

Контроль в клинических исследованиях

РНИМУ им. Н.И. Пирогова
31 октября 2019 года

План:

- Контроль качества клинического исследования
- Аудит
- Инспекция
- Инспекции CGP (FDA vs P3H) – что нужно знать?
- Оценка тяжести нарушений

1.1. Аудит (audit):

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*

Аудит – для чего?

Помогает принимать правильные решения касательно препарата

эффективность

безопасность

“ **Обеспечивают целостность клинического исследования**

Проверка качества данных

Защита здоровья и благополучия пациентов

Проверка соответствия законодательству

+ Аудит как превентивная мера

1.11. Инспекция (inspection):

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 CRO, а также **иных организациях**, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию

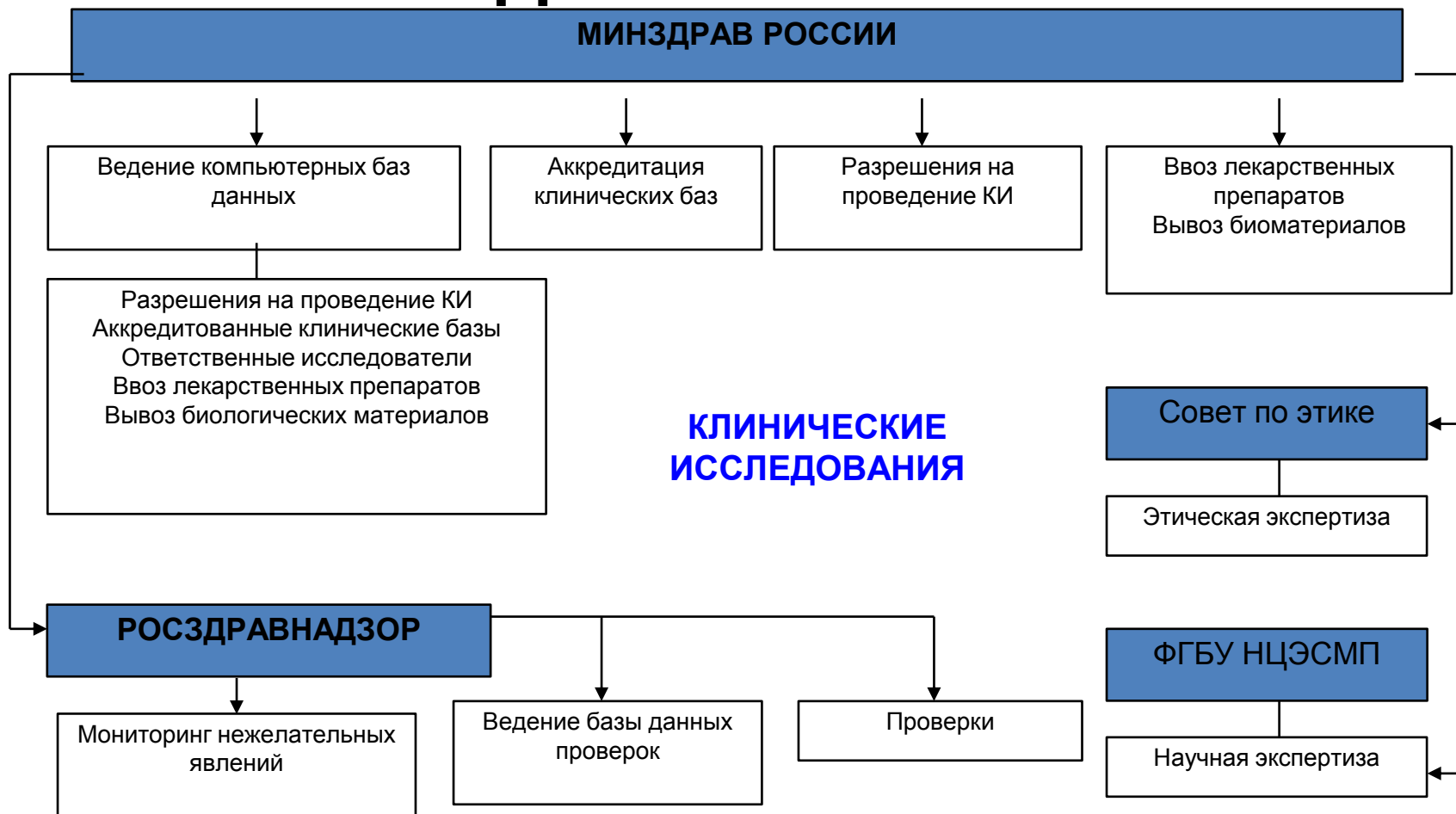
1.59 уполномоченные органы (regulatory authorities):

Органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции.

