

راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران (IR-GCP)			عنوان راهنما:
1395/1/15	تاریخ شروع اجرا:	CT-G-01	شماره راهنما:
1397/1/15	تاریخ اعتبار:	1395	تاریخ بازنگری:

راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران (IR-GCP)

عنوان	تهیه کننده	تأیید کننده	تصویب کننده
سمت	کارشناس مسئول مطالعات بالینی	رئیس گروه نظارت بر مطالعات بالینی	مدیرکل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر
نام	دکتر شادان داربوی	دکتر سیدعلیرضا حسینی	دکتر اکبر عبدالهی اصل

فهرست

۳	پیشگفتار
۴	معرفی گروه نظارت بر مطالعات بالینی
۴	مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA- Clinical Trial Authorization)
۵	تدوین پروتکل کارآزمایی بالینی
۱۳	گزارش مطالعات بالینی
۱۳	گزارش رخدادها/عوارض دارویی نامطلوب شدید در حین انجام مطالعه بالینی
۱۶	گزارش تحلیلی میانی مطالعه بالینی
۱۶	گزارش نهایی مطالعه بالینی (Clinical Study Report-CSR)
۲۴	وظایف پشتیبان مالی (شرکت دارویی) در فرایند انجام مطالعات بالینی
۲۵	وظایف مجری اصلی (Principle Investigator) در انجام کارآزمایی بالینی
۲۸	مطالعات بین المللی چند مرکزی
۲۹	فرایند بررسی درخواست تامین/واردات داروهای تحقیقاتی (Investigational Medicinal Product)
۳۰	کارآزمایی های بالینی داروهای بیوسیمیلار/بیوژنریک
۳۱	بازرسی از کارآزمایی بالینی (GCP Inspection)
۳۵	منابع
۳۶	پیوست ها

پیشگفتار

این راهنما مجموعه ای کاربردی در خصوص اصول بهینه کارآزمایی بالینی (Good Clinical Practice) برای انجام مطالعات بالینی بر روی آزمودنی های انسانی در ایران می باشد.

گستره مطالعات بالینی موضوع این دستورالعمل شامل موارد زیر است:

- مطالعاتی که انجام آنها به عنوان بخشی از فرایند قانونی ورود داروها به فهرست داروئی کشور از سوی شورای بررسی و تدوین داروها به شرکت دارویی الزام می شود.
 - مطالعاتی که انجام آنها به عنوان بخشی از فرایند قانونی ثبت و اخذ مجوز ورود به بازار محصولات دارویی اعم از شیمیائی، بیولوژیک (شامل واکسن ها، آنتی بادی های مونوکلونال، فراورده های خونی و)، ملزومات دارویی (با ملاحظات اختصاصی مربوطه) از سوی کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک) و یا بر اساس ضوابط ابلاغی اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر (که از این پس با عنوان اداره کل دارو نامیده می شود) به شرکت دارویی الزام می شود.
- مصوبات مراجع قانونی یادشده مبنای فعالیت "گروه نظارت بر مطالعات بالینی" در خصوص بررسی پرونده های مطالعات بالینی محصولات دارویی می باشد.

به طور کلی اصول مطرح شده در این دستورالعمل در خصوص مطالعات هم ارزی زیستی (بیواکی والانسی) داروهای ژنریک، مطالعات PK/PD داروهای بیولوژیک و مطالعات بالینی داروهای طبیعی و یا تجهیزات و ملزومات پزشکی نیز قابل تعمیم می باشد و بایستی در انجام مطالعات مذکور مبنای عمل قرار گیرد. در عین حال ملاحظات خاص در خصوص این مطالعات تابع ضوابط ابلاغ شده توسط ادارات کل مربوطه می باشد.

در تهیه این مجموعه تلاش شده است تا یک راهنمای کاربردی به عنوان مرجع برای پژوهشگران، شرکت های دارویی (به عنوان پشتیبان مالی) و سایر افرادی که در پژوهش های کارآزمایی بالینی موضوع این راهنما در ایران فعالیت دارند، فراهم گردد.

بدیهی است که به کارگیری استاندارد های یک مطالعه بالینی در مرحله اجرا فرایندی پویا و در حال تغییر است و مستند حاضر نیز از این مهم مستثنی نمی باشد. چنانچه بیان شد به منظور استفاده کاربردی از این راهنما سعی شده است تا نهایت اختصار رعایت گردد لذا توصیه می شود خوانندگان محترم در صورت نیاز به منابع اصلی مراجعه فرمایند.

همچنین راهنمای اختصاصی سرفصل های مهم این مبحث نیز به طور جداگانه تهیه شده است که به منظور آشنایی بیشتر با جزئیات مربوط به هر مبحث می توان به آنها مراجعه کرد.

معرفی گروه نظارت بر مطالعات بالینی

"گروه نظارت بر مطالعات بالینی" یکی از ادارات تابعه "اداره کل دارو" می باشد که وظیفه اصلی آن نظارت و ارزیابی پروتکل ها، گزارشات و پرونده های مربوط به مطالعات بالینی داروهای متقاضی ورود به فهرست دارویی و یا ثبت به منظور ورود به بازار دارویی کشور می باشد.

بازوی اجرایی "گروه نظارت بر مطالعات بالینی" را "کمیته مطالعات بالینی" و "شبکه داوران و ناظران مطالعات بالینی" تشکیل می دهند. اعضای کمیته مطالعات بالینی از بین اعضای هیات علمی ستاد وزارت بهداشت، دانشگاه های علوم پزشکی کشور و نیز نمایندگان ادارات تخصصی سازمان غذا و دارو بر اساس تشخیص مدیرکل دارو تعیین می شوند.

شبکه داوران و ناظران مطالعات بالینی، شبکه ای متشکل از بیش از ۹۰ نفر از متخصصین دانشگاهی در حیطه های مختلف علوم بالینی، اپیدمیولوژی و آمار زیستی است که به دعوت اداره کل دارو و با مکانیسم برون سپاری با گروه نظارت بر مطالعات بالینی همکاری می نمایند.

مهم ترین وظایف "گروه نظارت بر مطالعات بالینی"

- ارزیابی پروتکل های مربوط به مطالعات بالینی فرآورده های دارویی موضوع این راهنما و پیگیری صدور مجوز شروع مطالعه (CTA) پس از تایید نهایی پروتکل و مستندات همراه
- ارزیابی گزارشات میانی و گزارشات نهایی مطالعات بالینی (محتویات مازول ۵ پرونده) فرآورده های دارویی موضوع این راهنما و اعلام نظر به شرکت دارویی / اداره تخصصی مربوطه
- ارزیابی پروتکل مربوط به مطالعات بالینی چندمرکزی بین المللی و پیگیری صدور مجوز شروع مطالعه (CTA) پس از تایید نهایی پروتکل و مستندات همراه
- بازرسی GCP از نحوه انجام و مستندات کارآزمایی های بالینی در حال اجرا یا انجام شده فرآورده های دارویی موضوع این راهنما
- بررسی پرونده های مربوط به گزارشات دوره ای مربوط به ایمنی داروها (PSUR و PBRER) ارجاعی از سوی ادارات مرتبط
- بررسی پرونده های مربوط به درخواست تامین، واردات و ترخیص داروهای پژوهشی (IMP) مورد نیاز شرکت های دارویی، مراکز تحقیقاتی و دانشگاه های علوم پزشکی سراسر کشور جهت استفاده در کارآزمایی های بالینی

مجوز انجام مطالعه بالینی (Clinical Trial Authorization - CTA)

CTA مجوزی است که توسط اداره کل دارو پس از تکمیل مدارک و تایید پروتکل مطالعه (و ضمایم آن) از سوی کمیته مطالعات بالینی، برای پشتیبان مالی (شرکت دارویی) جهت انجام کارآزمایی بالینی صادر می شود. در صورتی که پشتیبان مالی (شرکت دارویی) اصلی در ایران مستقر نباشد، دفتر نمایندگی آن در داخل کشور باید درخواست صدور مجوز را ارائه نماید.

برای انجام تمامی مطالعات بالینی بر روی فرآورده های دارویی موضوع این راهنما اخذ CTA قبل از اقدام به بیمارگیری و شروع مطالعه الزامیست.

مستندات لازم برای ارایه به گروه نظارت بر مطالعات بالینی جهت درخواست صدور CTA

جهت صدور CTA (مجوز انجام مطالعه بالینی) بایستی کلیه مدارک زیر توسط پشتیبان مالی (شرکت دارویی) به اداره کل دارو ارسال گردد:

- ۱- معرفی نامه نماینده مطالعات بالینی شرکت متقاضی (پزشک یا داروساز واجد شرایط)
- ۲- خلاصه پروتکل مطالعه بالینی (Synopsis)
- ۳- پروتکل مطالعه بالینی
- ۴- یک نسخه از بروشور محقق (Investigator's Brochure)
- ۵- رزومه (CV) محقق اصلی مطالعه
- ۶- گواهی شرکت مجری اصلی در دوره های معتبر GCP (مدت اعتبار این گواهی حداکثر ۳ سال می باشد).
- ۷- تائیدیه کمیته/کمیته های اخلاق پزشکی
- " بر اساس دستورالعمل اجرای طرح ها و پایان نامه های چندمرکزی کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی شماره IR.NREC.007.1394.5 در خصوص طرح هایی که در بیش از یک دانشگاه اجرا می شوند تصویب طرح حداقل در ۲ کمیته (سازمانی یا دانشگاهی) از دو دانشگاه دخیل در اجرای طرح ضروری است. علاوه بر آن موافقت تمام دانشگاه های محل اجرای تحقیق برای انجام پژوهش الزامی خواهد بود."
- ۷- فرم رضایت آگاهانه بیمار تائید شده توسط کمیته/کمیته های اخلاق پزشکی و راهنمای تکمیل آن (کلیه مستندات مورد استفاده در فرایند اخذ رضایت از قبیل پمفلت، بروشور، فیلم، تبلیغات و غیره باید ضمیمه پروتکل باشد).
- ۸- فرم ثبت اطلاعات آزمودنی (CRF(Case Report Form)، همچنین کلیه راهنمای تکمیل و SOP های مرتبط در این خصوص ضمیمه گردد.
- ۹- سایر فرم ها شامل Subject identification form, Randomization master sheet ، فرم ثبت عوارض جانبی داروها، ارزیابی، پیگیری ها و..... در شکل نهایی
- ۱۰- گواهی تاییدیه GMP برای محصول مورد مطالعه
- ۱۱- عکس فراورده های تست و کنترل جهت مشخص شدن نحوه کورسازی
- ۱۲- تصویر قرارداد بین پشتیبان مالی طرح و محقق اصلی و یا شخصیت حقوقی مربوطه
- ۱۳- تصویر قرارداد پشتیبان مالی طرح (شرکت دارویی) و ناظرین علمی و اجرایی و یا شخصیت حقوقی مربوطه
- ۱۴- اظهار نامه تقابل منافع (Conflict of Interest) محقق اصلی مطالعه و همکاران وی
- ۱۵- بیمه نامه استاندارد آزمودنی های مطالعه توسط یکی از شرکت های بیمه گزار معتبر در کشور
- ۱۶- مجوز Release سری ساخت داروی مورد استفاده در مطالعه بالینی
- ۱۷- کد ثبت مطالعه بالینی در پایگاه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران (IRCT)

تدوین پروتکل کارآزمایی بالینی

پروتکل مطالعه بالینی توسط تیم اجرایی مطالعه متشکل از مجری اصلی و همکاران اصلی وی و نمایندگان پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) تدوین می شود. ترکیب این گروه و مشارکت فعال اعضای آن در تدوین پروتکل ضمن حفظ اصول علمی و استانداردهای پذیرفته شده انجام کارآزمایی های بالینی، ملاحظات مد نظر پشتیبان مطالعه (شرکت دارویی) را تضمین می نماید.

شرکت دارویی پشتیبان مطالعه باید قبل از تدوین پروتکل خلاصه ای از گزارشات تحقیقات انجام شده بر روی داروی مورد مطالعه را در اختیار مجری مطالعه قرار داده باشد به طوریکه مجریان کارآزمایی فرصت کافی برای اطلاع از مطالعات انجام شده قبلی و نیز آخرین وضعیت دارو از نظر ثبت آن در اداره کل دارو داشته باشند. به مستند اخیر بروشور محقق (Investigator's brochure) گفته می شود که نسخه ای از آن باید همراه با پروتکل مطالعه بالینی به اداره کل دارو ارائه گردد. پروتکل مطالعه بالینی که در فرمت نهایی به اداره کل دارو ارائه می شود، باید به تفکیک شامل بخش های زیر بوده و هر بخش با دقت و وضوح کامل نوشته شود:

۱- بخش اطلاعات اجرایی

• صفحه عنوان:

- عنوان علمی مطالعه:
- در این صفحه نام علمی مطالعه به دو زبان فارسی و انگلیسی نوشته می شود.
- شماره ثبت کارآزمایی بالینی (نسخه نهایی پروتکل):
- در این قسمت شماره ثبت نهایی در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) و در صورت ثبت در سایر مراکز ثبت مورد تأیید سازمان بهداشت جهانی نوشته می شود.

• صفحه مشخصات پژوهشگران و پشتیبان مالی :

- گروه مشاوره و هدایت علمی مطالعه و مسوولیت های ایشان
- گروه پایش و مدیریت داده ها و مسوولیت های ایشان
- ممیز یا ممیزین انتصابی (Auditors)
- مشخصات پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی)

• صفحه نقش ها و مسوولیت ها

نام، عنوان، آدرس و شماره تماس پژوهشگر یا پژوهشگران اصلی که مسوول اجرای مطالعه هستند، همچنین نام، آدرس و شماره تماس موسسات، آزمایشگاههای بالینی و سایر بخش های مرتبط با مطالعه به همراه مشخصات سرپرست آنها و دپارتمان های مربوطه و نوشتن نقش ها و مسوولیت های افراد در هر قسمت از مطالعه (حمایت مالی، اجرای مطالعه و غیره) در این بخش ذکر خواهد شد.

در این بخش هم چنین باید مشخصات کمیته اخلاق تایید کننده مطالعه (دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقاتی محل انجام و کد اختصاصی کمیته اخلاق) ذکر شود.

