

*Семинар*

**ГСР. Законодательные и нормативные требования  
по проведению клинических испытаний  
лекарственных средств**

**Документы,  
сопровождающие  
клиническое испытание**

**РАСПУТНЯК С.С.**

# Документы, сопровождающие клиническое испытание

- основные документы, сопровождающие  
КИ
- протокол, брошюра исследователя, ИРФ



## **Основные документы клинического испытания -**

- документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить качество проведения исследования и полученных данных.

**GCP,  
раздел 8**

*Они демонстрируют соблюдение исследователем, спонсором и мониторами правил GCP и действующих нормативных требований.*



## *Основные документы клинического испытания*

### *Месторасположение в файлах*

- исследователя/ медицинского учреждения
- спонсора

### *Время формирования*

- Перед началом КИ
- В ходе клинической фазы исследования
- После завершения или досрочного прекращения исследования



## *Основные документы клинического испытания*

### **Перед началом КИ**

1. Брошюра исследователя
2. Подписанный протокол и поправки к нему, образец ИРФ
3. Материалы, предоставляемые пациенту
4. Финансовые аспекты исследования
5. Подписанные сторонами соглашения
6. Страхование обязательство
7. Одобрение Этической комиссии
8. Состав Этической комиссии
9. Разрешение ГФЦ на проведение КИ
10. CV исследователя и соисследователей



## Основные документы клинического испытания Перед началом КИ

11. Нормальные значения лабораторных и инструментальных тестов, предусмотренных протоколом
12. Документы, подтверждающие качество проведения лабораторных, инструментальных тестов (сертификация, контроль качества)
13. Инструкция обращения с исследуемым ЛП (если не внесена в брошюру исследователя)
14. Транспортные накладные (учет доставки)
15. Процедура раскрытия рандомизационного кода (при слепом методе)
16. Список рандомизации (процедура рандомизации)
17. Отчет монитора о стартовом визите



## Во время клинического этапа КИ

**Обновленные версии любых вышеперечисленных документов, а также:**

1. Переговоры, переписка, связанные с КИ
2. Подписанные формы информированного согласия
3. Первичная документация
4. Заполненные, датированные и подписанные ИРФ (копии)
5. Регистрация исправлений в ИРФ (копии)
6. Уведомления о серьезных побочных явлениях и соответствующие отчеты
7. Сообщение спонсора о новой информации по безопасности



## *Основные документы клинического испытания*

### **Во время клинического этапа КИ**

8. Промежуточные и годовые отчеты
9. Журнал скрининга испытуемых
10. Список идентификационных кодов испытуемых
11. Журнал регистрации включенных в исследование испытуемых
12. Учет исследуемого препарата на КБ
13. Лист образца подписей
14. Журнал учета хранящихся образцов биологических субстратов





*Основные документы клинического испытания*

## После завершения или досрочного прекращения КИ

1. Учет исследуемого ЛП на клинической базе
2. Акт уничтожения исследуемого ЛП
3. Итоговый список идентификационных кодов
4. Сертификат аудиторской проверки (*если имеется*)
5. Отчет о клиническом исследовании.



## Основные документы клинического испытания

- Брошюра исследователя
- Протокол КИ
- Индивидуальная регистрационная форма



## Основные документы клинического испытания

### *Брошюра исследователя -*

реферативное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого ЛП, значимых для его исследования на человеке.

**ICH GCP**



## Брошюра исследователя Содержание

- Введение
- Физические, химические, фармацевтические свойства и состав лекарственной формы
- Доклинические исследования (*экспериментальная фармакология, фармакокинетика и метаболизм ЛС у животных, токсикология*)
- Клинические исследования (*фармакокинетика и биотрансформация у человека, безопасность и эффективность, пострегистрационный опыт*)
- **Заключение и рекомендации для исследователя**



## Брошюра исследователя

### Основная цель –

Помочь исследователю получить отчетливое представление о

- возможных рисках и побочных реакциях,
- специальных тестах, методах обследования и мерах предосторожности, а также
- рекомендации по диагностике и лечению при возможных передозировках и побочных реакциях



## Основные документы клинического испытания

### **Протокол КИ –**

документ, в котором описываются задачи, дизайн, методология, статистические аспекты и организация испытания.