Применительно к настоящему стандарту термин "уполномоченные органы" включает в себя инстанции, уполномоченные

- рассматривать предоставленные им клинические данные, а также
- проводить инспекции

Система государственного контроля за клиническими исследованиями в РФ



Когда ждать инспекцию?

ПРИЧИНЫ

Важное исследование;

Большое количество данных от одного центра;

Необычные данные;

Подозрение на ошибки в работе;

Проблемы, отмеченные
спонсором/CRO/пациентом/персоналом центра;

КОГДА

Во время и после окончания клинического
исследования;

Процесс инспекции

- Принятие решения о проведении инспекции;
- Выбор центра(ов) для инспекции;
- Согласование сроков и официальное подтверждение инспекции;
- Подготовка к инспекции (запрос документов);
- Проверка на месте;
- Подготовка отчета;
- Получение ответов от монитора и исследователей;
- По окончании - письмо об инспекции (или иной документ)

ISO 19011:2011 – Руководство по проведению аудитов – основное руководство к действию любого проверяющего (инспектора/аудитора)

Порядок проведения инспекции

- Интервью с главным исследователем
- Проверка файла исследователя
- Проверка информированных согласий 100%
- Интервью с исследовательской командой
- Сверка данных первичной документации с данными ИРК (выборочно 2-3 субъекта или какие-то параметры полностью)
- Проверка помещений, оборудования
- Проверка хранения и учета препарата
- Заключительная встреча
- *С чего начинается инспекция?*

FDA



- FDA как уполномоченный орган имеет право инспектировать исследования, проводимые в соответствии с полученным в США разрешением на исследование нового лекарственного средства (IND) или на исследование устройства (IDE)
- FDA инспекция является критерием приемлемости не-IND исследований, проведенных вне США, для обоснования заявки на регистрацию нового лекарственного средства (NDA) или биопрепарата (BLA), а также для обоснования заявки на разрешение на исследование медицинского изделия/устройства (IDE)

Стартовое совещание (инспектор)

- Представит его/ее полномочия по отношению к исследовательской команде
- Озвучит цели и задачи
- Разъяснит планируемые активности

Стартовое совещание (исследователь)

- Представит исследовательскую команду
- Представит основных контактных лиц во время инспекции
- Представит свою организацию
- Кратко объяснит ход исследования в центре
- Обсудит с удобное время для предоставления ежедневных follow up
- Обсудит с планы относительно осмотра помещений центра

Инспекции FDA

около 1200 инспекций GCP в год

- центры (600-700 в год)
- IRB (200-300 в год)
- Спонсор/CRO (50-100 в год)
- Лабораторий БЭ (50-100 в год)

Из числа инспекций исследовательских центров около 100 в год проводятся вне США

Задания на проведение инспекций (FDA)

- Большинство заданий формируются после получения заявки на регистрацию препаратов
 - ✦ Исследования обычно уже завершены
- Инспекции "по причине" (во время любой фазы исследования)
- Инспекции "в реальном времени" - уязвимые популяции субъектов, уникальные IP

Государственный контроль при обращении лекарственных средств

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Статья 9. Государственный контроль при обращении лекарственных средств

п.2

Государственный контроль при обращении лекарственных средств осуществляется уполномоченными федеральными органами исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в соответствии с их полномочиями.

п.3

Государственный контроль при обращении лекарственных средств включает в себя контроль за доклиническими исследованиями лекарственных средств, клиническими исследованиями лекарственных препаратов, качеством, производством лекарственных средств, изготовлением лекарственных препаратов, хранением, перевозкой, ввозом на территорию Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, уничтожением лекарственных средств, применением лекарственных препаратов.

