# КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

# КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

# МОНИТОРИНГ. АУДИТ.

# План лекции

- Виды контроля качества клинических исследований
- Мониторинг, обязанности монитора
- Аудит: виды и цели
- Замечания, выявленные при аудите

ОБЕСПЕЧЕНИЕ (ГАРАНТИЯ) КАЧЕСТВА КИ –

комплекс мероприятий для обеспечения соблюдения правил GCP и действующих нормативных требований в процессе КИ, сбора данных, документального оформления и представления результатов КИ

ICH GCP, 1.46

# КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА КИ –

методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки качества выполняемых в рамках КИ процедур

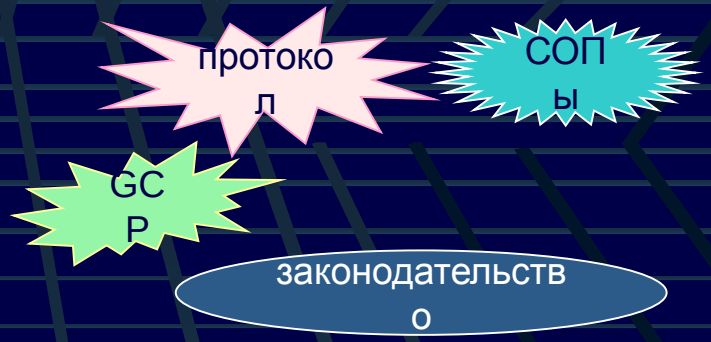
ICH GCP, 1.47

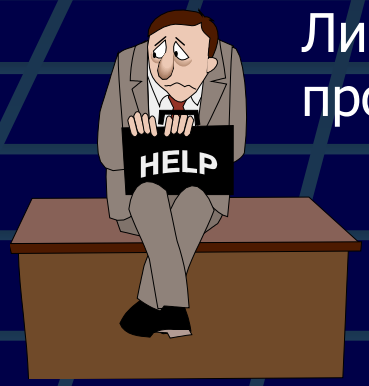
## В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Мониторинг (5.18.)**
- **Аудит (5.19)**

**МОНИТОРИНГ** (1.38.) – процедуры:

- контроля за ходом КИ
- обеспечения выполнения КИ
- сбора данных
- представления результатов исследования




МОНИТОР –
Лицо, назначаемое спонсором или КИО, контролирующее проведение КИ в соответствии с протоколом

*основное связующее звено между спонсором и исследователем*

## ЗАДАЧИ (5.18.1.)

**убедиться в том, что:**

- обеспечена охрана прав и здоровья испытуемых
- полученные данные точные, полные и не противоречат первичной документации
- исследование проводится в соответствии с утвержденным протоколом, GCP и действующими нормативными требованиями

## Назначение мониторов и их квалификация (5.18.2.)

- назначаются спонсором
- подготовка, медицинские знания *(подтверждение в CV)*
- ознакомлен с ИЛС, протоколом, формой письменного информированного согласия, СОПами, правилами GCP, действующими нормативными требованиями

# Объем и особенности мониторинга (5.18.3.)

Спонсор обязан обеспечить проведение мониторинга

Определяет:

- объем
- особенности

зависят от

- цели
- задачи
- дизайн
- сложность
- «слепоты»
- количества испытуемых
- конечных точек КИ

- до начала КИ
- во время КИ
- после окончания КИ

# Специфические требования к проведению мониторинга

- периодические посещения КБ
- проверка комплектации документов, согласно нормативным требованиям
- документирование каждого посещения КБ
- составление отчетов о посещении КБ

МОНИТОР должен убедиться, что исследователи имеют:

- **квалификацию и навыки проведения КИ;**
- **необходимый штат помощников;**
- **время и желание проводить КИ;**
- **достаточное количество пациентов, подходящих для включения в данное КИ;**
- **соответствующее оборудование, включая лабораторное, необходимое для выполнения требований протокола КИ.**

МОНИТОР обсуждает:

