

Опубликовано в журнале:

[Качественная клиническая практика](#) »» 2 / 2001

Разработка Протокола и Индивидуальной регистрационной карты исследования

М.В. Леонова, И.Л. Асецкая

РГМУ, Москва

После того как сформулированы задачи и определена структура исследований лекарственного средства, необходимо документально отразить эти планы в Протоколе (программе) исследования. Индивидуальная регистрационная карта (Case Report Form/CRF/ИРК) служит средством для сбора данных, определенных в Протоколе исследования. Все Индивидуальные регистрационные карты на каждого испытуемого собираются в Индивидуальный регистрационный журнал (Case Report Book/CRB/ИРЖ). В данной статье предложена технология создания эффективного Протокола и ИРК на основе обоснованного плана исследования.

Разработка Протокола 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 органы контрольно-разрешительной системы.

Поскольку Протокол служит достижению нескольких целей, документ следует тщательно разработать. Во время разработки Протокола необходима консультация со специалистами, которые занимаются различными перспективными направлениями исследований.

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 регулирующим и этическим нормам.

Органы контрольно-разрешительной системы и Этический комитет обязаны провести проверку на соответствие этой информации регулирующим и этическим стандартам.

Контекст разработки Протокола. Прежде всего следует ознакомиться с этическими, контрольно-разрешительными и практическими медицинскими стандартами по проведению клинических исследований.

Планы по разработке. Документация по планированию исследований на каждой фазе определяет типы исследований и те вопросы, которые необходимо решить при разработке лекарственного средства. Если лекарственное вещество относится к новому экспериментальному лекарственному веществу, то Протокол исследования будет придерживаться плана ранней клинической разработки лекарственного средства. Для фаз II и III при планировании клинического исследования должны быть указаны методы управления данными и план статистического анализа. Для фазы III планы по маркировке (labeling), вкладышу в упаковку (Package Insert/Pi) требуют принятия множества решений, связанных с планированием исследования. Если лекарственное средство уже одобрено и распространяется на рынке, то план разработки препарата переключает планирование на маркетинговые исследования фазы IV и анализ результатов.

Качественная клиническая практика (GCP). определяет этические стандарты по проведению клинического исследования. В состав Протокола должны быть включены инструкции для испытуемого в соответствии с Информированным согласием испытуемого, рецензией Этического комитета (ЭК) и мониторингом, данных спонсором.

Согласованность Протокола.

Протокол необходимо согласовать с:

- нормами медицинской практики в медицинском сообществе;
- релевантностью (значимостью) определяемых клинических показателей в медицинской практике;
- релевантностью сравниваемых лекарственных средств в условиях рынка.

Разделы, которые должны быть включены в Протокол клинического исследования:

- Введение (краткое описание проблемы и схемы лечения).
- Цели исследования.
- Длительность исследования.
- Количество испытуемых.
- Информированное согласие.
- Рецензия Этического комитета.
- Критерии отбора испытуемых:
 - критерии включения;
 - критерии исключения.
- Методология:
 - план исследования;
 - календарный план (схема) исследования;
 - визиты для исследования;
 - оценки/процедуры исследования;
 - определение конечных показателей эффективности;
 - курсы лечения.
- Отчетность по безопасности:
 - случаи неблагоприятных реакций;
 - тяжелые случаи неблагоприятных реакций;
 - неправильные результаты лабораторных тестов;
 - неправильные результаты по другим параметрам безопасности;
 - исключение из исследования.

- Клинические лабораторные параметры.
- Другие параметры безопасности.
- Сопутствующая терапия.
- Анализ данных.
- Приложения.

Приложения, которые могут быть включены в Протокол исследования:

- Информационный листок пациента (Patient Information Sheet) и/или Форма информированного согласия (Informed consent form).
- Листки с инструкциями:
 - для испытуемых, например о том, как заполнять персональный ежедневник или как самостоятельно делать инъекции лекарства;
 - для группы исследовательского центра, например критерии субъективной оценки или как применять оценочные измерения;
 - специальные правила по обращению с лекарственным средством или его образцами.

Разработка Индивидуальной регистрационной карты

Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) представляет собой средство сбора данных исследования на бумажных носителях, проводимого в исследовательском центре. В некоторых исследованиях для этих целей используются также электронные средства.

Индивидуальные регистрационные карты служат выполнению нескольких задач:

- обеспечивают сбор данных в соответствии с Протоколом;
- обеспечивают удовлетворение требований органов контрольно-разрешительной системы для сбора информации;
- способствуют эффективной и полной обработке данных, их анализу и отчетности по результатам;
- способствуют обмену данными по безопасности среди проектной группы и других подразделений организации.

Данные, собранные во время проведения испытания в исследовательском центре, должны быть полными и точно отражать, что произошло с каждым испытуемым. Только в случае соответствия этим критериям исследование достоверно отвечает на вопросы об эффективности и безопасности изучаемого лекарственного средства.

