ИНСПЕКЦИИ НА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ В ЕС

Красимира Зайкова[1], Десислава Желязкова[1], Асена Сербезова[2], Даниела Манчева[2]

[1]Факултет по медицина, Медицински университет - Варна
[2]Катедра "Здравна политика и мениджмънт", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София

CLINICAL TRIALS INSPECTIONS IN THE EUROPEAN UNION

Krassimira Zaykova[1], Desislava Zhelyazkova[1], Asena Serbezova[2], Daniela Mancheva[2]

[1]Faculty of medicine, Medical University of Varna
[2]Department of Health policy and management, Faculty of public health, Medical University - Sofia

РЕЗЮМЕ

Разработването и разрешаването на лекарствените продукти за употреба са основани на подход, съществена част от който са клиничните изпитвания с лекарства. Клиничните изпитвания доказват безопасността и ефикасността на новите здравни технологии и добавят полза за реалната клинична практика. От изключителна важност е в това развитие да се спазват високи етични и регулаторни стандарти – клиничните изпитвания да генерират данни с високо качество, достатъчни за разрешаване на изпитвания лекарствен продукт за употреба. Проверката на тези изисквания се осъществява чрез одити и инспекции, изключително право на регулаторните органи.

Целта *на настоящата публикация е да очертае изискванията към инспекциите на клинични изпитвания в Европейския съюз (ЕС), да се проучат и съпоставят практиките за инспектиране на някои европейски регулаторни агенции.*

Материал и методи*: Настоящата разработка се основава на проучване на конкретни практики на регулаторните агенции в ЕС за провеждане на инспекции за установяване на съответствие с изискванията на Добрата клинична практика (GCP). Разгледани са годишни доклади на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), които обобщават проверките на GCP-инспекторите през последните три години. Проучени са ръководствата за подготовка и про-*

ABSTRACT

Introduction*: The development and authorization of medicinal products are based on an approach, of which an essential part is clinical trials. Clinical trials prove the safety and efficacy of new health technologies and add benefit to real clinical practice. It is crucial in this development to adhere to high ethical and regulatory standards – for clinical trials to generate high quality data sufficient to authorize the investigated medicinal product for use. Verification of adherence to these requirements is carried out through audits and inspections, an exclusive right of the regulatory authorities.*

The **aim** *of this publication is to outline the requirements for clinical trial inspections in the European Union (EU), to study and compare inspection practices of some European regulatory agencies.*

Materials and methods*: This paper is based on the study of specific practices of EU regulatory agencies in conducting inspections to establish compliance with Good Clinical Practice (GCP). The annual reports of the European Medicines Agency (EMA), which summarize the inspections of GCP-inspectors over the last three years, have been examined. As well as guidelines for the preparation and conduct of GCP-inspections issued by EMA and the UK regulator.*

Results*: The decrease in the number of critical non-compliances detected during the GCP-inspections for the period 2016-2018, on the background of increased large and small non-compliances, shows an increase in the level of compliance with the requirements while maintaing depth of inspections. A com-*

веждане на GCP-инспекции, издадени от ЕМА и регулаторния орган на Великобритания.

Резултати: *Намаляването на броя на критичните несъответствия, открити по време на GCP-инспекциите за периода 2016-2018 г., на фона на увеличените големи и малки несъответствия показва повишаване на нивото на съответствие с изискванията при запазена задълбоченост на провеждането на проверките. Сравняването с инспекциите, които са проведени дистанционно през 2020 г., поради пандемията от COVID-19, би разкрило дали има промени в начина на извършване на инспекциите и как евентуалните промени се отразяват на откритите несъответствия.*

Заключение: *Провеждането на GCP-инспекции е един от най-важните инструменти за осъществяване на контрол върху провеждането на клиничните изпитвания. Следването на добрите практики е от изключително значение, за да се гарантират запазването на човешкото достойнство, благосъстоянието на пациентите и целостта на данните.*

Ключови думи: *Лекарствени продукти, клинични изпитвания, ЕС, Добра клинична практика, инспекции, несъответствия*

parison with the inspections carried out remotely in 2020, due to the COVID-19 pandemic, would reveal whether there are changes in the way inspections are carried out and how any changes affect the discrepancies found.