- **протокол и процедуры КИ;**
- **правила GCP;**
- **получение информированного согласия пациентов;**
- **особенности заполнения ИРФ;**
- **соблюдение условий получения, хранения, учета, возврата исследуемого ЛП;**
- **предоставление в регуляторные органы и заказчику своевременной информации о серьезных или непредвиденных ПР;**
- **возможность прямого доступа к первичной документации**

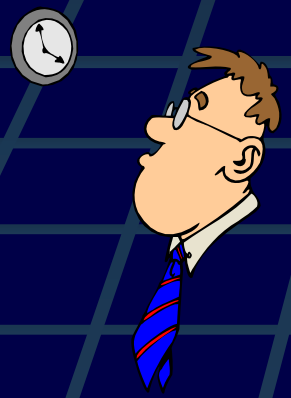
## МОНИТОР согласовывает:

- **что относится к первичной документации, согласно GCP;**
- **где будет храниться вся документация, особенно после окончания КИ;**

**МОНИТОР должен убедиться, что Исследователи ознакомились с протоколом и всей информацией, относящейся к КИ, имеют всю необходимую документацию для надлежащего проведения КИ и дали согласие проводить исследование при условии соблюдения конфиденциальности.**

## Периодичность визитов монитора зависит:

- **частоты визитов пациентов в соответствии с планом КИ;**
- **длительности КИ (скрининга, этапов лечения и др.)**
- **особенностей отбора испытуемых согласно протоколу;**
- **качества выполнения условий протокола исследователями КБ.**



*Частота визитов указывается в СОП по данному испытанию. Обязательным является посещение монитором КБ сразу после включения первых испытуемых.*

## Обязанности монитора (5.18.4):

### убедиться:

- **исследователь действует в соответствии с протоколом;**
- **информированное согласие получено в письменной форме у каждого испытуемого до его включения в КИ;**

### проследить:

- **исследователь получил Брошюру исследователя в текущей редакции, другие документы, препараты и расходные материалы, необходимые для надлежащего проведения КИ**
- **исследователи получали всю необходимую информацию о проводимом КИ**

# Обязанности монитора (5.18.4):

## проследить:

- исследователи выполняют свои обязанности по КИ и **не передают свои функции неуполномоченным лицам**
- соответствие испытуемых критериям отбора
- темпы набора испытуемых в КИ
- данные в первичных и других документах точные, исчерпывающие, заносятся своевременно
- отчеты, уведомления, заявки исследователя – предоставляются своевременно, удобочитаемы, датированы, содержат точную и подробную информацию, идентифицируют исследователя

## Обязанности монитора (5.18.4):

Сверка записей в ИРФ с первичными и другими документами на предмет полноты и точности представленных в них данных

### тщательно проверить:

- правильный перенос данных в ИРФ и соответствуют данным первичной документации
- любые изменения дозы ИЛС/проводимой терапии документально оформлены
- ПЯ, сопутствующее лечение, интеркуррентные заболевания регистрируются в ИРФ
- в ИРФ заносятся сведения о пропущенных визитах, обследованиях и осмотрах
- все случаи исключения и выбывания испытуемых из КИ регистрируются и объясняются в ИРФ

# Обязанности монитора (5.18.4):

- сообщать исследователю об ошибочных, пропущенных и неразборчивых записях в ИРФ. Контроль исправлений *(датированы, подписаны, объяснены)*

- контроль своевременности и правильности предоставления отчетов о ПЯ согласно требованиям GCP, протокола, ЭК, спонсора и регуляторных требований

- следить за тем, чтобы исследователь вел необходимую документацию (GCP, раздел 8 **«Основные документы клинического исследования»**)

- указывать исследователю на нарушения протокола, СОП, правил GCP, действующих нормативных требований и обеспечивать принятие надлежащих мер во избежание повторения обнаруженных нарушений