Полномочия Росздравнадзора по осуществлению государственного контроля

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Статья 9. Государственный контроль при обращении лекарственных средств

п.4. Государственный контроль при обращении лекарственных средств осуществляется посредством:

пп.1) проведения проверок соблюдения субъектами обращения лекарственных средств ... правил клинической практики при проведении клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения...

Осуществляется Росздравнадзором в соответствии с:

Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения»

Приказом Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 №205 «Об утверждении Положения о территориальном органе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по субъекту Российской Федерации (Управлении Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации)»

Задания на проведение инспекций (РЗН)

- Инспекции плановые (проверка юридических лиц)
 - ✦ В соответствии с годовым планом работы
 - ✦ 3 года с последней проверки или создания ЮЛ
 - ✦ 20 рабочих дней (+20)
 - ✦ Извещение за 3 рабочих дня
- Инспекции внеплановые (как правило *по конкретным исследованиям*)
 - ✦ Истечение срока выданного предписания
 - ✦ Причинение/угроза причинения вреда жизни и здоровью
 - ✦ Поручение Президента РФ или прокуратуры
 - ✦ 20 рабочих дней (+20)
 - ✦ Извещение не требуется (ч.5 ст. 9 ФЗ-61)

Планы проверок в Интернете

+ риск-ориентированный ПОДХОД

Сводный ежегодный план проверок Генеральной
Прокуратуры Российской Федерации -
<http://www.genproc.gov.ru/>

Ежегодный план проверок Росздравнадзора -
<http://www.roszdravnadzor.ru/>

Поддержка GCP инспекций (FDA)

- ★ Сотрудники Bioresearch Monitoring Program (BIMO) и группа рассмотрения заявок из центра, выдавшего задание на проведение инспекции, оказывают выездной инспекции необходимую помощь
- ★ могут входить в выездную инспекционную группу или действовать как консультанты
- ★ дают рекомендации по проведению аудита первичных данных, включая ЭКГ, лабораторные данные, рентгеновские снимки, сведения о данной патологии, радиологических исследованиях etc.

Фокус GCP инспекции (FDA)

Основная задача инспекции - **аудит данных**
+ проверить качество работы исследователя и спонсора

- ★ скоординировано с рассмотрением досье
- ★ Выводы основаны в первую очередь на первичных данных, а не на итоговых отчетах
- ★ Проводится **сравнение первичных данных с полученной информацией** / сводными таблицами, подаваемыми в досье
- ★ Инспекция призвана также ответить на вопросы, возникшие у группы экспертов, рассматривающей досье

Качество данных: основные вопросы

**Наличие и характеристики пациентов
(критерии включения-исключения)**

**Формирование групп, рандомизация,
заслепление**

**Исследуемый продукт: идентификация,
обращение, назначение**

Качество сбора данных (документальный след)

Обработка и анализ данных

Идентификация и репортирование НЯ/СНЯ

Соблюдение протокола

Выбор исследовательских центров

Выбор исследовательских центров - на основании их вклада в исследование

- ✦ Включение большого количества субъектов
- ✦ Высокая скорость набора субъектов
- ✦ Вклад центра в изучение лечебного эффекта IP или в анализ статистической значимости этого эффекта
- ✦ Вопросы, возникшие у проверяющих досье
- ✦ Жалобы (+СМИ)
- ✦ Нежелательные явления / drop-out
- ✦ Соблюдение исследовательским центром необходимых требований в прошлом (история нарушений)
- ✦ Специфические вопросы конкретного исследования; например, вспомогательные исследования, проводимые только в определенных исследовательских центрах

Интервью - возможные вопросы инспектора

Как Вы обеспечиваете безопасность Ваших документов?

Какие тренинги по GCP Вы проходили/ кто их проводил?

Опишите как Вы ориентируетесь и какие были проведены тренинги по исследуемому препарату, протоколу, обязанностям исследователя

Какой Вы имеете клинический опыт/ опыт проведения клинических исследований?

Как Вы можете оценить, что Ваша команда компетентна для выполнения порученных заданий – Документировано ли это?

Что произойдет с материалами исследования и медицинскими картами пациента в конце исследования (организация архивирования, кто, где, как долго)?

Как происходит отчетность о СНЯ?

Были ли у Вас отклонения от протокола?

Кто и как получает информированное согласие пациента?

Как другие врачи были информированы об исследовании?



