

***Ведение первичной медицинской документации в ходе исследования. Информированное согласие пациента, протокол исследования, брошюра исследователя и ИРК***

***Твердохлеб Павел***

***Москва, 13 октября 2016***

# Информация, полученная в исследовании

## *Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005, 2.10*

**Всю полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.**

## Записи и отчеты

### *Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005, 4.9.2*

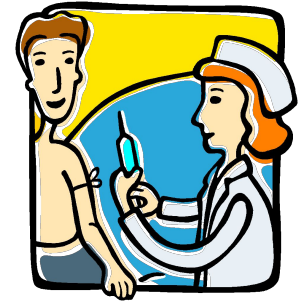
**Данные в ИРК должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены; имеющиеся расхождения должны быть объяснены.**

# Требования по проведению КИ



# Протокол и поправки к нему

- **Исследования с участием человека в качестве субъекта не могут проводиться без одобренного протокола**
- **Оглавление протокола**
  - 6.1 **Общая информация General Information**
  - 6.2 **Обоснование исследования Background Information**
  - 6.3 **Цели и задачи исследования Trial Objectives & Purpose**
  - 6.4 **Дизайн исследования Trial Design**
  - 6.5 **Отбор и исключение пациентов Selection & Withdrawal of Subjects**
  - 6.6 **Лечение субъектов Treatments of Subjects**
  - 6.7 **Оценка эффективности Assessment of Efficacy**
  - 6.8 **Оценка безопасности Assessment of Safety**
  - 6.9 **Статистика Statistics**
  - 6.10 **Прямой доступ к первичным данным Access to Source Documents**
  - 6.11 **Контроль качества и обеспечение качества Quality Control & Quality Assurance**
  - 6.12 **Этика Ethics**
  - 6.13 **Работа с данными и ведение записей Data Handling & Record Keeping**



## Требования протокола

- Все вовлеченные стороны обязаны строго соблюдать протокол исследования
- Любые изменения или отклонения от протокола должны быть заранее в письменном виде одобрены спонсором
- Поправки к протоколу вступают в силу только после разрешений компетентных органов и комитетов по этике
- Отклонение от протокола по любой причине должно быть документировано и объяснено
- Если есть сомнения в понимании протокола или вопросы по нему, надо адресовать их спонсору через монитора

## Что такое информированное согласие?

“Процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.”



# **Информированное согласие**

- **Согласие принимается добровольно после предоставления письменной и устной информации о ходе исследования, его целях и рисках**
- **Согласие должно быть документировано и собственноручно подписано и датировано сторонами**
- **Перед включением субъекта в исследование должно состояться предварительное интервью с врачом-исследователем**
- **Пациент имеет право в любой момент выйти из исследования**



# Информированное согласие (2)

- Разделы 4.8.1 – 4.8.15
- Чрезвычайно важная часть исследования

## Что это?

- Письменный документ, который описывает все применимые:
  - процедуры
  - риски
  - регуляторные требования



## Информированное согласие (3)

- 4.8.1 Одобряется комитетом по этике.
- 4.8.2 По мере появления новой важной информации информированное согласие следует дополнять и заново подписывать.
- 4.8.3 Нельзя принуждать субъекта к участию в исследовании.
- 4.8.4 Информированное согласие не может содержать формулировок, освобождающих исследователя или организацию или спонсора от ответственности за халатность.
- 4.8.5 Субъект исследования или его представитель информируется обо всех значимых аспектах исследования.
- 4.8.6 Язык информированного согласия должен быть понятен пациенту.
- 4.8.7 Пациенту предоставляется достаточное время для вопросов и принятия решения.



# Частые нарушения при документировании ИС

- Отсутствует дата или подпись в форме ИС
- Дата получения информированного согласия и дата ИС отличаются
- Пациенты не понимают язык ИС (например, трудовые мигранты)
- Свидетель или законный представитель отсутствуют, когда они предусмотрены



# Основные нарушения, выявленные во время инспекций

1. Первичные данные отсутствуют или не совпадают с данными в ИРК
2. Отклонения от протокола
3. **Нарушения, связанные с документированием согласия пациентов**
4. Неадекватный учет исследуемого препарата
5. Не документируются исходы нежелательных явлений
6. Не направляются в комитеты по этике на одобрение поправки к протоколу или новые формы ИС

*Top 6 Issues in the Last 10 Years (United States FDA)*

"The consent form is not meant to reassure the subject, quite the contrary, it is meant to raise every possible concern that might be relevant to the subject's participation."

*Time Magazine, April 22, 2002*



## Уязвимые группы

- ▣ Лица без определенного места жительства
- ▣ неизлечимые больные
- ▣ Сотрудники медицинских учреждений
- ▣ Студенты медицинских университетов
- ▣ Сотрудники фармацевтических компаний
- ▣ Дети и пожилые
- ▣ Военнослужащие
- ▣ Заключенные
- ▣ Пациенты в коме
- ▣ Этнические меньшинства
- ▣ Неспособные по решению суда самостоятельно принимать решения
- ▣ Сотрудники правоохранительных органов (российское законодательство)

•

## **Брошюра исследователя (БИ)**

**Сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования с участием человека**

**Основная цель предоставить информацию:**

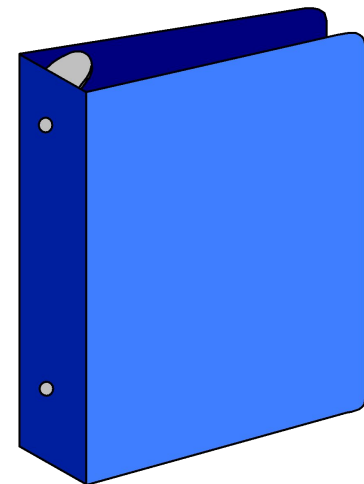
- Возможные риски**
- Нежелательные реакции**
- Методы исследования**
- Полученные уже данные**
- Ограничения по лечению исследуемым продуктом**

