



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت غذا و دارو
اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر

راهنمای انجام مطالعات بالینی در ایران
(خلاصه کاربردی)

صفحه روی جلد

تصویب کننده	تأیید کننده	تهیه کننده	تاریخ بازنگری
دکتر محمدرضا شانه ساز	دکتر سید علیرضا حسینی	دکتر علی قابل جویباری دکتر شادان داربوی	۱۹/۰۶/۲۲

این مجموعه خلاصه ای از دستورالعمل ها و استانداردهای انجام مطالعات بالینی است که با نگاهی کاربردی و براساس قوانین و ضوابط مربوطه تدوین گردیده است. گستره پوشش این دستورالعمل مطالعاتی است که با هدف ورود داروهای با منشاء شیمیائی، بیولوژیک (شامل واکسن ها)، گیاهی و یا ملزومات پزشکی جدید به فهرست داروئی و یا بازار داروئی کشور به عنوان بخشی از فرایند قانونی ثبت این محصولات انجام می شود. مرجع تشخیص ضرورت اجرای این گونه مطالعات ضوابط و مصوبات "شورای بررسی و تدوین داروهای ایران"، "شورای بررسی و تدوین داروهای طبیعی"، "کمیسیون قانونی ساخت و ورود" و یا سایر ادارات تخصصی تابعه مستقر در اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر معاونت غذا و دارو وزارت متبوع بوده و مصوبات مراجع یادشده ملاک کار دبیرخانه "کمیته تخصصی کارآزمایی های بالینی" می باشد.

بخش های موجود در این مجموعه شامل (۱) تعاریف، (۲) پروپوزال مطالعات بالینی، اجزاء و نحوه تکمیل آن، (۳) مدارک مورد نیاز در زمان ارسال پروپوزال به دبیرخانه کمیته، (۴) مراحل و نحوه انجام کار تا زمان ارسال پروپوزال به دبیرخانه کمیته، (۵) فرایند بررسی، داوری و تایید پروپوزال، (۶) فرمت گزارشات پیشرفت و نهائی مطالعات و (۷) نحوه انجام بازرسی از مستندات و سایت انجام مطالعات بالینی می باشد. بعلاوه بخشی از مستندات قانونی مربوط به انجام مطالعات بالینی در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ابلاغ شده توسط معاونت های غذا دارو و تحقیقات و فناوری بعنوان متولی تحقیقات علوم پزشکی در کشور در ادامه آورده شده است.

۱- تعاریف

کارآزمایی بالینی مطلوب

Good Clinical Practice (GCP) استاندارد بین المللی طراحی، اجرای اصولی، پایش و بازرسی، ثبت داده ها، آنالیز و گزارش دهی مطالعات بالینی است. دستورالعمل حاضر خلاصه ای کاربردی براساس سند اصول کارآزمایی بالینی مطلوب در کشور ایران است که بر گرفته از WHO GCP می باشد.

کمیته تخصصی مطالعات بالینی

ترکیب اعضای این کمیته شامل نمایندگان ادارات تخصصی مختلف و بخش های نظارتی معاونت غذا و دارو در و نیز اعضای هیات علمی دانشگاههای علوم پزشکی است که همگی دارای تجربه و تخصص در زمینه های مرتبط با مطالعات بالینی بوده و احکام آنها به پیشنهاد دبیر کمیته و توسط معاون غذا و دارو صادر می گردد.

به طور کلی وظیفه کمیته تخصصی مطالعات بالینی نظارت و اطمینان از انطباق تمامی فرایندهای مربوط به اجرای مطالعات بالینی با استانداردها و ضوابط انجام مطالعات بالینی مطلوب در کشور و هم راستا بودن با اهداف تعیین شده می باشد. بخش عمده فعالیت‌های این کمیته را نظارت بر اجرای مطالعات بالینی تشکیل می دهد که اجرای آنها بر روی یک فرآورده دارویی خاص از سوی "شورای تدوین و بررسی داروهای ایران"، "شورای بررسی و تدوین داروهای طبیعی ایران" و یا "کمیسیون قانونی ساخت و ورود دارو" به شرکت مربوطه الزام گردیده است. علاوه بر این، بررسی و اظهار نظر در مورد نتایج مطالعات بالینی انجام شده در خارج از کشور بر روی داروهای وارداتی نیز از مسئولیت های کمیته تخصصی مطالعات بالینی است.

در این مجموعه کمیته تخصصی مطالعات بالینی با تعریف مذکور به اختصار کمیته نامیده می شود.

مطالعه بالینی

با توجه به ویژگی های نظام داروئی کشور و بر اساس ماموریت وزارت بهداشت در اطمینان از کیفیت داروهای عرضه شده به بازار داروئی کشور، کارآزمائی های بالینی مطالعاتی هستند که به منظور حصول اطمینان از اثربخشی efficacy و بی (کم) ضرری safety یک دارو طی یک مطالعه آینده نگر در انسان و در مقایسه با گروه کنترل انجام می شوند. مطالعات مورد نظر در دستورالعمل حاضر با توجه به تقسیم بندی های رایج عمدتاً در زمره کارآزمائی های بالینی فاز سه تقسیم بندی می شوند.