## Обязанности монитора (5.18.4):

### в отношении ИЛП проверить:

- соблюдение условий и сроков хранения ИЛП. Поставка ИЛП в достаточном количестве на протяжении всего КИ
- ИЛП получают только испытуемые, соответствующие критериям отбора в дозах, определенных протоколом
- испытуемым предоставлены необходимые инструкции по правильному приему, хранению, учету и возврату ИЛП
- получение, использование и возврат ИЛП на клинической базе контролируется и документально оформляется
- утилизация остатков ИЛП – в соответствии с требованиями регуляторных органов и спонсора

По завершению визита:

- обсуждает с исследователями выполнения КИ и проблемы
- заполняет лист посещения монитора
- отчет о визите

дата,
название клинической базы,
монитор,
исследователь,
описание объектов проверки,
результаты,
выявленные недостатки и нарушения,
меры и рекомендации по их устранению

МОНИТОР:

- проверяет окончательную комплектацию файла исследователя
- обговаривает с исследователем условия хранения (архивирование) материалов КИ

## ОБЯЗАННОСТИ СПОНСОРА.

ICH GCP, 5.20.2

отстранить исследователя /мед.учреждение от КИ

сообщить об этом в регуляторные органы

АУДИТ –

**Систематическая и независимая проверка документации и деятельности вовлеченных в проведение КИ сторон, которая проводится для подтверждения факта осуществления этой деятельности, а также для оценки соответствия процедур сбора, обработки и представления данных требованиям протокола исследования, СОП, GCP и соответствующих регуляторных требований.**

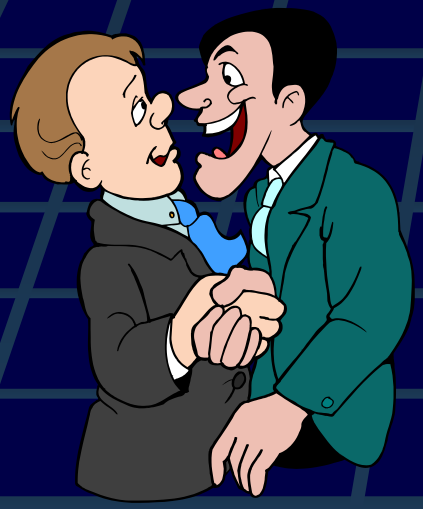
ICH GCP, 1.6.

# АУДИТ

ЗАДАЧИ:

