

## ИЗГРАЖДАНЕ НА ПРИМЕРЕН МОНИТОРИНГ ПЛАН ЗА КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ, ИЗПОЛЗВАЩО „МОНИТОРИНГ, ОСНОВАН НА ОЦЕНКА НА РИСКА” КАТО МЕТОД ЗА КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО

М. Бекирска, Л. Богданова, И. Гетов

## DEVELOPMENT OF A MONITORING PLAN MODEL FOR CLINICAL TRIAL USING RISK-BASED MONITORING METHODOLOGY FOR QUALITY CONTROL

M. Bekirska, L. Bogdanova, I. Getov

**Резюме.** Мониторингът е един от основните механизми за контрол на качеството, заложен в Ръководството за добра клинична практика, като най-широко разпространен е т.нар. on-site (на място) мониторинг. С прилагането на този метод в практиката се откриват редица негативи, които създават предпоставки за неефективност по отношение на управлението и контрола на качеството на събраните данни. Тези неблагоприятия карат регулаторните органи да стимулират фармацевтичните компании в използването на по-ефективни мониторинг модели. Вниманието е насочено към централизиран метод, базиращ се на мониторинг, основан на оценка на риска. Този метод представя гъвкав модел, фокусиран върху данни, документи и процеси, които са критични и важни за провеждане на изследването. Настоящата статия изследва структурата и методологията на изграждане на примерен мониторинг план, основан на „оценка на риска”.

**Summary.** The Guideline for Good Clinical Practice (ICH-GCP) recognizes monitoring as one of the main tools for quality control in clinical trials. The most commonly used method in current practice – on-site monitoring – proves holding several negative aspects, which reveals the method as potentially being ineffective in relation to the overall quality control and management. Thus regulatory authorities stimulate applying more efficient monitoring models by drawing attention on centralized risk-based monitoring technique. Risk-based monitoring is a flexible model, focused on key data, documents and processes, which are critical for the clinical trial conduct. This article presents the structure and methodology for developing risk-based monitoring plan model.

### Въведение

В процеса на провеждане на клинични изпитвания на лекарства, безопасността на пациентите е сред основните цели при прилагане на различни механизми за управление на качеството. Оттук произхожда и необходимостта от непрекъснат и строг мониторинг и контрол, осъществяван от различни институции. Редица механизми за контрол на качеството са заложили в нормативната база за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти и медицински изделия и се прилагат под различна форма от компаниите, провеждащи изпитванията. Указанията към спонсорите и договорните организации включват задължителен мониторинг, проверка на събраните данни за акуратност, гарантиране на провеждането на клиничните изпитвания в установените нормативни рамки и стандартни оперативни процедури. Като най-често използван се е наложил т.нар. on-site Source Data Verification (на място) мониторинг, съчетан със 100% верифициране на данни. В практиката обаче този метод се отличава с голяма финансова тежест за спонсора и с времето се отчита неговата неефективност по отношение на проверката на събираната информация. Прегледът на всички събрани данни забавя процеса на клиничното изпитване и отклонява вниманието от важните за протокола опорни точки за контрол на качеството. Големият обем от информация изисква дълго време за разглеждане и одобрение, а грешките и отклоненията от протокола най-често биват откривани и поправяни на ретроспективен принцип. Тези негативи насочват вниманието на регулаторните органи към използването на по-гъвкави мониторинг модели, целящи постигане на по-високо качество и намаляване на финансовата тежест. През 2013 г. Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA) издават документи – ръководства, насърчаващи прилагането на централизиран мониторинг метод, основан на оценка на риска. И двата документа отчитат промените в начина на провеждане и документирани на клиничните изпитвания през последните двадесет години. Разработването на нови системи за съхранение на данни, масовото преминаване от хартиени към електронни

носители и прилагането на нови аналитични методи за обработване на събраната информация дават възможност за оптимизиране на прилаганите мониторинг модели. Методът „мониторинг, основан на оценка на риск” се затвърждава като високо ефективен, надежден и отговарящ на регулаторните изисквания при правилно структуриране и прилагане. Фокусът е насочен към приоритетни области и проблеми, които могат да бъдат предварително идентифицирани.