با توجه به برداشت ها و ترجمه های متفاوت از تعاریف کارآزمائی بالینی (Clinical Trial) و مطالعه بالینی (Clinical Study) این دو واژه در سراسر این مجموعه به طور مترادف بکار گرفته شده و به تعریف فوق الذکر اشاره دارد.

دارو

با توجه به تعاریف و دسته بندی های مختلف در ارتباط با دارو در نظام داروئی کشور موارد زیر مشمول انجام مطالعات بالینی مورد نظر در دستورالعمل حاضر قرار می گیرند:

الف) یک ماده شیمیایی، بیولوژیک و یا با منشا بیوتکنولوژی به صورت بالک و یا به شکل فرآورده دارویی خاص که کاربرد پیشگیری، تشخیص و یا درمان بیماری در انسان را داشته ولی تاکنون در کشور مورد استفاده قرار نگرفته و یا در فهرست رسمی داروهای ایران وارد نشده باشد.

تبصره ۱: کلیه داروهای بیوژنریک و واکسنها داروی جدید محسوب می شوند مگر در موارد خاص که توسط اداره تخصصی مربوطه اعلام شود.

ب) دارویی که قبلاً توسط اداره کل دارو با ادعای مشخص شرکت، ثبت و وارد بازار دارویی کشور شده است و اکنون شرکت مربوطه بخواهد آن را با ادعای جدید شامل نام جدید، کاربرد جدید، فرم دارویی جدید (حتی نوع آهسته رهش)، روش تجویز جدید و مصرف با اندیکاسیون قبلی در جمعیت جدید به ثبت رسانده و به بازار دارویی کشور عرضه نماید.

ج) داروهای ترکیبی که قبلاً دوز آنها دقیقاً در فهرست رسمی کشور ذکر شده است و سازنده بخواهد دوزاژ ترکیبی جدیدی را ارایه و یا با این دوزاژ جدید ادعای جدیدی را مطرح نماید.

د) هر نوع فرآورده طبیعی جدید با هر نوع اندیکاسیون معرفی شده و یا فرآورده های گیاهی طب سنتی با اندیکاسیون جدید

ه) کلیه مواردی (داروهای) که به تشخیص کمیسیون قانونی ساخت و ورود دارو، شورای بررسی و تدوین داروهای طبیعی ایران و یا شورای بررسی و تدوین داروهای ایران، انجام مطالعات بالینی به عنوان بخشی از فرایند ثبت آنها الزامی اعلام شده است.

مطالعات پیش بالینی

عبارتند از مجموعه مطالعاتی که به طور آزمایشگاهی (in vitro) و یا بر روی حیوان جهت تعیین دوزهای سمی و کشنده، تعیین خصوصیات فارماکولوژیکی دارو (فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک) و عوارض ایجاد شده انجام می پذیرد و به عنوان مقدمه ای برای انجام مطالعات بالینی در کلیه موارد مذکور در بند قبل ضروری می باشد.

مطالعات بالینی فاز I

مطالعاتی است که در صورت امکان بر روی انسان و به منظور شناسائی آثار فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو از جمله تعیین چگونگی جذب، توزیع، متابولیسم و دفع، زمان رسیدن به حداکثر غلظت سرمی، نیمه عمر دارو، حداکثر دوز قابل تحمل و عوارض جانبی دارو انجام می شود. این مطالعات بر روی افراد داوطلب سالم و بزرگسال و یا بیماران end stage توسط محققین کارآزموده و با همکاری متخصصین فارماکولوژی بالینی به اجرا در می آید.

مطالعات بالینی فاز II

مطالعاتی است که بر روی تعداد محدودی از بیماران جهت مشخص نمودن کاربردهای احتمالی محدوده دوز موثر، ارزیابی دقیق تر ایمنی و اثربخشی و نیز فارماکوکینتیک دارو در مراکز تحقیقاتی مجهز و معتبر و توسط پزشکان متخصص با تجربه به انجام می رسد.

مطالعات بالینی فاز III

مطالعاتی است که با هدف به دست آوردن مدارک کافی در مورد اثربخشی و ایمنی یک داروی جدید در مقایسه با یک داروی استاندارد یا دارونمای مناسب در جمعیت هدف انجام می گیرد. در طی این مطالعه باید گزارش عوارض ناخواسته دارویی نیز به همراه گزارش اثربخشی دارو ارائه شود. بدین ترتیب نوع مطالعه و گزارشات مورد انتظار در خصوص اکثر داروهای مشمول انجام مطالعات بالینی براساس تعریف ارائه شده در مجموعه حاضر در این گروه قرار می گیرند.

مطالعات بالینی فاز IV

مطالعاتی هستند که پس از ورود فرآورده های دارویی به بازار و در قالب مطالعات (PMS) و بمنظور ارزیابی ارزش درمانی، و پروفایل بی خطری دارو در دراز مدت انجام می شود. انجام این مطالعات تابع اصول کلی ارائه شده در دستورالعمل حاضر می باشد.

پشتیبان مالی مطالعه

شرکت، موسسه یا سازمانی که مسئولیت آغاز و مدیریت و یا حمایت مالی یک مطالعه بالینی را برعهده دارد. در چارچوب دستورالعمل حاضر پشتیبان مالی مطالعات بالینی مورد نظر در غالب موارد، شرکت های داروئی می باشند.