# Брошюра исследователя (2)



IB

- Для кого предназначена:
  - Компетентные органы
  - Комитеты по этике
  - Исследователь
- “Живой” постоянно обновляемый документ
  - Обновляется так часто как необходимо, минимум один раз в год
  - Объем зависит от фазы исследования
  - “Все что вы хотели узнать, но боялись спросить.”
- Критичные данные по безопасности
  - Аналог листка-вкладыша для пациента
  - Руководство для исследователя





# Содержание БИ

1. Оглавление
  2. Аннотация
  3. Введение
  4. Физико-химические свойства продукта
  5. Доклинические исследования
    - 5.1 Фармакология
    - 5.2 Фармакокинетика и метаболизм
    - 5.3 Токсикология
  6. Действие у человека
    - 6.1 Фармакокинетика и метаболизм
    - 6.2 Безопасность и эффективность
    - 6.3 Маркетинговые исследования (если есть)
  7. Заключение. Выводы.
- Приложения

## Брошюра исследователя. Пример для дискуссии

- Вы монитор и проводите в центре визит инициации. Вы не можете найти в файле исследователя брошюру исследователя
  - A. Исследователь взял документ домой почитать
  - B. Возможно спонсор его не предоставил
  - C. Исследователь уже ознакомился с информацией о продукте в других документах исследования, и брошюра исследователя для него не критична
  - D. Центр не готов к визиту инициации

D. Исследование не может быть начато в центре без наличия в файле исследователя брошюры исследователя  
(8.2.1)

## Первичные данные

- Любые оригинальные документы, данные, записи, таблицы, лабораторные распечатки, и др.
- Данные ЭКГ, рентгеновские пленки, данные на магнитных и оптических носителях
- Заверенные и сертифицированные копии медицинских документов
- Должны подтверждать своим наличием все записи в ИРК

**Все первичные документы должны быть доступны для мониторинга, аудитов и инспекций**

## Первичные данные (2)

*Первичные данные (source data)* —

**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**).**

## Первичные данные (3)

### *Source Documents* —

**Original documents, data, and records, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial.**

### *Первичные документация* —

**Исходные документы, данные и любые записи, относящиеся к пациенту, в том числе, хранящиеся в вовлеченных в клиническое исследование аптеке, лабораториях и отделениях инструментальной диагностики.**

# Виды первичных документов

<b>ГОСТ Р 52379-2005, раздел 1.41</b>	<b>ICH GCP, section 1.52</b>
История болезни	Hospital records
Амбулаторные карты	Clinical & office charts
Лабораторные анализы	Laboratory notes
Заметки	Memoranda
Дневники субъектов исследования	Subject's diaries
Вопросники	evaluation checklists
Журналы выдачи медикаментов	Pharmacy dispensing records
Записи автоматических устройств	Recorded data from automated instruments
Верифицированные и заверенные копии и выписки	Copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies
Микрофиши, фотопленки, микропленки или магнитные носители, рентгеновские снимки	Microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays
Любые записи, относящиеся к пациенту, в том числе хранящиеся в аптеке, лабораториях и отделениях инструментальной диагностики, используемых в клинических исследованиях	Subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trials

## Прямой доступ к первичным документам

### *Direct Access to Source Documents* –

Permission from the PI of the investigative site to examine, analyze, verify and reproduce any records and reports that are important to the evaluation of a clinical trial. Monitors, auditors, IRB/IEC representatives, regulatory authorities all must be granted direct access to original source documents.

### *Прямой Доступ к Первичным Документам* –

Разрешение Главного Исследователя центра на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования. Такой доступ должен предоставляться мониторам, аудиторам, представителям Независимых Этических Комитетов и уполномоченных органов.

## Прямой доступ к первичным документам (2)

Разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования. Лица, имеющие **право прямого доступа** (например, представители национальных или иностранных уполномоченных органов, мониторы и аудиторы спонсора), должны принимать все разумные меры для соблюдения нормативных требований по **защите конфиденциальности информации**, позволяющей идентифицировать субъектов, и информации, принадлежащей спонсору.



## Конфиденциальность персональных данных

- US Department of Health & Human services  
The Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA) Privacy Rule
- Федеральный закон Российской Федерации от 27 июля 2006 г. N 152-ФЗ О персональных данных

## Конфиденциальность персональных данных (2)

Конфиденциальность персональных данных - обязательное для соблюдения оператором или иным получившим доступ к персональным данным лицом требование не допускать их распространение без согласия субъекта персональных данных или наличия иного законного основания

# Верификация первичных данных (SDV)

## *Source Document Verification (SDV) –*

An evaluation of the conformity of the data presented in the CRF with source data

## *Верификация Первичных Данных*

—

**Оценка соответствия данных  
внесенных в ИРК данным  
Первичных Документов  
пациента**

## SDV проводится, чтобы удостовериться:

Пациент существует

ИС правильно документировано

Первичные данные существуют

Данные ИРК надежны

Требования протокола соблюдены

Безопасность пациента соблюдается

## Проверка ИРК

1

Все поля заполнены

2

Разборчивость и местоположение данных

3

Данные логичны и перекликаются

4

Данные конкретны

5

Требования протокола выполняются

6

Все необходимые подписи присутствуют

## ИРК – 3 «кита»

- **ИРК - документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования**
- **Все внесенные в ИРК данные должны дублироваться в первичных документах (за исключением особо оговоренных в протоколе случаев, например, запись об этнической принадлежности)**
- **Данные должны вноситься своевременно, в полном объеме, и быть правильными и разборчивыми**

---

**Спасибо!**