• اظهارنامه تقابل منافع (Declaration of Conflict of Interest):

وجود یا عدم وجود هرگونه ارتباط مالی و غیر مالی (به جز موضوع قرارداد انجام مطالعه بالینی موضوع پروتکل) بین شرکت دارویی / هولدینگ مربوطه و پژوهشگر اصلی و یا هر یک از همکاران وی باید به وضوح در پروتکل بیان گردد. چنانچه بعضی از پرسنل شرکت داروئی بعنوان همکار در مطالعه بالینی مشارکت دارند اسامی و مشخصات آنان بایستی در این بخش آورده شود و سمت و نحوه رابطه آنها با شرکت به وضوح قید گردد.

۲- بخش مقدمه

• پیشینه مطالعه:

- بطور خلاصه در این بخش موارد زیر بایستی پوشش داده شود.
- بیان توجیهات، ضرورت و هدف از انجام مطالعه
- نام و خصوصیات فراورده (فراورده های) مورد بررسی در بازوهای مختلف مطالعه
- خلاصه ای از یافته های پیش بالینی که اهمیت بالینی دارد (مانند اطلاعات مرتبط با فازهای قبلی مطالعه و ارزیابی توکسیسیته داروی مورد بررسی که در واقع خلاصه ای از مستند بروشور محقق می باشد).
- مطالعات بالینی قبلی که با کارآزمایی بالینی مورد نظر مرتبط هستند.
- خلاصه ای از فواید و خطرات شناخته شده احتمالی فراورده دارویی مورد بررسی برای انسان (در صورت وجود)
- اطلاعات کامل مربوط به نحوه تجویز و مصرف دارو
- آدرس منابع و مآخذ مورد استفاده در تدوین پروتکل

• اهداف و فرضیات مطالعه:

- فرضیه و اهداف اصلی مطالعه بر اساس پیامدهای اولیه و ثانویه (اثربخشی/ ایمنی/ ...) مطالعه بیان می شوند.
- اهداف اولیه (Primary Objectives):
- هدف (اهداف) اولیه در واقع دلیل اصلی انجام یک مطالعه توسط پژوهشگر می باشد و در عنوان مطالعه نیز به این هدف (اهداف) اصلی اشاره شده است. هدف (اهداف) اولیه به طور مستقیم در محاسبه حجم نمونه مطالعه مورد استفاده قرار می گیرد و حجم نمونه محاسبه شده برای یک مطالعه بایستی به تعدادی باشد که مطالعه توان کافی برای رسیدن به یک نتیجه مشخص در مورد این هدف (اهداف) را دارا باشد.
- اهداف ثانویه (Secondary Objectives):
- سایر اهداف قابل حصول بالقوه در یک مطالعه بالینی است که الزاما مطالعه برای رسیدن به آن طراحی نشده است (و شاید مطالعه توان کافی برای نتیجه گیری نهایی در خصوص این موارد را نداشته باشد).
- طراحی مطالعه (Study Design):
- در این بخش فاز و نحوه طراحی مطالعه بیان می شود (مثلا مطالعه موازی، دو بازو، دو سو کور...) همچنین نوع مطالعه بر حسب هدف اصلی پژوهش (superiority، non inferiority، equivalency) باید مشخص گردد.

۳- بخش روش مطالعه

• جمعیت مورد مطالعه:

- انتخاب صحیح جمعیت مورد مطالعه، تعریف و تعیین واضح و دقیق معیار های ورود، عدم ورود و یا خروج از مطالعه با ذکر جزئیات بیانگر اعتبار مطالعه است.
- معیارهای ورود (Inclusion Criteria):
- کلیه خصوصیات و مشخصاتی که یک آزمودنی را واجد شرایط شرکت در مطالعه می نمایند.
- معیارهای عدم ورود (Exclusion Criteria):
- کلیه خصوصیات و مشخصاتی که مانع ورود و شرکت یک نفر آزمودنی در مطالعه می شوند.

• معیارهای خروج از مطالعه (Withdrawal Criteria):

مجموعه شرایطی است که آزمودنی در صورت کسب این شرایط در حین انجام مطالعه، واجد ادامه شرکت در مطالعه نبوده و از مطالعه خارج می شود.

• مداخلات:

در بخش مداخلات باید مشخصات مداخله (بطور مثال شکل دارویی، شماره سری ساخت (Batch number)، دوز مصرفی، مدت درمان و نحوه استفاده و ...) به تفکیک گروه های مطالعه (مداخله و کنترل) به طور کامل توضیح داده شود.

• پیامدهای مطالعه :

- پیامد اصلی (Primary Endpoint):

متغیر اصلی مورد اندازه گیری در کارآزمایی می باشد که اندازه گیری آن هدف اصلی مطالعه را تشکیل می دهد و حجم نمونه مطالعه نیز بر اساس آن محاسبه شده است، متغیر اصلی مطالعه می تواند بیش از یک متغیر باشد.

- پیامد ثانویه (Secondary Endpoint):

متغیرهایی هستند که در کنار پیامد اصلی اندازه گیری خواهند شد تا در نتیجه گیری نهایی در مورد اثر بخشی و عوارض دارو کمک کننده باشند.

پیامدهای اولیه و ثانویه کلینیکی و پاراکلینیکی در خصوص اثربخشی (efficacy) و همچنین بی ضرری دارو (safety) بایستی به تفکیک و وضوح در این بخش آورده شوند.

• تغییر در مداخله:

در بسیاری از مطالعات از قبل پیش بینی می شود که در شرایطی خاص بایستی برای بعضی از بیماران تغییراتی در دوز دارو (یا در فرایندهای مداخله از قبل توصیف شده) ایجاد گردد. کلیه این شرایط پیش بینی شده باید در این بخش از پروتکل بطور کامل شرح داده شود. چنانچه این تغییرات پس از صدور مجوز انجام مطالعه و در حین کارآزمایی ایجاد شود باید از قبل به اطلاع پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) و تایید اداره کل دارو رسانده شود.

• قطع مداخله:

شرایطی که در آن بنا به دلایلی در حین مطالعه داروی بیمار قطع خواهد شد، توضیح داده می شود. هم چنین باید به روشنی مشخص شود که مسوولیت قطع دارو و ادامه روند پیگیری با چه کسی (کسانی) خواهد بود.

• پایبندی بیماران (Adherence) به پروتکل کارآزمایی و نحوه اندازه گیری آن :

در یک مطالعه بالینی نیاز داریم که رفتار بیمار در خصوص اجرای پروتکل های درمانی را پایش نماییم. کلیه سازو کارهایی که در مطالعه لحاظ خواهند شد تا داده های مربوط به انجام دقیق پروتکل توسط بیمار جمع آوری گردد، باید بطور شفاف در این بخش آورده شود. هم چنین باید به تقسیم بندی سطح Adherence و چگونگی استفاده از آن در پلان تحلیل آماری اشاره گردد.

• درمان های هم زمان:

در این بخش از پروتکل باید نحوه و میزان مصرف هم زمان داروها و یا درمان های مجاز (و هم چنین لیست کامل دارو و درمان های غیر مجاز) بیان گردد.

- **رخداد نامطلوب جدی (SAE) و یا واکنش های جانبی جدی (SADR):**
نحوه ارزیابی، برخورد و مدیریت حادثه نامطلوب و یا عارضه جانبی دارویی که با مرگ، بستری یا بطور کلی مسائل تهدید کننده حیات آزمودنی در حین انجام مطالعه همراه باشد، در این بخش به وضوح بیان می شود.
- **فلوچارت شرکت کنندگان در مطالعه**
تمامی آزمودنی ها طبق جدول زمان بندی در زمانهای مشخص مورد ارزیابی قرار می گیرند و در هر ویزیت اقدامات متناسب با آن ویزیت انجام می گیرد. ارایه کلیه موارد و طراحی های پیش گفت به طور شماتیک و در قالب فلوچارت یک صفحه ای در این قسمت از پروتکل تصویر واضحی از پروتکل انجام مطالعه ایجاد نموده و فرایند بررسی و داوری را تسهیل می نماید. نمونه این فلوچارت در بخش پیوست های این راهنما موجود است.
- **اقداماتی که در هر ویزیت صورت می گیرد:**
کلیه اقدامات از پذیرش و غربالگری تا آخرین ویزیت بیماران متناسب با فلوچارت شرکت کنندگان در مطالعه با ذکر جزئیات و به تفکیک هر ویزیت نوشته می شود.
- **حجم نمونه:**
نحوه محاسبه حجم نمونه، پارامترها و فرمولی که برای محاسبه حجم نمونه در نظر گرفته می شود، با وضوح کامل بیان می شود.
- **فرایند بیمارگیری:**
در این بخش از پروتکل باید چگونگی بیمارگیری و تمهیدات لازم برای رسیدن به حجم نمونه مورد نظر آورده شود.
- **روش تخصیص آزمودنی به گروه های مداخله**
- **تصادفی سازی:**
چگونگی ایجاد توالی تصادفی (Random sequence generation): چگونگی انجام تخصیص تصادفی و فرایندهای Concealment در تخصیص تصادفی با جزئیات بیان گردد.
- **کورسازی (Blinding-Masking)**
در پروتکل باید مشخص شود که چه کسانی و با چه مکانیسمی از نوع داروی مصرفی بی اطلاع خواهند بود. استفاده صرف از عناوین یک سو کور، دو سو کور و... در این بخش کفایت نمی نماید.

۴- روش جمع آوری، مدیریت و تحلیل داده ها

- مکانیسم ها و نرم افزارهای جمع آوری و ثبت داده ها و تدابیر امنیتی برای حفاظت از داده های ثبت شده در این قسمت بیان می شود. به علاوه نحوه کنترل کیفیت داده ها، روش ها و فرمول های آنالیز داده ها متناسب با نوع مطالعه و حجم نمونه انتخاب شده باید به طور کامل آورده شود.
- **جمع آوری اطلاعات:**
طرح جمع آوری کلیه اطلاعات پایه، پیگیری پیامدهای مطالعه، توصیف ابزارهای مختلف اندازه گیری پیامدهای مطالعه، توصیف پایایی و روایی ابزارهای مورد استفاده با ذکر منابع معتبر در این خصوص و هم چنین پیش بینی های در نظر گرفته شده در مطالعه برای افزایش ماندگاری شرکت کنندگان در کارآزمایی در طول دوره های پیگیری و ... باید با جزئیات کامل ذکر شود.

• مدیریت داده ها:

توضیح در خصوص چگونگی تکمیل CRF، مسوولیت تکمیل این فرم ها، چگونگی انتقال به بانک های اطلاعاتی، سازوکارهای اطمینان از صحت جمع آوری، کدگذاری، ورود داده ها، امنیت اطلاعات، ذخیره سازی و پشتیبان گیری، مشخص نمودن سطح دسترسی افراد به داده های جمع آوری شده، چگونگی مشخص شدن تغییرات در فرم های اطلاعاتی و ... باید در این بخش به دقت توصیف گردد.

• آنالیز آماری:

کلیه اطلاعات آماری برای تحلیل پیامدهای اولیه و ثانویه، تحلیل های زیرگروه های مطالعه، مدل های آماری برای تطبیق اندازه های پایه، رویکرد اصلی مطالعه (intention to treat, per protocol, adherer only) و شیوه برخورد با داده های گم شده، حداقل اطلاعات لازم در این بخش می باشد. به طور مشخص در مطالعاتی که طرح مطالعه خاص دارند (cross-over, sequential design, factorial, equivalency, non inferiority, ...) باید کلیه اطلاعات اساسی مرتبط با آن بخش بطور کامل ارائه گردد (به راهنمای مطالعات equivalency/non-inferiority مراجعه شود).

۵- روش پایش کارآزمایی (Monitoring)

• پایش داده ها

در مورد نقش مانیتور، نحوه و تواتر مانیتور کردن فرایند انجام مطالعه از شروع تا انتهای مطالعه، و نقش مانیتور در هر مرحله، مکانیسم گزارش دهی و نحوه دسترسی به گزارش مانیتور، Stopping guideline، اینکه چه کسانی می توانند خاتمه مطالعه را در شرایط خاص اعلام نمایند و سایر اطلاعات مربوط در این بخش آورده شود.

• کمیته پایش داده ها (Data monitoring committee):

ترکیب کمیته پایش داده ها، نقش این کمیته، ساختار گزارش دهی این کمیته، روشن ساختن این موضوع که آیا کمیته مستقل از پشتیبان مالی (شرکت دارویی) می باشد یا خیر، اعلام تضاد منافع احتمالی، نحوه برگزاری جلسات، اخذ تصمیمات در این جلسه و ... موضوعاتی هستند که باید توضیح داده شود.

• تحلیل میانی (Intrim Analysis):

توصیف هر گونه آنالیز میانی، چگونگی دسترسی به نتایج گزارشات میانی و راهنمای قطع مطالعه در این قسمت بیان می شود.

• آسیب ها (Harms):

طرح مطالعه برای جمع آوری، بررسی، گزارش، مدیریت رخداد های نامطلوب (گزارشات موردی یا درخواست شده) و سایر اتفاقات نامطلوب در طول مطالعه بالینی به طور کامل قید گردد.

- ممیزی (Audit):

تواتر و شیوه انجام ممیزی های کارآزمایی، وجود استقلال یا عدم استقلال این ممیزی ها از پشتیبان مالی (شرکت دارویی) یا پژوهشگر مطالعه و ... در این بخش باید مشخص گردد.

۶- ملاحظات اخلاقی و انتشار نتایج

• تاییدیه کمیته اخلاق:

اطلاعات مربوط به اینکه پروتکل مطالعه و ضمائم آن در کدام کمیته اخلاق پزشکی مورد بررسی قرار گرفته است، همچنین اطلاعات مربوط به اطمینان از حفظ اسرار بیماران و نحوه طراحی فرم رضایت آگاهانه، بروز هرگونه عوارض و ناراحتی ها، پرداخت غرائم و بیمه بیماران در این قسمت باید ذکر شود.

• رضایت نامه آگاهانه (Informed Consent Form):

فرایند کسب رضایت نامه آگاهانه از شرکت کنندگان (یا قیم قانونی ایشان) در مطالعه (چه کسی، چگونه و در چه شرایطی) باید توصیف گردد. در صورت نیاز مطالعه به اخذ رضایت جداگانه در خصوص استفاده از نمونه های بافتی، مایعات بدن و ... نیز باید شرح داده شود.