ناظر انتصابی از سوی پشتیبان مالی

شرکت داروئی پشتیبان به اعتبار حمایت مالی که از مطالعه به عمل می آورد بایستی فرد یا افرادی را به عنوان ناظرین خود منصوب نماید. **ناظر علمی** از سوی شرکت داروئی (پشتیبان مالی) و معمولاً از بین اعضای هیات علمی مستقل و به منظور حصول اطمینان شرکت از کیفیت انجام مطالعه و انطباق آن با استانداردهای مورد نظر منصوب می گردد. علاوه برآن، شرکت می تواند بمنظور تسهیل فرایند اداری و اجرائی مطالعه فردی را از بیرون یا درون شرکت بعنوان **ناظر اجرائی** طرح منصوب و معرفی نماید. ناظرین انتصابی از سوی پشتیبان مالی (شرکت) مستقیماً به شرکت گزارش نموده و به ایشان پاسخگو خواهند بود. همچنین پشتیبان مالی مطالعه می تواند کلیه امور مربوط به انجام کارازمائی بالینی و یا نظارت بر انجام آن را به یکی از شرکت های خصوصی تحقیقاتی سفارش و از آن طریق به انجام رساند.

داور و ناظر انتصابی از سوی وزارت بهداشت

کمیته تخصصی مطالعات بالینی حسب لزوم و بطور مستقل افرادی را بعنوان داوران و یا ناظرین ارزیابی مطالعه از سوی خود منصوب می نماید. بدیهی است ملاک تصمیم گیری کمیته تخصصی مطالعات بالینی گزارش ناظرین و داوران انتصابی خود (وزارت بهداشت) میباشد و شرکت داروئی پشتیبان مطالعه هیچگونه پرداخت مالی به ایشان نخواهد داشت.

بازرسی

بازرسی ماموریتی است که از سوی کمیته تخصصی مطالعات بالینی به افراد ذیصلاح و واجد شرایط علمی، با ترکیبی از کارشناسان، اعضای هیات علمی ستاد وزارت متبوع و یا دانشگاههای علوم پزشکی کشور و به منظور بازدید از سایت انجام مطالعه، بررسی مستندات و چگونگی گردآوری و مدیریت داده های مطالعه محول می شود. بازرسی ممکن است براساس برنامه تعیین شده و هماهنگی به عمل آمده قبلی از سوی کمیته تخصصی مطالعه بالینی و یا بدون اطلاع قبلی انجام شود.

۲- پروپوزال مطالعه بالینی و اجزای آن

بطور کلی پروپوزال مطالعه بالینی باید شامل بخش های زیر باشد:

• عنوان مطالعه

عنوان مطالعه بایستی به طور کامل وبه زبان فارسی و انگلیسی در پروپوزال درج شود.

• مشخصات محقق اصلی و همکاران

در این قسمت مشخصات محقق اصلی و همکاران وی در اجرای مطالعه به تفکیک زیر آورده می شود:

• گروه مشاوره و هدایت علمی مطالعه و مسؤولیت های ایشان

• گروه پایش و مدیریت داده ها و مسؤولیت های ایشان

• گروه پایش و مدیریت شرکت کنندگان در مطالعه از نظر عوارض نامطلوب ناشی از دارو و دیگر پیامدهای ناشی از شرکت

در مطالعه

• ناظر یا ناظرین انتصابی از سوی پشتیبان مالی و مسؤولیت های ایشان. احکام ناظرین انتصابی از سوی پشتیبان مالی از

مدارکی است که باید در هنگام ارائه پروپوزال ارائه شود

• مشخصات پشتیبان مالی مطالعه

پشتیبان مالی و سفارش دهنده مطالعات مورد نظر اغلب شرکت های داروئی هستند که جزئیات کامل آن بایستی در این بخش

ذکر شود. همچنین هدف اصلی پشتیبان مالی از حمایت از مطالعه (ثبت دارو در فهرست داروئی، ورود آن به بازار داروئی کشور،

افزایش اعتبار شرکت و یا.....) به همراه خلاصه ای از وضعیت داروی مورد نظر در کشور در این بخش آورده می شود. تصویر

قرارداد مالی بین محقق اصلی و یا شخصیت حقوقی مربوطه (شرکتهای پژوهشی و یا یکی از دانشگاه های علوم پزشکی کشور)

و پشتیبان مالی (شرکت داروئی سفارش دهنده) از مدارکی است که باید در هنگام ارائه پروپوزال ارائه شود.

وجود هرگونه ارتباط مالی و غیرمالی علاوه بر موضوع قرارداد مذکور بین محقق اصلی و یا هریک از همکاران وی و شرکت

داروئی یا هولدینگ مربوطه (در تمامی اشکال ممکن شامل عضویت در هیات مدیره، مشارکت در سهام به هر میزان، مشاوره

علمی - تجاری و) باید به وضوح در این بخش از پروپوزال بیان شود. عدم بیان واضح این موضوع اعتبار مطالعه را از نظر

اخلاقی و علمی مخدوش نموده و یکی از مصادیق تقابل منافع (conflict of interest) خواهد بود.

• مقدمه و مروری بر سوابق مطالعه

مقدمه باید شامل نام، تعریف، علائم، اتیولوژی، درمان و پیش آگهی بیماری یا شرایطی باشد که مطالعه برای آن انجام می شود. علاوه بر آن بررسی متون مطالعات بالینی انجام شده در رابطه با بیماری و داروی مورد نظر در این بخش آورده می شود. در انتهای این بخش باید دلایل ضرورت انجام مطالعه طراحی شده به همراه اهداف اصلی، فرعی و کاربردی مطالعه به وضوح آورده شود.

