

Контроль доклинических и клинических испытаний медицинской продукции

М.А. Мурашко

Врио руководителя Росздравнадзора

Е.С. Рогов

начальник отдела контроля клинических исследований

**Управления организации государственного контроля качества
медицинской продукции Росздравнадзора**

конференция с международным участием

«Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий»

г. Санкт-Петербург

10-11 июня 2014 года

Нормативные правовые акты

- Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 (статья 21)
- Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ
- Постановление Правительства Российской Федерации «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития» от 30.06.2004 №323
- Приказ Минздрава России «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации» от 19.06.2003 №266
- Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 53279-2005
- Приказ Минздрава России «Об утверждении правил лабораторной практики» от 23.08.2010 №708н
- Национальный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009

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

п. 40 ст.4

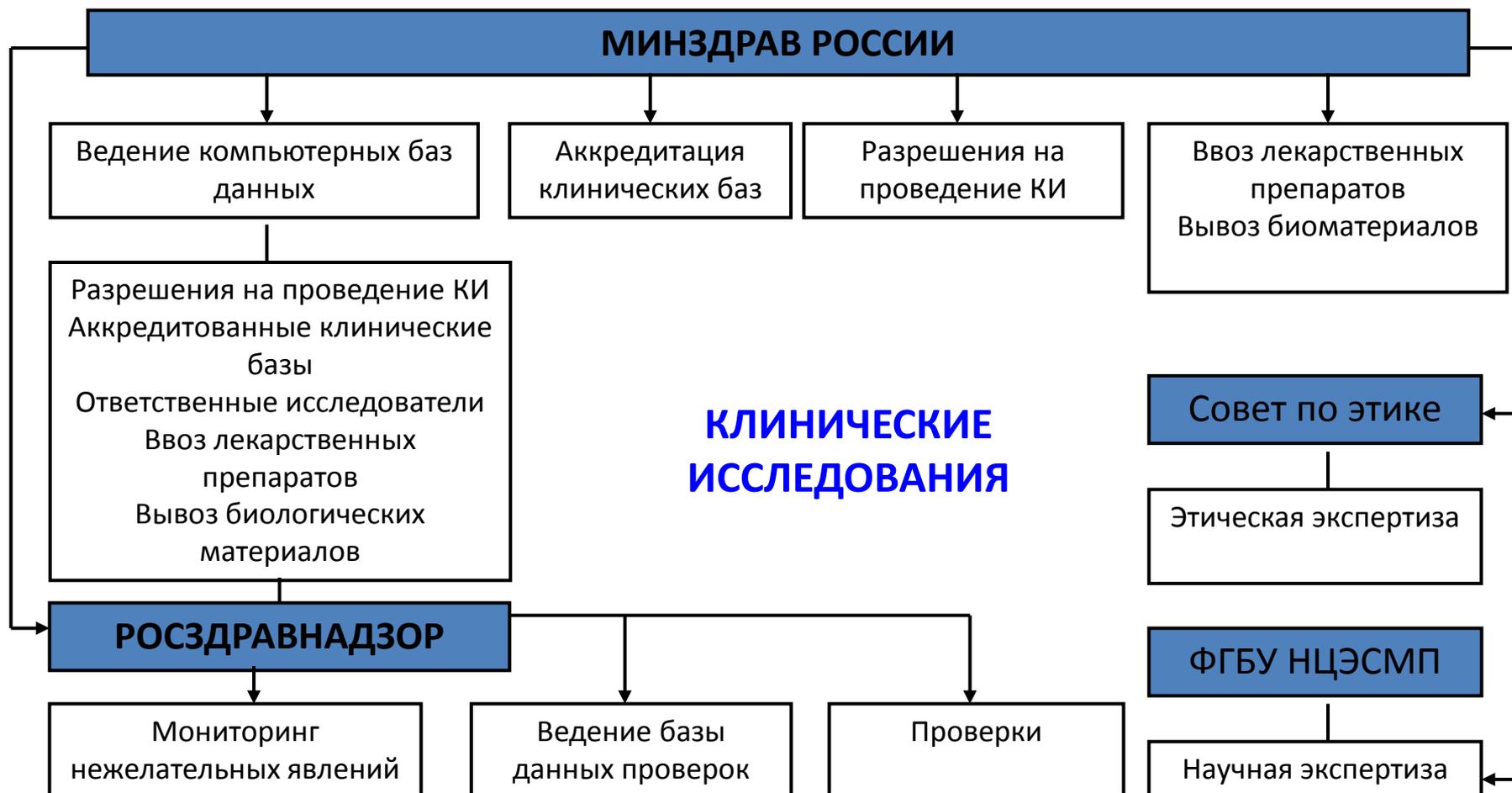
доклиническое исследование лекарственного средства - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства

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

п. 41 ст.4

клиническое исследование лекарственного препарата - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами

Система осуществления контроля за проведением КИ



Учреждения здравоохранения, проводящие КИ

Всего 1009 учреждений здравоохранения



Мероприятия по контролю за проведением КИ и ДКИ (2005-2013 гг.)

511 организаций в 53 городах
Российской Федерации



Проверки КИ

Росздравнадзор

Плановые проверки:

Проводятся в соответствии с годовым планом проверок Росздравнадзора, согласованным с органами прокуратуры

Основания проверки: истечение 3 лет с момента:

- а) последней плановой проверки
- б) с момента государственной регистрации юридического лица

Продолжительность проверки
20 рабочих дней

Продолжительность плановой выездной проверки малого предприятия 50 часов, микропредприятия – 15 часов

Информация о начале проверки за 3 рабочих дня

Внеплановые проверки:

Основания проверки:

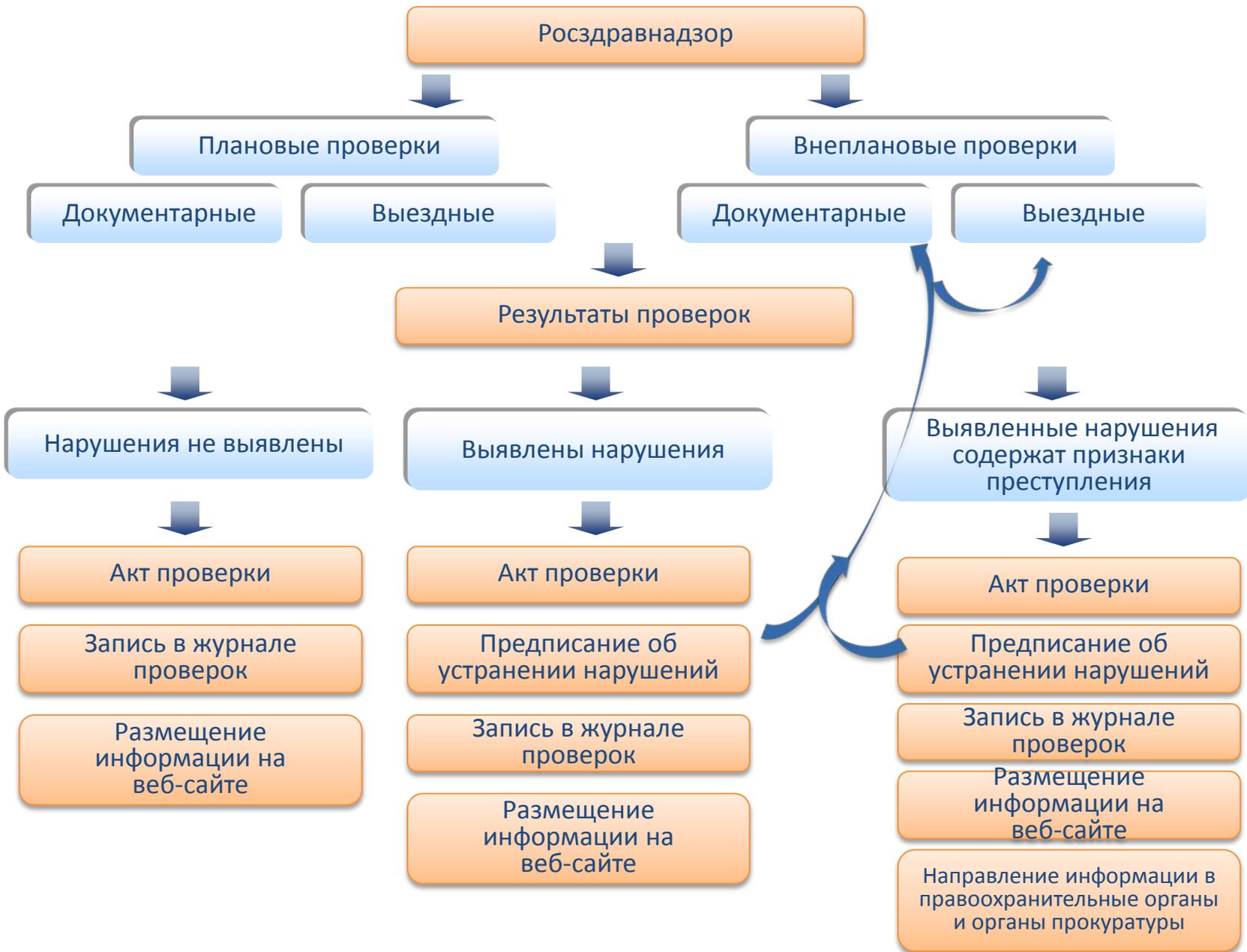
- а) истечение срока исполнения предписания по ранее проведенной проверке
- б) поступление информации о причинении вреда жизни/здоровью граждан или возникновении угрозы причинения вреда жизни/здоровью граждан
- в) поручение Президента РФ или по требованию прокурора (основанное на поступивших в прокуратуру сведениях)