Conclusion: *Performing GCP-inspections is one of the most important tools for monitoring the conduct of clinical trials. Following the good practices is essential to ensure that human dignity, patient well-being and data integrity are preserved.*

Keywords: *medicinal products, clinical trials, EU, Good clinical practice, inspections, non-compliances*

ВЪВЕДЕНИЕ

Разработването и разрешаването на лекарствените продукти за употреба са основани на научен подход, съществена част от който са клиничните изпитвания с лекарства. Клиничните изпитвания са крайъгълният камък в разработването на нови здравни технологии, доказващи тяхната безопасност и ефикасност и добавящи полза за реалната клинична практика. Без провеждането им е немислимо развитието на съвременната медицинска наука и практика и откриването на нови лекарства за лечение на болести, които нямат адекватно лечение. В същото време от изключителна важност е в това развитие напред да се спазват високи етични и регулаторни стандарти и клиничните изпитвания да генерират данни с високо качество, които да бъдат достатъчни за разрешаване на изпитвания лекарствен продукт за употреба. Проверката на тези изисквания се осъществява чрез одити и инспекции, като последните са изключително право на регулаторните органи. Концепцията и техниките, прилагани за GCP-инспекциите, не са уникални за клиничните изпитвания (4-10). Целта на всяка инспекция е по организиран начин да се съберат доказателства и да се оцени качеството и съответствието на определена дейност с приложимите изисквания. Инспекции не се провеждат, за да се търсят несъответствия и виновни. Инспекцията е възможност за критична оценка на пригодността и опита на центъра за клинични изпитвания.

Съгласно Директива 2001/83/ЕО, всички клинични изпитвания, включени в заявленията за разрешение за употреба в Европейския съюз, независимо от географското им местоположение се изисква да бъдат провеждани в съответствие с изискванията за качество на GCP и етичните принципи, еквивалентни на тези от Директива 2001/20/ЕО (7). Всяко клинично изпитване, включено в заявлението, може да бъде предмет на проверка от страна на регулаторните органи. Комитетът за лекарствени продукти за хуманна употреба на ЕМА (CHMP) може да поиска инспекции в страни, които са членки на ЕС, или в страните от Европейското икономическо пространство (ЕИП), както и в трети държави (т. е. държави извън ЕС/ЕИП), където може

да се провежда клиничното изпитване, обект на инспекцията.

Когато някоя държава - членка на Европейския съюз (ЕС), планира да извърши GCP-инспекция на клинично изпитване, което се провежда в повече от една държава членка, същата е длъжна да информира за инспекцията засегнатите държави чрез европейския портал, както и Европейската комисия (ЕК) и ЕМА. На по-късен етап регулаторният орган, провеждащ инспекцията, споделя и откритите несъответствия и тяхната класификация. Директива 2001/20/ЕО, член 15 гласи, че «за да се провери спазването на разпоредбите за Добра клинична и Добра производствена практика, държавите членки назначават екип от инспектори, които да провеждат инспекциите.“ (6). На контрол чрез инспекции от съответния регулаторен орган подлежат възложителят, главният изследовател и изследователите, договорната изследователска организация, комисиите по етика, центърът на изпитването, местата на производство и контрол на изпитвания лекарствен продукт, лабораториите и всяко място и съоръжение, използвано в хода на изпитването, както и цялата документация по изпитването (15-17). Организациите, които подлежат на GCP-инспекции, трябва да бъдат в готовност за такива във всеки момент и това да бъде част от тяхната организационна култура и приоритети. Част от рутинните дейности следва да бъдат посветени на всекидневна подготовка за инспекция (включително провеждането на тренировъчни инспекции – т.нар. mock-инспекции), защото често инспекторите не предупреждават за проверките. GCP-инспекциите могат да открият редица проблеми, свързани с провеждането на клиничните изпитвания, които да компрометират използването на генерираните данни за целите на разрешаване на лекарствените продукти за употреба. Несъответствията, открити по време на GCP-инспекции, са основната причина Агенцията по храните и лекарствата в САЩ (FDA) да не приема данните от някои клинични изпитвания или да предприема други регулаторни действия.