• طراحی مطالعه

از نظر طراحی مطالعه بالینی موارد زیر به ترتیب اولویت و با توجه به امکان پذیری علمی و عملی، از سوی کمیته مدنظر می باشد:

- مطالعه تصادفی دوسو کور مقایسه ای (Randomized double blind clinical trial with control group)

- مطالعه تصادفی یک سو کور مقایسه ای (Randomized single blind clinical trial with control group)

- مطالعه بالینی باز مقایسه ای (Open labeled clinical trial with control group)

- مطالعه بالینی باز غیرمقایسه ای (Open labeled clinical trial without control group)

بدین معنی که چنانچه از نظر علمی و عملی امکان طراحی مطالعه تصادفی دوسوکور مقایسه ای میسر باشد طراحی های دیگر مورد قبول کمیته تخصصی مطالعات بالینی نخواهد بود.

• جمعیت مورد مطالعه، معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از 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. در این قسمت نام و آدرس مراکز شرکت کننده در مطالعه، چگونگی ثبت نام از بیماران، ذکر مجموعه آزمایشات اولیه ضروری که باید قبل از شروع مطالعه انجام شود، غربالگری افراد واجد شرایط ورود با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، چگونگی اختصاص تصادفی بیماران به گروه های مختلف در مطالعه، چگونگی انجام مداخله در بیماران در هر گروه، چگونگی خروج بیماران از مطالعه با توجه به معیارهای خروج از مطالعه و نیز چگونگی برخورد با مواردی که پس از ورود به مطالعه از ادامه شرکت در آن خوداری می کنند آورده شود.

به علاوه چگونگی فرایند پیگیری بیماران پس از انجام مداخله، در حین مطالعه و پس از آن همراه با نحوه ارزیابی نتایج به تفصیل در این بخش آورده می شود. ابزار های مورد استفاده در این موارد شامل نمونه پرسشنامه ها، فرم کامل رضایت نامه بیمار و فرم های مربوط به پیگیری و استخراج نتایج بایستی به عنوان ضمیمه همراه با پروپوزال ارائه شوند

• مداخله در نظر گرفته شده

در این قسمت نام دارو، دوز دارو، شکل دارویی، راه استفاده، زمان مداخله و..... یا هر مورد دیگری که در مطالعه به عنوان مداخله در نظر گرفته شده با تمامی جزئیات آورده شود.

چنانچه قبلاً ذکر شد اغلب مطالعات بالینی در خصوص داروهای شیمیایی و بیولوژیک در قالب مطالعات بالینی فاز ۳ انجام می شود.

در خصوص فرآورده های بیولوژیک (شامل واکسن) چنانچه تولید کننده فرآیند تولید را از A-Z در کشور انجام می دهد، لازم است کلیه مطالعات پیش بالینی، فاز ۱، فاز ۲ و فاز ۳ با نظر و تأیید کمیته تخصصی مطالعات بالینی انجام شود.

در مورد اندیکاسیون جدید فرآورده های طبیعی و گیاهی چنانچه فرآورده سابقه مصرف طولانی در طب سنتی ایران داشته و شکل دارویی، راه مصرف و نحوه فرآوری (در مقایسه با مصرف سنتی) تغییر نداشته باشد نیازی به انجام مطالعات پیش بالینی، فاز ۱ و فاز ۲ نخواهد بود و تنها مطالعه بالینی فاز ۳ با تأیید کمیته تخصصی مطالعات بالینی کفایت خواهد نمود.

• پیامدهای اولیه و ثانویه

در این بخش متغیر(پیامد)های اولیه و ثانویه کلینیکی و پاراکلینیکی در خصوص اثربخشی (efficacy) و همچنین بی ضرری دارو(safety) به تفکیک و وضوح آورده شود. ثبت و گزارش دهی عوارض جانبی ناشی از دارو براساس تقسیم بندی مرکز ملی ADR در معاونت غذا و دارو خواهد بود. نحوه مدیریت بالینی عوارض ناشی از شرکت در مطالعه نیز در این بخش آورده میشود.

• حجم نمونه

در این قسمت حجم نمونه لازم برای انجام مطالعه، فرمول محاسبه و متغیرهای استفاده شده در آن به دقت ذکر گردد.

• تصادفی کردن مطالعه

در این قسمت نحوه وارد کردن تصادفی افراد شرکت کننده و اختصاص آنها به زیرگروه های پیش بینی شده در مطالعه و چگونگی عدم اطلاع پژوهشگر از این فرایند (randomization concealment) به تفصیل بیان گردد.

• فلوجارت انجام مطالعه

ارائه کلیه موارد و طراحی های پیش گفت به شکل تصویری و در قالب فلوجارت یک صفحه ای در این قسمت از پروپوزال شمای واضحی از پروتکل انجام مطالعه خواهد بود و فرایند بررسی و داوری را تسهیل می نماید.

• کورسازی مطالعه

در این قسمت نحوه کور کردن مطالعه با ذکر جزئیات بیان گردد.