Продолжительность проверки
20 рабочих дней

По п. б) требуется согласование с органами прокуратуры

Информация о начале проверки за 24 часа, кроме проверок по фактам причинения вреда жизни/здоровью граждан

Проверки КИ



Планы проверок в Интернете

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

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

Типовая документация проверок

Приказом Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2009 №141 «О реализации положений Федерального закона «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» утверждены типовые формы:

- распоряжения или приказа органа государственного и муниципального контроля о проведении проверки
- заявления о согласовании органом государственного и муниципального контроля с органом прокуратуры проведения внеплановой выездной проверки
- акта проверки
- журнала учета проверок

мероприятия в рамках клинического испытания

Руководство ВОЗ по надлежащей клинической
практике (GCP) (2005)

15 основных типов мероприятий, которые
должны быть проведены в рамках клинического
испытания

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/gcp1.pdf

Цели контрольных мероприятий – ответы на вопросы (I):

- могло ли исследование быть осуществлено на данной клинической базе
- были ли включены в исследование пациенты, соответствовавшие критериям включения протокола
- было ли включено достаточное количество испытуемых для достижения целей поставленных протоколом
- подтверждает ли первичная документация испытуемых выполнение в полном объеме обязательных процедур протокола
- подтверждает ли первичная документация пациентов, а также документация по учету препаратов исследования целевое расходование медикаментов

Цели контрольных мероприятий – ответы на вопросы (II):

- осуществлялся ли перенос данных из первичной документации пациентов в индивидуальные карты без искажений
- производилось ли включение пациентов в исследование на основании их добровольного информированного письменного согласия
- осуществлялось ли полноценное информирование пациента о целях, задачах исследования, свойствах исследуемых лекарственных средств, условиях страхования их жизни и здоровья и пр.
- соответствовали ли квалификация и опыт исследователей целям и задачам исследования

Цели контрольных мероприятий – ответы на вопросы (III):

- соответствовала ли деятельность исследователей их функциональным обязанностям в рамках исследования
- осуществлялось ли в установленные сроки сообщение о серьезных нежелательных явлениях у пациентов исследования
- осуществлялся ли мониторинг клинического исследования со стороны спонсора
- проводилось ли этическое сопровождение клинического исследования независимым этическим комитетом

