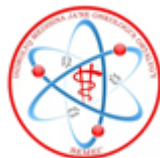


СОП-06 - Рандомизация

КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии города Семей»			
Область применения	Все диагностические и клинические отделения		
Название документа	Рандомизация		
Дата согласования	28.12.2020		
Дата утверждения	05.01.2021		
Дата внедрения в действие	05.01.2021		
Разработчик(и)	Должность	ФИО	подпись
	Заместитель директора по лечебно-диагностической работе, MD, PhD	Жабагин К.Т.	
Ответственный(е) за исполнение	Все участники исследовательской группы		
Согласовано	Заместитель директора по развитию и стратегическому планированию, к.м.н.	Белихина Т.И.	
	Руководитель службы внутреннего аудита	Тулетаев М.Е.	
Утверждено	Директор ЦЯМиО г.Семей	Сандыбаев М.Н.	МП
СЕМЕЙ 2021			



1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Цель	Для обеспечения надлежащей подготовки к проведению клинического исследования (КИ).
Область применения	Для описания процедур рандомизации, маскировки препаратов лечения и распределения субъектов по группам лечения членами персонала КазНИИ ОиР проведения клинического исследования.
Ответственность	Зам. директора по стратегическому планированию и развитию - за согласование СОП и инициацию изменений; гл. исследователь - за согласование и контроль исполнения СОП; специалист научного проекта - за распространение экземпляров СОП; разработчик(-и) - за достоверность и последовательность описанного процесса, соответствие приведенных данных, соблюдение срока подготовки СОП, своевременную актуализацию изменений; исследователи клинического исследования - за правильное выполнение рабочего процесса.
Перечень необходимого оборудования и расходных материалов	
Основное оборудование:	-
Вспомогательное оборудование:	-
Расходные материалы:	-

2. НОРМАТИВНО-СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

2.1. Республиканские нормативные документы

2.1.1. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года О ЗДОРОВЬЕ НАРОДА И СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. №360-VI ЗРК.

2.1.2. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 14 декабря 2020 года № 21772. «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий»

2.1.3. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 10 марта 2015 года № 127 «Об утверждении Правил аккредитации в области здравоохранения» (с изменениями от 29.06.2015 г.)

2.1.4. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года № 421 «Об утверждении Правил проведения фармаконадзора лекарственных средств и мониторинга побочных действий лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (с изменениями от 29.07.2015 г.)

2.1.5. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 июня 2018 года № 374



О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 736 "Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники".

2.1.6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 мая 2019 года № ҚР ДСМ-71 О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик»

2.1.7. Государственным стандартом РК «Надлежащая клиническая практика» СТ РК 1616-2006 (далее СТ РК 1616-2006)

2.2. Локальные организационно-распорядительные документы

2.3. Справочная информация

3. ОПРЕДЕЛЕНИЯ (ГЛОССАРИЙ)

Конфиденциально	Материалы, содержащие сведения ограниченного распространения
СОП	Стандартная операционная процедура
КИ	Клиническое исследование
ИРК	Индивидуальная регистрационная карта
Гл. исследователь	Главный исследователь
ККИ	Координатор клинического исследования
ССЛ	Список схем лечения
КДРП	Конверты с данными о распределении по препарату

4. ЗАПИСИ ПО КАЧЕСТВУ

№	Название документа	Код	Ответственный	Срок хранения	Вид документа (бум./элект.)
1.	Протокол исследования		Гл. исследователь	15 лет	Бумажный
2.	Заявка для подачи в ЛЭК		Гл. исследователь	15 лет	Бумажный

5. СОДЕРЖАНИЕ СОП

Исполнитель	Процедура выполнения
	<p>Рандомизация испытуемых в группы лечения устраняет вероятность систематических ошибок в назначении лечения. Если выбрана двойная слепая схема лечения, это также устраняет систематические ошибки в оценке ответа на лечение субъектом и исследователем. Рандомизация снижает дисбаланс в характеристиках между группами пациентов до случайной вариации (при этом любая разница в исходах лечения будет как можно точнее отражать различия в экспериментальном лечении).</p> <p>Рандомизация включает в себя процедуру рандомизации и маскировки распределения по препарату лечения. Процедура рандомизации обычно разрабатывается с помощью компьютерной программы, которая генерирует непредсказуемые последовательности</p>



<p>распределений по препарату лечения, в то время как маскировка распределения представляет собой процедуру защиты процесса рандомизации, когда назначенное лечение не известно членам персонала, проводящего слепое исследование.</p> <p>Маскировка распределения включает в себя маскировку распределения в группы лечения и маскировку последовательности распределения по препарату лечения. В рамках маломасштабных или моноцентровых исследований один из способов заключается в использовании последовательно пронумерованных, непрозрачных и запечатанных конвертов для распределения последовательно пронумерованных контейнеров с препаратами или фактических препаратов лечения (например, Препарат А или Препарат В). Для крупномасштабных многоцентровых исследований обычно используют центральную систему рандомизации, например, интерактивную систему веб-связи или систему с интерактивным голосовым ответом. Интерактивная система веб-связи представляет собой систему рандомизации через Интернет, в то время как система с интерактивным голосовым ответом является телефонной системой рандомизации.</p>	
<p>Гл. исследователь, исследовательская группа</p>	<p>1. До рандомизации и распределения по препарату лечения</p> <p>1.1 Исследователь/члены назначенного персонала, например, ККИ или фармацевт исследования должны знать и соблюдать процедуры рандомизации и распределения по препаратам лечения в рамках проведения исследования.</p> <p>1.2 После предоставления субъектом письменного согласия на участие и подтверждения его соответствия критериям включения в исследование, субъект готов к рандомизации и распределению в группу лечения, что обычно имеет место в 1-й день графика исследования.</p> <p>1.3 ККИ должен организовать визит субъекта на 1-й день (введение исследуемого препарата) в соответствии с протоколом.</p>
<p>Гл. исследователь, исследовательская группа</p>	<p>2. Рандомизация</p> <p>2.1 В рамках проведения исследований, где за рандомизацию отвечает исследователь, например, исследования, инициированные исследователем, исследователь поручает проведение рандомизации статистику и обеспечивает применение следующих мер:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Должен быть определен тип рандомизации, например, как простая, блочная, стратифицированная рандомизация, минимизация. Процедура рандомизации должна быть четко прописана в протоколе и соответствующих стандартных операционных процедурах. – Особое внимание сбалансированности количества субъектов между группами лечения следует уделять в небольших исследованиях. Выполняют проверку на предмет необходимости в блочной рандомизации. – Обеспечивают соблюдение аналогичных характеристик, имеющих важное значение, например, чтобы в каждой группе лечения было обеспечено наличие субъектов данного пола или на данной стадии заболевания; используют стратифицированную рандомизацию.



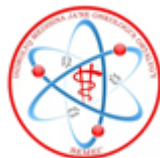
СОП-06 - Рандомизация

	<ul style="list-style-type: none"> – Создают компьютерную программу для определенной процедуры рандомизации. – В рамках проведения двойного слепого исследования исследователь должен назначить ответственного за рандомизацию/члена персонала, которому раскрыт рандомизационный код, например, статистика или фармацевта, для составления списка схем лечения с помощью компьютерной программы. ССЛ обычно содержит следующие сведения: номер субъекта/пациента и номер препарата/контейнера или сведения о фактически назначенном препарате лечения. Пример ССЛ приведен ниже: <table border="1" data-bbox="715 846 1318 1155"> <thead> <tr> <th>Номер субъекта</th><th>Группа лечения</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>001</td><td>Препарат А</td></tr> <tr> <td>002</td><td>Препарат В</td></tr> <tr> <td>003</td><td>Препарат В</td></tr> <tr> <td>004</td><td>Препарат А</td></tr> <tr> <td>005</td><td>Препарат В</td></tr> <tr> <td>006</td><td>Препарат А</td></tr> <tr> <td>...</td><td>...</td></tr> </tbody> </table> <p>2.2 В рамках проведения спонсируемых исследований рандомизация, как правило, осуществляется внутренним статистиком или центральным поставщиком услуг системы рандомизации. Исследователь должен следовать процедурам, определенным спонсором в рандомизации, а также указаниям по назначению лечения субъектам.</p>	Номер субъекта	Группа лечения	001	Препарат А	002	Препарат В	003	Препарат В	004	Препарат А	005	Препарат В	006	Препарат А
Номер субъекта	Группа лечения																
001	Препарат А																
002	Препарат В																
003	Препарат В																
004	Препарат А																
005	Препарат В																
006	Препарат А																
...	...																
<p>Гл. исследователь, исследовательская группа</p>	<p>3. Маскировка распределения по препаратам лечения - Общие сведения</p> <p>3.1 Исследователь и исследовательская группа не имеют доступа к ССЛ или любой соответствующей информации в отношении распределения по группам лечения.</p> <p>3.2 К ССЛ имеют доступ только рандомизатор/члены персонала, имеющие раскрытый рандомизационный код; данные специалисты могут хранить ССЛ в безопасном месте на протяжении всего исследования. Число рандомизаторов/ членов персонала, имеющих раскрытый рандомизационный код должно быть как можно более ограниченным, например, один главный член персонала, имеющий раскрытый рандомизационный код и один резервный, в целях обеспечения конфиденциальности.</p> <p>3.3 В рамках проведения рандомизированных двойных слепых, контролируемых по плацебо/действующему веществу исследований, как правило, осуществляется следующий процесс маскирования распределения по группам лечения:</p>																



СОП-06 - Рандомизация

	<ul style="list-style-type: none">• Каждый контейнер с лекарственным препаратом помечен одним номером субъекта/препарата в соответствии с ССЛ.• Рандомизатор/ член персонала, имеющий раскрытый рандомизационный код отвечает за нанесение маркировки на контейнеры с препаратами в соответствии с ССЛ. Рандомизатор/ член персонала, имеющий раскрытый рандомизационный код должны гарантировать соблюдение требований по маскировке на протяжении всего процесса маркировки. <p>3.4 В рамках проведения рандомизированных контролируемых, открытых исследований составляется ССЛ, содержащий номер каждого субъекта с данными о фактически назначенном лечении.</p>
Гл. исследователь, исследовательская группа	<p>4. Маскировка распределения и распределение по препаратам лечения с использованием конвертов</p> <p>4.1 После составления ССЛ подготавливают комплект последовательно пронумерованных, непрозрачных и запечатанных конвертов для маскировки распределения по группам и распределения по препарату лечения.</p> <p>4.2 Конверты с данными о распределении по препарату (КДРП) имеют средства индикации вскрытия, идентичны (за исключением предварительно напечатанного номера субъекта/препарата) и герметизированы.</p> <p>4.3 В отношении каждого конкретного субъекта испытания подготавливают один конверт. На каждом конверте указываются идентификационные данные исследования, например, номер протокола, а также номер субъекта для идентификации определенного отобранного для исследования субъекта.</p> <p>4.4 Каждый КДРП печатается со следующими вопросами касательно последующего распределения субъектов по препаратам лечения после его вскрытия:</p> <ul style="list-style-type: none">• Основание для вскрытия конверта• Дата и время вскрытия конверта• Имя и подпись персонала, вскрывшего конверт <p>4.5 Внутри каждого конверта имеется отрезок цветной бумаги с четко напечатанным номером субъекта и номером контейнера/фактически назначенного препарата.</p> <p>4.6 Информацию, напечатанную на отрезке цветной бумаги нельзя увидеть, просто посмотрев через непрозрачный конверт, без его предварительного открытия.</p> <p>4.7 КДРП подготавливается рандомизатором/ членом персонала, имеющим раскрытый рандомизационный код.</p> <p>4.8 Каждому конкретному субъекту испытания, подписавшему письменное информированное согласие и отвечающему требованиям рандомизации, ККИ присваивает номер субъекта/пациента в хронологическом порядке. Хронологический</p>



СОП-06 - Рандомизация

	<p>процесс очень важен и обеспечивается путем получения очередного номера субъекта/пациента из формы, которая называется Форма распределения номеров субъектов (Приложение 1). На основании этой формы, субъектам, отвечающим требованиям рандомизации, присваивается номер субъекта в хронологическом порядке.</p> <p>4.9 В рамках проведения исследования с маскировкой препарата лечения, ККИ обеспечивается выдача назначенного препарата лечения, маркированного номером субъекта.</p> <p>4.10 В рамках проведения открытых исследований, где не предусмотрена маскировка препарата лечения или идентичность препаратов по внешнему виду, ККИ может использовать конверт с соответствующим напечатанным номером субъекта, полученным из формы распределения номеров субъектов. ККИ вскрывает конверт для определения фактического препарата лечения, назначенного для данного конкретного субъекта.</p> <p>4.11 Вскрытие конвертов производится в последовательном порядке в соответствии с формой распределения номеров субъектов. ККИ должен написать сведения о субъекте исследования на конверте сразу же после вскрытия конверта.</p> <p>4.12 Для проверки надлежащей маскировки распределения, главный исследователь должен регулярно осматривать конверты на предмет их несанкционированного вскрытия.</p>
Гл. исследователь, исследовательская группа	<p>5. Рандомизация и распределение по препарату лечения с помощью интерактивной системы веб-связи</p> <p>5.1 Назначенному члену персонала, ответственному за рандомизацию/распределение по препарату лечения, например, ККИ, спонсором или поставщиком услуг системы рандомизации выдается уникальный идентификатор пользователя и пароль. ККИ должен обеспечить получение идентификатора пользователя и пароля перед началом исследования.</p> <p>5.2 Различными интерактивными системами веб-связи предусматриваются разные процедуры рандомизации и распределения по препаратам лечения. Назначенный ККИ должен пройти обучение, проводимое спонсором или поставщиком услуг по рандомизации по вопросам использования системы.</p> <p>5.3 Назначенный ККИ входит в интерактивную систему веб-связи с использованием уникального идентификатора пользователя и пароля.</p> <p>5.4 Обычно от назначенного ККИ требуется ввести данные субъекта, например, инициалы субъекта, дату рождения, номер по системе скрининга, а также критерии включения и исключения в форму на экране системы.</p> <p>5.5 Из появившейся информации на экране назначенный ККИ узнает о распределении по препарату лечения, то есть номер контейнера или наименование назначенного препарата.</p>



СОП-06 - Рандомизация

	<p>5.6 Исследователь получает подтверждение о рандомизации по электронной почте или по факсу.</p> <p>5.7 Исследователь может просматривать сведения о субъектах, ранее рандомизированных через интерактивную систему веб-связи.</p>
Гл. исследователь, исследовательская группа	<p>6. Рандомизация и распределение по препарату лечения с использованием системы с интерактивным голосовым ответом.</p> <p>6.1 Назначенному члену персонала, ответственному за рандомизацию/распределение по препарату лечения, например, ККИ, спонсором или поставщиком услуг системы рандомизации выдается уникальный идентификатор звонящего абонента и пароль. ККИ должен обеспечить получение идентификатора звонящего абонента и пароля перед началом исследования.</p> <p>6.2 Различными системами с интерактивным голосовым ответом предусматриваются разные процедуры рандомизации и распределения по препаратам лечения. Назначенный ККИ должен пройти обучение, проводимое спонсором или поставщиком услуг по рандомизации по вопросам использования системы.</p> <p>6.3 Назначенный ККИ набирает уникальный номер телефона (звонок, как правило, бесплатный) и нажимает кнопки на клавиатуре телефона в ответ на автоматизированные подсказки из системы.</p> <p>6.4 После ввода идентификатора пользователя и пароля от назначенного ККИ обычно требуется ввести данные субъекта, например, инициалы субъекта, дату рождения, номер по системе скрининга, а также критерии включения и исключения нажатием на кнопки на телефоне.</p> <p>6.5 Далее необходимо прослушать указания по рандомизации, т.е. номер контейнера или наименование фактического препарата лечения.</p> <p>6.6 Исследователь получает подтверждение о рандомизации по электронной почте или по факсу.</p>

6. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Форма распределения номеров субъектов

Приложение 2. Лист регистрации изменений

Приложение 3. Лист ознакомления сотрудников с СОП



Приложение 1

Форма распределения номеров субъектов

Протокол №:		Стр ____ из ____	
Главный исследователь:		Центр проведения исследования:	
_____		_____	
Номер субъекта	Инициалы субъекта	Номер по системе скрининга	
001			
002			
003			
004			
005			
006			
007			
008			
009			
010			
011			
012			
013			



СОП-06 - Рандомизация

Приложение 3

Лист ознакомления сотрудников с СОП

№ п/п	ФИО	подпись	дата
1.	Бесмухамбетов Ж.И.		05.01.2021
2.	Мамбалин У.		05.01.2021
3.	Султанов И.Н.		05.01.2021
4.	Партинов Н.И.		05.01.2021
5.	Мамбенова А.С.		05.01.2021
6.	Жабаиқына Д.С.		05.01.2021
7.	АНДАРОВА Н.К.		05.01.2021
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			
22.			
23.			
24.			
25.			
26.			
27.			
28.			
29.			
30.			
31.			