### **Поправка к протоколу –**

письменное описание изменений и/или дополнений к протоколу или формальное разъяснение его текста



## Протокол КИ

### Общие сведения

- Название КИ, код исследования, дата
- Информация о спонсоре и мониторах
- Информация об исследователях
- Информация о лабораториях и других подразделениях, участвующих в КИ



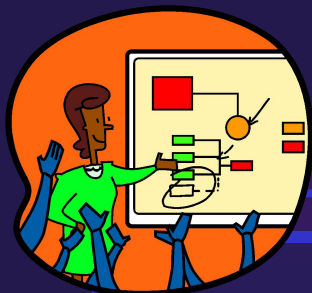
## Протокол КИ

### Обоснование исследования

- Информация об исследуемом препарате, его применении
- Резюме о результатах доклинических и предшествующих клинических исследованиях
- Краткое описание риска и пользы
- Характеристика популяции исследуемых
- Справочная информация

### Цели и задачи исследования





## Протокол КИ

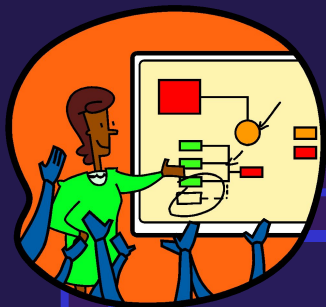
### Дизайн исследования

- Первичные и вторичные конечные точки
- Описание дизайна (например, двойной слепой, плацебо-контролируемый, метод параллельных групп) и его схема, стадии КИ
- Меры для снижения систематической ошибки (рандомизация, слепое исследование)
- Описание исследуемого ЛС, его дозирования и схемы введения. Лекарственная форма, упаковка и маркировка

## Протокол КИ

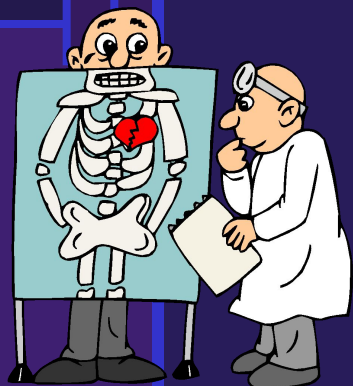
### Дизайн исследования

- Длительность участия пациентов в КИ, последовательность и продолжительность всех этапов, включая период наблюдения
- Правила прекращения всего исследования, его части или участия отдельных пациентов
- Процедуры учета ЛП, включая плацебо
- Сохранение слепоты исследования, раскрытие рандомизационного кода
- Перечень всех данных, вносимых в ИРФ и рассматриваемых как первичные данные



## Протокол КИ

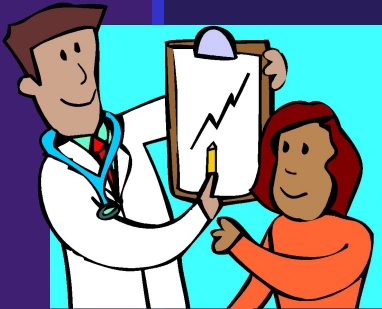
### Включение и исключение исследуемых



- Критерии включения в исследование
- Критерии невключения в исследование
- Критерии исключения (*вывода*) пациентов из исследования

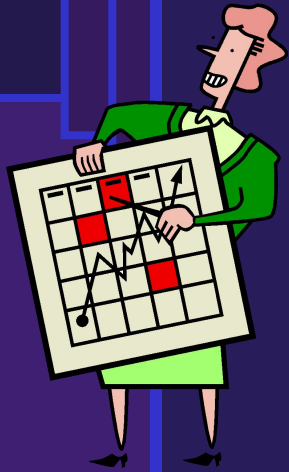
## Протокол КИ

### Лечение



- Названия ЛС, дозы, схемы, способы введения, периоды лечения для всех групп исследуемых
- Препараты, которые протоколом разрешено или не разрешено применять перед и/или во время исследования
- Процедуры проверки соблюдения исследуемыми режима лечения.

## Протокол КИ



### Оценка эффективности

- Перечень показателей эффективности
- Методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности

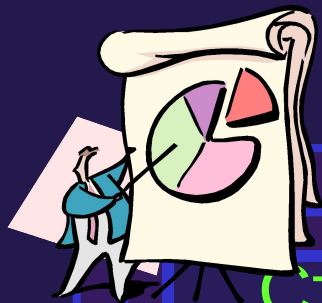


## Протокол КИ

### Оценка безопасности

- Перечень показателей безопасности
- Методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей безопасности
- Требования к отчетности, процедуры регистрации и сообщения о побочных явлениях и сопутствующих заболеваниях
- Вид и продолжительность наблюдения исследуемых после возникновения побочных явлений