• ملاحظات اخلاقی و نکات مربوط به سلامت افراد و بی ضرری مطالعه

در این قسمت ملاحظات اخلاقی و نکات مربوط به بی ضرری مطالعه، محافظت از بیماران در مقابل عوارض و مشکلات ناشی از شرکت در مطالعه به تفصیل آورده شود. در این خصوص تأییدیه کمیته اخلاق پزشکی یکی دانشگاه های علوم پزشکی (در مورد کارازمائی های بالینی داروهای تولید داخل و حمایت شده از سوی صنایع داروئی داخلی) و یا کمیته اخلاق کشوری (در مورد کارازمائی های بالینی داروهای وارداتی و حمایت شده از سوی شرکت های داروئی خارجی) ضروری است و گواهی مربوطه بعنوان یکی از مدارک لازم در زمان ارائه پروپوزال به کمیته تخصصی مطالعات بالینی خواهد بود (به بخش ۳ مراجعه شود). بمنظور تسریع در رسیدگی و صدور مجوز انجام مطالعه بالینی لازم است پروپوزال مطالعه به طور همزمان به دبیرخانه و کمیته اخلاق ارائه شود. علاوه بران چنانچه ذکر شد فرم کامل رضایت نامه نهائی بیماران شرکت کننده در مطالعه که به تأیید کمیته اخلاق پزشکی رسیده است بایستی بعنوان ضمائم همراه با پروپوزال ارائه شود. همان گونه که در بندهای قبلی آورده شد وجود هرگونه ارتباط مالی و غیر مالی به جز موضوع قرارداد انجام مطالعه بالینی با شرکت داروئی و یا هولدینگ مربوطه توسط محقق اصلی و یا هریک از همکاران وی باید به وضوح در پروپوزال بیان شود. عدم بیان واضح این موضوع اعتبار مطالعه را از نظر اخلاقی و علمی مخدوش نموده و یکی از مصادیق تقابل منافع (conflict of interest) خواهد بود.

• جمع آوری و مدیریت 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 انالیز داده ها متناسب با نوع مطالعه و حجم نمونه انتخاب شده به تفصیل کامل در این بخش آورده شود. بدیهی است مسؤولیت این بخش با گروه پایش و مدیریت داده ها خواهد بود. در این بخش همچنین باید تامین دسترسی ناظرین علمی طرح و بازرسان انتصابی از سوی وزارت بهداشت به تمامی داده های خام و انالیز شده مورد تاکید قرار گیرد.

- **مراجع مورد استفاده:** در این قسمت بایستی کلیه منابع مورد استفاده در طراحی پروپوزال ذکر گردد.

۳- مدارک مورد نیاز جهت ارائه به کمیته مطالعات بالینی

مدارکی که به همراه پروپوزال انجام کارآزمایی بالینی باید به دبیرخانه کمیته ارسال گردد:

۱- پروپوزال تکمیل شده کارآزمایی بالینی براساس الگوی ارائه شده در **بخش ۲** به همراه ضمایم مربوطه شامل:

- رزومه (CV) محقق اصلی 11
- تصویر گواهینامه شرکت در دوره کارآزمایی بالینی مطلوب (GCP) محقق اصلی یا یکی از همکاران
- نمونه فرم کامل رضایت نامه بیمار تأیید شده توسط کمیته اخلاق پزشکی و راهنمای تکمیل آن
- فرم ثبت اطلاعات کلینیکی و پاراکلینیکی (case report form) CRF
- سایر فرم ها و پرسشنامه های مورد استفاده در غربالگری بیماران، نمونه گیری تصادفی، ثبت عوارض جانبی داروها، ارزیابی، پیگیری ها و..... در شکل نهائی

۲- گواهی تأییدیه GMP برای محصولات مورد مطالعه

۳- تأییدیه کمیته اخلاق پزشکی یکی دانشگاه های علوم پزشکی (در مورد کارآزمایی های بالینی داروهای تولید داخل و حمایت شده از سوی صنایع داروئی داخلی) و یا کمیته اخلاق کشوری (در مورد کارآزمایی های بالینی داروهای وارداتی و حمایت شده از سوی شرکت های داروئی خارجی)

۴- تصویر قرارداد بین پشتیبان مالی طرح و محقق اصلی و/یا شخصیت حقوقی مربوطه

۵- تصویر قرارداد بین پشتیبان مالی طرح و ناظرین علمی و اجرائی و/یا شخصیت حقوقی مربوطه

۶- گواهی وجود یا عدم وجود هرگونه ارتباط مالی و غیرمالی دیگر بین محقق اصلی و یا همکاران وی با شرکت داروئی پشتیبان مطالعه و یا هولدینگ داروئی مربوطه

۷- تعهد نامه کتبی پشتیبان مالی طرح (شرکت داروئی) مبنی بر جبران هر گونه خسارت جانی و مالی و یا عارضه نامطلوب

ناشی از شرکت در مطالعه و مصرف فراورده تحقیقاتی به بیماران شرکت کننده

ارایه شماره ثبت مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران به آدرس اینترنتی www.irct.ir

