогою додаткових часових точок для продовження періоду повторного тестування;

8) зміна рецептури досліджуваного лікарського засобу:

а) зміна якісного або кількісного складу однієї або кількох допоміжних речовин, що може мати значний вплив на якість або безпеку досліджуваного лікарського засобу (включаючи заміну допоміжних речовин на допоміжні

речовини з однаковими функціональними характеристиками, наприклад, дезінтегрант),

б) зміна та/або додавання сили дії досліджуваного лікарського засобу;

9) зміна виробника(ів) досліджуваного лікарського засобу:

а) додавання або заміна місця виробництва, пакування або контролю якості досліджуваного лікарського засобу,

б) видалення виробництва, пакування, або місця тестування (з міркувань безпеки, GMP невідповідності) досліджуваного лікарського засобу,

в) додавання або заміна сайту сертифікації випуску партії (QP сертифікація);

10) зміна процесу виробництва досліджуваного лікарського засобу:

а) зміни у виробничому процесі (наприклад, сухе ущільнення проти вологого гранулювання, звичайне гранулювання проти гранулювання в киплячому шарі) та в контролі критичних процесів (наприклад, обмеження біонавантаження), що впливають на безпеку досліджуваного лікарського засобу,

б) масштабування для нестандартних процесів або великих масштабів, наприклад, коли коефіцієнт множення для масштабування перевищує 10 для стандартних виробничих процесів;

11) зміни специфікацій допоміжних речовин, якщо вони можуть впливати на ефективність досліджуваного лікарського засобу:

а) зміни в розподілі частинок за розміром, які впливають на розчинення досліджуваного лікарського засобу in vitro;

12) зміни методів випробування нефармакопейних допоміжних речовин:

а) новий або інший метод випробування (наприклад, інфрачервона спектрометрія замість ВЕРХ);

13) зміни специфікацій (випуску або стабільності) досліджуваного лікарського засобу:

а) розширення критеріїв прийнятності з клінічною значущістю, наприклад, зміна твердості з впливом на час розпаду та/або розчинення in vitro, або розширення критеріїв прийнятності для домішок;

14) видалення параметру(ів) специфікації досліджуваного лікарського засобу:

а) додавання параметрів специфікації з клінічної значущості або з міркувань якості/безпеки (наприклад, для контролю поліморфів у лікарському препараті, які можуть змінюватися під час виробництва або стабільності, для моніторингу некваліфікованих домішок або для контролю мутагенних домішок);

15) зміна системи закриття контейнера:

а) введено нову систему закриття контейнера (наприклад, менше захисного матеріалу, інший контейнер/матеріал для рідкого продукту);

16) зміни до медичних виробів:

а) додавання, зміна або заміна медичного виробу в ДДЛЗ, що потенційно впливає на якість, безпеку та/або ефективність досліджуваного лікарського засобу;

17) зміни стабільності досліджуваного лікарського засобу:

а) зменшення терміну придатності та/або обмеження умов зберігання через проблеми безпеки та/або якості,

б) будь-яке продовження терміну придатності досліджуваного лікарського засобу не на основі поточного затвердженого протоколу стабільності або без попереднього зобов’язання,

в) збільшення тривалості протоколу стабільності за допомогою додаткових часових точок для подовження терміну зберігання;

18) зміни маркування досліджуваного лікарського засобу;

19) зміни до ДЛЗ, які призводять до нового потенційного ризику щодо безпеки суб’єктів дослідження (зміни, пов'язані з домішками, мікробним забрудненням, захистом від вірусів, захистом від трансмісивної губчастої енцефалопатії та зміни, що стосуються стабільності ДЛЗ, особливо коли можуть утворюватися токсичні продукти розпаду).

4. Поправки (модифікації) щодо даних доклінічних фармакологічних і токсикологічних досліджень у випадках, що стосуються поточних клінічних досліджень (випробувань) (з наданням результатів оцінки співвідношення «користь/ризик»), які зазначенні у Брошурі дослідника, та стосуються:

1) результатів нових доклінічних фармакологічних досліджень;

2) нової інтерпретації результатів раніше проведених доклінічних фармакологічних досліджень;

3) результатів нових доклінічних токсикологічних досліджень;

4) нової інтерпретації результатів раніше проведених доклінічних токсикологічних досліджень;

5) результатів нових досліджень лікарських взаємодій.

5. Поправки (модифікації) щодо клінічного випробування (дослідження), а також даних, що відображають досвід застосування препарату людиною, що є важливими для поточних клінічних випробувань (досліджень) (з наданням результатів оцінки співвідношення «користь/ризик»), які зазначені у Брошурі дослідника або у SmPC, та стосуються:

1) безпеки, пов’язаної з клінічним дослідженням (випробуванням) або досвідом застосування досліджуваного лікарського препарату з впливом на співвідношення «користь/ризик»;

2) результатів нових клінічних досліджень (випробувань) з впливом на співвідношення «користь/ризик»;

3) нової інтерпретації результатів раніше проведених клінічних досліджень (випробувань);

4) нових даних з досвіду застосування досліджуваного лікарського засобу;

5) нової інтерпретації наявних даних щодо досвіду застосування досліджуваного лікарського засобу;

6) змін загальної оцінки та аналізу співвідношення «користь/ризик»;

7) оновлення довідкової інформації з безпеки у брошурі дослідника, яка впливає на безпеку суб’єктів дослідження та/або звітність про безпеку та оцінку «користь/ризик»:

а) додавання нових передбачених небажаних серйозних реакцій,

б) зміна частоти виникнення передбачених небажаних серйозних реакцій,

в) оновлення Медичного словника для уповноважених регуляторних органів (MedDRA), що впливає на безпеку суб’єктів дослідження та/або на звітність про безпеку й оцінку очікувань (наприклад, нові визначення передбачених небажаних серйозних реакцій, указані в довідковій інформації з безпеки);

8) будь-яке оновлення довідкової інформації з безпеки, яка знаходиться у розділі 4.8. SmPC, з впливом на безпеку та/або звітність про безпеку та оцінку очікуваності (наприклад, додавання нових передбачених небажаних серйозних реакцій);

9) зміна розташування довідкової інформації з безпеки (наприклад, перенесення з брошури дослідника до SmPC), якщо впливає на звітність про безпеку.