Общие инструкции для проверяемых

- Всегда отвечайте **честно**, но не спешите добровольно предоставлять дополнительную информацию, если это не требуется
- Не отвечайте, пока вы **полностью** не услышали и не **поняли** весь вопрос
- Не отвечайте на вопросы вне Вашей компетенции или обязанностей
- Если Вы не знаете ответа на вопрос, скажите, что Вы не знаете ответ (это ОК)
- Отвечайте **только** на заданные вопросы
- Отвечайте на вопросы **да** или **нет**, насколько это возможно
- Говорите четко, медленно и с разумной громкостью
- Знайте, что Вам могут задать один и тот же вопрос два раза и более (может быть в разных формулировках)
- Не приносите в помещение, где проводится инспекция, документы, которые не были запрошены инспектором
- *Инспектор обязан уведомить FDA об отказе предоставить или копировать запрошенные документы.*
- *Инспектор РЗН – оштрафует (ст. 19.4 (ч.5) , 19.4.1, 19.5, 19.33 КоАП РФ)*

«Руководство по обнаружению подлога при проведении инспекций клинических исследований» (FDA, 1993)

ТИПЫ ЛОЖНЫХ ДАННЫХ:

- **Измененные данные** (*Altered data*) - получение неточных или изменение данных, которые были получены соответствующим образом (раскрытие кода лечения, изменение лабораторных данных)
- **Пропущенные данные** (*Omitted data*) - несообщение данных, которые могут повлиять на результаты (несообщение или «недооценка» серьезных нежелательных явлений)
- **Сфабрикованные данные** (*Manufactured data*)- предоставление вымышленной информации или результатов без выполнения реальной работы (заполнение в карты пациентов значений АД, результатов физикального обследования без выполнения обследований)

Завершающие действия инспектора

- На завершающей встрече инспектор подытожит находки. При отсутствии регуляторных отклонений, это окончание инспекции. Позже центр получит письмо FDA, документирующее инспекцию
- Если инспектор выявил регуляторные отклонения, выдается Форма 483 «Наблюдения при проведении инспекции», в которой будут указаны нарушения
- Исследователь должен ответить на Форму 483 «Наблюдения при проведении инспекции» в письменном виде в течение 15 дней

Действия исследовательского центра

- Исследовательский центр должен провести действия по исправлению любых ошибок или учесть их при планировании будущих исследований и представить документацию корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) с ответом
- Если имели место какие-то ошибки или неправильное понимание со стороны инспектора - письменные пояснения
- PI должен оценить находки инспектора и определить, что именно вызвало ошибки
- PI должен сообщить FDA о том, что сделано/ будет сделано (описание конкретных действий), чтобы гарантировать, что этого больше не произойдет

Завершающее совещание

- Ключевые члены команды должны присутствовать на совещании
- Во время совещание инспектор должен огласить все находки
 - Слушайте и делайте заметки!
 - Ищите объяснения, предоставляйте дополнительную информацию, чтобы исправить и прояснить любые недоразумения.... **но не превращайте совещание в дебаты**
 - Некоторые находки во время проверки исследовательских центров могут относиться к деятельности Спонсора или CRO
- Спросите инспектора:
 - Когда будет доступен отчет?
 - Кто получит отчет? (Центр, Спонсор, CRO или все)
 - Какова процедура и сроки подачи ответов?

Отчеты и документы (FDA)

- Перечень замечаний (форма FDA 483) **НЕ ЯВЛЯЕТСЯ** заключительным отчетом FDA
- Инспектор FDA готовит Инспекционный отчет Establishment Inspection Report (EIR) - подробный отчет с приложением подтверждающих документов
- Головной офис FDA рассматривает форму 483, EIR с приложениями к нему и любую последующую переписку с инспектируемым, после чего классифицирует уровень соблюдения инспектируемым применимых норм и готовит заключительное письмо

После инспекции

- FDA составит Отчет о инспекции (EIR), который содержит всю информацию, полученную во время инспекции
- Инспектированный центр получит копию отчета после того, как инспекция будет классифицирована (NAI/VAI)