• اصول محرمانگی:

در این قسمت باید چگونگی توجه و رعایت اصول محرمانگی در هنگام جمع آوری، اشتراک گذاری و نگهداری اطلاعات شخصی، قبل، حین و بعد از مطالعه اشاره گردد.

• اصلاحیه های پروتکل (Protocol amendment):

پیش بینی مجریان کارآزمایی در مورد چگونگی اطلاع رسانی با دیگر حوزه های مرتبط از قبیل کمیته اخلاق، مرکز ثبت کارآزمایی بالینی، سازمان غذا دارو، سایر پژوهشگران و شرکت کنندگان در مطالعه در صورت وجود تغییرات در طرح مطالعه، حجم نمونه، تغییر پیامدهای مطالعه و ... باید به روشنی بیان گردد.

• دسترسی به داده ها:

در پروتکل باید به روشنی بیان گردد که چه کسی (به طور ویژه محقق اصلی) امکان دسترسی به کل داده ها برای اطمینان از درستی داده یا نتایج اصلی مطالعه (به ویژه در مطالعات چند مرکزی) را دارد و مشخص شود که حق دسترسی به کل داده ها برای چه کسانی مهیا می باشد.

• حمایت های بعد از مطالعه:

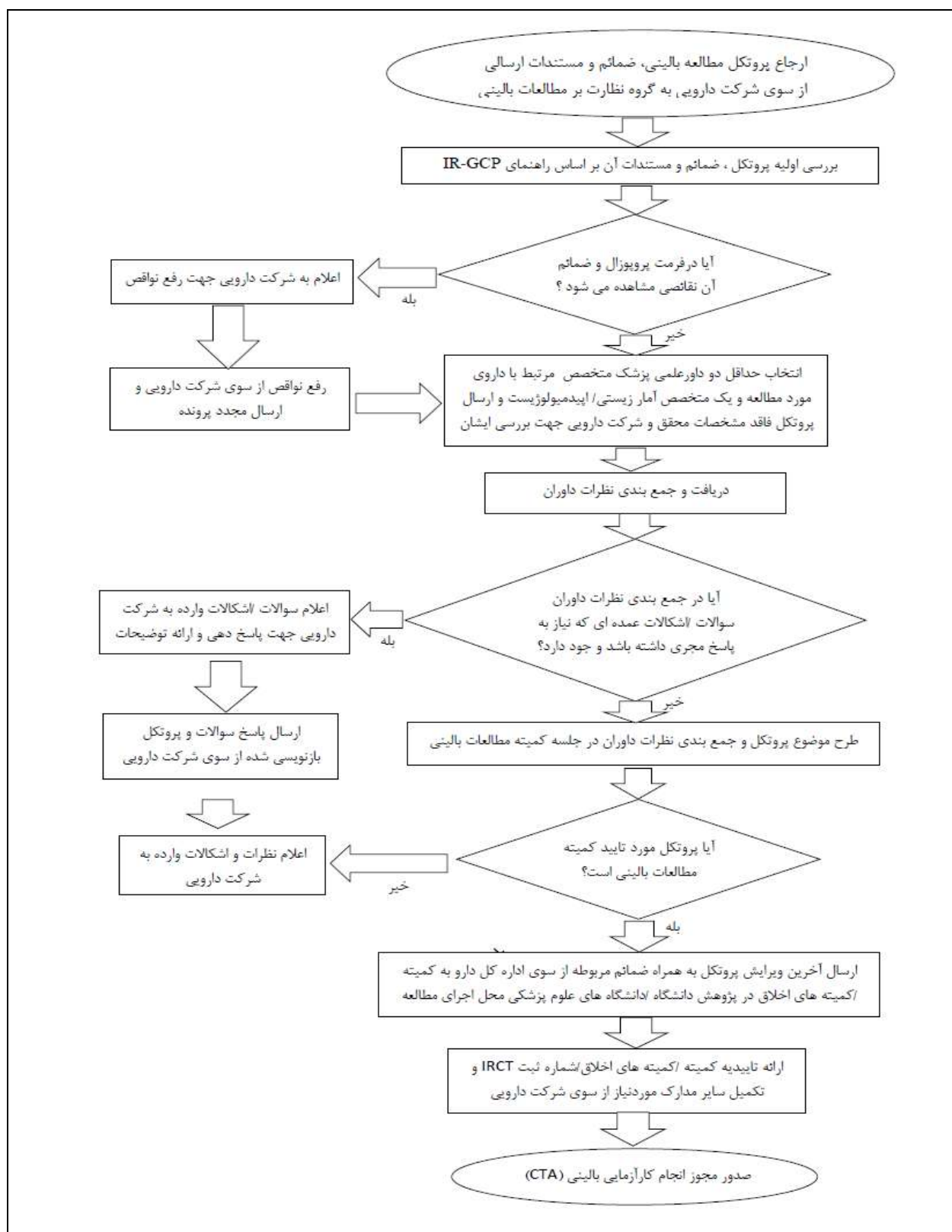
اطلاعات این قسمت مشخص می کند که پیش بینی مجریان مطالعه برای پیگیری شرکت کنندگان در مطالعه و حمایت های بعد از پایان مطالعه در ارتباط با عوارض جانبی احتمالی، روند درمانی و ... چگونه است.

• نحوه انتشار نتایج

پیش بینی پژوهشگران و پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) در انتشار نتایج کارآزمایی و چگونگی انتقال یافته ها به آزمودنی ها، متخصصین درمانی، جامعه و سایر استفاده کنندگان احتمالی از نتایج در این بخش بیان می شود.

توجه: درخصوص مطالعات بالینی که در بیش از یک مرکز انجام می شوند (مطالعات چند مرکزی)، ملاحظات خاص تدوین پروتکل این مطالعات که در راهنمای مربوطه به آنها اشاره شده است باید مورد توجه قرار گیرد (CT-G-17).

فرایند ارزیابی پروتکل و صدور مجوز انجام مطالعات بالینی (CTA)



گزارش مطالعات بالینی

شرکت دارویی وظیفه دارد در حین انجام مطالعه و پس از اختتام آن گزارشات مختلفی را برای اداره کل دارو ارسال نماید. این گزارشات را می توان به گروه های مختلف زیر تقسیم نمود:

- گزارش رخدادها/عوارض دارویی نامطلوب در حین انجام مطالعه بالینی
- گزارش پیشرفت مطالعه (Progress Report)
- گزارش عدم شروع، تعلیق، پایان پیش از موعد مطالعه
- گزارش تحلیل میانی (Interim analysis)
- گزارش نهایی مطالعه بالینی (Clinical Study Report)

لازم به ذکر است شرکت دارویی بایستی زمان شروع مطالعه، تعلیق یا خاتمه زودرس مطالعه را در اولین فرصت به اداره کل دارو اعلام نماید. همچنین حسب درخواست اداره کل دارو شرکت دارویی بایستی گزارش پیشرفت مطالعه تا زمان درخواست را به اداره کل دارو اعلام نماید.

گزارش رخدادها/عوارض دارویی نامطلوب شدید در حین انجام مطالعه بالینی

شرکت دارویی (پشتیبان مالی) باید تمام اطلاعات مربوط به گزارشات اولیه ایمنی داروهای تحت پژوهش (IMP) اعم از داروی مورد مطالعه و یا کنترل را از گزارشات و منابع علمی خارجی و داخلی جمع آوری و در پروتکل درج نماید. علاوه بر این، وقوع رخدادها و یا عوارض دارویی نامطلوب در حین انجام مطالعه بالینی که تعاریف آنها در زیر آورده شده است نیز باید مطابق آنچه در این راهنما آمده است گزارش شود.

۱- تعاریف

- **رخداد نامطلوب (Adverse Event):** به هر رخداد ناخواسته و نامطلوب پزشکی که برای آزمودنی انسانی هم زمان با شرکت در یک مطالعه بالینی رخ دهد رخداد نامطلوب (Adverse Event) گفته می شود. در این حالت الزاماً بروز رخداد مورد نظر ارتباط علیتی با درمان مورد استفاده در مطالعه ندارد.
- **واکنش دارویی نامطلوب (Adverse Drug Reaction):** بروز هرگونه واکنش نامطلوب دارویی برای آزمودنی انسانی در طی مطالعه بالینی بطوریکه بین مصرف داروی مورد مطالعه و یا داروی رفرانس با بروز آن واکنش دارویی رابطه علیتی وجود دارد داشته باشد، واکنش دارویی نامطلوب (Adverse Drug Reaction) گفته می شود. این تعریف در دو مقوله زیر دسته بندی می شود:
- در مطالعات مربوط به مورد داروهای ثبت نشده و یا بررسی اندیکاسیون جدید برای یک دارو که هنوز دوز درمانی آن تعیین نشده است، به تمام پاسخ های نامطلوب و ناخواسته در برابر هر میزان (دوز) از داروی مصرفی، واکنش دارویی نامطلوب اطلاق می شود.
- در مطالعات مربوط به داروهای ثبت شده به تمام پاسخ های نامطلوب و ناخواسته در برابر دوزهای معمول دارو که برای پروفیلاکسی، تشخیص و یا درمان بیماری به کار می رود واکنش دارویی نامطلوب اطلاق می شود.

- رخداد نامطلوب قابل پیش بینی (Expected Adverse Event): رخدادی که بر اساس اطلاعات موجود در مستندات مربوط به دارو (بروشور محقق ، راهنمای محصول و) بروز آن قابل پیش بینی بوده است.
- رخداد های نامطلوب شدید (Serious Adverse Event/Reaction): به هر رخداد نامطلوبی که با هردوز دارو منجر به اتفاقات پزشکی زیر گردد، رخداد نامطلوب شدید اطلاق می شود:
 - منجر به مرگ شود.
 - تهدید کننده حیات بیمار باشد یا او را در موقعیتی قرار دهد که خطر مرگ داشته باشد .
 - درمان آن نیاز به بستری طولانی مدت داشته باشد یا مدت بستری بودن فعلی بیمار را افزایش دهد.
 - منجر به یک ناتوانی یا نقص طولانی و اثرگذار شود .
 - منجر به ناهنجاری و یا نقص مادرزادی شود .
 - منجر به موقعیتی شود که نیاز به مداخله برای پیشگیری از مرگ یا ناتوانی داشته باشد .
 - منجر به موقعیتی شود که محقق تشخیص یک موقعیت بالقوه خطر را داشته باشد.
 - اعتیاد به دارو یا سو مصرف دارو نیز می تواند یک رخداد نامطلوب شدید در نظر گرفته شود.
- واکنش های نامطلوب دارویی غیرمنتظره مشکوک (SUSARs): واکنش دارویی نامطلوب شدیدی است که غیر منتظره است و در مستندات مربوط به اطلاعات دارو (به عنوان مثال بروشور محقق در مورد داروی تحقیقاتی و SmPC د رمورد داروی رفرانس) به مشخصات، ویژگی ها و شدت آن واکنش دارویی اشاره ای نشده باشد.
- توضیح: در صورت نیاز به اطلاعات بیشتر در خصوص تعاریف مربوط به ایمنی دارو به راهنمای ICH E2A مراجعه شود.

۲- مسوولیت ها در قبال گزارش رخداد نامطلوب

- **وظایف مجری اصلی:**
 - در صورتیکه رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) منجر به مرگ آزمودنی یا قرار گرفتن وی در معرض خطر مرگ شده باشد محقق بایستی فوراً و حداکثر ظرف ۲۴ ساعت از آگاه شدن نسبت به وقوع رخداد، موضوع را به طریق مقتضی (نمبر، پست الکترونیک و) به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و کمیته اخلاق اعلام نماید.
 - در صورتیکه رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) منجر به مرگ آزمودنی یا قرار گرفتن وی در معرض خطر مرگ نشده باشد ولی باعث به خطر انداختن آزمودنی و یا لزوم مداخله درمانی، جراحی به خاطر پیشگیری از تهدید زندگی وی شود، محقق بایستی به طور فوری و حداکثر ظرف ۷ روز تقویمی پس از آگاهی نسبت به بروز رخداد نامطلوب، موضوع را به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و کمیته اخلاق اعلام نماید.
 - در ارتباط با تمامی رخداد های قابل پیش بینی برای داروی مورد مطالعه به عنوان مثال واکنش های محل تزریق دارو، مجری به محض نیاز به خروج بیمار از مطالعه و یا محرز شدن شیوع بالاتر از میزان انتظار بایستی موضوع را به شرکت دارویی و کمیته اخلاق اعلام نماید.
- **وظایف پشتیبان مالی (شرکت دارویی):**

- در صورتی که SUSARs منجر به مرگ/تهدیدکننده زندگی بیمار باشد، شرکت دارویی (پشتیبان مالی) در کوتاه ترین زمان ممکن و حداکثر ۷ روز تقویمی پس از آگاهی نسبت به بروز SUSARs بایستی موضوع را با استفاده از فرم (Suspect Adverse Reaction Report Form) CIOMS به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اعلام نماید گزارش تکمیلی شرکت دارویی در خصوص ارتباط عارضه با داروهای مورد مطالعه حداکثر بایستی این کار را ظرف ۱۵ روز تقویمی به انجام رساند.

- در صورتی که SUSARs منجر به مرگ آزمودنی یا قرار گرفتن وی در معرض خطر مرگ نشده باشد ولی به باعث به خطر انداختن آزمودنی و یا لزوم مداخله درمانی، جراحی به خاطر پیشگیری از تهدید زندگی وی شود، شرکت دارویی (پشتیبان مالی) باید در کوتاه ترین زمان ممکن و حداکثر ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی نسبت به بروز SUSARs موضوع را با استفاده از فرم مخصوص (Suspect Adverse Reaction Report Form) CIOMS به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اعلام نماید. گزارش تکمیلی شرکت دارویی در خصوص ارتباط عارضه با داروهای مورد مطالعه نیز بایستی در کوتاهترین زمان ممکن به مراجع یادشده ارسال گردد.

- تمامی گزارشات مربوط به رخداد های نامطلوب شدید (SAE/R) و نتایج پیگیری های به عمل آمده بایستی حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از وقوع SAE/R به اداره کل دارو اعلام گردد.