۴- اقدامات موردنیاز قبل از تحویل مدارک به دبیرخانه کمیته مطالعات بالینی

پس از اعلام رای شورای بررسی و تدوین داروهای ایران، شورای بررسی و تدوین داروهای طبیعی ایران و یا کمیسیون قانونی ثبت و ورود دارو به شرکت داروئی مبنی بر لزوم انجام کارآزمایی بالینی در مورد داروی مورد نظر، شرکت داروئی کمیته علمی-اجرایی انجام مطالعه را با ترکیبی از منابع انسانی در اختیار و/یا به کارگیری اعضای هیات علمی مستقل دانشگاه ها تشکیل می دهد. پیشنهاد می شود کمیته علمی-اجرایی مطالعه در این مرحله برای انجام مطالعه از طریق رسانه های عمومی برای دریافت پروپوزال فراخوان نماید و پروپوزال های رسیده را در کمیته علمی-اجرایی بر اساس معیارهایی که به تأیید شرکت داروئی رسیده است بررسی و پروپوزال برتر را انتخاب نماید. پس از آن شرکت داروئی به عنوان پشتیبان مالی مطالعه نسبت به انعقاد قرارداد با محقق اصلی و/یا شخصیت حقوقی مربوطه اقدام می نماید. کمیته علمی-اجرایی طرح در این مرحله نسبت به تکمیل مدارک و مستندات مورد نیاز مندرج در دستورالعمل حاضر اقدام و آنها را به همراه پروپوزال مربوطه (بخش ۳) از طریق شرکت داروئی به دبیرخانه کمیته تخصصی مطالعات بالینی ارسال می نماید.

تذکر مهم: کمیته علمی-اجرایی انتصابی از سوی شرکت باید از بدو تشکیل و تا پایان مطالعه مستقل از گروه محققین انجام مطالعه باقی بماند.

در صورت لزوم و درخواست شرکت داروئی پشتیبان مطالعه، کمیته علمی-اجرایی مطالعه و یا محقق اصلی، دبیرخانه کمیته بالینی آمادگی دارد تا به منظور مرور استاندارد ها و فرایند انجام کار قبل از شروع مطالعه نسبت به برگزاری جلسه ای توجیهی اقدام نماید.

۵) فرایند بررسی، داوری و تایید پروپوزال مطالعه

مستندات ارسالی مربوط به کارازمائی بالینی پس از وصول به دبیرخانه کمیته بالینی به منظور اطمینان از کامل بودن مدارک ارسالی توسط کارشناسان مربوطه کنترل می شوند و در صورت مشاهده نواقص، موارد مربوطه از طریق مکاتبه به شرکت داروئی انعکاس می یابد.

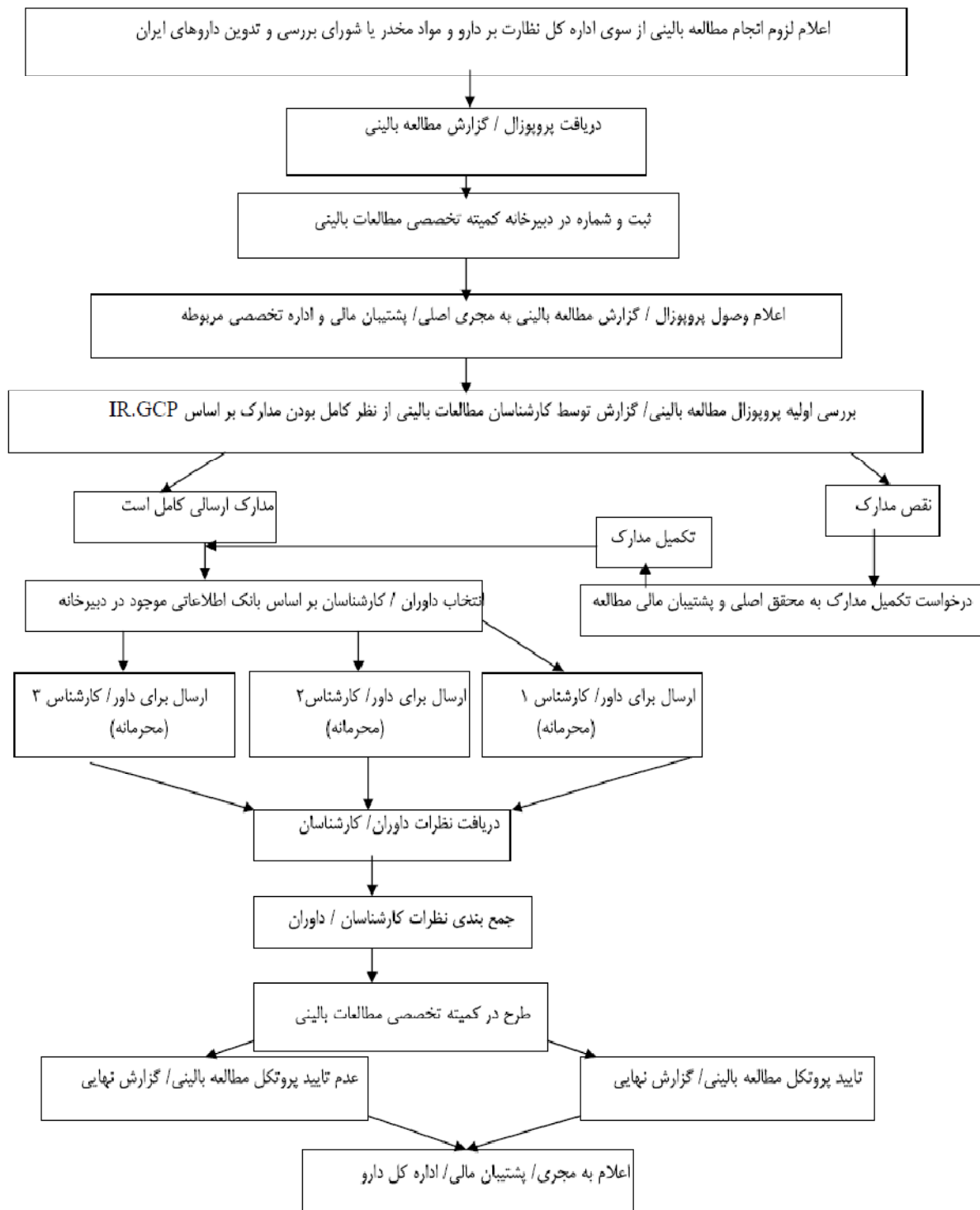
پس از رفع نواقص و تکمیل مدارک و مستندات به طور کامل، پروپوزال به طور محرمانه جهت داوری به ۲ تا ۳ نفر از اساتید عضو هیات علمی دانشگاه ها و یا ستاد مرکزی وزارت بهداشت ارسال می گردد. نتایج داوری های به عمل آمده پس از جمع بندی توسط دبیرخانه کمیته بالینی به شرکت داروئی و کمیته علمی-اجرایی طرح اعلام شده و در نهایت نتایج مذکور جهت اعمال نظرات داوران از طریق شرکت داروئی به محقق اصلی ابلاغ میشود. نسخه اصلاح شده پروپوزال از طریق شرکت داروئی به دبیرخانه کمیته عودت داده می شود که این فرایند ممکن است حسب لزوم تکرار گردد.

