



## **Мониторинг и аудит клинических исследований**

# Определение

**Мониторинг** - деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями

# Мониторирование может осуществляться

- сотрудник спонсора
- контрактно-исследовательская организация (Contract Research Organisation, CRO)
- независимый монитор

# Цели мониторинга

Убедиться что:

- права и благополучие субъектов защищены
- представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией
- исследование проводится в соответствии с текущей версией протокола/поправок и требованиями GCP

# Виды визитов

- визит селекции исследовательского центра
- визит открытия центра
- плановый мониторинговый визит
- внеплановый мониторинговый визит
- ко-мониторинговый визит
- аудит
- визит закрытия центра

## Обязанности монитора

- проверить адекватность квалификации исследователей и достаточность имеющегося персонала для проведения исследований
- проверка соблюдения исследователем протокола
- убедиться в том, что письменное информированное согласие каждого субъекта было получено до начала участия в исследовании
- проверить соблюдение критериев включения / исключения
- проверить правильность, полноту и своевременность регистрации данных
- проверить правильность и полноту данных в ИРК, первичных документах и других относящихся к исследованию записях путем сопоставления их между собой

# Обязанности монитора

- проверить сроки годности и условия хранения препарата
- убедиться в том, что назначение препаратов сделано правильно
- проверить правильность регистрации распределения и движения препарата
- должен сообщить исследователю о выявленных ошибках в документах пациентов, и проследить за их исправлением
- предоставить отчет спонсору



# **Аудит клинических исследований**



## Контроль качества

- главный исследователь, исследовательская команда
- монитор центра (мониторинговый визит)
- спонсор / КИО (ко-мониторинговый визит)
- Data Management (DCF, queries)

## Проверка качества

- аудит
  - спонсор
  - КИО
  - независимый аудитор
- инспекция
  - Министерство здравоохранения и социального развития
  - FDA
  - EMEA

# Определение

Аудит - комплексная и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям.

# Цели и задачи аудита

Убедиться что:

- обеспечивается безопасность и соблюдаются права субъектов исследования
- исследователь и персонал исследования достаточно квалифицированы, имеют соответствующую подготовку для проведения исследования соблюдают протокол и процедуры исследования
- собранные данные являются достоверными
- мониторы клинических исследований выполняют свою работу правильно и своевременно
- подготовка к возможной проверке со стороны официальных инстанций

# Виды аудитов

**Внутренний** – проводится сотрудниками отдела качества фармацевтической компании или КИО, которые непосредственно участвуют в данном исследовании

**Внешний** - аудит проводится независимой третьей стороной, т.е. сотрудниками отдела качества или КИО, которая не принимала никакого участия в организации и проведении данного исследования

**Аудит организации** (qualification audit) - проверяется деятельность сотрудников спонсора или КИО, непосредственно вовлечённых в процесс организации, проведения и контроля клинического исследования

**Аудит исследовательского центра** (on-site audit) - обеспечивает гарантию качества деятельности сотрудников исследовательского центра – непосредственного места проведения клинического исследования.

# Аудит исследовательского центра

Плановый – 10-25% центров

Вне плановый (For Cause Audit) – критерии выбора:

- большое количество и высокая скорость набора пациентов
- одновременное участие исследователя в нескольких исследованиях
- исследовательский центр, в котором довольно часто регистрируются отклонения от протокола и процедур исследования
- исследовательский центр, в котором зарегистрирован большой процент серьёзных нежелательных явлений, по сравнению с другими центрами, и наоборот, центр в котором исследователь не сообщает или сообщает о незначительном количестве нежелательных явлений по сравнению с другими исследователями
- факт получения сомнительных данных об эффективности исследуемого препарата
- подозрение на обман или фальсификацию данных

# Время проведения аудита

- Перед исследованием (обычно для фазы I)
- В период включения
- В период наблюдения за пациентами
- После окончания активной работы с пациентами
- После закрытия центра