ЦЕЛ

Целта на настоящата публикация е да очертае изискванията към инспекциите на клинични изпитвания в Европейския съюз (ЕС), както и да се проучат и съпоставят практиките за инспектиране на клинични изпитвания на някои европейски регулаторни агенции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящата разработка се основава на проучване на конкретни практики на регулаторните агенции в ЕС за провеждане на инспекции на клинични изпитвания за установяване на съответствие с изискванията на Добрата клинична практика (GCP). Разгледани са годишни доклади на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), които обобщават констатациите на GCP-инспекторите от извършените проверки през последните три години (1-3). Проучени са ръководствата за подготовка и провеждане на GCP-инспекции, издадени от ЕМА, както и от регулаторния орган на Великобритания – MHRA (10,11,18). Проучването на добрите практики при извършване на клинични изпитвания се основава на базата на официалните интернет страници на регулаторните агенции (14,19-21).

РЕЗУЛТАТИ

1.1. Видове GCP-инспекции

Различават се следните видове инспекции:

- Рутинна (routine inspection) инспекция;
- Предизвикана проверка (triggered inspection);
- Поискана проверка (requested inspection).

Рутинната инспекция е проверка, извършена като планово наблюдение за спазването на стандартите на GCP в отсъствието на специфични показатели, изискващи проверка. Този тип инспекция се фокусира върху организацията, действаща като спонсор на научните изследвания, но може да включва и други организации, например местата за набиране на участници в клиничното изпитване.

Предизвиканата инспекция е поискана от регулаторен орган поради безпокойство относно действителните наблюдавани проблеми или потенциалното въздействие на отклоненията от GCP върху провеждането на клиничното изпитване. Задействаните инспекции обикновено се извършват в отговор на регулаторни приложения, когато се проучват въпроси, свързани с надеждността на данните и/или безопасността на пациентите за да отговорят на конкретни въпроси. Задействаната проверка може да се проведе в определен медицински център или във всички центрове, които са включили пациенти по проверяваното клинично изпитване.

Поисканата проверка се извършва при подаване на сигнал, за да бъде установено спазването правилата на GCP.

Инспекциите могат да бъдат фокусирани върху:

- управлението на различните проекти;
- управление на данните;
- статистика;
- докладване;
- валидиране на компютърната система;
- мониторирането на изпитването.

Съществува вероятност всяко клинично изпитване да бъде избрано за проверка. Инспекциите могат да се провеждат в изследователския център, в който се провежда клиничното изпитване, в лабораторията или при договорните партньори. Инспекциите на различните обекти, свързани с клиничния проект, са отделни, но в крайния доклад се включват резултатите от извършените проверки в различните обекти.

1.2. Цел на GCP-инспекциите

Целта на всяка инспекция е да докаже и оцени качеството и съответствието на дадена дейност с регулаторните изисквания – в контекста на клиничните изпитвания, установяване на съответствие с актуалните регулаторни изисквания за клиничните изпитвания. Целите на GCP-инспекция, поискана от CHMP, могат да бъдат различни, като най-важните са:

- дефиниране изпитването проведено ли е в съответствие с приложимите регулаторни изисквания, които включват местни разпоредби и етични стандарти;
- отговори на въпроси, произтичащи от процеса на оценяване и анализиране с добрите практики;
- определяне достоверността и точността на представените в досието данни.

В Директива 2001/20/ЕО допълнително се уточняват местата, където се извършват инспекциите, за да се провери спазването на стандартите за GCP. Обектите, засегнати от клинично изпитване, могат да включват (6):

- изследователския център (сайта);
- всяка лаборатория, използвана за анализи, направени в хода на клиничното изпитване;
- договорните системи;
- помещенията на спонсора.