**оценка соответствия проведения КИ:**

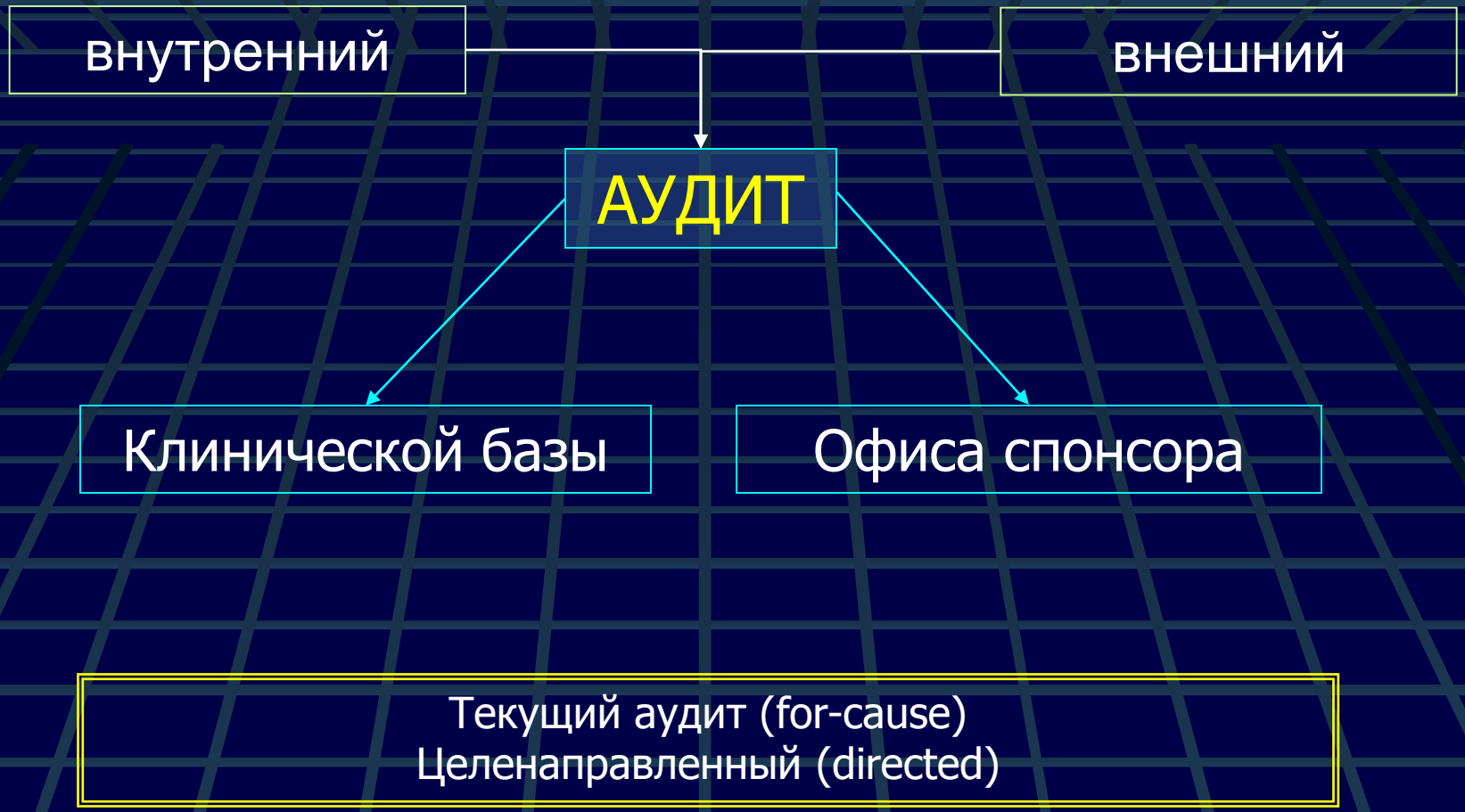
- **протоколу,**
- **СОП,**
- **правилам GCP,**
- **действующим нормативным требованиям**



**Аудит – самостоятельная процедура, не связанная с выполнением текущего мониторинга (5.19.1.).**

## Выбор аудитора и его квалификация (5.19.2.)

- назначаются спонсором
- не участвует в проведении КИ и не зависит от причастных к проведению данного исследования структур
- подготовка, опыт *(документальное подтверждение)*


внутренний
внешний
АУДИТ
Клинической базы
Офиса спонсора
Текущий аудит (for-cause)
Целенаправленный (directed)

# АУДИТ

- Сверка первичных документов с данными ИРФ
- Проверка файла исследователя
- Учет ИЛС

Отчет об аудиторской проверке отсылается спонсору

# Классификация замечаний («находок»), выявленных при аудите

**Значительное несоответствие** ICH GCP и существенные ошибки в проведении КИ (**major findings**) – требуются срочные меры для их разрешения

*(отсутствие разрешений ЭК, первичной документации, включение пациентов до подписания ими информированного согласия, невалидные результаты и т.д.)*