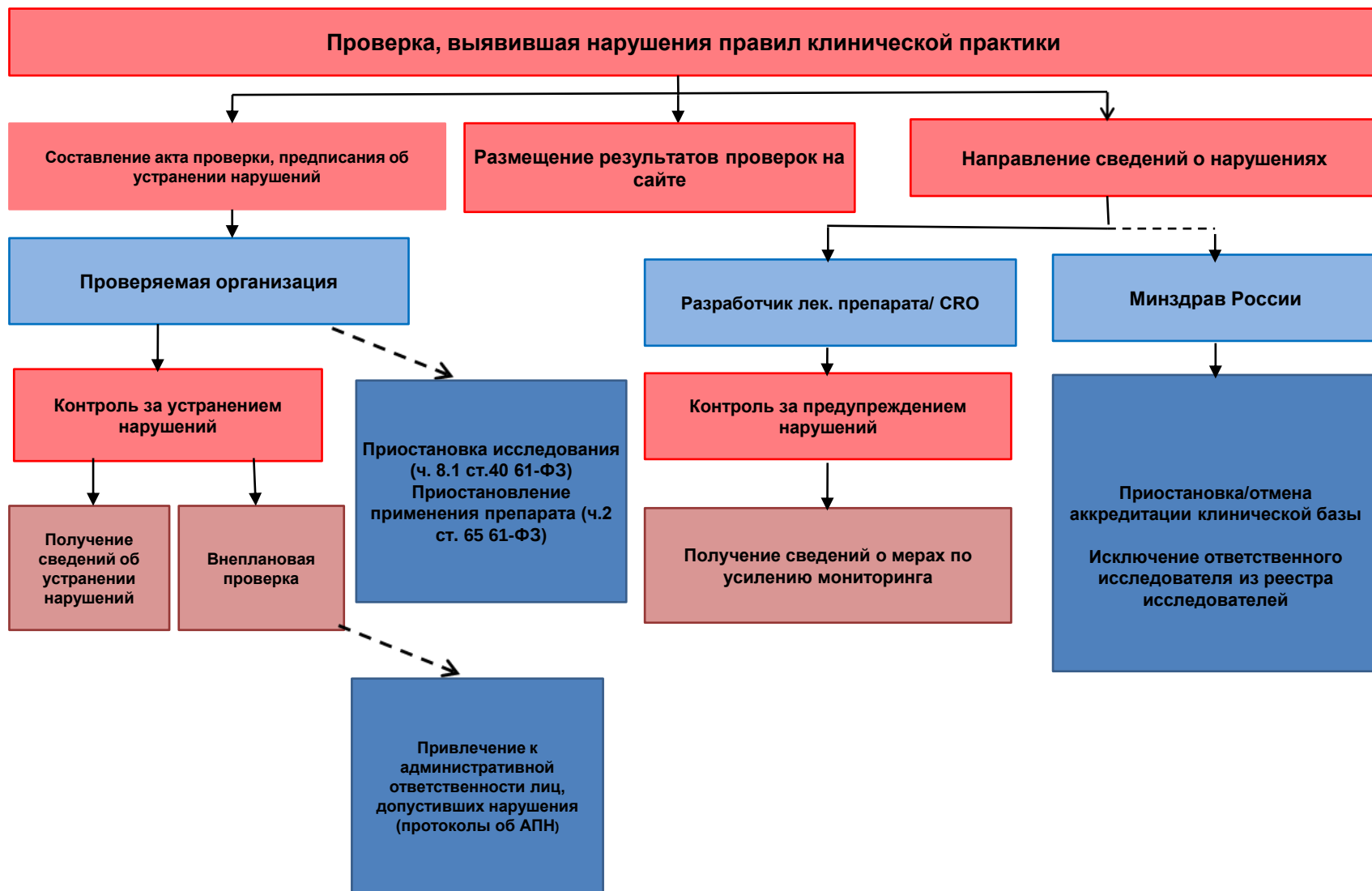
КЛАССИФИКАЦИЯ

- Non Action Indicated = нет необходимости проведения действия
- Voluntary AI = необходимы *добровольные* действия
- Official AI = необходимы официальные действия

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ДЕЙСТВИЯ (Возможные последствия) - какие?