پروپوزال نهائی به همراه نظرات داوران، گزارش جمع بندی کارشناسان و کلیه مدارک مربوط به مطالعه بالینی در دستور کار کمیته تخصصی کارازمائی های بالینی قرار گرفته و کمیته تخصصی کارازمائی های بالینی رای خود را در خصوص صدور مجوز انجام مطالعه بالینی براساس بررسی پروپوزال نهائی ارائه شده، گزارشات داوران، مستندات و مدارک ارسالی صادر می نماید. معمولاً پروپوزال هائی که فرایند تدوین و ارائه آنها مبتنی بر دستورالعمل حاضر بوده و مستندات و مدارک ارسالی آنها کامل می باشد با اعمال تغییرات جزئی و انجام ملاحظات مورد تصویب کمیته قرار می گیرد.

در این مرحله علاوه بر اینکه مجوز انجام مطالعه بالینی به طور کتبی به شرکت ابلاغ می شود در صورت لزوم جلسه ای در دبیرخانه تحقیقات کاربردی با حضور نمایندگان شرکت داروئی (کمیته علمی-اجرایی) و تیم انجام مطالعه بمنظور مرور فرایند انجام مطالعه و اطمینان از صحت انجام کار برگزار می گردد.

پروپوزال تصویب شده در این مرحله نهائی تلقی شده و مورد استناد دبیرخانه کمیته تخصصی خواهد بود. کلیه تغییراتی که پس از این و به هر دلیل در پروتکل و فرایند انجام مطالعه بالینی ایجاد می شود باید از طریق مکاتبه رسمی توسط پشتیبان مالی (شرکت داروئی) به دبیرخانه کمیته تخصصی ارسال گردد. تغییرات جزئی فقط نیاز به اطلاع رسانی دارد ولی در مورد تغییرات اساسی موضوع باید ابتدا در کمیته اخلاق تایید کننده طرح تصویب و سپس در کمیته تخصصی کارازمائی های بالینی مطرح و مجوز اعمال آن از سوی دبیرخانه کمیته تخصصی به پشتیبان مالی ابلاغ گردد.

فلوچارت کارشناسی مطالعات بالینی



۶) فرمت گزارشات پیشرفت و نهائی مطالعات بالینی

گزارشات پیشرفت و نهائی مورد نظر ضمن برخوردار بودن از ساختار گزارش های علمی شامل: مقدمه، روش کار، نتایج،..... بایستی به تنهائی و به میزان کافی جامع و گویا باشد. به همین منظور معرفی گروه تحقیق، مشخصات پشتیبان مالی مطالعه و معرفی کمیته علمی-اجرایی انتصابی از سوی آن، معرفی خلاصه وضعیت دارومورد نظر در کشور و تغییراتی که در حین انجام مطالعه در فرایند ثبت دارو بوجود آمده است بایستی قبل از متن و بخش های اصلی گزارش آورده شود.

علاوه براین، بخش های قابل توجهی از پروپوزال اولیه شامل جمعیت مورد مطالعه، حجم نمونه، نحوه غربالگری و انتخاب تصادفی بیماران در گروه های مختلف پیش بینی شده، مداخله و فلوجارت مطالعه، نحوه کورسازی و غیره بایستی در گزارشات مورد نظر آورده شود و از هرگونه ارجاع به محتوای پروپوزال اولیه پرهیز گردد. همچنین هرگونه تغییر در هر یک از موارد پیش بینی شده در پروپوزال اولیه بایستی با وضوح کامل بیان شود.