## Протокол КИ



### Статистика

- Описание всех методов статистической обработки данных. Этапы КИ, на которых проводится промежуточный анализ
- Предполагаемое количество пациентов
- Применяемый уровень значимости
- Критерии прекращения испытания
- Процедуры регистрации отсутствующих данных
- Отклонения от первоначального плана статистической обработки данных
- Категории пациентов, данные которых включаются в анализ



## Протокол КИ

- ✓ Прямой доступ к первичным данным/документации
- ✓ Контроль качества и обеспечение качества
- ✓ Вопросы этического характера
- ✓ Сбор данных и ведение записей
- ✓ Финансирование и страхование
- ✓ Публикации
- ✓ Приложения



## Основные документы КИ

*Подписывая протокол, исследователь подтверждает, что:*

- он полностью ознакомлен с представленной в протоколе и брошюре исследователя информацией о препарате и условиях проведения исследования и
- выражает свое согласие работать в соответствии с протоколом, GCP и действующими нормативными требованиями



## Советы исследователям

### Решая вопрос об участии в исследовании:

- внимательно прочтите
- обсудите с коллегами
- реально оцените возможности
- обсудите все спорные вопросы с монитором
- если есть сомнения - лучше откажитесь от исследования





## Индивидуальная регистрационная форма

—

это документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения в него всей предусмотренной протоколом исследования и подлежащей передаче спонсору информации по каждому испытуемому

*ICH GCP*



## ИРФ

*Параллельная структура -  
тематический ввод данных*

*Последовательная структура -  
хронологический ввод данных*



## ИРФ

### Общая структура

- Титульный лист
- Справочная информация (*например, схема исследования, критерии включения*)
- Скрининговые визиты
- Визиты после рандомизации
- Заключительный визит (*полностью выполненное исследование или досрочное завершение*)
- Информация о распределении и возврате ЛП
- Формы внесения информации о побочных явлениях (*в том числе – серьезных*)

# Оформление страниц ИРФ

- Идентификация КИ,
- № стр. ИРФ,
- номер исследовательского центра,
- номер визита,
- номер пациента и его инициалы.
- Графы для внесения информации

В конце каждого визита:

*дата (полного заполнения) и подпись исследователя*

**Самокопирующиеся страницы.**

- *1 и 2 страницы – собирают мониторы,*
- *3 - остается в клиническом центре*

## Внесение данных в ИРФ

- **Неформализованный вопрос**

**Симптомы (отметьте необходимое):**

**Отмечено шелушение**

- **Формализованный вопрос**

**Симптомы (отметьте необходимое):**

гиперемия     отек

**шелушение**     экссудация     другие

# Внесение данных в ИРФ

Инициалы пациента: |\_\_|\_\_|

Температура тела: |\_\_|\_\_| , |\_\_| °С

АД систолическое: |\_\_|\_\_|\_\_| мм/рт. ст.

АД диастолическое: |\_\_|\_\_|\_\_| мм/рт. ст.



# Внесение данных в ИРФ

Инициалы пациента: П\_У\_ |

Температура тела: 37\_ | , 1\_ | °C

АД систолическое: 125\_ | мм/рт. ст.

АД диастолическое 80\_ | мм/рт. ст.

## Коррекция данных в ИРФ

Температура тела:  $47,1^{\circ}\text{C}$

# Коррекция данных в ИРФ

R.S. 24.05.07

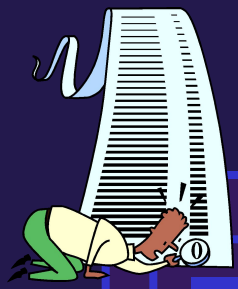
Температура тела: <sup>3</sup>~~4~~ | 7 | , | 1 | °  
С

Документальный след

## Информация, содержащаяся в ИРФ



должна подтверждаться  
записями и результатами  
обследований и анализов,  
находящимися в **первичных  
медицинских документах  
пациента**



## Первичная документация -

### *подлинные документы, данные и записи*

- истории болезни, амбулаторные карты
- лабораторные записи
- дневники пациентов или опросники
- журналы выдачи медикаментов
- верифицированные и заверенные копии или расшифровки данных
- рентгеновские снимки, микроплёнки или магнитные носители
- административные документы и др.

# Качественно выполненное исследование -



- Своевременная комплектация основных документов КИ
- Тщательное ведение записей
- Подтверждение первичной документацией