- در ارتباط با رخدادهای قابل پیش بینی برای داروی مورد مطالعه به عنوان مثال واکنش های محل تزریق دارو چنانچه شدت و یا دفعات تکرار عارضه به حدی باشد که موجب خروج بیمار از مطالعه گردد و یا شیوع عارضه در بیماران شرکت کننده در مطالعه بیش از میزان انتظار باشد شرکت دارویی بایستی موضوع را حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی به مرجع تایید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اعلام نماید.

- در پایان هر سال از شروع مطالعه بالینی، شرکت دارویی بایستی گزارش سالانه ایمنی دارو (Annual Safety Report) را به اداره کل دارو ارائه نماید.

همچنین شرکت دارویی بایستی تمامی توصیه های تیم مطالعه در خصوص موارد مشاهده شده مبنی بر احتمال افزایش ریسک مطالعه برای آزمودنی ها را حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی به مرجع تایید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اعلام نماید.

• گزارش واکنش های نامطلوب دارویی مشاهده شده در سایر کشورها در مطالعات بین المللی چندمرکزی

در مطالعات بین المللی چندمرکزی که ایران به عنوان یکی از کشورهای درگیر در انجام مطالعه می باشد نحوه اعلام گزارش عوارض دارویی مشاهده شده در سایر کشورهای همکار مطالعه به شرح زیر می باشد:

- گزارشات مربوط به رخدادهای نامطلوب شدید از جمله SUSARs بسته به اینکه مطالعه Industry Sponsered یا Investigator Initiated باشد بایستی توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و یا محقق به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) به صورت دوره ای حداقل هر شش ماه ارسال شود.
- گزارش سایر عوارض جانبی که ممکن است خطرات ناشی از شرکت در مطالعه را برای آزمودنی ها را افزایش دهد، بایستی حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و یا محقق به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) ارسال شود.

- سایر گزارشات از جمله (DSUR=Developing Safety Updated Report) بایستی حداقل به صورت سالانه یا بر اساس فاصله زمانی مقرر شده توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و یا محقق به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) ارسال شود.

بدیهی است نحوه گزارش عوارض دارویی مشاهده شده در بیماران ایرانی شرکت کننده در مطالعات بین المللی چندمرکزی تابع دستورالعمل مربوط به کارآزمایی های بالینی داخل کشور می باشد.

جهت اطلاع بیشتر در خصوص نحوه گزارش رخدادهای نامطلوب توسط پشتیبان مالی /مجری اصلی به راهنمای نحوه گزارشات ایمنی (safety reports) در حین انجام مطالعه بالینی (CT-G-05) و جداول پیوست این راهنما مراجعه شود.

گزارش تحلیل میانی (Interim analysis)

تحلیل میانی (Interim analysis) به هر گونه تحلیل داده ها قبل از اتمام فرایند بیمارگیری در مطالعات گفته می شود. دغدغه اصلی این گزارش صیانت از ایمنی شرکت کنندگان در مطالعه (اطمینان از بی خطری در ادامه مطالعه بالینی) و یا کشف زودرس اثربخشی (در نتیجه پایان زودرس مطالعه بالینی) می باشد.

نکته مهم که توجه بدان اهمیت فراوان دارد، از قبل مشخص بودن (preplanned) اهداف تحلیل میانی، تناوب و زمان انجام این تحلیل، مدل تحلیل داده ها و تطبیق های لازم جهت تکرار آزمون های آماری، تعیین آستانه های تصمیم گیری، چگونگی تصمیم گیری (ترکیب کمیته تصمیم گیرنده و چگونگی تصمیم گیری) و زمان ارایه گزارش یافته های تحلیل میانی در پروتکل مورد تأیید اداره کل دارو می باشد.

گزارش نهایی مطالعه بالینی (Clinical Study Report-CSR)

گزارش مطالعه بالینی در واقع یک مستند علمی و متدولوژیک شامل کلیه جزییات در طراحی، انجام و تحلیل یک کارآزمایی بالینی است.

گزارش مطالعه بالینی باید بطور مستقل و کاملاً گویا ارائه شده و دارای اجزای زیر باشد.

۱- صفحه عنوان

صفحه عنوان شامل موارد زیر می باشد:

- عنوان مطالعه
- نام، آدرس و مشخصات تماس پشتیبان مالی (شرکت دارویی) بطور کامل
- کد شناسایی پروتکل
- تاریخ شروع بیمارگیری (اولین بیماری که وارد مطالعه شده است)
- تاریخ قطع مطالعه (در صورتی که اتفاق افتاده باشد)
- نام، نام خانوادگی، اطلاعات کامل شخصی و سازمانی، اطلاعات دقیق تماس و ایمیل پژوهشگران اصلی و کلیه همکاران مطالعه با مشخص بودن وظایف و مسوولیت های هر یک از ایشان

- نام، نام خانوادگی، اطلاعات کامل شخصی و سازمانی، اطلاعات دقیق تماس و ایمیل نماینده پشتیبان مالی (شرکت دارویی)
- برای تماس و پرسش های احتمالی در هنگام کارشناسی نتایج مطالعه بالینی
- اطلاعات و مکاتبات اداری مربوط به گزارشات قبلی در صورت وجود

۲- خلاصه گزارش

در بخش ضمیمه گزارش در این خصوص توضیح داده شده است.

۳- فهرست مطالب

فهرست کلیه مطالب با صفحات هر یک از آنها در این بخش آورده شود.

۴- صفحه اختصارات

کلیه اختصارات استفاده شده در سراسر گزارش حتما باید در این جدول نوشته شده باشد (جدولی شامل دو ستون مربوط به اختصار و ستون مربوط به شکل کامل کلمات)

۵- صفحه تعاریف

در صورتی که مفاهیم استفاده شده در گزارش مطالعه بالینی نیاز به تعریف دقیق تر دارند باید در این بخش تعریف آن بطور کامل نوشته شود بطوریکه کارشناسی طرح سریع تر قابل انجام باشد.

۶- ملاحظات اخلاقی

- نام کمیته اخلاق تایید کننده مطالعه، مجوز مربوطه به همراه کد اختصاصی کمیته اخلاق .
- باید در گزارش به روشنی اظهار گردد که این مطالعه با توجه به اصول اخلاق در پژوهش انجام شده است.
- چگونگی اخذ رضایت آگاهانه بیان شود و نمونه ای از رضایت نامه آگاهانه و سایر مستندات در بیمارگیری باید در این بخش آورده شود.

۷- پژوهشگران و ساختار اجرایی مطالعه

اسامی و اطلاعات دقیق مجری اصلی (و همکاران)، مدیر اجرایی مطالعه، فرد مسوول پایش مطالعه، مشاور متدولوژی و آمار و باید بطور دقیق اشاره و به اختصار نقش و وظایف ایشان مشخص گردد.

۸- مقدمه

در قسمت مقدمه حداکثر در ۲-۳ صفحه باید دلایل اصلی انجام مطالعه، ملاحظات خاص این پژوهش و شواهد موجود در پشتیبانی از طرح مطالعه، انتخاب جمعیت، نحوه مداخله و قیدگردد.

۹- اهداف مطالعه

فرضیه و اهداف اصلی مطالعه بر اساس پیامدهای اولیه و ثانویه (اثربخشی/ ایمنی/ ...) مطالعه ذکر می شوند.

- **اهداف اولیه:** در واقع دلیل اصلی انجام مطالعه توسط پژوهشگر می باشد.
- **اهداف ثانویه:** سایر اهداف قابل حصول در یک مطالعه بالینی است که الزاما مطالعه برای رسیدن به آن طراحی نشده است (و مطالعه شاید توان کافی برای نتیجه نهایی در خصوص این موارد را نداشته باشد).

۱۰- روش شناسی مطالعه

• **توصیف کلی مطالعه:** توصیف دقیق و خلاصه از شیوه کلی انجام مطالعه در این بخش ذکر گردد. این توصیف اولیه باید شامل دارو یا درمان استفاده شده (با جزییات دارو، دز درمانی، شکل دارو و تجویز و ...)، جمعیت مورد مطالعه، تعداد شرکت کنندگان، کورسازی (توصیف هر یک در صورت چند سوکور بودن)، وجود گروه مقایسه پلاسبو یا کنترل فعال، طرح مطالعه (موازی، متقاطع، فاکتوریال - مطالعه superiority, non - inferiority, equivalency)، شیوه راندومیزاسیون، تخصیص به گروههای درمانی، دوره های پیگیری، معیارهای خروج در صورت عدم رعایت پروتکل (Withdrawal criteria) و ...

• طرح مطالعه و دلایل انتخاب گروه کنترل

در این بخش باید طرح مطالعه آورده شود و به دقت دلایل انتخاب گروههای مقایسه ذکر گردد. باید توجه کرد که با توجه به طرح مطالعه (موازی: مقایسه با پلاسبو یا گروه کنترل فعال، گروه های مطالعاتی دوزهای مختلف، مطالعات متقاطع، مطالعات فاکتوریال و ...) بایستی دلایل متناسب با هر نوع طرح مطالعه مثلا دلایل استفاده از پلاسبو، دزهای مختلف، عدم وجود carry over effect، وجود تداخل دارویی و ... به دقت نوشته شده باشد.

• شرایط جمعیت مورد مطالعه:

- معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion criteria): چه افرادی بر اساس چه شرایطی واجد ورود به مطالعه بوده اند.
 - معیارهای عدم ورود به مطالعه (Exclusion criteria): چه افرادی از موارد شمول فوق به دلایل مختلف وارد مطالعه نشده اند. (دلایل ایمنی، اجرایی)
 - معیارهای خروج از مطالعه (Withdrawal/ removal criteria): چه افرادی و به چه دلایلی بعد از تخصیص گروه درمانی از مطالعه کنار گذاشته شده اند.
- نکته مهم تطابق کامل این معیارها با معیارهای ادعا شده در پروتکل مطالعه می باشد. در صورت وجود هرگونه ناهمخوانی و تغییر در پروتکل تأیید شده باید ضمن توضیح کامل دلایل در متن گزارش، مستندات و مکاتبات مربوطه شامل اعلام رسمی موضوع به اداره کل دارو و کمیته اخلاق تأیید کننده مطالعه نیز همراه با گزارش ارائه گردد.

• مداخلات

- توصیف دقیق مداخلات درمانی، تشخیصی و ... باید به تفکیک گروه های مداخله نوشته شود.
- در خصوص مداخلات دارویی یا وسایل پزشکی باید محصول مورد پژوهش از کلیه جنبه های فیزیکی، شیمیایی، فارماسوتیکال بطور کامل ولی خلاصه توصیف گردد.
- پژوهشگران باید شیوه تخصیص شرکت کنندگان به گروه های درمانی را به دقت توصیف نمایند (این توصیف باید جامع و مانع باشد بطوریکه با مطالعه آن بتوان فرایند های انجام شده را مجدداً تکرار نمود).
- در صورت مطالعه دوزهای مختلف دارویی باید محدوده دوزهای تجویز شده در گروههای مختلف بدقت بیان گردد و دلایل انتخاب دوزهای مختلف دارو نوشته شود.
- فرایند کورسازی به شفافیت توصیف گردد. و از نوشتن یک سوکور دو سوکور و به تنهایی ... اجتناب شود.
- درمان های قبلی، درمان های مجاز و غیر مجاز در طول مطالعه برای شرکت کنندگان توصیف شود.
- معیارهای پایبندی بیماران به درمان در مطالعه مشخص شود.

• پیامدهای اثربخشی و ایمنی مطالعه

در این قسمت کلیه اطلاعات مرتبط با پیامدهای اولیه و ثانویه مرتبط به اثر بخشی، ایمنی، ایمنی زایی یا تحمل پذیری (به تفکیک هر گروه) بیان می گردد. نحوه اندازه گیری، فرد اندازه گیری کننده، وسیله های اندازه گیری، زمان های مختلف اندازه گیری، اعتبار (روایی و پایایی ابزارهای مورد استفاده) و هر گونه موضوع مرتبط باید بیان گردد.

۱۱- مدیریت داده ها

سیستم های تضمین کیفیت و کنترل کیفی برای اطمینان از کیفیت مناسب جمع اوری، ذخیره سازی، تحلیل و انتشار داده ها در این بخش در قالب مدیریت داده ها بیان خواهد شد. چگونگی مستند سازی، تدوین بانک اطلاعاتی، سطوح دسترسی به داده ها، چگونگی انتقال داده ها، پشتیبان، تمیز کردن داده ها، اطلاع از تغییرات احتمالی در بانک اطلاعاتی، دنبال نمودن تغییرات احتمالی، SOP های مختلف مدیریت داده ها و ... باید بصورت جامع و مانع توصیف گردد. اگر برای این منظور با فرد یا سازمان خاصی قرارداد همکاری بسته شده است استاندارد ها و گواهی های لازم این فرد/سازمان ارایه شود.

• شیوه های آماری، مدل تحلیل و حجم نمونه

این بخش از گزارش تاکید بر شیوه های توصیف، مقایسه، تحلیل و استفاده از مدل های آماری دارد که قبل از شروع طرح از پیش تعیین شده باشد (و نه شیوه هایی که بنا به شرایط از آن استفاده شده است).
رویکرد تحلیل آماری (Intention to treat, per protocol, adherer only) باید ذکر گردد.

• تعیین حجم نمونه:

حجم نمونه محاسبه شده در پروتکل (که قبلاً به تایید رسیده است و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شده است) در این قسمت ذکر می گردد. دلایل محاسبه این حجم نمونه شامل سطح معنی داری، توان آزمون، مدل آماری انتخاب شده برای تعیین حجم نمونه، اختلاف های مهم بالینی در نظر گرفته شده به عنوان اجزای اصلی مورد اشاره در این جا می باشد.
توجه: در صورتی که مطالعه مورد نظر با رویکرد (Non – inferiority, equivalency) باشد باید ملاحظات خاص مندرج در بخش مربوطه لحاظ شود.

• تغییرات در اجرای مطالعه و پیش بینی های انجام گرفته قبلی

هر گونه تغییر در طرح مطالعه (تعداد گروه ها، نوع مداخله، مدت زمان پیگیری، پیامدهای مورد مطالعه، شیوه تحلیل داده ها و ...) باید توصیف شود. نوع تغییر، شیوه جدید، زمان تغییر، مسوول انجام تغییرات، دلایل این تغییرات و ... حداقل نکات لازم برای نگارش این بخش می باشند. همچنین ارائه مستندات اعلام تغییرات به مراجع قانونی و ثبت این تغییرات در زمان مناسب در پروتکل ثبت شده در مرکز کارآزمایی بالینی ایران نیز الزامی است.