Хотя в Протоколе определены конкретные данные, которые должны быть отражены в Индивидуальных регистрационных картах (ИРК), существуют другие нормативы, регулирующие содержание ИРК. Например, нормативы проекта могут определять типы оценок или требования по сбору данных.

Во всех ИРК должны быть указаны данные по следующим позициям:

- номер, название исследования;
- фамилия исследователя;
- идентификационные данные испытуемого/пациента (номер и инициалы);
- информация о критериях включения/исключения;
- демографические данные;
- детальное описание дозирования исследуемого препарата;
- сопутствующий курс лечения;

- случаи неблагоприятных реакций (побочные эффекты и интеркуррентные заболевания);
- заключение о состоянии здоровья испытуемого;
- подпись исследователя и дата.

Кроме того, в состав Индивидуальных регистрационных карт должны быть включены модули для сбора конкретной информации по следующим позициям:

- история болезни;
- данные физического обследования;
- основной и сопутствующий диагноз;
- предыдущий релевантный курс лечения;
- характеристика исходного состояния, промежуточные исследования и измерения конечных показателей эффективности, лабораторные тесты, процедуры и т.д.

В Индивидуальные регистрационные карты (ИРК) вносятся те данные, которые определяет Протокол.

Внешний вид и удобство в использовании. Внешний вид Индивидуального регистрационного журнала (Case Report Book/CRB/ИРЖ) создает общее впечатление и представление о научно-исследовательской организации, поэтому Индивидуальный регистрационный журнал должен:

- свидетельствовать о высоком качестве исследования;
- быть доступным в использовании и заполнении;
- обеспечивать исследователей четкими и простыми в выполнении инструкциями;
- задавать четкие вопросы, предполагающие ясные недвусмысленные ответы;
- иметь структуру, способствующую точному выполнению задач и записи результатов;
- быть предельно сжатым.

Один испытуемый, один индивидуальный регистрационный журнал. На каждого изучаемого испытуемого заводится свой Индивидуальный регистрационный журнал (ИРЖ) независимо от того, рандомизирован этот испытуемый или заканчивает курс исследования. Хотя в фармакокинетических исследованиях используется один ИРЖ для всех испытуемых, Индивидуальный регистрационный журнал представляет собой документ, в котором собрана вся релевантная информация, включая информацию об оформленном Информированном согласии и о соответствии критериям включения.

Блок-схема, разработанная в качестве приложения к Протоколу, обычно перепечатывается на обложке каждого Индивидуального регистрационного журнала. Данная блок-схема представляет собой руководство к действию по проведению оценок и назначений изучаемого лекарственного средства в правильной последовательности. В блок-схеме должны быть точно отражены события, указанные в Индивидуальном регистрационном журнале. В табл. представлен образец такой блок-схемы.

Оценку эффективности лекарственного вещества проводят одновременно с оценкой безопасности.

В Индивидуальных регистрационных журналах, где используется ИРК «визит за визитом», страницы должны быть скомпонованы в том порядке, в каком они будут заполняться в ходе исследования. Это значит, что за теми страницами, которые должны быть заполнены во время первого визита, следуют страницы, которые должны быть заполнены во время второго визита; а затем следуют страницы, предназначенные для

заполнения во время последующих визитов. При заполнении подобной "учетной" формы ИРК все данные одного типа, собранные в ходе исследования, записываются на одной странице.

Исследователь несет ответственность за все данные, записанные в Индивидуальные регистрационные карты, и должен заверять их своей подписью и датой.

Критерии разработки ИРК. При разработке ИРК следует руководствоваться Протоколом.

Индивидуальные регистрационные карты должны:

- собирать данные по безопасности;
- собирать информацию согласно требованиям Протокола;
- применять четкую систему сбора данных;
- минимизировать дублирование данных;
- включать критерии включения, исключения, удовлетворяющие требованиям Протокола;
- включать идентификационные и демографические данные об испытуемом, а также его диагноз.

Строгое соблюдение этих стандартов в оформлении ИРК обеспечивает повышение уровня качества сбора информации и простоту использования карт группой исследовательского центра, фармацевтической фирмой и контролирующими органами.

Процесс разработки ИРК. Содержание ИРК вытекает из содержания Протокола, следовательно, ИРК не могут разрабатываться без учета основных положений Протокола.

Лучше всего начинать разработку ИРК после просмотра структурного проекта Протокола. Для этого есть две причины:

- во-первых, при разработке ИРК могут возникнуть проблемы, решение которых связано с изменением Протокола, таким образом, разработка ИРК и рецензии Протокола должны проводиться одновременно;
- во-вторых, Индивидуальный регистрационный журнал (ИРЖ) должен быть в наличии тогда, когда исследовательские центры начинают набор испытуемых.