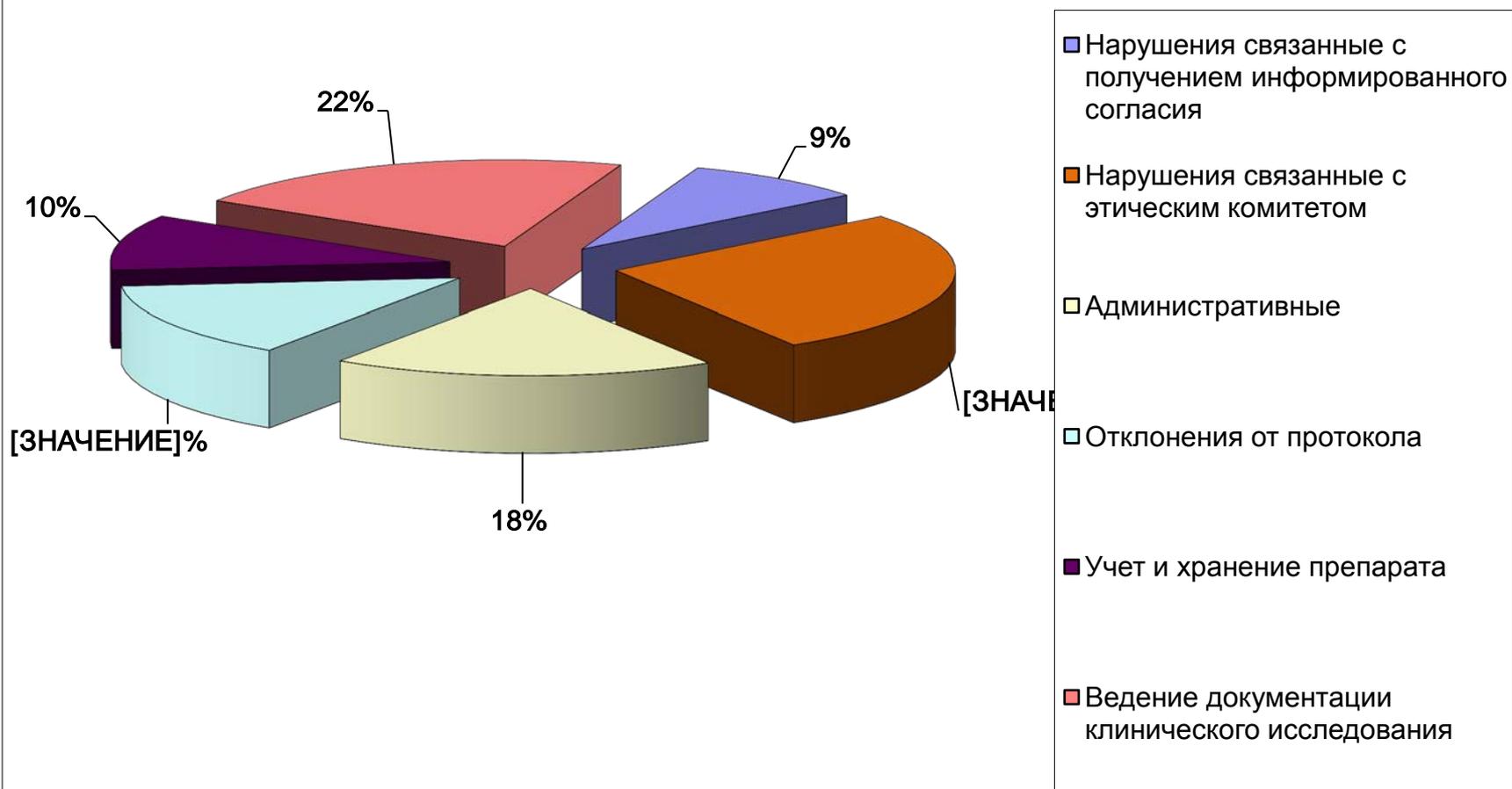
Процедуры проверки (соблюдение прав участников исследования)

- **Факт подписания** пациентами информированного согласия (100%)
- **Процедура получения информированного согласия должна быть документирована** в первичной медицинской документации
- **Дата и подпись** пациента должны быть сделаны **рукой пациента**
- В информированном согласии **должен быть заполнен раздел с указанием контактных лиц** (и их телефонов) (лица, с которыми пациент может связаться при возникновении у него вопросов о своих правах как участника исследования и в случае возникновения каких-либо экстренных жалоб отношении своего здоровья)
- **Экземпляр** согласия должен быть **выдан на руки** пациенту