• فلوچارت شرکت کنندگان در مراحل مختلف مطالعه

باید تصویری شفاف از چگونگی ورود بیماران، تخصیص درمان، پیگیری، خروج و دلایل خروج یا عدم تکمیل فرایند پیگیری و ... افراد شرکت کننده در مطالعه ارایه شود. وجود یک فلوچارت به تکمیل این بخش بسیار کمک می کند.

• انحراف از پروتکل

تمام انحرافات مهم مرتبط به معیارهای ورود و عدم ورود، اجرای مطالعه، ارزیابی شرکت کنندگان در مطالعه و ... باید توصیف شود. این انحرافات باید بر اساس گروههای مطالعه، مراکز بیمارگیری تقسیم بندی شود.

- چه افرادی وارد مطالعه شدند که معیارهای صحیح را نداشتند

- چه کسانی واجد شرایط خروج (withdrawal) بوده اند که از مطالعه خارج نشده اند.
 - چه دسته ای از افراد مداخله را دقیقاً مطابق پروتکل دریافت نکرده اند (دوز دارو، مدت درمان و ...)
 - چه گروهی از شرکت کنندگان درمان هم زمان با داروهای غیر مجاز داشته اند.
- اطلاعات این گونه بیماران باید به صورت انفرادی در بخش ضمیمه به تفکیک گروه مداخله و مرکز بیمارگیری آورده شود.

• ارزیابی اثربخشی

• داده های تحلیل شده

باید بطور دقیق مشخص شود که داده های چه گروه هایی از شرکت کنندگان در نهایت در هر گروه تحلیل شده اند. مثلاً کل افرادی که یک درمان خاص را گرفته اند، کسانی که درصدی از پایبندی به درمان را داشته اند، یا تمام دوره های اندازه گیری را حضور داشته اند، یا در درصدی از اندازه گیری ها را حضور داشته اند.

• مشخصات دموگرافیک و دیگر خصوصیات پایه ای شرکت کنندگان در مطالعه

اطلاعات گروهی دموگرافیک و خصوصیات پایه ای شرکت کنندگان در مطالعه که به عنوان یک فاکتور تاثیر گذار بر پیامد مطالعه می باشند، باید در یک جدول به تفکیک گروه های مورد مقایسه باید لیست شده و نمایش داده شوند.

• اندازه گیری میزان پایبندی به درمان توسط آزمودنی ها

هر گونه راهکاری همانند استفاده از پرسشنامه، اندازه گیری سطح دارو، سطح متابولیت های دارو در بدن و ... که به عنوان ابزاری جهت سنجش پایبندی بیماران در نظر گرفته شده باشد، در این قسمت قید گردد.

۱۲- تحلیل یافته های مطالعه

کلیه پیامدهای اولیه و ثانویه اثر بخشی/ ایمنی باید مورد تحلیل قرار گرفته باشد. توصیف صحیح یافته ها (با توجه به نوع متغیر و توزیع آن)، تحلیل مناسب (بر اساس مدل تحلیل پروتکل تایید شده)، تحلیل زیرگروه ها، تطبیق (Adjustment) اندازه اثر با توجه به کووارینت های موجود، چگونگی برخورد با داده های گمشده (missing data)، تحلیل های میانی و گزارش کمیته پایش مطالعه بالینی باید در این بخش آورده شود.

• ملاحظات خاص گزارش مطالعات چند مرکزی

- گرچه هدف اصلی مطالعات چند مرکزی نتیجه کلی بدست آمده از کلیه مراکز است اما باید یافته های مراکز به تفکیک نیز ارائه شود و هرگونه تفاوت نتایج در مراکز مختلف (تداخل اثر- مرکز) بررسی و تحلیل گردد.
- همواره پژوهشگران باید در خصوص مقایسه های متعدد/ پیامدهای متعدد (multiplicity) و افزایش خطای نوع اول، آگاه و برخورد صحیح با مصادیق آن داشته باشند.
- تحلیل زیرگروه های مطالعه فقط در صورتی انجام گردد که حجم نمونه مطالعه و توزیع آن در زیر گروه های مختلف امکان انجام تحلیل صحیح را به پژوهشگران می دهد.

- در خصوص مطالعات با اهداف Non-inferiority/Equivalency رویکرد کاملاً متفاوت در تحلیل و گزارش یافته ها باید مورد توجه قرار گیرد (به راهنمای مربوط به این مطالعات رجوع شود).

• جداول داده های پاسخ انفرادی

علاوه بر جداول و گراف های داده های جمعی، برخی اوقات نیاز است که کلیه داده های پاسخ های فردی در جداول مخصوص ارائه شود. این موارد در صورت لزوم توسط اداره کل دارو اعلام خواهد شد.

• دوز دارو، غلظت دارو و ارتباط با پاسخ فرد

هنگامی که دوز دارو برای هر بیمار متفاوت است باید در جدولی اسامی بیماران و دوز مصرف شده و پاسخ درمانی هر یک از ایشان در بخش ضمیمه (داده های انفرادی افراد) آورده شود. هم چنین غلظت دارویی (در صورت امکان) باید به همین ترتیب لیست گردد. (اطلاعات دقیق تر در خصوص مطالعات dose-response در گایدلاین های ICH با عنوان dose-response – information to support drug registration قابل دسترسی می باشد)

• تداخل های دارو- دارو و دارو - بیماری

هر گونه ارتباط و تداخل (interaction) بین پاسخ آزمودنی و درمان های هم زمان یا بین پاسخ درمانی و بیماری های قبلی - زمینه ای باید بطور مشخص گزارش گردد.

• نمایش گرافیکی اطلاعات فردی

گرچه لیست نمودن اطلاعات فردی در جدول ضمیمه انجام شده است برخی اوقات به تصویر کشیدن پروفایل فردی در قالب گراف (تغییرات یک پارامتر خاص در طول زمان) می تواند اطلاعات بیشتری را برای ارزیابی مطالعه در اختیار قرار دهد.

• نتیجه گیری اثر بخشی

در نهایت با توجه به مجموعه اطلاعات فوق بایستی نتیجه گیری کلی مطالعه در خصوص اثر بخشی بصورت شفاف نوشته شود.

• ارزیابی های ایمنی

نتیجه گیری کلی در خصوص ایمنی محصول پژوهشی به خصوص با توجه به رخدادهایی که باعث تغییر در دوز دارو، یا باعث استفاده از داروهای دیگر، ترک مطالعه یا هر گونه رخداد نامطلوب شدیدی شده باشد، باید در این بخش نوشته شود. توجه به نتایج بالینی شرکت کنندگان گروه های در معرض خطر همانند کودکان، زنان باردار، افراد مسن و ... باید در این نتیجه گیری لحاظ شده باشد.

۱۳- بحث و نتیجه گیری نهایی

نتیجه کلی مطالعه با توجه به نتایج اثربخشی و ایمنی مطالعه و با در نظر گرفتن خطرات و منافع دارو باید در این بخش به صورت خلاصه (بدون تکرار مجدد نتایج) به طور واضح و شفاف با جملاتی دقیق بیان گردد.

یافته ها و نتایج موجود باید حتما با توجه به مجموعه شواهد معتبر جهانی (بطور مشخص مقالات متاآنالیز و مرور های نظام مند، گایدلاین های بالینی معتبر بین المللی و ملی، گزارش ارزیابی های فارماکو اکونومی، و نه صرفا مطالعات انتخابی توسط پژوهشگر) مورد بحث قرار گرفته گیرد.

۱۴- بخش جداول، نمودارها و تصاویر

بسیاری از مطالبی که در متن آورده نمی شوند و یا نیاز به ارایه تصویر بهتر علاوه بر نگارش در متن دارند باید بصورت جداول ساده، متقاطع، نمودارها و تصاویر در این بخش آورده شوند. مهم ترین موضوعاتی که در این قسمت به آن پرداخته می شود عبارتند از:

- اطلاعات دموگرافیک و داده های پایه
- جداول و نمودارهای خلاصه نتایج اثربخشی
- جداول و نمودارهای خلاصه نتایج ایمنی
- نمایش رخداد های نامطلوب
- لیست مرگ یا سایر رخداد های نامطلوب شدید و غیر منتظره
- توصیف کامل مرگ و یا سایر رخداد های نامطلوب شدید
- لیست مقادیر آزمایشگاهی غیر طبیعی (داده های فردی)

۱۵- منابع مورد استفاده

لیست منابع کلیه مقالات و مستندات مورد استفاده در گزارش مطالعه بالینی بایستی در این بخش آورده شد (توصیه می گردد که از نرم افزار های مدیریت رفرنس و منابع همانند EndNote استفاده شود). ضمنا در صورتی که بطور مشخص مقاله یا مستندی لازم به بررسی است کپی آن در بخش ضمیمه بصورت متن کامل پیوست گردد.

۱۶- ضمائم گزارش

کلیه ضمائم مورد اشاره در متن در این بخش آورده می شود.

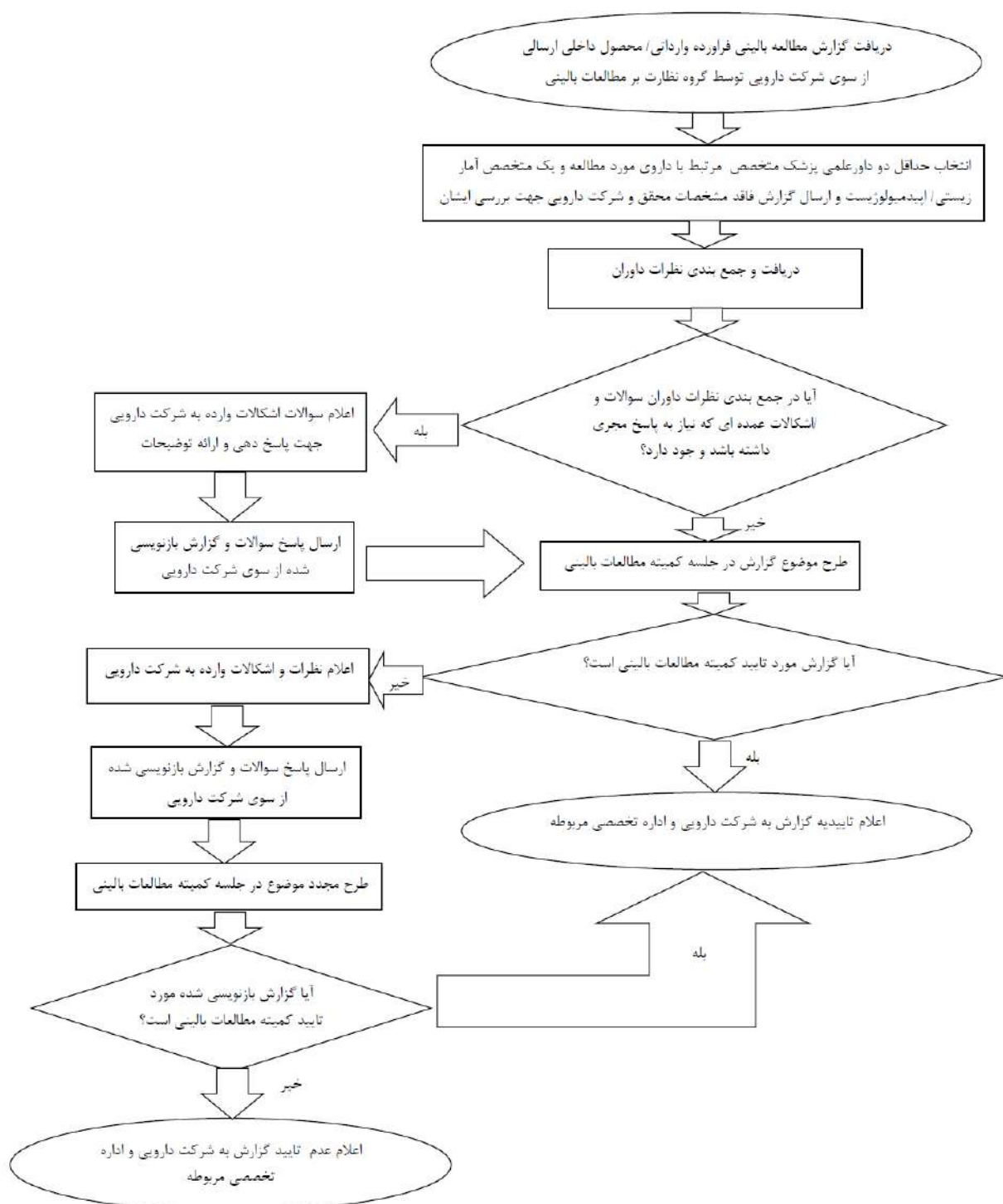
مهم ترین بخش هایی که در ضمیمه گزارش بالینی مورد نیاز است عبارتند از:

- آخرین پروتکل مورد تایید مطالعه، اصلاحیات صورت گرفته و نامه تایید آن از سوی اداره کل دارو
- خلاصه گزارش نهایی مطالعه (Synopsis): فرمت مربوطه در بخش پیوست های این راهنما موجود است.
- یک نسخه از CRF
- تاییدیه کمیته اخلاق (در خصوص طرح هایی که در بیش از یک دانشگاه اجرا می شوند تصویب طرح در حداقل دو کمیته (سازمانی یا دانشگاهی) از دو دانشگاه دخیل در اجرای طرح ضروریست ضمن اینکه در مورد طرح هایی که در یک دانشگاه تصویب و و دانشگاه های دیگر اجرایی شوند موافقت دانشگاه های محل اجرای تحقیق برای انجام پژوهش ضروریست.
- لیست کلیه پژوهشگران (اصلی و همکار)، مشاورین متدولوژی، آمار، کمیته علمی راهبردی مطالعه و ... به همراه سی وی خلاصه (در حد یک یا دو صفحه) از ایشان
- تاییدیه پژوهشگر اصلی مبنی بر پذیرش مسوولیت انجام مطالعه، گزارش و نتایج حاصل از مطالعه با درج مهر و امضاء و تاریخ
- تاییدیه (همراه مهر و امضاء و تاریخ) کلیه همکاران و مشاورین طرح که نام ایشان در صفحه همکاران طرح در گزارش نهایی آورده شده است مبنی بر مشارکت و تایید مطالب ارایه شده

- گواهی ممیزی (Audit) (در صورت تعیین فردی به عنوان ممیزی (Audit) از سوی پشتیبان مالی (شرکت دارویی)
- گواهی Monitor (در صورت تعیین فردی به عنوان Monitor از سوی پشتیبان مالی (شرکت دارویی)
- کلیه انتشارات (مقالات علمی، خلاصه سمینار، گزارشات و ...) که از نتایج مطالعه حاصل شده است.
- اطلاعات بیمارانی که :
 - دوره پیگیری را به هر دلیلی تکمیل نکرده اند.
 - انحراف از پروتکل داشته اند.
 - به هر دلیلی از تحلیل اثربخشی کنار گذاشته شده اند.
 - دچار عوارض نامطلوب شدید شده اند (به همراه CRF مربوط به ایشان)

توجه: درخصوص مطالعات بالینی که در بیش از یک مرکز انجام می شوند (مطالعات چند مرکزی)، ملاحظات خاص تهیه این گزارشات که در راهنمای مربوطه به آنها اشاره شده است باید مورد توجه قرار گیرد (CT-G-17).