# Классификация замечаний («находок»), выявленных при аудите

*продолжение*

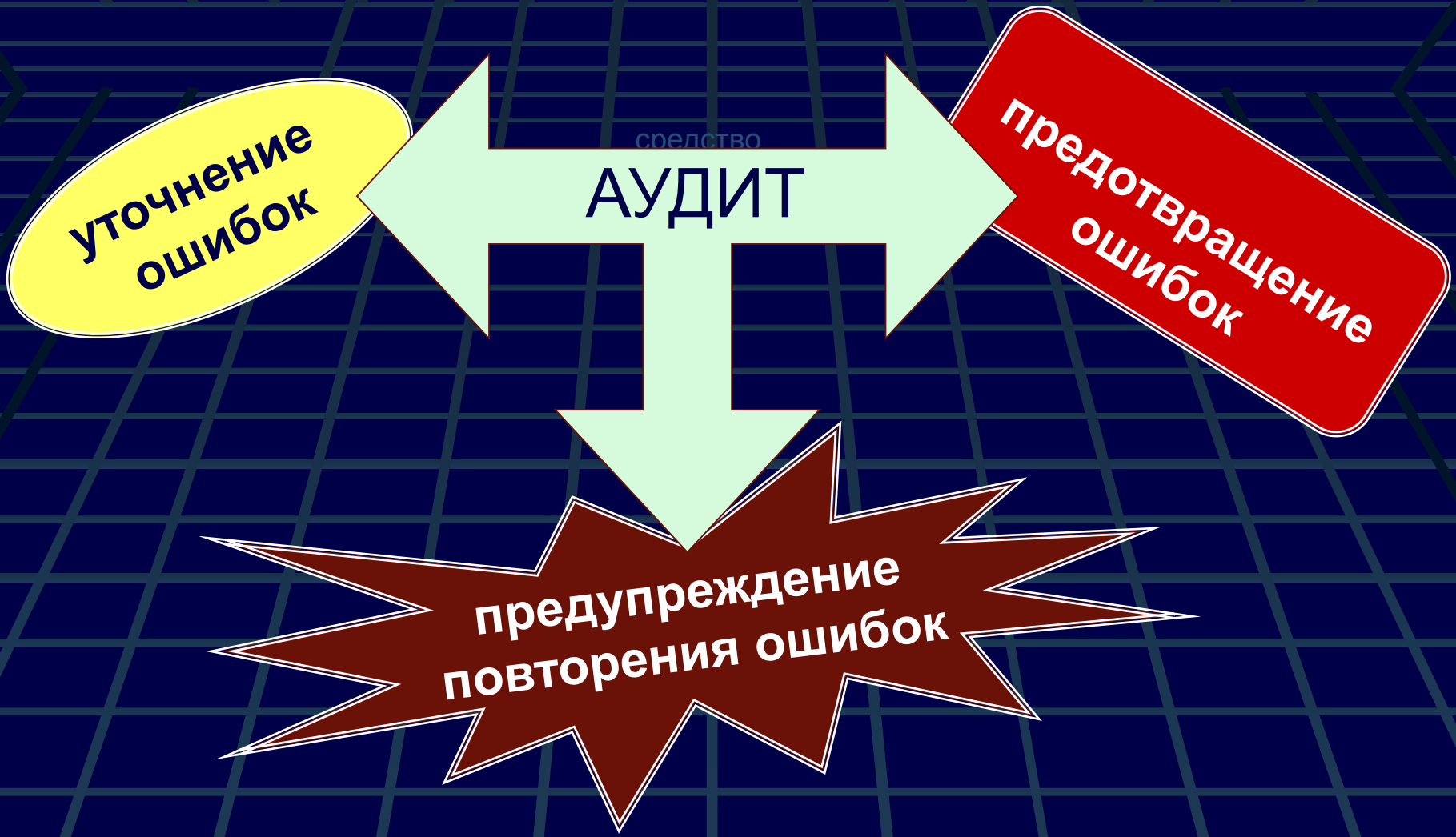
**Незначительные ошибки** в проведении КИ

(**minor finding**) - не будут влиять на общий результат КИ – требуются меры для их устранения

(отсутствие даты подписания CV, замечания при сверке данных и т.д.)

**Рекомендации аудитора**

(**recommendation**) – не требуют каких-либо мер со стороны исследователей. Они направлены на улучшение качества проведения КИ в будущем.


средство
АУДИТ
уточнение ошибок
предотвращение ошибок
предупреждение повторения ошибок

# Литература


- Клинические испытания лекарств /Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – 2-е изд., перероб. и доп. - К.: Морион, 2006. – 456 с.
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика». – К., 2009. – 48 с.
- Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типове положення про комісію з питань етики (затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 г. № 690 у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2012 г. № 523).
- Руководство по клиническим исследованиям. «Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности». Руководство 42-7.1:2005.