در مواردی که گزارش یک مطالعه بالینی در چارچوبی متفاوت از دستورالعمل حاضر از سوی شرکت داروئی و یا محقق اصلی مورد استناد قرار می گیرد (بعنوان مثال پایان نامه ها و یا مطالعات بالینی انجام شده در دانشگاه ها و مراکز تحقیقاتی علوم پزشکی)، مدارکی که باید به همراه گزارش مربوطه به دبیرخانه کمیته ارسال شود عبارتند از:

- تکمیل فرم “خلاصه گزارش مطالعه بالینی” بر اساس الگوی پیوست در حداکثر دو تا سه صفحه
- پروپوزال اولیه تائید شده توسط شورای پژوهشی پزشکی دانشگاه یا مرکز تحقیقاتی محل انجام مطالعه.
- تائیدیه کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه یا مرکز تحقیقاتی محل انجام مطالعه
- فرم خام و تکمیل شده CRF بیماران حاوی داده های مطالعه،
- فرم رضایت نامه آگاهانه بیمار به همراه نمونه های تکمیل شده آن
- مقاله یا مقالات چاپ شده مربوطه در یک ژورنال معتبر علمی *peer review*
- ثبت مطالعه مورد نظر در سایت مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران به آدرس www.irct.ir و ارائه شماره ثبت آن

پایان نامه ها و گزارشاتی که همراه با مدارک و مستندات فوق ارائه نشوند مورد بررسی و قبول کمیته تخصصی کارآزمایی های بالینی قرار نخواهند گرفت.

در مواردی که گزارشات انجام مطالعات بالینی در دیگر کشورها ارائه و مورد استناد قرار می گیرد (معمولا توسط شرکت های داروئی وارد کننده) مدارکی که باید به همراه گزارش مربوطه به دبیرخانه کمیته ارسال شود عبارتند از:

تکمیل فرم “خلاصه گزارش مطالعه بالینی” بر اساس الگوی پیوست در حداکثر دو تا سه صفحه

ارائه گواهی تأیید کارآزمایی بالینی توسط وزارت بهداشت و یا مقامات نظارتی بخش داروئی کشور محل انجام مطالعه

- مقاله یا مقالات چاپ شده مربوطه در یک ژورنال معتبر علمی *peer review*
- ثبت مطالعه مورد نظر در سایت یکی از مراکز ثبت کارآزمایی های بالینی و ارائه شماره ثبت آن (به اطلاعات پیوست در این خصوص مراجعه شود)
- گزارش گروه بازرسی از مستندات و محل انجام مطالعه حسب تشخیص کمیته تخصصی کارآزمایی بالینی که در اینصورت کلیه هزینه های مربوط به بازرسی به عهده شرکت داروئی وارد کننده خواهد بود.

بازرسی از مستندات و محل انجام مطالعات بالینی

بازرسی ماموریتی است که از سوی کمیته تخصصی مطالعات بالینی برای افراد ذیصلاح و واجد شرایط علمی، با ترکیبی از اعضای کمیته، کارشناسان، اعضای هیات علمی ستاد وزارت متبوع و یا دانشگاههای علوم پزشکی کشور و به منظور بازدید از سایت انجام مطالعه، بررسی مستندات و چگونگی گردآوری و مدیریت داده های مطالعه تعیین می شود. بازرسی ممکن است برحسب برنامه اعلام شده و هماهنگی قبلی از سوی کمیته تخصصی مطالعه بالینی و یا بدون اطلاع قبلی باشد.

چارچوب برنامه بازرسی های هماهنگی شده که با حضور کمیته علمی-اجرایی و ناظرین انتصابی از سوی پشتیبان مالی مطالعه، محقق اصلی و گروه مجری مطالعه در محل انجام مطالعه انجام می گیرد شامل ارائه گزارش رسمی توسط محقق اصلی، پرسش و پاسخ، بازدید از مستندات و چگونگی مدیریت داده ها خواهد بود. مسئولیت هماهنگی این بازرسی کمیته علمی-اجرایی انتصابی از سوی پشتیبان مالی مطالعه خواهد بود که جزئیات برنامه بازرسی کارشناسان را با دبیرخانه کمیته و گروه تحقیق تنظیم می نماید.

بازرسی های بدون اطلاع قبلی که کلیه برنامه های آن از سوی دبیرخانه کمیته تخصصی کارآزمایی بالینی طراحی می شود عمدتاً شامل بازرسی مستندات، چگونگی ثبت اطلاعات بیماران، مدیریت داده ها و مصاحبه با بیماران و همکاران گروه تحقیق به طرق مقتضی خواهد بود.

مستنداتی که به هنگام انجام بازرسی از محل انجام مطالعه بالینی/محل نگهداری مستندات مطالعه بالینی باید وجود داشته

باشند به شرح زیر می باشند:

- رزومه محقق
- پروتکل نهایی مطالعه
- تاییدیه کمیته اخلاقی
- رضایت نامه آگاهانه امضاء شده توسط سوژه مطالعه
- لیست میزان داروهای مصرفی تحت و کنترل
- فرمهای ثبت گزارش (CRF)ها
- تاییدیه اداره کل دارو برای تقاضای انجام مطالعه بالینی
- فایل های داده های خام
- آیا آزمونهای آزمایشگاهی بالینی (شامل ECG ها، پرتوهای X و سایر بررسی های خاص)