Заключенията от всяка извършена инспекция се представят официално на инспектираната страна под формата на писмен доклад. Ако резултатът от инспекцията е негативен (наличие на множество GCP-несъответствия/или невалидни данни), CHMP може да предприеме необходимите регулаторни действия, които могат да включват и отказ за разрешаване на лекарствения продукт за употреба.

1.3. Подготовка за провеждане на GCP-инспекция

Преди провеждането на задължителните инспекции се изпраща уведомление на съответното звено, подлежащо на проверка. От момента на нотификацията до извършването на инспекция на изследователския център има обичайно период от минимум шест седмици. Това позволява да бъдат направени подходящи промени в клиничните ангажименти на главния изследовател, за да се улесни участието му по време на инспекцията. Инспекциите на мястото на изследователя обикновено отнемат 1,5 – 2 дни. Практика на MHRA е да дава обикновено не по-малко от 3 месеца предизвестие преди планираната дата за проверка. Уведомлението за инспекцията описва изискваните срокове за комуникация с инспектората и включва искане за допълнителна информация, която да бъде изпратена в рамките на 30 дни от уведомлението. В момента на получаване на уведомлението за инспекцията е възможно да не е определен обхватът на инспекцията, а действителната дата на инспекцията се договаря и съгласува с главния GCP-инспектор след преглед на досието за инспекция, като целта е да се улесни участието на ключови лица по време на инспекцията (14,18,19-21).

1.4. Действия след получаването на уведомление за предстояща CGP-инспекция

Някои клинични центрове, които са преминали първата си инспекция, са установили, че е полезно да се подготвят за инспекцията, като актуализират навреме информацията от клиничните изпитвания, които се провеждат в досието на клиничното изпитване (TMF). Ако на практика се прилагат принципите за непрекъсната готовност за инспекция, тези допълнителни стъпки при подготовката може да не са необходими като например:

- Споделяне на опит с други клинични центрове;
- Срещи с ключов персонал за набелязване на всички критични точки;
- Наемане на външен одитор за извършването на независим одит;
- Организиране на обучения на персонала, документиране на обученията и съхраняване на информацията за проведените обучения;
- Включване на изпитвания, избрани за проверка в програмата за вътрешен одит, кога-

то има достатъчно време и ресурси за осъществяването на тази стъпка.

Създава се основен план, включващ задачите, свързани с осигуряването на съответстващо на изискванията досие на клиничното изпитване, като се уведомяват лицата/организациите, които ще отговарят за събирането и съпоставянето на данните и попълването на всяка от секциите на досието. Важно е да се осигури достатъчно време за предоставяне на необходимата информация, както и за изясняване и преглед на информацията от окончателното досие преди подаването. При получаване на досието за инспекция главният инспектор проверява дали предоставената информация е достатъчна. На базата на тази информация ще бъде планирано провеждането на инспекцията и затова е важно да се гарантира, че всяка информация, която може да засяга решението за инспекция, е посочена. Грешки или пропуски в подготовката на документацията могат да повлияят върху провеждането на инспекции. Главният инспектор изготвя план за провеждането на инспекцията, в който е посочена нейната продължителност и броят на инспекторите.

1.5. Планиране на инспекцията

При планирането на инспекцията се определят сроковете и наличието на ключов персонал, за да се даде възможност за провеждане на дискусии със съответните лица и водещия инспектор. Определят се резервни служители, в случай на непланиран отпуск, например болест, по време на инспекцията, които могат да се включат в дискусиите. Установява се дали е необходимо да се поставят специфични ограничения при планиране на годишен отпуск през периода на инспекцията и на кои групи служители ще се прилагат.

1.6. Ход на инспекцията

Първата проверка на дадена организация обикновено се съсредоточава върху управлението на клинично изпитване и централно за инспектираната организация. Последващите инспекции могат да бъдат фокусирани върху данните, а именно тяхното точно записване или детайлизиране (т. е. преглед на аспектите на даден процес, често в множество изпитвания). Последващите инспекции също така ще включват подбора на по-голям брой клинични изпитвания за преглед и по-малко сесии за интервюта. Инспекторите могат да поискат детайлна информация по отношение на предварително идентифицирани въпроси и това може да доведе до разширяване на обхвата на инспекцията и/или подбор на допълнителни опити.

Обикновено инспекцията протича в следните фази (10):

- Откриваща среща;
- Интервюта и преглед на документи;
- Заключителна среща;
- Изготвяне и предоставяне на доклад от инспекцията;
- Предприемане на действия по откритите несъответствия и евентуални регулаторни действия.

2. Сравнителен анализ на несъответствията, откривани при GCP-инспекции, инициирани от държави членки и CHMP

Значително малка част от регулаторните агенции на държавите членки споделят анализи на резултатите от GCP-инспекциите, които провеждат публично. За целите на публикацията сме избрали тези държави, които са направили информацията публична на официалните интернет страници на регулаторните органи – Великобритания, Италия и Финландия. Независимо че към настоящия момент Великобритания не е част от ЕС, дългогодишното членство и европейска регулаторна практика и хармонизираното законодателство ни дават основание за включването ѝ в сравнителния анализ.

Откритите в резултат на инспекциите несъответствия се класифицират като критични, големи (съществени) и малки (несъществени).

Критичните несъответствия са условия, практики или процеси, които оказват неблагоприятно въздействие върху правата, безопасността или благосъстоянието на участниците в клиничното изпитване и/или качеството и целостта на данните. Критични са заключенията на инспекторите, когато:

1. Когато съществуват неоспорими доказателства, че са настъпили значителни и неоправдани отклонения от приложимите законодателни изисквания:

а) безопасността или благосъстоянието на участниците в клиничното изпитване са нарушени, или има значителен потенциал за бъдат застрашени;

б) данните от клиничното изпитване са ненадеждни;

в) съществуват редица основни несъответствия в различни области на отговорност, като се посочва систематична грешка при осигуряване на качеството;

2. Когато са били налице неподходящи, недостатъчни или ненавременни коригиращи действия по отношение на сериозни несъответствия.

3. Когато предоставянето на основния документ на клиничното изпитване (TMF) не съответства на регулаторните изисквания, тъй като TMF не е лесно достъпен или е непълен до такава степен, че не може да формира основата за инспекция и следователно възпрепятства или пречи на инспекторите, които изпълняват задълженията си при проверка на спазването на регламентите.

Големите несъответствия са условия, практики или процеси, които могат да повлияят неблагоприятно върху правата, безопасността или благосъстоянието на участниците в клиничното проучване и/или качеството и целостта на данните. Големите констатации са сериозни и представляват преки нарушения на принципите на GCP.

Незначителните несъответствия са условия, практики или процеси, които не се очаква да повлияят неблагоприятно на безопасността или благосъстоянието на участниците в клиничното проучване и/или качеството и целостта на данните. Констатации, класифицирани като незначителни, показват необходимостта от подобряване на условията, практиките и процесите при провеждането на клинични изпитвания, включващи участието на хора.

Горната класификация е приложена за целите на сравнителния анализ на най-честите несъответствия, открити от регулаторните органи на някои държави - членки на ЕС, при провеждането на GCP-инспекции.

2.1. Италия

Най-често срещаните заключения, които прави регулаторната агенция на Италия по повод на проведени GCP-инспекции, са обобщени в няколко групи, представени на табл. 1:

2.2. Финландия

2.3. *Великобритания*

2.4. Инспекции, инициирани от CHMP

Най-честите несъответствия, които са откривани при инспекции, инициирани от EMA, са систематизирани в табл. 4.

Броят на инспекциите през проучвания период 2016-2018 г. е показан на фиг. 1. Забелязва се тенденция за намаляване на критичните несъответствия – от 93 през 72 на 66 на 2018 г. През

Табл. 1. Най-често срещаните заключения от GCP-инспекции на регулаторния орган на Италия (AIFA)

Дейност	**Несъответствия**
Протокол на клиничното изпитване	Използване на дозировка на изследвания лекарствен продукт, която не е посочена в протокола; Несъответствие на техническа или лабораторна процедура; Неспазване на графика за визити.
Запис на данни (Data recording)	Несъществуващ пациент; Хроматограма, изработена с компютър; Единствен ЕКГ-запис за всички пациенти, включени в проучването; Наличие на дати и събития, които не съвпадат; Неправилно коригиране на изходните данни.
Управление на договори	Множество задължения, делегирани на главния изследовател, без да са описани в договор; Отговорностите на сътрудничещите страни не са ясни.
Информирано съгласие	Липса на документи за вземане на съгласие; Формулярът на информираното съгласие е датиран след старта на клиничното изпитване. Използване на неадекватна форма на информирано съгласие; Пропуски при документирането на процеса по вземане на информирано съгласие.
Наблюдение на лекарствената безопасност	Липса на осведоменост относно законодателните изисквания; Не се разграничават нежелани събития и нежелани лекарствени реакции.
Контрол на качеството	Недостатъчни мониторингови визити; Допускане на монитор без протокол от проведено GCP-обучение; Непълни доклади от мониторинг; Липса на последващи действия от страна на спонсора след констатация на несъответствие по време на мониторингова визита.
Инспекция на спонсора	Невалидирани компютърни системи; Недостатъчно обучение на персонала; Не се провежда одит от трети страни; Оценката на свързаността на нежеланите събития се извършва от персонал, който не познава добре изследвания лекарствен продукт.
Изследван лекарствен продукт	Етикетирането на изследвания лекарствен продукт не е според стандартите на Добрата производствена практика; Липса на документация за отчетност, дозиране и транспорт на изследвания лекарствен продукт;

Табл. 2. Най-често срещаните заключения от GCP-инспекции на финландската регулаторна агенция (FIMEA) – 12.

Дейност	**Несъответствия**
Главен изследовател	Липсва специфично обучение на персонала, или не е довършено преди делегирането на задължения, свързани с клиничните изпитвания; Неточно водена документация, свързана с провеждането на клиничното изпитване и задълженията на всеки от екипа; Записи и докладване на резултати от проведени проверки; Не е възможно да се установи от кого и кога са попълнени данните; липсват подписи и дати; непроследимост на наличните данни; Корекциите не са обяснени, не са четливо попълнени; Изходните данни не са записвани системно; Работните листове не са актуализирани, и не съответстват на протокола.
Практики за документиране на изходните данни	Късно записване на изходните данни; Липсващи изходни документи; Липсва документация за оценка на сериозните нежелани лекарствени реакции, направена от изследователя; Няма документация, доказваща, че всички включващи-изключващи критерии са били разгледани.
Мониторингова дейност	Недостатъчни мониторингови визити в сайта; Несъответствия между изходните данни и мониторинговите доклади към спонсора; Проверката на изходните данни не е направена от актуалните източници на изходните данни; Ограничен достъп на монитора до медицинските досиета; Липса на действия (или забавяне) от страна на спонсора към констатации, направени по време на мониторинговите визити; Защитата на личните данни е компроментирана, като се изпращат данни за участващите пациенти до спонсора.

Табл. 3. Най-често срещани заключения от GCP-инспекции на британската регулаторна агенция (MHRA) – 10,13.

Дейност	**Несъответствия**
Управление на договори	Пропуски, грешки и несъответствия в договорите; Отговорностите на сътрудничещите страни не са ясно определени; Липсва съгласуваност между договора и протокола; Много дейности, делегирани на главния следовател, без това да е посочено в подписаните с него споразумения.
Системи за управление на качеството	Липса на основни стандартни оперативни процедури; Стандартните оперативни процедури/протоколът не отразяват настоящата практика или действащото законодателство; Липса на документация от проведени заседания и взетите на тях решения; Не са документирани проверки в процеса.
Изследван лекарствен продукт	Липсваща или неподписана документация за отчетност, данни за дозиране; Аварийните кодове не се доставят едновременно с консумативи или преди началото на изследването; Недостатъчна документация, описваща пътя на неупотребени лекарства до унищожаването им.
Информирано съгласие	Липсват записи за вземане на информирано съгласие; Несъответствия с протокола; Формулярът за вземане на информирано съгласие не е актуализиран в съответствие с протокола; Документирането на процеса по вземане на информирано съгласие не е описан ясно.
Наблюдение на лекарствената безопасност	Липса на осведоменост за законодателните изисквания; Неразграничаване на нежелани лекарствени реакции и нежелани събития; Не са докладвани събития, изискващи незабавно докладване; Регистрирана липса на наблюдение по време на бременност и нерегистриране на резултатите.
Изследователски екипи	Липсват доказателства за GCP-обучение; Лош контрол и управление на документи; Непълни регистрационни файлове на делегациите, неясноти в делегираните отговорности на сътрудниците; Неясни договори за обезщетение.
Други	Липса на документация, доказваща валидирането на компютърните системи; Липса на доказателства за обучения на персонала; Документацията се съхранява на места, които не са достатъчно сигурни; Недокументирана смяна на главния изследовател.

Табл. 4. Най-често срещани заключения от GCP-инспекции, проведени по инициатива на Европейската агенция по лекарствата (EMA)

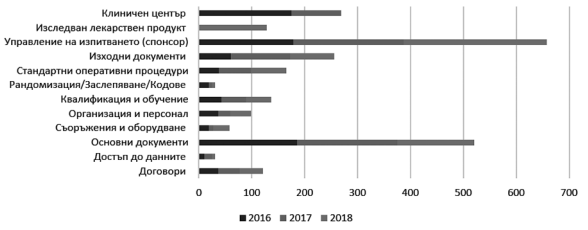
Дейност	**Несъответствия**
Основни документи (Essential documents)	Липса на документ, удостоверяващ доставка в клиничния център, където се провежда изпитването; Липса на копие на CRF (Case Report Form).
Изходни документи (Source Documents)	Несъответствие между данните в изходните документи и тези, записани в CSR (Clinical Study Report); Липсва документ, който посочва местоположението на изходните данни.
Обучение на персонала	Непълна документация за обучение; Липса на обучение на изследователския персонал по процедури, свързани с изпитвания.
Управление на договори	Неясно определени отговорности; Липса на съгласуваност между договор и протокол.
Мониторинг	Мониторът не е идентифицирал броя на пропуските на място; Мониторът не следва предварителния план за наблюдение.
Управление на данни	Неподходяща система за докладване на нарушения на протоколите; Закъснение на лабораторни отчети.
Clinical Study Report (CSR)	Несъответствия между изходните данни и данните, докладвани в CSR; Неточно докладване на информация; Липсваща информация.
Докладване в CRF (Case report Form)	Нанесени са корекции, които не са датирани и подписани; Ненавременно попълване на информацията.
Наблюдение на лекарствената безопасност	Не всички нежелани събития са съобщени на спонсора, както се изисква по протокол; Липсва документация за настъпили нежелани събития.

2018 г. има увеличение в общия брой на несъответствията, което се дължи на увеличението на големите и малките несъответствия. За изследвания период има значително намаление на критичните несъответствия, което е значително – от 93 на 72 до 66 съответно в края на периода.



Фиг. 1. Извършени проверки и несъответствия 2016-2018 г.

Най-голямото увеличение при несъответствията по области е при съоръжения и оборудване, стандартни оперативни процедури, управление на клиничното изпитване (спонсор) и достъп до данните. Сравнително стабилен е броят на несъответствията, касаещи квалификацията и обучението на персонала. Значителен е броят на несъответствията, свързани с изследвания лекарствения продукт през 2018 г. (n=128), докато през предните две години няма такива, което означава, че най-вероятно изследваният лекарствен продукт не е бил акцент на инспекциите. Най-значителното увеличение е в несъответствията, касаещи управлението на клиничното изпитване от страна на спонсора – напр. data management, мониторинг, контрол на документите, статистически анализ, одити, доклади и формуляри (протокол, CRF, дневник, въпросници и пр.).



Фиг. 2. Несъответствия по дейности

ДИСКУСИЯ

През периода 2016-2018 г. се наблюдава намаление на критичните несъответствия, открити по време на GCP-инспекциите, инициирани от CHMP, което е знак, че се подобрява съответствието с изискванията. Извършените проверки през 2018 г. са по-малко от тези, проведени през 2017 г., но броят на откритите големи и малки несъответствия е значително по-голям, като увеличението при малките несъответствия

е с 24%. Най-големият брой несъответствия е в общите документи и управлението на клиничните изпитвания от спонсорите, докато тенденцията при несъответствията, касаещи обучението и квалификацията на изследователския екип, е стабилна. В контраст с това обучението и квалификацията на главния изследовател са били една от областите с най-много несъответствия във Финландия. Управлението на договорите е област с несъответствия при инспекциите, инициирани от CHMP, както и във Великобритания и Италия. В различна степен са установени неясно определени договорни взаимоотношения между страните, участващи в клиничното изпитване. Наличието на неясно делегирани права и задължения е предпоставка за допускане на сериозни грешки, водещи до съответните констатации от страна на инспекторите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Провеждането на GCP-инспекции е един от най-важните инструменти за осъществяване на контрол върху провеждането на клиничните изпитвания на лекарствени продукти. Следването на добрите практики, описани детайлно в ръководствата на регулаторите за провеждане на инспекции, е от изключително значение, за да се гарантират запазването на човешкото достойнство и благосъстоянието на пациентите, както и целостта на данните. Намаляването на броя на критичните несъответствия, открити по време на GCP-инспекциите за периода 2016-2018 г., на фона на увеличените големи и малки несъответствия показва повишаване на нивото на съответствие с изискванията при запазена задълбоченост на провеждането на проверките. Интересно би било сравнението с инспекциите, които са проведени дистанционно през 2020 г. поради кризата с пандемията от COVID-19, което би разкрило дали има промени в начина на извършване на инспекциите и как евентуалните промени се отразяват на броя и квалификацията на откритите несъответствия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annual report of the Good Clinical Practice Inspectors Working group 2016, Adopted by the GCP IWG on 2 June 2017, available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2016_en.pdf.
2. Annual Report of the Good Clinical Practice Inspectors Working Group 2017, Adopted by the GCP IWG on 28 June 2018, available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2017_en.pdf.
3. Annual Report of the Good Clinical Practice Inspectors'vWorking Group 2018, Adopted by the GCP IWG on 12 March 2020, available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-good-clinical-practice-inspectors-working-group-2018_en.pdf.
4. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products, OJ L 91, 9.4.2005, p. 13–19.
5. Commission Implementing Act on Detailed arrangements for clinical trials inspection procedures including the qualifications and training requirements for inspectors, pursuant to Article 78(7) of Regulation (EU) No 536/2014;
6. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, OJ L 121, 1.5.2001, p. 34–44.
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on theCommunity code relating to medicinal products for human use, as amended;
8. EUDRALEX "Guidelines for Clinical Trials", Volume 10 of the rules governing medicinal products in the European Union: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm.
9. GCP Inspections - Angela Del Vecchio "Training Course -GCP in developing settings: the promotion of international harmonization for the respect of ethical principles, human rights and justice" Mwanza, 11-14 June 2012.
10. Good Clinical Practice (GCP) Inspection Preparation and Conduct; Guidance for Clinical Trials Units, MHRA Inspection Prep Guidance v2.0 Issued Jun18.docx, available at: https://cdn.ymaws.com/www.ukcrcctu.org.uk/resource/resmgr/guidance/inspection_prep_guidance_jun.pdf.
11. