

Требования к Протоколу исследования, индивидуальной регистрационной карте участника исследования и Брошюре исследователя

О Протоколе и Поправках к Протоколу исследования.

Протокол (программа) клинического исследования представляет собой документ, в котором содержатся инструкции для всех, кто принимает участие в клиническом исследовании, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач.

Протокол обеспечивает квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на рецензию в регулятивные органы.

Основные цели Протокола:

- Документировать внутреннее планирование, обоснование исследования, его задачи, план статистического анализа, методологию и условия проведения;
- Дать инструкции исследовательской группе и другим лицам, принимающим участие в исследовании, по их конкретным задачам. Используемые в Протоколе термины должны быть четкими и директивными; критерий принятия решения должен быть конкретным и недвусмысленным.
- Стандартизировать все процедуры исследования таким образом, чтобы, в случае необходимости, существовала возможность проведения повторного исследования.

Документировать информацию для проверки на соответствие регулятивным и этическим нормам. Регулятивные органы и Этический Комитет обязаны провести проверку на соответствие этой информации регулятивным и этическим стандартам.

По общему правилу, содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру. Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру, может быть представлена на отдельных страницах протокола или содержаться в отдельном соглашении, а часть приведенной ниже информации может также содержаться в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе, например, в брошюре исследователя.

1.1. Общая информация.

1.1.1. Название протокола, идентификационный номер протокола и дата. Любая поправка также должна иметь номер поправки и дату.

1.1.2. Наименование/имя и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

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

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

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

1.1.6. Имя, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие всех решений медицинского характера (если данное лицо не является исследователем).

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

1.2. Обоснование исследования.

1.2.1. Название и описание исследуемых продуктов.

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

1.2.3. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования, если таковые имеются.

- 1.2.4. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения.
- 1.2.5. Указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.
- 1.2.6. Описание исследуемой популяции.
- 1.2.7. Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.
- 1.3. Цели и задачи исследования.
Детальное описание целей и задач исследования.
- 1.4. Дизайн исследования.
Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать в себя:
- 1.4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования.
- 1.4.2. Описание типа/дизайна проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и графическую схему дизайна исследования, процедур и этапов исследования.
- 1.4.3. Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности, в том числе:
- а) рандомизации;
 - б) слепого метода/маскировки.
- 1.4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов.
- 1.4.5. Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.
- 1.4.6. Описание "правил остановки" или "критериев исключения" для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом.
- 1.4.7. Процедуры учета исследуемых продуктов, включая, при наличии, плацебо и препараты сравнения.
- 1.4.8. Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.
- 1.4.9. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.
- 1.5. Отбор и исключение субъектов.
- 1.5.1. Критерии включения субъектов.
- 1.5.2. Критерии исключения субъектов.
- 1.5.3. Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого продукта/исследуемого лечения), а также процедуры, определяющие:
- а) Когда и как субъектов исключать из исследования/лечения исследуемым продуктом.
 - б) Какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам.
 - в) Заменены ли и каким образом выбывшие субъекты.
 - г) Последующее наблюдение за субъектами, исключенными из лечения исследуемым продуктом/исследуемым лечением.
- 1.6. Лечение субъектов.
- 1.6.1. Осуществляемое лечение, включая названия всех продуктов, их дозировки, частоту приема, пути/способы введения, а также продолжительность лечения, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми продуктами.
- 1.6.2. Лекарства/способы лечения, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и/или во время исследования.
- 1.6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.
- 1.7. Оценка эффективности.
- 1.7.1. Перечень параметров эффективности.
- 1.7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности.

1.8. Оценка безопасности.

1.8.1. Перечень параметров безопасности.

1.8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности.

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

1.8.4. Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений.

1.9. Статистика.

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

1.9.2. Планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности исследования.

1.9.3. Применяемый уровень значимости.

1.9.4. Критерии прекращения исследования.

1.9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных.

1.9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и/или финальном отчете об исследовании).

1.9.7. Отбор субъектов для анализа (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки).

1.10. Прямой доступ к первичным данным/документации.

Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей/организаций не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

1.11. Контроль качества и обеспечение качества.

1.12. Этика.

Описание этических аспектов исследования.

1.13. Работа с данными и ведение записей.

1.14. Финансирование и страхование.

Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

1.15. Публикации.

Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре.

1.16. Приложения.

(Примечание - Поскольку протокол исследования и отчет о клиническом исследовании/испытании тесно связаны, для дополнительной информации см. руководство ИСН "Структура и содержание отчета о клиническом исследовании".)

В Протокол могут быть внесены дополнения и изменения (Поправки к Протоколу).

Документ, содержащий Поправку к Протоколу, должен:

- Содержать полное название исследования, включая номера Протокола и Поправки, дату ее внесения;
- Указывать причину внесения Поправки;
- Содержать как старый, так и новый текст, маркируя их как старый и новый варианты;
- Содержать сноски по местонахождению раздела и номера страницы старого текста в оригинале Протокола.

Поправка должна быть одобрена ЭК.

Поправка, которая устраняет непосредственно существующую опасность, может быть немедленно реализована без одобрения ЭК и/или регулятивным органом. Они могут быть уведомлены позднее о внесении Поправки к Протоколу.

Об Индивидуальной Регистрационной Карте.

Индивидуальная Регистрационная карта (ИРК) служит средством для сбора данных, определенных в Протоколе исследования. Все ИРК каждого исследования на каждого отдельного испытуемого собираются в Индивидуальный регистрационный Журнал.

ИРК служат выполнению следующих задач:

- Обеспечивают сбор данных о больном в соответствии с Протоколом;
- Обеспечивают удовлетворение требований регулирующего органа для сбора информации;
- Способствуют эффективной и полной обработке данных, их анализу и отчетности по результатам;
- Способствуют обмену данными по безопасности среди различных проектных групп и подразделений организации.

Во всех ИРК должны быть указаны данные по следующим позициям:

- Номер, название исследования;
- Фамилия исследователя;
- Идентификационные данные испытуемого;
- Демографические данные;
- Детальное описание дозирования исследуемого препарата;
- Сопутствующий курс лечения;
- Случаи нежелательных явлений (побочные эффекты и интеркуррентные заболевания);
- Заключение о состоянии здоровья испытуемого;
- Подпись исследователя и дата;
- История болезни;
- Данные физического обследования;
- Основной диагноз и сопутствующие диагнозы;
- Предыдущий релевантный курс лечения;
- Характеристика исходного состояния, промежуточные исследования и измерения конечных показателей эффективности, лабораторные тесты, процедуры и т.д.

О Брошюре Исследователя.

Брошюра исследователя - документ, подготовленный фармацевтической фирмой с целью информирования исследователей об изучаемом лекарственном средстве, находящемся в разработке. Брошюра исследователя (БИ) представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому продукту, которые имеют значение для его изучения с участием человека в качестве субъекта исследования. Назначением БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких как доза, частота/периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности.

Образец Брошюры Исследователя

Титульный лист включает: название организации - заказчика, документ о конфиденциальности, название продукта, дата, версии, дата выпуска, № публикации

Содержание Брошюры Исследователя

(пример)

Указание на конфиденциальность (необязательно)

Подписи (необязательно)

1. Оглавление

- 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/списков. 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. Там, где необходимо, должно быть проведено сравнение эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (т.е. необходимо предоставить обсуждение терапевтического индекса). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях, где возможно, при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в мг/кг.

5.1. Доклиническая фармакология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого продукта и, если это возможно, 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, не имеющих терапевтической направленности, фармакологических эффектов).

5.1.2. Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных

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

5.1.3. Токсикология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого продукта, 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 и алергизирующее действие).
- Репродуктивная токсичность.
- Генотоксичность (мутагенность).

6. Эффекты у человека

Введение

В этом разделе подробно обсуждают известные эффекты исследуемого продукта у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности, должно быть дано краткое описание каждого завершеного клинического исследования. Также должна быть представлена информация о результатах любого использования исследуемого продукта вне рамок клинических исследований, например, сведения, полученные во время пострегистрационного применения продукта.

6.1. Фармакокинетика и метаболизм у человека

Данный раздел должен содержать краткую информацию, относящуюся к фармакокинетике исследуемого продукта, и включать в себя следующее (в зависимости от наличия данных):

- Фармакокинетику (в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение).
- Биодоступность исследуемого продукта (абсолютную, где это возможно, и/или относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения.
- Субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов).
- Взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи).
- Другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических испытаний фармакокинетических исследований на различных группах).

6.2. Безопасность и эффективность

Кратко должна быть представлена информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого продукта (и его метаболитов, если есть данные), полученная в ходе проведенных клинических исследований (с участием здоровых добровольцев и/или пациентов). Должна быть представлена интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого продукта по отдельным показаниям у различных популяций. Также рекомендуется использовать сводные таблицы нежелательных реакций по всем клиническим исследованиям (включая исследования для любых изучавшихся показаний). Должны быть освещены значимые различия в характере/частоте нежелательных реакций как для различных показаний, так и для различных популяций.

В БИ должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать, основываясь на накопленном опыте применения как исследуемого продукта, так и сходных с ним продуктов. Должны быть также описаны меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании продукта с исследовательскими целями.

6.3. Пострегистрационный опыт применения

В БИ должны быть указаны страны, в которых исследуемый продукт уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения продукта, должна быть представлена в обобщенном виде (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции). Также в БИ должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в одобрении/регистрации продукта для коммерческого использования или же разрешение на продажу/свидетельство о регистрации было аннулировано.

7. 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 продукта. Таким образом, исследователю предоставляются наиболее информативная интерпретация имеющихся данных, а также выводы о значимости этой информации для последующих клинических исследований.

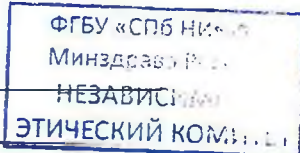

Должны быть освещены опубликованные работы по сходным продуктам, если таковые имеются. Это позволит исследователю быть готовым к нежелательным реакциям или другим проблемам, которые могут возникнуть в ходе клинических исследований.

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического исследования. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого продукта. Клиническому исследователю также должны быть предоставлены инструкции по диагностике и лечению возможных передозировок и нежелательных реакций, которые основаны на предыдущем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого продукта.

Для препаратов, одобренных и реализуемых на рынке по неутвержденным показаниям или формам и дозировкам, Брошюра Исследователя состоит из одного из следующих документов:

- Вкладыш в упаковку;
- Документ о препарате международного образца;
- Документ о препарате местного образца.

Председатель НЭК



ФГБУ «СПб НИИФ»
Минздрава России
НЕЗАВИСИМЫЙ
ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

М.С. Сердобинцев

Секретарь НЭК

К.Х. Чибиров

Дата: 28.06.2018 г.