Количество проведенных проверок КИ и ДКИ по
федеральным округам

	2012	2013 + I кв. 2014
Центральный	37/13	37/13
Северо-Западный	27/7	20/7
Приволжский	18/7	18/4
Сибирский	16/6	28/15
Уральский	9/5	10/3
Южный	0	7/2
Дальневосточный	2/1	5/0
Северо-Кавказский	1/0	2/0
Всего	110/39	127/44
Процент проверок, выявивших нарушения	35,40%	34,60%

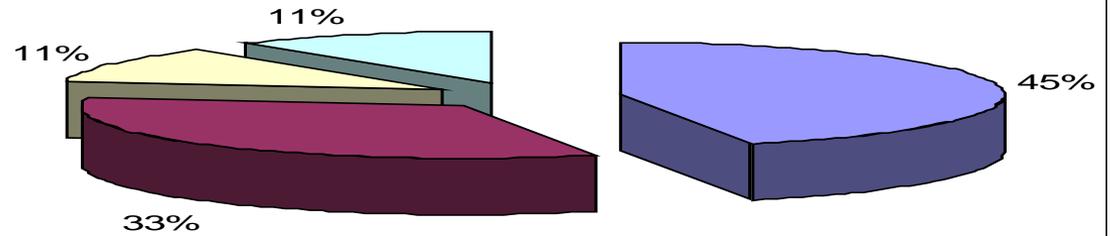
Структура выявленных нарушений правил клинической практики (2013 год + I квартал 2014 года)



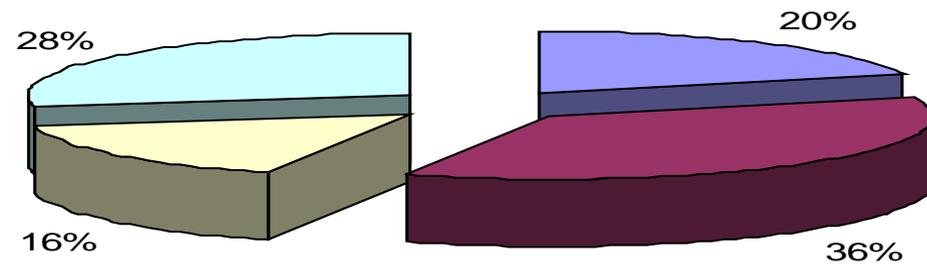
Нарушения при ведении документации КИ

2012 год

- Нарушения при ведении документации
- Соответствие данных в медицинской документации и ИРК
- Исправления
- Нарушение хранения документации



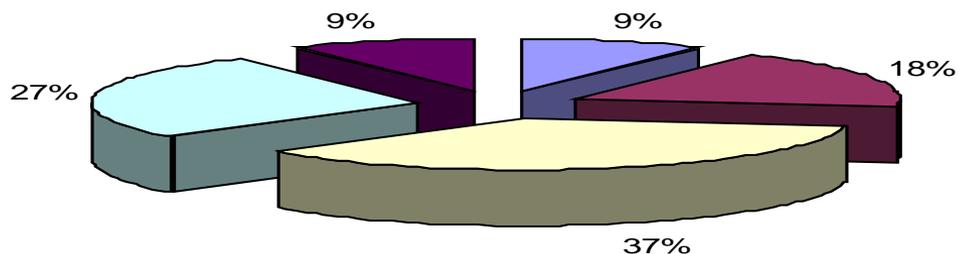
2013 и I квартал 2014 года



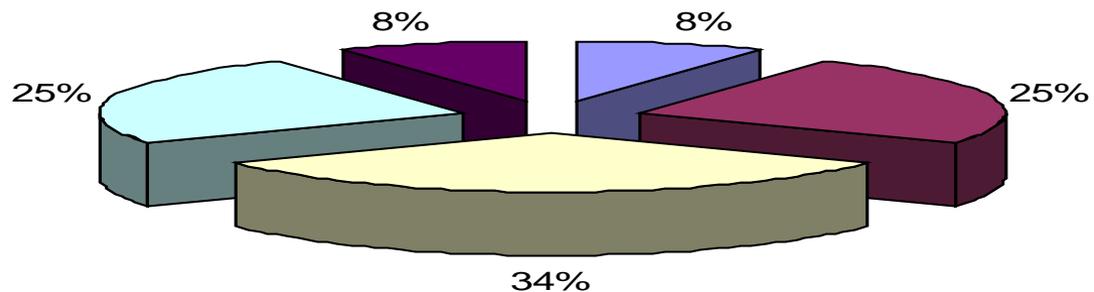
Нарушения учета и хранения препаратов исследования