- Письма без определенного наименования
- Письма-предупреждения (Warning Letters)
- Отказ в проведении исследования или удаление данных, полученных в центре
- Уведомление о начале процедур по дисквалификации (есть возможность для объяснения)
- Судебное преследование (for US only)

Порядок действий Росздравнадзора при выявлении нарушений правил клинической практики при контроле за проведением протоколов конкретных КИ



Инспекции РЗН vs FDA/EMA:

- Проверяется организация, а не конкретный протокол (но на примере конкретного протокола/протоколов)
- План проверок - в соответствии с 294-ФЗ
- План доступен в начале календарного года, известен месяц начала проверки
- Запрет на проверки малых или недавно созданных предприятий (3 года с момента регистрации)
- Неизвестно, какое именно исследование будет подвергнуто проверке
- Акт с описанием и классификацией нарушений – в последний день проверки (дата по приказу)
- Могут привлекаться эксперты (аккредитация!)

Процедуры проверки комитета по этике

- **Правовая основа деятельности**
 - **Состав комитета**
 - **Положения, регламентирующие деятельность комитета (соответствие требованиям)**
 - **Кворум**
 - **Соответствие деятельности комитета требованиям нормативных актов**
 - **Соответствие деятельности положениям**
 - **Документирование деятельности**
 - **Хранение документации**
- + FDA has its own way ;)**

Результат проверки – Находки (findings)

Находка – это расхождение, ошибочное выполнение или отклонение от Политик/ Стандартных процедур, протокола, авторизованных письменных инструкций, соответствующих регуляций/ регуляторных процессов или руководств.

СТЕПЕНЬ КРИТИЧНОСТИ ЗАВИСИТ ОТ:

1. Влияния находки на безопасность и благополучие субъектов
2. Влияния на целостность данных
3. Выявления системных проблем со стороны Спонсора
4. Выявления проблем в исследовательском центре, которые могут повлиять на другие исследования, идущие в данном центре

Градация тяжести нарушений (ЕМА)

- **Critical** - серьезные нарушения, которые подвергают риску жизнь и здоровье субъектов исследования, нарушают их права, отражаются на **качестве и целостности данных**
- **Major** - серьезные нарушения, которые могут подвергнуть риску жизнь и здоровье субъектов исследования, нарушить их права, отразиться на **качестве и целостности данных**.
Являются прямыми нарушениями принципов GCP
- **Minor** – все остальные нарушения и ошибки, которые не несут существенной угрозы безопасности и благополучия пациентов, **качества и целостности данных**.
- **Рекомендации** – советы по улучшению каких-либо процессов

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 40)

8.1. При выявлении ... (РЗН), нарушений правил надлежащей клинической практики при проведении клинического исследования лекарственного препарата, влияющих на полноту и (или) достоверность данного клинического исследования, указанный федеральный орган ... приостанавливает проведение данного клинического исследования и выносит ... предписание об устранении выявленных нарушений.

При неустранении медицинской организацией выявленных нарушений в установленный в предписании срок ..

(РЗН) принимает решение о прекращении проведения клинического исследования лекарственного препарата **и направляет в (Минздрав России), заключение о выявлении при проведении данного клинического исследования нарушений правил надлежащей клинической практики для принятия решения об отмене разрешения на организацию проведения данного клинического исследования с даты принятия решения о приостановлении проведения** клинического исследования лекарственного препарата

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 65)

2. При неисполнении или ненадлежащем исполнении ... юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований ...,
требований, установленных частями 3 и **4 статьи 64** настоящего Федерального закона,
либо в случаях представления ... (РЗН) **заклучения о недостоверности результатов клинического исследования** лекарственного препарата для медицинского применения, которое основано на результатах проверки **медицинской организации**,
проводившей указанное клиническое исследование с нарушением правил надлежащей клинической практики, и
привело к получению недостоверных результатов,
либо в случае невыполнения предписания, выданного (РЗН) по итогам осуществления выборочного контроля качества лекарственного препарата, уполномоченный федеральный орган исполнительной власти в **установленном им порядке** рассматривает вопрос о приостановлении применения такого лекарственного препарата.



Everybody Lies

**ЧТО НЕ ЗАДОКУМЕНТИРОВАНО – ТО
НЕ СДЕЛАНО!**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

*Рогов Евгений Сергеевич
MD JD PhD MSc MRQA
Independent GxP auditor*

+7 906 785 3 587
ERogov@yahoo.com