Для того чтобы избежать задержек в инициации исследования, планирование ИРК должно быть начато во время разработки Протокола.

Черновой вариант Индивидуального регистрационного журнала (ИРЖ) анализируется группой проекта так же, как Протокол. Такой анализ носит междисциплинарный характер и является необходимым для того, чтобы Индивидуальные регистрационные карты (ИРК) представляли собой целостный документ, отвечающий статистическим и информационно-управляющим требованиям. Кроме того, в этих картах не должно быть расхождений с Протоколом, Протокол должен утверждаться до закрытия и подписания журнала. После утверждения журнал может быть отпечатан. Следует отпечатать несколько дополнительных экземпляров журнала для внесения корректив о замене пациентов, клиническое исследование которых было прервано (обычно это еще 20% числа пациентов, зарегистрированных в Протоколе). Если ожидается, что большое число испытуемых не пройдет процесс оценки по критериям включения и исключения, можно отпечатать комплект Индивидуальных регистрационных карт (ИРК)

Таблица. Образец блок-схемы, четко определяющей все листы Индивидуальной регистрационной карты (ИРК)

Процедуры	Визит 1 Скрининг (вводная фаза, прием плацебо)	Визит 1a (В1+7д.)	Визит 2 Исходный В1/В1a+ +24-32 д.)	Визит 3 (В2 + +3мес. +/-7д.)	Визит 4 (В2 + +6мес. +/-7д.)	Визит 5 (В2 + +9мес. +/-7д.)	Визит 6 (В2 + +12мес. +/-7д.)
Информированное согласие	X						
Включение/исключение	X						
Демографические данные	X						
История болезни	X						
Сопутствующие препараты	X	X	X	X	X	X	X
Клиническое обследование	X						X**
Основные физиологические показатели	X						X
Гематология/биохимия	X						X
АДиЧСС	X	X	X	X	X	X	X**
ЭКГ	X*						
Испытание лекарственного средства							X**
Побочные эффекты			X	X	X	X	X**
Выводы для испытуемого							X**
Выдача лекарства Проверка соблюдения порядка приема лекарства Сбор лекарства	X	X	X	X	X	X	

Примечание.

* Электрокардиограмму снимают только у больных, которые не проходили электрокардиографического обследования в течение одного года до участия в исследовании.

** Или при последнем осмотре.

для тех, кто прошел отбор. Этот комплект прилагается к оформленному Индивидуальному регистрационному журналу только тогда, когда испытуемый соответствует критериям включения и отобран в результате случайной выборки, что позволит избежать ненужной траты журналов ИРК в тех случаях, когда число испытуемых, не прошедших оценку, слишком велико.

Четкое оформление Индивидуальной регистрационной карты. Заполнение ИРК должно быть разборчивым и аккуратным. Следует избегать мелкого шрифта, несовпадения колонок и нагромождения вопросов.

Ячейки, предназначенные для букв и цифр предпочтительно делать с открытым верхом, так как закрытые часто являются причиной неясности при прочтении.

Даже при проведении небольших клинических исследований важно помнить, что печатные буквы предпочтительнее прописных.

Для облегчения исправлений, ввода данных в компьютер, кодирования и архивации данных лучше пользоваться самокопирующимися бланками в трех экземплярах. Для заполнения карты необходима шариковая ручка с чернилами черного цвета. Желательно, чтобы бланки были разного цвета: первая копия служит в качестве оригинала, подписанного и хранящегося у заказчика/спонсора исследования.

Заполненные бланки должны быть разборчивыми и годными для копирования и возможного дополнительного распространения. Обычно выбирают бумагу белого цвета. Вторая копия используется для кодирования и ввода данных. Она должна быть пригодна для копирования, поэтому цвет копии должен быть предпочтительно светло-желтым, а не розовым или синим. Третью копию передают в архив исследователя, и она также должна отличаться по цвету. Эта копия не предназначена для копирования, поэтому она может быть голубого или, что предпочтительнее, розового цвета.

Часто первую и вторую копии разделяют в процессе распространения информации. В этом случае важно, чтобы код пациента пропечатался на всех страницах, а номер Индивидуальной регистрационной карты печатался на каждой из них. Этот номер не должен совпадать с кодом пациента после рандомизации. Иногда предпочтительнее использовать разные бланки для проведения оценки в процессе вовлечения в исследование, чтобы не пришлось заводить новую карту на пациентов, которые окажутся неподходящими для исследования. Для того чтобы случайно не испачкать самокопирующуюся копию, можно использовать специальные листы-подкладки.

Дата документа: 2002

Информация для профессионалов здравоохранения ! [Соглашение об использовании medi.ru](#) »» [Подробно о лекарствах](#) »» [Качественная клиническая практика](#) »» [Организация здравоохранения](#)