2012 год

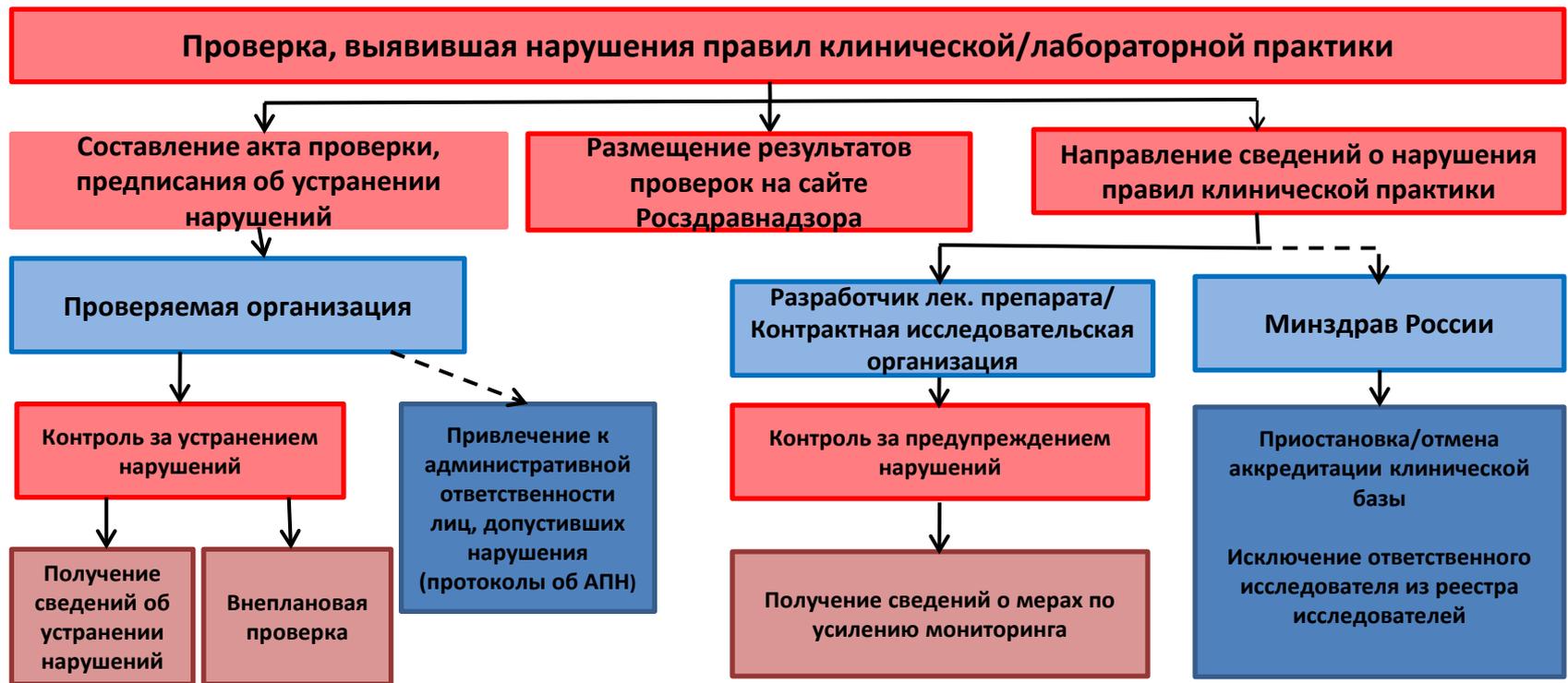
- Передача хранения ЛС неавторизованному персоналу
- Инвентаризация ЛС
- Нарушения ведения документации о движении ЛС
- Нарушение хранения ЛС согласно инструкциям
- Использование ЛС согласно протоколу