فرایند بررسی گزارشات مطالعات بالینی



وظایف پشتیبان مالی (شرکت دارویی) در فرایند انجام مطالعات بالینی

پس از اعلام رای مرجع قانونی به شرکت دارویی مبنی بر لزوم انجام کارآزمایی بالینی در مورد داروی مورد نظر، شرکت دارویی باید کمیته علمی- اجرایی انجام مطالعه را با ترکیبی از منابع انسانی در اختیار و/یا به کارگیری اعضای هیات علمی مستقل دانشگاه ها تشکیل دهد.

مهم ترین وظایف پشتیبان مالی (شرکت دارویی) در کارآزمایی بالینی عبارتند از:

۱- طراحی کارآزمایی بالینی:

- تعیین فرد مسوول مطالعه بالینی
- انتخاب محقق اصلی
- تشکیل تیم تحقیق واجد صلاحیت
- مدیریت کلیه مسایل مالی
- تقسیم مسوولیت ها

۲- اخذ مجوزهای لازم:

- اخذ تاییدیه کمیته (کمیته های) اخلاق
- درخواست مجوز انجام کارآزمایی بالینی (CTA) از اداره کل دارو

۳- مدیریت کارآزمایی بالینی:

- فراهمی کلیه اطلاعات پشتیبان جهت مطالعه بالینی
- تامین و مدیریت محصول پژوهشی
- تامین، بسته بندی، Labelling و کد گذاری محصول پژوهشی
- مدیریت پروژه، مدیریت داده
- پایبندی کامل به پروتکل و ضمایم تایید شده
- تضمین و کنترل کیفیت انجام مطالعه
- فراهمی دسترسی به مستندات متناسب با وظایف و مسوولیت های هر یک از افراد ذیصلاح در طول مطالعه (مراجع قانونی، پژوهشگران و شرکت کنندگان)
- پایش (مانیتورینگ) مطالعه بالینی
- ممیزی (AUDIT) مطالعه بالینی
- آرشیو مستندات فیزیکی مطالعه حداقل به مدت ۵ سال و نگهداری نسخه الکترونیکی مستندات به مدت نامحدود

۴- جبران خسارت و بیمه آزمودنی:

پشتیبان مالی قبل از آغاز مطالعه موظف است بر اساس قوانین کشوری کلیه آزمودنی های مطالعه را از طریق یک بیمه گزار مورد تایید بیمه مرکزی جمهوری اسلامی ایران تحت پوشش بیمه آزمودنی قرار دهد و مستندات آن را به هنگام درخواست CTA به گروه نظارت بر مطالعات بالینی ارائه دهد.

۵- گزارشات به مراجع قانونی:

- اطلاعات Safety مربوط به کارازمائی بالینی
- گزارش ایمنی در مطالعه بالینی (مطابق راهنمای CT-G-05) و جداول پیوست این راهنما
- اعلام به موقع پایان زودرس یا تعلیق کارآزمایی بالینی
- گزارشات میانی و نهایی کارآزمایی بالینی

۶- ارتباط با سازمان پژوهشی طرف قرارداد (Contract Research Organization)

اگر پشتیبان مالی انجام کلیه فرایندهای انجام مطالعه بالینی و یا قسمتی از آن را از طریق برون سپاری به یک سازمان یا مرکز پژوهشی تفویض نموده است، باید مستندات این تفویض وظایف را بطور رسمی مکتوب نماید. بدیهی است که پذیرش مسوولیت نهایی کیفیت، درستی و تمامیت مطالعه و همچنین ارائه مستندات مربوطه از نظر اداره کل نظارت بر دارو بر عهده پشتیبان مالی مطالعه می باشد.

۷- وظایف پشتیبان مالی در مطالعات چند مرکزی:

- پشتیبان مالی باید مطمئن باشد که پژوهشگران در مراکز مختلف به طور دقیق و یکسان به پروتکل تصویب شده پایبند می باشند. بدین منظور کلیه دستورالعمل ها، راهنماها و آموزش های لازم توسط اسپانسر تهیه و در اختیار ایشان گذاشته می شود. در طول مطالعه نیز کلیه هماهنگی های لازم با تمام پژوهشگران توسط پشتیبان مالی انجام خواهد شد.
- در مطالعات چند مرکزی پشتیبان مالی وظیفه دارد حداقل تأییدیه دو کمیته اخلاق مرتبط را اخذ نماید. علاوه برآن کسب موافقت تمامی دانشگاه های محل انجام تحقیق برای انجام کارازمائی ضروری است.

وظایف مجری اصلی (Principle Investigator) در انجام کارآزمایی بالینی

یادآوری می گردد در این راهنما از واژه های مجری اصلی و محقق به صورت معادل یکدیگر استفاده شده است.

۱- مراقبت های پزشکی از شرکت کنندگان در مطالعه

- مجری اصلی باید در طول مطالعه مسوولیت اصلی تمام مراقبت های پزشکی از آزمودنی ها را بر عهده بگیرد.
- مجری اصلی باید در طول مطالعه کلیه ملاحظات ایمنی شرکت کنندگان در مطالعه را رعایت نماید.
- مجری اصلی یا همکاران وی باید در طول مطالعه کلیه خدمات مراقبت پزشکی مورد نیاز در خصوص هر گونه وقایع نامطلوب یا اختلالات مشاهده شده در نتایج پاراکلینیک را به آزمودنی ارائه دهد.
- مجری اصلی باید پزشک معتمد (خانواده) آزمودنی را در جریان مطالعه قرار دهد.
- گرچه هر آزمودنی می تواند در هر زمان مطالعه را ترک نماید، اما نهایت تلاش در جهت یافتن دلیل انصراف از مطالعه باید توسط مجری اصلی یا همکاران وی با احترام به حقوق آزمودنی صورت بپذیرد.

۲- پیروی از پروتکل تأیید شده

- مجری اصلی یا همکاران وی باید مطالعه کارآزمایی بالینی را بر اساس پروتکل توافق شده با پشتیبان مالی- شرکت دارویی (تأیید شده توسط مراجع قانونی) به انجام رسانند. امضای پروتکل نهایی توسط مجری اصلی و قرارداد رسمی با پشتیبان مالی (شرکت دارویی) در خصوص انجام تعهدات الزامی است.
- مجری اصلی هیچ تغییری در پروتکل نمی تواند انجام دهد مگر قبل از انجام تغییر، روند اصلاحیه پروتکل (با اطلاع پشتیبان مالی، کمیته اخلاق، گروه نظارت بر مطالعات بالینی، مرکز ثبت کارآزمایی بالینی و ...) بطور مستند و رسمی به انجام رسیده باشد.
- مجری اصلی یا یک فرد تعیین شده از طرف وی باید کلیه انحرافات و تغییرات از پروتکل نهایی تأیید شده را مستند سازی نماید.
- در صورتی که تغییرات یا انحراف از پروتکل به علت محافظت آزمودنی از یک خطر فوری در حین انجام مطالعه باشد، می تواند بدون اجازه مراجع قانونی انجام شود. در این صورت در اسرع وقت این انحراف و دلایل آن بایستی ثبت و به کمیته اخلاق، اداره کل دارو و پشتیبان مالی (شرکت دارویی) اطلاع داده شود.

۳- پایش داروی مورد مطالعه (Investigational Product)

- مجری مطالعه بالینی باید قبل از آغاز بیمارگیری از صدور مجوز رسمی کمیته اخلاق، تاییدیه پروتکل و اخذ مجوز انجام مطالعه از اداره کل دارو (CTA) اطمینان داشته باشد.
- مجری اصلی مسئول مستقیم حسابرسی دارویی (Product accountability) درمحل انجام مطالعه است.
- داروی مورد مطالعه باید صرفاً بر مبنای اهداف مطالعه و مطابق پروتکل تأیید شده نهایی استفاده گردد.

۴- اخذ رضایت آگاهانه از آزمودنی

- در فرایند کسب رضایت آگاهانه از آزمودنی، مجری اصلی موظف به رعایت قوانین، ضوابط و راهنماهای کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی می باشد.
- مجری مطالعه بالینی باید مجوز رسمی تأیید محتویات رضایت نامه آگاهانه مورد استفاده (و ضمایم آن) را قبل از شروع مطالعه در اختیار داشته باشد.
- مجری مطالعه باید از آگاهی کامل و رضایت آزمودنی در مورد کارآزمایی بالینی اطمینان داشته باشد.
- کسب رضایت نامه آگاهانه باید قبل از آغاز مداخله انجام گردد.
- در صورتی که اطلاعات جدید مرتبط با محتویات رضایت نامه آگاهانه در حین انجام مطالعه ایجاد گردد، پژوهشگر موظف است این اطلاعات جدید را در قالب تغییرات لازم در رضایت نامه آگاهانه و ضمایم آن ایجاد نماید. این تغییرات حتماً باید به اطلاع مراجع قانونی رسانده شده و تأییدیه این تغییرات اخذ شود. توجه به این نکته لازم است که مستند سازی کلیه مکاتبات الزامی است.
- اطلاعات بیشتر در خصوص این بخش در راهنمای اختصاصی مربوطه (CT-G-09) ارائه گردیده است.

۵- ثبت و گزارش داده های مطالعه بالینی

- مجری مطالعه باید صحت، کامل بودن، خوانا و مفهوم بودن و به هنگام بودن داده های گزارش شده به پشتیبان مالی (شرکت دارویی) در CRF و دیگر شکل های گزارش شده را تضمین نماید.
- کلیه اطلاعات CRF باید در تطابق کامل با Source documents باشد و در صورت تفاوت، دلایل آن بصورت مکتوب بیان شده باشد.
- هر گونه تغییرات، خط خوردگی و اصلاحیه در CRF باید به امضای فرد مسئول و با ذکر تاریخ رسیده باشد.
- اصلاحیه های لازم در CRF نباید پاک شود و یا لاک گرفته شده باشد. لازم است کلیه تغییرات قابل ردیابی و مشاهده باشد. همچنین این اشکالات در فرایندی مکتوب باید به اطلاع پشتیبان مالی (شرکت دارویی) رسانده شود.
- از آن جا که کلیه مستندات فیزیکی یک کارآزمایی بالینی باید حداقل بمدت ۵ سال نگهداری شود، مجری لازم است از نحوه نگهداری مستندات اطمینان حاصل نموده و اقدامات لازم را انجام دهد.

۶- تهیه و تنظیم گزارش میانی مطالعه بالینی

- مجری اصلی مطالعه موظف است گزارش میانی کارآزمایی بالینی را پس از ورود حداقل نیمی از آزمودنی ها در مطالعه (یا بسته به درخواست مراجع قانونی/ ذکر شده در پروتکل /) به شکل مکاتبه رسمی و از طریق پشتیبان مالی (شرکت دارویی) به اداره کل دارو ارایه نماید. در گزارش میانی باید آنالیزهای آماری و تحلیل بر روی داده ها (بدون uncode نمودن داده ها در مطالعات blind) به انجام رسیده باشد. در مواردی که انجام مطالعه طولانی است، ممکن است اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر نسبت به ارایه گزارش توصیفی از روند پیشرفت مطالعه از سوی شرکت دارویی را درخواست نماید.
- در صورتی که پروتکل مورد تایید مطالعه انجام تحلیل های میانی را در مواقعی خاص (بر اساس زمان یا پیشرفت بیمارگیری) بر اساس اهداف اثربخشی یا ایمنی مورد تاکید قرار داده است، مجری بایستی این گزارش را بر اساس مدل تحلیل ذکر شده در پروتکل به انجام رساند.

۷- گزارش ایمنی

گزارش ایمنی در مطالعه بالینی (مطابق راهنمای CT-G-05) و جداول پیوست این راهنما

۸- گزارش ختم زودرس یا تعلیق مطالعه

- در صورت ختم مطالعه و یا تعلیق آن، مجری کارآزمایی بالینی موظف است ضمن تماس با آزمودنی، موضوع را به اطلاع ایشان برساند و از مناسب بودن ادامه روند درمانی و مراقبت های پزشکی بیمار اطمینان حاصل نماید.
- اگر مجری مطالعه به هر دلیل مطالعه را خاتمه داده یا تعلیق نماید، باید مراتب را سریعاً به پشتیبان مالی (شرکت دارویی)، کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اطلاع داده و بدنبال آن بصورت رسمی و مکتوب گزارش جزئیات و دلایل موضوع ارسال شود.
- اگر اختتام یا تعلیق مطالعه توسط پشتیبان مالی (شرکت دارویی) صورت گرفته باشد، مجری اصلی باید مراتب را بطور مکتوب به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اطلاع دهد.

- اگر اختتام یا تعلیق مطالعه توسط کمیته اخلاق انجام شود، مجری اصلی باید مراتب را طی مکاتبه رسمی به پشتیبان مالی (شرکت دارویی) و مرجع تاییدکننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اطلاع دهد.