### Използвани материали

Примерният модел на мониторинг план, основан на оценка на риска, е разработен на основата на проучване на съществуващата регулаторна база във връзка с провеждане на клинични изпитвания в Европа и в света, както и преглед на научни публикации по темата. Моделът е съобразен с изисквания, посочени в Ръководството за добра клинична практика (ICH-GCP), Ръководство за прилагане на мониторинг, основан на оценка на риска, издадено от Американската агенция по храните и лекарствата ("Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring", FDA, 2013) и документ, отразяващ стратегиите за прилагане на мониторинг метода, издаден от Европейската агенция по лекарствата (Reflection Paper on Risk Based Quality Management in Clinical Trials, EMA, 2013).

### Методология на изграждане на модела

Мониторинг методът, основан на оценка на риска, се базира на високо рискови индикатори (Key Risk Indicators – KRI) – данни, при които има по-голям процент възможност за грешка или за разлики в интерпретирането и предаването, и които имат голямо влияние върху качеството на информацията и резултатите от клиничното изпитване. Най-общо те могат да се разделят в две групи:

► **статични:** свързани с протокола и изследователските центрове – с терапевтичната област, профилът за лекарствена безопасност, инвазивността на лекарството, опитът на персонала в изследователския център и др.;

► **динамични:** те се наблюдават и анализират в про-

цеса на провеждане на клиничното изпитване – брой нежелани реакции; процент приети пациенти; процент отпаднали пациенти в процеса на изследването; процент на попълнени формуляри и информация от прегледи спрямо прогреса на пациентите в изследването; брой пропуснати прегледи или такива, извършени със закъснение; брой пациенти, отказали се от клиничното изпитване; брой документирани или докладвани отклонения от протокола или от Добрата клинична практика и др.

За използването на аналитичен подход е необходимо на първо място да се установят специфичните за клиничното изпитване рискови фактори и да се изработи алгоритъм за тяхното проследяване в процеса на събиране на данни. За да може този алгоритъм да бъде приложен, е нужно цялата необходима информация да бъде въведена в една централизирана база данни. Това позволява използването на програмирани статистически методи за установяване на отклонения от заложените параметри. Посредством този метод, мониторингът на изследователски центрове с чести отклонения от протокола или негативни тенденции в определени важни области, може да бъде допълнително адаптиран (да бъде въведен по-чест мониторинг, да се разширят наблюдаваните параметри, да се включи мониторинг с посещения на място и др.).

За успешното прилагане на мониторинг модел, основан на оценка на риска, е важно разработване на детайлен мониторинг план, съобразен с особеностите на протокола. Планът трябва да съдържа информация за избрания тип и честота на мониторинг (централизиран, комбинация от централизиран и on-site и т.н.), метод за проверка на данни, рискови фактори и подробна информация за отговорностите и изискванията към участниците в процеса.

Традиционният мониторинг план включва цел, планирани обучения, детайли по провеждане на въвеждащи, междинни и закриващи визити, докладване на нежелани реакции и дейности в електронната документална система. В допълнение към тези точки мониторинг план, основан на оценка на риска, включва технологични и статистически перспективи, описва прилаганите техники за статистически анализ на клиничните данни, както и методологията за одитиране на електронните системи, дава информация за избрания мониторинг метод, взимайки под внимание множество фактори.

Индивидуалният характер на мониторинг плана, съобразен със спецификите на клиничното изпитване, изисква предварителен анализ и интерпретиране на набор от данни. Целта е в мониторинг плана да бъдат заложен такива стратегии, които биха дали най-добри резултати по отношение на подобряване на качеството и осигуряване на безопасността на пациентите в конкретното клинично изпитване.

Основната подготовка за изготвянето на мониторинг план е извършването на оценка на риска върху редица фактори. На базата на резултатите от тази оценка се взимат решения за голяма част от детайлите по мониторинг дейностите в плана – вид и честота на визитите в изследователския център (в зависимост от набирането на нови пациенти, промени на служители в изследователския екип, предишен клиничен опит на главния изследовател), извършвани дейности по време на визитите (фокус върху критични данни за сметка на по-маловажна информация) и др. Основен списък на факторите, които се оценяват и влияят върху изготвянето на мониторинг план, основан на оценка на риска, включва:

- ▶ вид на клиничното изследване (фаза, етап);
- ▶ специфики на заболяването;
- ▶ сложност на клиничния протокол и заложените процедури;
- ▶ целева популация (възраст, степен на развитие на заболяването);

- ▶ изисквания за квалификация (по образование и опит) на главния изследовател и клиничния екип в изследователския център;

- ▶ особености на изследваното лекарство (напр. съображения, свързани с безопасността, които могат да повлияят на мониторинг плана);

- ▶ планирани методи и инструменти за централизиран мониторинг (определя степента на въвеждане на дистанционен мониторинг – напр. ако системите не позволяват пълен достъп до клиничните данни, мониторинг планът трябва да включва on-site (на място) визити);

- ▶ потенциални източници на грешки и тяхното влияние върху акуратността и пълнотата на данните, както и върху безопасността на пациентите;

- ▶ очаквани нормативи за набиране на пациенти (помага за определяне на средни нормативи за протокола и въвеждане на допълнителни on-site визити за изследователски центрове с нисък процент включени пациенти);

- ▶ методи за събиране и предаване на данни – EDC (*електронна система за документиране на информация в електронен формат. Използва се от главния изследовател и друг персонал от изследователския център според изискванията на протокола. Съдържа информация за пациенти, резултати от изследвания, посещения и др.*), хартиен носител или смесен метод;

- ▶ местонахождение на изследователските центрове (страни, региони);

- ▶ местни закони за поверителност на личната информация и влиянието им върху централизирания мониторинг.

Оценката на рисковите фактори определя както цялостния мониторинг план, така и основния избор на мониторинг метод (централизиран, on-site или комбинация от двата). За този избор важна роля играе определянето на онези дейности, които могат да се извършват дистанционно, като в същото време се гарантира безопасността на пациентите, събирането на пълни и акуратни данни, съответствие на протокола с регулаторните изисквания, икономически ползи.

## Структура на модела

На базата на изложената методология и фактори, мониторинг план, основан на оценка на риска, трябва да включва следните основни раздели:

- ▶ речник – дефиниция на важни термини и акроними;
- ▶ роли и отговорности;
- ▶ кратко описание на протокола – обща информация за клиничното изследване; страни на провеждане и брой изследователски центрове; планирана продължителност на изследването и на периода за набиране на пациенти и др.;

- ▶ описание на цялостния мониторинг план:
  - цели – свързани с документацията и проследяване на акуратното изпълнение на клиничния протокол;

- мониторинг метод – централизиран, или в комбинация с on-site визити; мотивация за направения избор;

- техники и инструменти за централизиран мониторинг, които ще бъдат използвани;

- график и честота на мониторинг визитите;

- типове мониторинг визити (въвеждащи, междинни, заключителни и др.);

- изисквания за провеждане на визити – предварителна подготовка на монитора (включително преглед на клинични данни в електронните системи); дневен ред и дейности по време на визитите; присъстващи лица; последващи действия;

- документиране на мониторинг визитата – въвеждане на информация в електронни системи; изисквания за попълване и преглед на мониторинг доклад;

- ▶ човешки ресурси – монитори, разпределени към изследователски центрове в зависимост от избрания мони-

торинг метод, страни на провеждане, честота на визитите;

▶ техническа база – избор и настройки на системи (рискови индикатори, контроли, предупреждаващи съобщения, правила за достъп);

▶ доклади – изисквания, стандартни шаблони, правила за преглед и одобрение;

▶ срокове – за въвеждане на данни и отговор на запитвания, преглед на въведена информация, подаване на доклади;

▶ управление и ескалации на несъответствия с клиничния протокол, изследователския план и регулаторните изисквания;

▶ управление на изменения на протокола.

## Заклучение

Мониторинг моделът, основан на оценка на риска, зависи от три основни фактора – хора, процеси и технологии. Адекватният анализ (под формата на оценка на риска) във фаза *планиране* и стриктното спазване на заложените процедури във фаза *прилагане* гарантират успешното прилагане на модела. Може да се посочат редица предимства на мониторинг модела, основан на оценка на риска, пред on-site мониторинга, за постигане на по-високо качество в клиничните изпитвания. В настоящата регулаторна рамка този модел има препоръчителен характер, но тенденцията е да придобие задължителен характер и да бъде използван винаги, когато това е възможно, предвид поставените цели за оптимизиране на процесите, завършване на клиничните изпитвания в кратки срокове с по-малко ресурси, за сметка на постигане на по-високо качество и гарантиране на безопасността на пациентите.

Методиката на провеждане на клинични изпитвания е динамичен процес, който излиза извън научната рамка и се развива непрестанно, поставяйки нови цели. Промените в провеждането на клинични изпитвания и развитието на регулаторните изисквания позволяват значимото подобрене на грижите за пациентите, безопасността и клиничните резултати.

## Библиография

1. ICH. Guideline for good clinical practice, May 1996.
2. Guidance for industry: Oversight of clinical investigations – a risk-based approach to monitoring, U.S. Department of human and health services, Food and Drug administration, August 2013.
3. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials, European Medicines Agency, EMA/269011/2013.
4. Slizgi, B., Franco, R., Hronec, M., Higher quality at lower cost: the benefits of portfolio-wide predictive analytics in clinical trial monitoring, Applied Clinical Trials, 26 August 2013.
5. Ansmann E., Hecht A., Henn D., Leptien S., Stelzer, H., The future of monitoring in clinical research – a holistic approach: Linking risk-based monitoring with quality management principles, GMS German Medical Science Journal, 2013; 11-Doc04; 4 February 2014.
6. Barnes, S., Katta, N., Sanford, N., Staigers, T., Verish, T., Technology Considerations to Enable the Risk-Based Monitoring Methodology, Therapeutic innovation and regulatory science 2014 48-536, originally published online 11 August 2014.
7. Buyse, M., Centralized statistical monitoring as a way to improve the quality of clinical data, Applied Clinical Trials Journal, 24 March 2014.
8. Kirkwood A., Cox T., Hackshaw A., Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials, Clinical Trials SAGE J, 2013 10:783.
9. Rosenberg, M., Key Considerations in the Transition to Risk-Based Monitoring, Therapeutic Innovation and Regulatory Science, 2014 48: 428 originally published online 23 January 2014.
10. E. Kostov, E. Grigorov, V. Belcheva, P. Hristova, Review of the historical aspects in the development of clinical trials. ASKLEPIOS 2013; 8(2):39-46.

## Автори

Мария Бекирска – Нов български университет, e-mail: maria.bekirska@gmail.com;

Лилия Богданова – Национален център по обществено здраве и анализи; Илко Гетов – Медицински университет-София

## ПРЕКЛАСИФИЦИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ – ПОЯВА И РАЗВИТИЕ НА КОНЦЕПЦИЯТА

V. Belcheva, E. Grigorov, I. Getov

## RECLASSIFICATION OF MEDICINAL PRODUCTS – BIRTH AND DEVELOPMENT OF THE CONCEPT

V. Belcheva, E. Grigorov, I. Getov

**Резюме.** Процесът на пререгистриране на лекарствени продукти от такива, отпускани по лекарско предписание, в лекарства без рецепта (OTC) в САЩ започва през 1972 г. и все още продължава. Основава се на поправката Durham-Humphrey от 1951 г., която изменя Федералния закон за храни, лекарства и козметика (FD&C), приет през 1938 г. Поради свободната им и широка достъпност, от значение е OTC лекарствата да се употребяват правилно и рационално, следователно да са свързани с ниска честота на сериозни нежелани лекарствени реакции или нежелани събития, както и нисък потенциал за увреждане в случай на злоупотреба.

**Summary.** The process of reclassification of medicinal products from those available on prescription to non-prescription medicines (OTC) in the USA began in 1972 and still continues. It is based on the amendment Durham-Humphrey 1951, which amends the Federal Law on Food, Drug and Cosmetic (FD & C), adopted in 1938 after her FD & C requires manufacturers to create safer drugs and to provide adequate labeling this type of products aimed at health professionals. OTC drugs, if used correctly and rationally, because they are freely and widely available, must be associated with a low incidence of serious adverse reactions or adverse events as well as low potential for damage in case of abuse.

**Key words:** Reclassification, medicinal products, birth, concept

## Въведение

"Преминването на лекарства от статут по лекарско предписание към такъв без рецепта е логично и системно развитие на съвременното здравеопазване" [11].

Обозначаването за лекарствен продукт без лекарско предписание на английски и български език е популярно с абревиатурата „OTC“ образувана от началните букви на думите „over the counter“. Определението се развива бавно и постепено.