## Объекты проверки

- Случайно выбранные ИРК
- 100% информированные согласия
- 100% несовершеннолетних пациентов
- 100% серьезные нежелательные явления
- Регуляторные документы
- Учет и расход препарата
- Сличение всех документов исследования с первичной документацией

# Классификация находок аудита

- Значительное несоответствие правилам ICH GCP и существенные ошибки в данных исследования – (*major findings*) - требуются срочные меры для их разрешения.
- Незначительные ошибки в организации работы мониторов и исследователей – (*minor findings*) – требуются меры для их разрешения.
- Советы аудитора - (*recommendations*), не требующие каких-либо мер со стороны исследователей, направленные на улучшение качества проведения исследования в дальнейшем.





## **Инспекция клинических исследований**

# Определение

**Инспекция** - действие уполномоченных органов, заключающееся в официальной проверке документации, оборудования, иных материалов, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию.

## Проводится

- Министерство здравоохранения и социального развития – для исследований, проводящихся на территории Российской Федерации
- Food and Drug Administration (FDA) – для исследований с подписанием форм FDA-1572 (Обязательства исследователя) и FDA-3455 (Раскрытие финансовой заинтересованности)
- European Medicines Agency (EMA) – для исследований, проводящихся на территории стран Европы

# Инспекция Министерства здравоохранения и социального развития

Инспектируемый центр предупреждается о проверке в письменной форме

## Объекты проверки:

- Случайно выбранные ИРК
- 100% информированные согласия
- 100% несовершеннолетних пациентов
- 100% серьезные нежелательные явления
- Регуляторные документы
- Учет и расход препарата
- Сличение всех документов исследования с первичной документацией

# FDA инспекция

**Плановые** - центры для проведения плановых инспекций выбираются наугад, когда нет подозрений в каких-либо дефектах работы исследователей; ежегодно FDA проводит около 200 плановых проверок.

**Внеплановые** – критерии выбора:

- Исследователь выполняет слишком большое количество работы
- Исследователь выполнил работу, которая не входит в его специальность
- Показатели эффективности и токсичности препарата, высылаемые исследователем, значительно превышают показатели эффективности данного препарата, полученные другими исследователями
- Исследователь набрал слишком много подходящих для исследования пациентов, чем кажется возможным

# FDA инспекция

Внеплановые – критерии выбора:

- Исследователь набрал запланированное количество пациентов для проведения клинического исследования «слишком быстро».
- Исследователь предоставляет лабораторные результаты, которые «слишком постоянны» (слишком незначительны изменения от визита к визиту) или они «слишком отличаются» от результатов, предоставляемых другими исследователями.
- В FDA поступило замечание на конкретного исследователя со стороны спонсора.

Ежегодно FDA проводит около 40 внеплановых проверок работы исследователей.

## Объекты инспекции

- Роль каждого участника исследования, входящего в группу исследователя
- Степень делегирования полномочий от исследователя.
- Где проводились конкретные процедуры
- Как и где собирается и хранится информация
- Контакты с монитором – как часто происходят и по какой причине
- Соблюдение требований к Информированному Согласию Пациента
- Соблюдение постановлений этического комитета
- Учет препарата
- Соблюдение Протокола.
- Выборочный Аудит Данных - Сопоставление ИРК с первоначальной документацией, находящейся в центре. Могут быть запрошены истории болезни выбранных пациентов для сравнения их с ИРК или первоначальной документацией.

# Классификация результатов

**NAI** — no action indicated. Требования к проведению исследования соблюдены полностью;

**VAI** — voluntary action indicated. Неточное соблюдение требований к проведению исследования. Исследователю даются рекомендации на будущее. Данные, полученные исследователем, принимаются FDA для изучения и принятия решения о регистрации препарата;

**OAI** — official action indicated. Исследование проводилось с серьезным нарушением международных и/или местных требований, выявлена необходимость регуляторных или административных санкций в отношении исследователя и/или медицинского учреждения вплоть до дисквалификации исследователя и/или предъявления ему судебного иска, либо вплоть до аннулирования полученных результатов.