2013 и I квартал 2014



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



Проблемы при осуществлении государственного контроля за КИ

- Не закреплена ответственность за нарушения правил клинической практики физическими и юридическими лицами (врачи-исследователи и учреждения здравоохранения, проводящие КИ)
- Не закреплены требования к надлежащему обучению персонала, задействованного в КИ
- Отсутствует механизм оценки результатов КИ
- Отсутствует градация нарушений правил клинической практики в зависимости от степени тяжести и влияния на результат исследования

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

типы ложных данных:

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

Международное сотрудничество в сфере контроля за КИ

- **Соглашение о взаимопонимании с FDA**
- **Совместное проведение инспекций с FDA и ЕМА**
- **Тренинг-семинары FDA «Качественная клиническая практика (GCP)/Инспекция» для сотрудников и экспертов Росздравнадзора**
- **Участие в рабочих группах ЕМА по инспекциям качественной клинической практики (GCP)**

Business center
Saint-Petersburg
Tel: +7 812
Fax: +7 812
www.

СЕРТИФИКАТ

Настоящий сертификат выдан в подтверждение того, что

Генеральный директор

прошел тренинг по основам законодательства Российской Федерации в области клинических исследований, требованиям Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказа министерства здравоохранения Российской Федерации №266 от 19 июня 2003 г. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации при организации и проведении клинических исследований».

Тренинг был проведен 03 апреля 2014 года по телефону. Продолжительность тренинга 1 час.

Тренер:

Ответственный монитор:

Специалист по клиническим исследованиям:

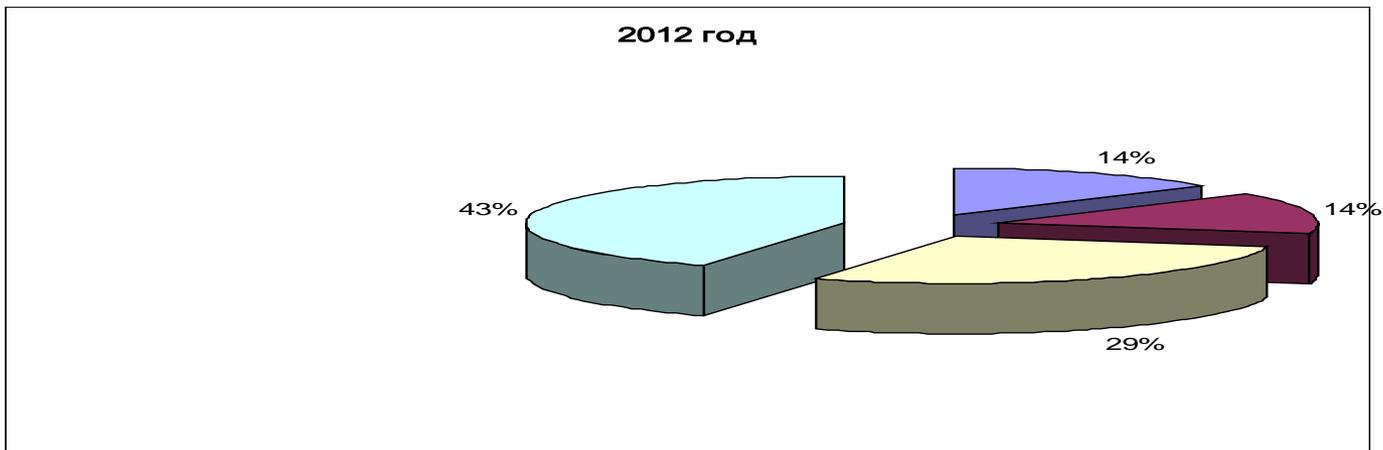
Приказ №266 Министерства Здравоохранения РФ от 19 июня 2003 г. ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

п. 6.3. Комитет по этике оценивает квалификацию исследователя на основании имеющихся у него документов на настоящий момент и (или) других необходимых материалов, полученных по запросу Комитета по этике.

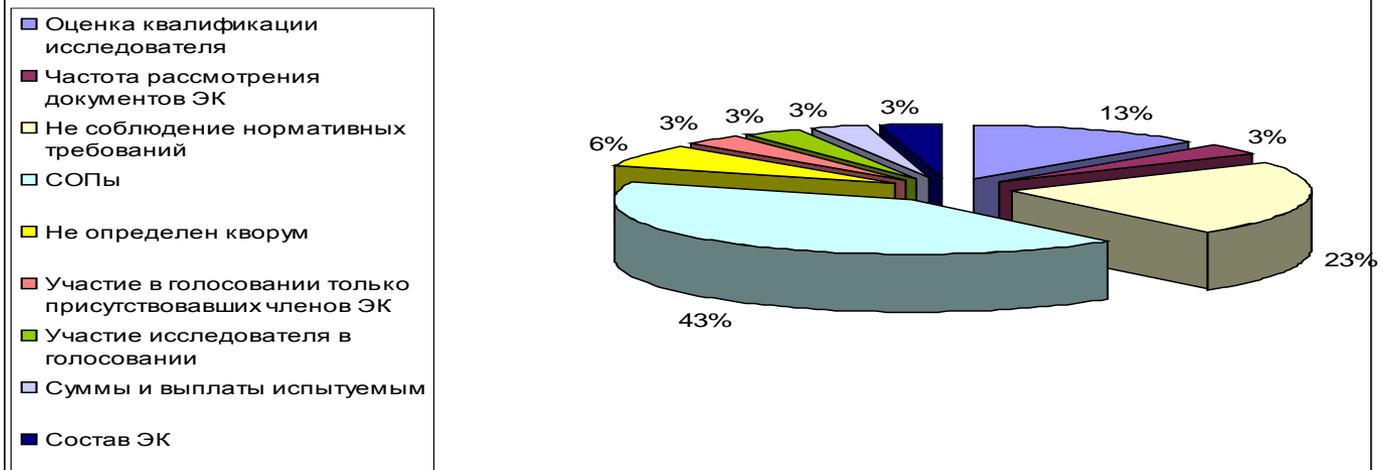
НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP) ГОСТ Р 52379-2005:

п. 3.1.3. ЭСО/НЭК должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его научной биографии (curriculum vitae) и/или другой соответствующей документации, запрошенной ЭСО/НЭК.

Нарушения в работе ЭК



2013 и I квартал 2014



**СОСТАВ
ЛОКАЛЬНОГО ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА
МУНИЦИПАЛЬНОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА
(ЛЭК МАУ «ЦГКБ г. Ижевск»)»**

Председатель комитета:

_____, заместитель главного врача МАУ «ЦГКБ г. Ижевск»
по кадрам - начальник отдела кадров.

Заместитель председателя комитета:

_____, заместитель главного врача МАУ «ЦГКБ г. Ижевск»
по медицинской части.

Члены комитета:

_____, доктор медицинских наук, главный врач
МАУ «ЦГКБ г. Ижевск», председатель правления Региональной
общественной организации содействия развитию муниципального
здравоохранения.

_____, заместитель главного врача МАУ «ЦГКБ г. Ижевск»
по детству и родовспоможению.

_____, юрист 1 категории МАУ «ЦГКБ г. Ижевск»

Игумен ФИЛИПП (_____), настоятель Успенской церкви
района _____ области.

Секретарь комитета:

_____, заместитель начальника отдела кадров
МАУ «ЦГКБ г. Ижевск»

Предложения:

- Разработать и утвердить правила клинической практики (предусмотрено п.1 ст.38 №ФЗ-61 от 12.04.2010)
- Разработать и законодательно закрепить систему санкций за нарушение правил клинической практики в зависимости от тяжести нарушения и влияния на результаты исследования (предусмотрено ст.68 №ФЗ-61 от 12.04.2010)
- Разработка и закрепление механизма реализации результатов государственного контроля за КИ
- Создание системы контроля общества за социально значимыми видами деятельности (проведение КИ) посредством института локальной этической экспертизы (установить правила, min список СОП, etc.)
- Обмен информацией с зарубежными регуляторными органами о результатах проверок правил клинической практики
- Обучение персонала, задействованного в организации и проведении клинических исследований

Спасибо за внимание!

Рогов Евгений Сергеевич

Отдел контроля клинических исследований
Управления организации государственного контроля
качества медицинской продукции
Росздравнадзора

Телефоны: (499) 578 01 91

(499) 578 01 28

RogovES@roszdravnadzor.ru