۹- تهیه و تنظیم گزارش نهایی

- مجری اصلی باید پس از پایان مطالعه، نتایج مطالعه را در چارچوب استانداردهای پذیرفته شده و طی مکاتبه رسمی و از طریق پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) به مرجع تاییدکننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) ارسال نماید.
- استاندارد گزارش مطالعات بالینی پذیرفته شده توسط اداره کل دارو راهنمای ICH E3 و راهنمای CONSORT می باشد.

مطالعات بین المللی چند مرکزی

این دسته از مطالعات با پشتیبانی مالی یک شرکت دارویی خارجی، به شکل چند مرکزی در چند کشور مختلف به انجام می رسند. چنانچه محققین داخلی قصد مشارکت در این مطالعات و بررسی اثربخشی و ایمنی دارو در جمعیت ایرانی را داشته باشند ملاحظات زیر باید رعایت گردد:

- ۱- چنانچه داروی مورد مطالعه خارج از فهرست دارویی کشور/ثبت نشده باشد قبل از شروع باید مجوز انجام مطالعه (CTA) از اداره کل دارو اخذ شود. مستندات لازم برای اخذ CTA عبارتند از:
 - درخواست رسمی از سوی نماینده شرکت خارجی/موسسه تحقیقاتی
 - پروتکل مطالعه
 - بروشور محقق (Investigational Brochour)
 - فهرست اسامی کشورهای شرکت کننده در مطالعه
 - تاییدیه های بخش نظارتی (رگولاتوری) کشورهای شرکت کننده برای همکاری با مطالعه
 - تاییدیه های کمیته های اخلاق تایید کننده مطالعه
 - خلاصه پروتکل مربوط به اجرای مطالعه در ایران (شامل مشخصات تیم مطالعه، محل اجرا، حجم نمونه و ...)
 - تاییدیه کمیته اخلاق محل/محل های اجرای مطالعه در ایران به همراه یک نمونه از فرم رضایت آگاهانه تایید شده
 - بیمه نامه استاندارد آزمودنی های مطالعه از یکی از شرکت های بیمه گزار معتبر ارایه دهنده این گونه خدمات در کشور
 - تاییدیه ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی های بالینی ایران (IRCT)
 - تاییدیه های ثبت مطالعه در سایر مراکز ثبت کارآزمایی بالینی معتبر
- گزارش رخدادهای نامطلوب احتمالی این مطالعات و گزارش نهایی طبق موارد مطرح شده در بخش های مربوطه این دستورالعمل بایستی به اداره کل دارو اعلام شود.

- ۲- چنانچه داروی مورد مطالعه موجود در فهرست دارویی کشور/ثبت شده باشد، اگر مطالعه برای بررسی اندیکاسیون جدید دارو انجام شود مشمول مفاد بند یک و اخذ مجوز انجام مطالعه (CTA) از اداره کل دارو می باشد. ولی اگر مطالعه در خصوص اندیکاسیون های پذیرفته شده دارو و یا به صورت مشاهده ای انجام شود ضمن الزامی بودن کسب مجوز کمیته اخلاق دانشگاه/دانشگاه های محل اجرای مطالعه و ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی های بالینی ایران (IRCT) فقط اعلام رسمی اجرای مطالعه به اداره کل دارو (همراه با ذکر کد تاییدیه کمیته اخلاق و ثبت در IRCT) کفایت می نماید. ضمن اینکه گزارش نهایی مطالعه نیز باید به اداره کل دارو اعلام شود.

فرایند بررسی درخواست تامین/واردات داروهای تحقیقاتی (Investigational Medicinal Product)

این فرایند شامل رسیدگی درخواست های متقاضیان در زمینه تامین/واردات داروهای تحقیقاتی می شود:

۱- چنانچه برای انجام مطالعات بالینی موضوع این راهنما نیاز به تهیه داروی رفرانس از خارج کشور باشد، پس از صدور مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA)، گروه نظارت بر مطالعات بالینی طی انجام مکاتبه با اداره صادرات و واردات اداره کل دارو تاییدیه نیاز شرکت به واردات داروی رفرانس را صادر می نماید. اقدامات بعدی در این خصوص توسط اداره واردات و صادرات به انجام خواهد رسید.

۲- چنانچه محققین دانشگاهی جهت انجام مطالعات بالینی اعم از پایان نامه دانشجویی و طرح تحقیقاتی نیاز به تهیه داروهای تحقیقاتی (IMP) داشته باشند:

- اگر تمامی مطالعه یا بخشی از آن با حمایت مالی یک شرکت داروئی انجام شود (industry sponsored)، چنانچه دارو خارج از فهرست داروئی کشور بوده و در اداره کل دارو به ثبت نرسیده باشد انجام مطالعه منوط به تأیید پروتکل در کمیته مطالعه بالینی و اخذ مجوز CTA از اداره کل دارو خواهد بود. مستندات برای اخذ CTA قبلاً در راهنمای IR-GCP توضیح داده شده است.
- اگر تمامی مطالعه صرفاً توسط دانشگاه علوم پزشکی مربوطه تامین اعتبار می شود و بعبارت دیگر مطالعه به تمامی (investigator initiated) باشد اعم از اینکه داروی مورد نظر در فهرست داروئی و یا بازار داروئی کشور وجود داشته باشد و یا وجود نداشته باشد برای تامین دارو باید مستندات زیر به اداره کل دارو ارائه گردد:

- درخواست رسمی از سوی محقق اصلی با امضای معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مربوطه
- پروتکل مطالعه

- بروشور محقق (Investigational Brochure) داروی مورد نظر

- تاییدیه شورای پژوهشی دانشگاه/موسسه تحقیقاتی

- تاییدیه کمیته/کمیته های اخلاق مربوطه به همراه فرم رضایت آگاهانه

- بیمه نامه استاندارد آزمودنی های مطالعه از یکی از شرکت های بیمه گزار معتبر ارایه دهنده این گونه خدمات در کشور یا تعهد نامه دانشگاه علوم پزشکی در خصوص جبران خسارات احتمالی وارده

- تاییدیه ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی های بالینی ایران (IRCT)

بقیه مراحل تسهیل فرایند تهیه دارو مانند بندیک از طریق معرفی شرکت به اداره واردات و صادرات/ برنامه ریزی انجام خواهد شد.

۳- چنانچه شرکت داروئی یا موسسه تحقیقاتی درخواست صدور مجوز ترخیص داروهای تحقیقاتی اعم از خارج از فهرست داروئی کشور/ثبت نشده و یا ثبت شده از گمرک جهت استفاده در مطالعات بین المللی را داشته باشد مفاد ردیف های الف یا ب بند شماره ۲ حسب مورد بایستی رعایت گردد.

در خصوص نحوه برچسب گذاری داروهای تحقیقاتی اجرای مفاد راهنمای اختصاصی مربوطه (CT-G-12) الزامی است.

کارآزمایی های بالینی داروهای بیوسیمیلار/بیوژنریک

بر اساس ضابطه ثبت داروهای بیولوژیک نو ترکیب و آنتی بادی های مونوکلونال، درمورد داروهای برند اصلی و بیوسیمیلار کلیه داده ها و مستندات بالینی شامل گزارشات مطالعات فارماکو کینیتیک و فارماکودینامیک در انسان (PK/PD)، مطالعات مرتبط با اثربخشی و

ایمنی، گزارشات دوره ای ایمنی داروها (PSUR) و مطالعات ارزیابی خطر-منفعت (Risk-Benefit Evaluation) بایستی بر اساس دستورالعمل ICH در فرمت CTD جهت بررسی و تایید به سازمان غذا و دارو ارائه شود. در مود داروهای بیوژنریک تولید شده در داخل کشور حداقل مستندات بالینی مورد نیاز برای اثبات تشابه کارایی بالینی و پروفایل ایمنی فراورده با برند اصلی، انجام یک مطالعه بالینی مقایسه ای بین داروی بیوژنریک و فراورده مرجع برای اثبات Non- Inferiority یا Equivalence است.

یادآوری می گردد چنانچه برای داروهای بیوسیمیلار نیز نیاز به انجام مطالعه بالینی مجدد در کشور باشد از قاعده بالا پیروی می نمایند.

از آنجایی که هدف اصلی از انجام مطالعه بالینی بر روی یک فراورده بیوسیمیلار/بیوژنریک نشان دادن تشابه محصول جدید با محصول بیولوژیک مرجع می باشد، عدم اختلاف آماری در رویکردهای معمول مطالعات نمی تواند به تنهایی هدف مورد نظر را تامین نماید. به همین دلیل تدوین پروتکل مطالعه بالینی و گزارش نهایی بایستی مطابق با طراحی مطالعات Non- Inferiority یا Equivalence باشد. به عبارت دیگر برآورد حجم نمونه مورد نیاز در این مطالعات بایستی بر اساس آستانه مناسب اندازه اثر انجام پذیرد. همچنین رویکرد تحلیل داده ها بایستی با تاکید بر گزارش حدود اطمینان انجام شود و به طور هم زمان رویکرد Per Intention to treat و protocol در آنالیز داده ها مد نظر قرار گیرد. توضیحات بیشتر در این خصوص در راهنمای مربوطه موجود است.

بازرسی از کارآزمایی های بالینی (GCP Inspection)

بازرسی GCP مأموریتی است که توسط واحد نظارت بر مطالعات بالینی اداره کل دارو به منظور بازدید از محل انجام کارآزمایی بالینی، بررسی مستندات مطالعه و چگونگی گردآوری و مدیریت داده های مطالعه و براساس چک لیست مربوطه برنامه ریزی و انجام می شود. در حال حاضر بازرسی های GCP معمولاً با هماهنگی و اطلاع قبلی پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) و گروه مجری مطالعه انجام می شوند اما در عین حال برحسب شرایط ممکن است در مواردی نیز بدون اطلاع قبلی نسبت به انجام بازرسی اقدام شود. بازرسی های GCP همچنین ممکن است در حین اجرای مطالعه با حضور بازرسین در محل اجرای مطالعه و یا پس از پایان مطالعه و در محل شرکت دارویی با هدف بررسی گزارش نهایی و مستندات مطالعه انجام گردد. در هر صورت در زمان بازرسی حضور کمیته علمی-اجرایی، ناظرین انتصابی از سوی پشتیبان مالی مطالعه، محقق اصلی و همکاران وی (ازجمله مشاور آمار و اپیدمیولوژی) در محل انجام بازرسی و ارائه گزارش نهایی/پیشرفت مطالعه توسط محقق اصلی ضروری می باشد.

اهداف بازرسی GCP

هدف از بازرسی در یک مطالعه کارآزمایی بالینی (GCP inspection) بطور کلی عبارت است از:

- ۱- اطمینان از انجام مطالعه مطابق با ضوابط و استانداردهای پذیرفته شده کشوری (IR GCP)
- ۲- اطمینان از انجام مطالعه بالینی مطابق با پروتکل مصوب مطالعه در اداره کل دارو
- ۳- اطمینان از حفظ حقوق و ایمنی شرکت کنندگان در مطالعه
- ۴- بررسی صحت و قابل اتکا بودن داده ها
- ۵- اطمینان از حفظ صداقت در انجام آزمون علمی مطالعه و فرایند اجرای مطالعه
- ۶- توصیه به انجام اقدامات اصلاحی در موارد لازم

فرایند انجام بازرسی GCP:

مراحل برنامه ریزی و اجرای بازرسی از محل اجرا و مستندات مطالعات بالینی به شرح زیر می باشد:

- ۱- هماهنگی با شرکت دارویی جهت اعلام تاریخ های پیشنهادی در بازه زمانی مشخص شده به اداره کل دارو و انتخاب تاریخ دقیق انجام بازرسی
- ۲- تعیین اعضای گروه بازرسی از بین اعضای کمیته مطالعات بالینی، کارشناسان مرتبط در اداره کل دارو و داوران علمی همکار واحد نظارت بر مطالعات بالینی بر حسب ویژگی های مطالعه
- ۳- اعلام تاریخ دقیق بازرسی و ارسال چک لیست مربوطه به شرکت دارویی و هماهنگی در خصوص تنظیم برنامه (ارایه گزارش توسط گروه مطالعه در روز بازرسی و...)
- ۴- مراجعه به محل انجام مطالعه / شرکت دارویی توسط اعضای گروه بازرسی و تکمیل چک لیست مربوطه بر مبنای مشاهدات و توضیحات تیم مطالعه
- ۵- جمع بندی و ثبت گزارش بازرسی در پرونده مطالعه و اعلام فیدبک بازرسی به واحد مربوطه و شرکت دارویی جهت اطلاع و اعمال اقدامات اصلاحی

حیطه های مورد ارزیابی در هنگام انجام بازرسی GCP از مطالعه بالینی در حال اجرا:

۱- مستندات مطالعه

- موجود بودن پروتکل نهایی مطالعه امضاء شده توسط محقق اصلی
- موجود بودن تاییدیه کمیته اخلاق در بین مستندات
- موجود بودن رضایت نامه آگاهانه امضاء شده توسط شرکت کنندگان در مطالعه و محقق اصلی و کیفیت تکمیل آن
- موجود بودن تاییدیه اداره کل دارو برای انجام مطالعه بالینی (CTA) و تاییدیه اصلاحات احتمالی
- موجود بودن فرمهای ثبت گزارش بیمار (CRF) و چگونگی ثبت داده ها
- موجود بودن مستندات مربوط به گزارش عوارض جانبی فرآورده مورد مطالعه به اداره کل دارو کمیته اخلاق
- موجود بودن فهرست بیماران خارج شده از مطالعه با ذکر دلیل

۲- هم خوانی مراحل اجرایی با پروتکل مصوب مطالعه بالینی

- نحوه تصادفی سازی ورود شرکت کنندگان به مطالعه
- نحوه کورسازی مطالعه (آزمودنی، اندازه گیری کنندگان پیامد، تیم تحلیل و پایش اطلاعات)
- رعایت معیارهای ورود و عدم ورود آزمودنی به مطالعه
- پروتکل درمانی آزمودنی ها (رژیم درمانی)
- سایر موارد مندرج در چک لیست

۳- عملکرد محقق اصلی و همکاران مطالعه:

- موجود بودن رزومه محقق اصلی در بین مستندات
- آشنایی کامل محقق اصلی با پروتکل مصوب مطالعه
- آشنایی کامل محقق اصلی با ویژگی های داروی پژوهشی
- اطمینان از پیگیری کامل روند مراقبت از بیماران با نتایج آزمایشگاهی غیر طبیعی یا عوارض نامطلوب درمانی
- ارائه آموزش های لازم از سوی محقق اصلی به پرسنل همکار
- اطلاع کافی پرسنل همکار محقق اصلی از مسوولیت های خود در مطالعه
- وجود پرسنل کافی و تسهیلات مناسب در دسترس
- اختصاص زمان کافی از سوی محقق اصلی جهت حضور در محل انجام مطالعه بالینی
- مهرو امضای تمامی فرم های رضایت آگاهانه بیمار توسط محقق اصلی

۴- شرکت کنندگان درمطالعه:

میزان آگاهی شرکت کنندگان پس از امضای فرم رضایت آگاهانه نسبت به هدف مطالعه، نحوه اجرای مطالعه، تصادفی بودن داروی دریافتی، جبران هزینه و هرگونه خسارت احتمالی به بیمار و سایر موارد مندرج در فرم رضایت نامه آگاهانه تایید شده توسط کمیته اخلاق

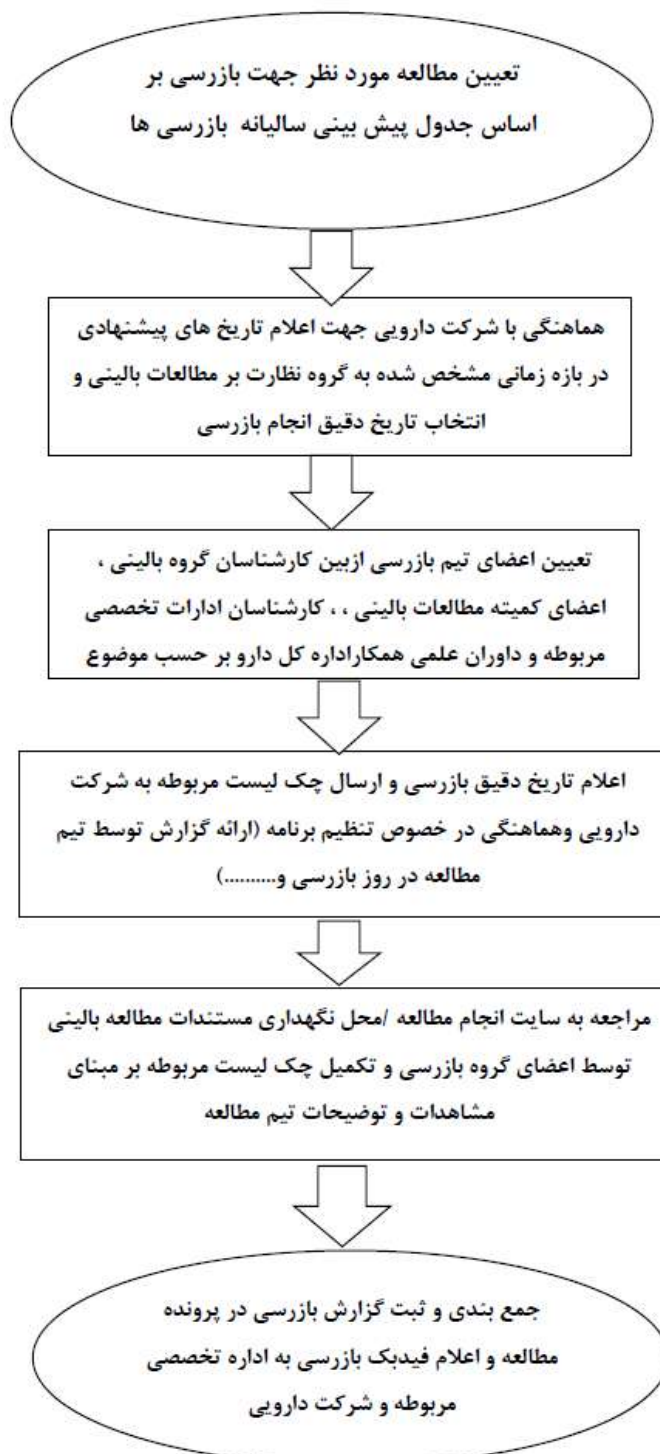
۵- داروهای مورد مطالعه:

- رعایت شرایط صحیح نگهداری و حمل و نقل داروهای مورد مطالعه
- درج عبارت "غیرقابل فروش" و "مخصوص استفاده در کارآزمایی بالینی" بر روی داروهای مورد مطالعه
- مشخص بودن تاریخ انقضاء، سری ساخت و نام اصلی فراورده دارویی بر روی بسته بندی داروهای مورد مطالعه
- نحوه برچسب گذاری داروها جهت کورسازی مطالعه بر اساس پروتکل
- وجود فهرست داروهای مصرفی، داروهای موجود و داروهای ارجاع شده به شرکت دارویی (اسپانسر)

۶- فرآیند جمع آوری و نگهداری داده های فیزیکی و الکترونیکی

- نگهداری مناسب نتایج تمامی مشاهدات و مستندات منبع (source data) بیماران مانند نتایج آزمایشات بالینی و غیره در محل شرکت دارویی و محل انجام مطالعه بالینی
- میزان مطابقت نتایج آزمونهای آزمایشگاهی بالینی (شامل ECG ها، پرتوهای X و سایر بررسی های خاص) در مستندات منبع با مندرجات ثبت شده در CRF
- نحوه تصحیح داده های مندرج در CRF در صورت بروز اشتباه به هنگام تکمیل CRF
- نحوه ارسال داده های الکترونیکی به شرکت دارویی (دیسک سخت، نمابر، پست الکترونیکی و غیره)
- چگونگی دسترسی به کامپیوتر و کدهای امنیتی مربوطه و نحوه اصلاح داده ها (مستندسازی خطاها و یا حذف داده ها) در فایل های الکترونیک

فرایند انجام بازرسی از کارآزمایی های بالینی در حال اجرا و یا انجام شده



منابع

- ۱- آئین نامه ثبت دارو در سازمان غذا و دارو ۱۳۹۳
 - ۲- ضوابط مطالعات هم ارزی زیستی داروها ۱۳۹۳
 - ۳- دستور العمل تسريع فرايند ثبت داروها ۱۳۹۰
 - ۴- دستور العمل واردات دارو ۱۳۸۶
 - ۵- ضوابط ثبت داروهای بیولوژیک نو ترکیب و آنتی بادی های مونوکلونال ۱۳۹۲
 - ۶- ضوابط ثبت داروهای بیولوژیک ۱۳۹۴
 - ۷- بخشنامه شماره ۵۰۰/۲۴۲۲/د مورخ ۱۳۹۳/۹/۲ معاونت تحقیقات و فناوری
 - ۸- بخشنامه شماره ۷۰۰/۴۸۱۶/د مورخ ۱۳۹۳/۱۰/۲۳ معاونت تحقیقات و فناوری
 - ۹- دستور العمل تشکیل، سطح بندی و شرح وظایف کمیته های اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی ۱۳۹۲
 - ۱۰- بخشنامه شماره ۳۷۱۷۹۴ مورخ ۱۳۸۷/۹/۲۶ وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
 - ۱۱- کدهای ۳۱ گانه اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی در ایران
 - ۱۲- راهنمای اخلاقی در مطالعات بالینی ۱۳۹۲
 - ۱۳- راهنمای اخلاقی در انتشار آثار پژوهشی ۱۳۹۲
 - ۱۴- دستور العمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی ۱۳۹۴/۶/۱۱
- علاوه بر آن از مطالب، دستور العمل ها و راهنماهای مرتبط در وب سایت های زیر در تهیه راهنمای حاضر استفاده شده است که توصیه می شود بطور دوره ای بازدید و مورد استفاده قرار گیرند

- 15- <http://www.fda.gov.ir/>
- 16- <http://www.hbi.ir>
- 17- <http://www.ema.europa.eu/>
- 18- http://www.who.int/topics/clinical_trials/en/
- 19- <http://www.ich.org/home.html>
- 20- <http://www.consort-statement.org/>
- 21- <http://www.spirit-statement.org/>

پیوست شماره یک
فرم خلاصه پروتکل مطالعه بالینی (Synopsis)

خلاصه پروتکل مطالعه بالینی (Synopsis)
۱- عنوان کامل مطالعه (همراه با ذکر دقیق فاز مطالعه)
۲- مشخصات کامل مجری اصلی (نام و نام خانوادگی ، رشته تخصصی و دانشگاه محل خدمت)
۳- اسامی همکاران مجری اصلی
۴- عناوین مطالعات قبلی انجام شده بر روی فراورده دارویی تحت مطالعه (پیش بالینی/بالینی)
۵- اهداف مطالعه (هدف اصلی و اهداف ثانوی)
۶- جمعیت مورد مطالعه
۷- نام و مشخصات مرکز/مراکز انجام مطالعه
۸- تعداد بیماران
۹- معیارهای ورود ، عدم ورود و خروج از مطالعه
۱۰- خلاصه روش اجرای مطالعه
۱۱- مشخصات داروهای مطالعه و رفرانس (نام دارو ، شکل دارویی ، شماره سری ساخت و تاریخ انقضاء، نحوه تجویز و)
۱۲- پیامدهای مورد مطالعه به تفکیک اولیه / ثانویه و اثربخشی / ایمنی
۱۳- روش آنالیز داده های مطالعه

پیوست شماره ۲
نمونه فلوچارت شرکت کنندگان در مطالعه

فعالیت	غربالگری اولیه	اطلاعات پایه	ویزیت اول	ویزیت دوم	ویزیت	پایان
رضایت پیش از غربالگری						
غربالگری						
اخذ رضایت نامه						
تخصیص تصادفی						
تجویز دارو/ درمان						
ارزیابی های بالینی						
عوارض جانبی						

پیوست شماره ۳

خلاصه گزارش مطالعه بالینی (Synopsis)
۱- عنوان کامل مطالعه (همراه با ذکر دقیق فاز مطالعه ، کورسازی و)
۲- مشخصات کامل مجری اصلی (نام و نام خانوادگی ، رشته تخصصی و دانشگاه محل خدمت)
۳- اسامی همکاران مجری اصلی
۴- نام و مشخصات مرکز/مراکز انجام مطالعه
۵- تاریخ شروع و پایان مطالعه
۶- اهداف مطالعه (هدف اصلی و اهداف ثانوی)
۷- جمعیت مورد مطالعه
۸- تعداد بیماران
۹- معیارهای ورود ، عدم ورود و خروج از مطالعه
۱۰- خلاصه روش اجرای مطالعه
۱۱- مشخصات داروهای مطالعه و رفرانس (نام دارو ، شکل دارویی ، شماره سری ساخت و تاریخ انقضاء، نحوه تجویز و)
۱۲- پیامد های مورد مطالعه به تفکیک اولیه / ثانویه و اثربخشی / ایمنی
۱۳- روش آنالیز داده های مطالعه
خلاصه نتایج
نتیجه گیری

پیوست شماره ۴

راهنمای گزارش دهی رخداد های نامطلوب شدید (Serious Adverse Events=SAEs) در مطالعات بالینی داخل کشور

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش دهی
رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) منجر به مرگ/تهدیدکننده زندگی بیمار	فوری، حداکثر ۲۴ ساعت پس از آگاهی محقق از بروز رخداد نامطلوب (نمابر، پست الکترونیک و ...)	- اعلام گزارش توسط محقق به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) - اعلام گزارش توسط محقق به کمیته اخلاق
رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) که منجر به مرگ نشده/ و تهدید کننده زندگی بیمار نبوده است.	فوری ، حداکثر ۷ روز تقویمی پس از آگاهی محقق از بروز رخداد نامطلوب	- اعلام گزارش توسط محقق به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) - اعلام گزارش توسط محقق به کمیته اخلاق
تمامی رخداد های نامطلوب شدید (SAE/R) و نتایج پیگیری های به عمل آمده	گزارش تکمیلی محتوی اطلاعات مربوطه و نتیجه پیگیری ها حداکثر تا ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SAE/R	- اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به اداره کل دارو

پیوست شماره ۵

راهنمای گزارش واکنش های نامطلوب دارویی غیره منتظره مشکوک (SUSARs) در مطالعات بالینی داخل کشور

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش دهی
SUSARs منجر به مرگ/تهدیدکننده زندگی بیمار	- در کوتاه ترین زمان ممکن و حداکثر ۷ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SUSARs - گزارش تکمیلی محتوی اطلاعات جدید و نتیجه پیگیری ها حداکثر تا ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SUSARs	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)
SUSARs که منجر به مرگ نشده/و تهدید کننده زندگی بیمار نبوده است.	- در کوتاه ترین زمان ممکن و حداکثر ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SUSARs - گزارش تکمیلی محتوی اطلاعات جدید و نتیجه پیگیری هادر کوتاه ترین زمان ممکن پس از گزارش اولیه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)

پیوست شماره ۶

راهنمای گزارش رخداد های نامطلوب قابل پیش بینی (Expected Adverse Event) در مطالعات بالینی داخل کشور

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش دهی
رخداد های نامطلوب قابل پیش بینی (Expected Adverse Event) با شیوع بالاتر از میزان انتظار	به محض نیاز به خروج بیمار از مطالعه و یا محرر شدن شیوع بالاتر از میزان انتظار	اعلام گزارش توسط محقق به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و کمیته (های) اخلاق
رخداد های نامطلوب قابل پیش بینی (Expected Adverse Event) با شیوع بالاتر از میزان انتظار	حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی)	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)

پیوست شماره ۷

راهنمای گزارش واکنش های نامطلوب دارویی مشاهده شده در سایر کشورهای در مطالعات بین المللی چندمرکزی

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش دهی
تمامی اطلاعات در دسترس مربوط به SUSARs رخ داده در سایر کشورهای درگیر مطالعه	به صورت دوره ای حداقل هر شش ماه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) / محقق به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)
سایر عوارض جانبی که ممکن است خطرات ناشی از شرکت در مطالعه را برای آزمودنی ها را افزایش دهد.	در کوتاه ترین زمان ممکن و حداکثر ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی از بروز عارضه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) / محقق به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)
سایر گزارشات از قبیل DSUR=Developing (Safety Updated Report)	به صورت سالیانه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) / محقق به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)