## Дисквалификация исследователей

В том случае, если в ходе инспекции будет выявлено, что исследователь неоднократно или намеренно нарушил правила GCP или сообщал заведомо ложные данные спонсору, то:

- FDA впоследствии не примет данные от этого исследователя
- FDA уведомит спонсора о том, что данные от этого исследователя не могут быть приняты
- Черный список – Debarment list  
[http://www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/debar](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/debar)

# Дисквалификация исследователей

FDA/OR A Debarment List - Current List for Public View - Microsoft Internet Explorer

Файл Правка Вид Избранное Сервис Справка

Назад Поиск Избранное

Адрес: <http://www.fda.gov/ora/compliance%5Fref/debar/> Переход Ссылки

**FDA** U.S. Food and Drug Administration Department of Health and Human Services

OFFICE OF REGULATORY AFFAIRS

[FDA Home Page](#) | [Federal-State](#) | [Import Program](#) | [Compliance](#) | [Inspection](#) | [Science](#) | [ORA Search](#)

[Compliance Contents](#)

- [Compliance Program Manual\(CPGM\)](#)
- [Policy Guides \(CPGs\)](#)
- [Regulatory Procs Manual \(RPM\)](#)
- [Application Integrity](#)
- [Bioresearch Monitoring](#)
- [Electronic Records;](#)
- [Electronic Signatures](#)
- [FDA Debarment List](#)
- [Disqualified/ Restricted/ Assurance List](#)
- [Public Health Service \(PHS\) Administrative](#)
- [Actions Listings](#)
- [Warning Letters](#)
- [Consumer Information](#)
- [Industry Assistance](#)
- [Recall](#)
- [Reinvention](#)
- [Field Contacts](#)
- [EFOI Reading Room](#)

List Updated on 12/16/2008

### DEBARMENT LIST

The following is a public list of firms or persons debarred pursuant to [sections 306\(a\) and \(b\)](#) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 335(a) and (b)) as published in the [FEDERAL REGISTER](#) (FR):

**Firms**

NAME OF FIRM	EFFECTIVE DATE	END/TERM OF DEBARMENT	FR DATE.txt (MM/DD/YY)	VOLUME PAGE.pdf
None as of this date				

**Persons**

NAME OF PERSON	EFFECTIVE DATE	END/TERM OF DEBARMENT	FR DATE.txt (MM/DD/YY)	VOLUME PAGE.pdf
Chang, Charles Y.	03/08/1993	Permanent^	03/08/1993	58FR12967
		FR Correction	04/26/1993	58FR21983
Mannan, Muhammad Z.	04/06/1993	Permanent^	04/06/1993	58FR17896
Rivers, Jacob H.	04/12/1993	Permanent^	04/12/1993	58FR19128
Vegesna, Raju	04/12/1993	Permanent^	04/12/1993	58FR19129
Finelli, Gena R.	04/21/1993	Permanent^	04/21/1993	58FR21469
Kalidindi, Sanyasi Raju	04/21/1993	Permanent^	04/21/1993	58FR21470
Azeem, Mohammed	04/26/1993	Permanent^	04/26/1993	58FR21982

Интернет

пуск C:\Documents and Se... Microsoft PowerPoint ... [424-369-60] - Окн... 20. Dolphin - Иня - W... FDA/OR A Debarment... EN 20:18

# FDA инспекция

В течение 15 дней в FDA должен быть послан ответ с планом корректирующих мероприятий

## Классификация результатов

D – дисквалификация. Исследователь лишается возможности участвовать в FDA исследованиях

R – ограничение. Исследователь соглашается с ограничениями своих полномочий при участии в исследовании

A – восстановление. Исследователь предоставил приемлемые письменные или устные гарантии в том, что он будет следовать GCP

# FDA инспекция в России

Согласно данным FDA на 7 января 2009 года в российских центрах было проведено 13 инспекций FDA это рекордное количество, начиная с 1995 года, когда в России была проведена первая инспекция

Москва – 3

Санкт-Петербург – 6

Саратов – 2

Новосибирск – 1

Ярославль – 1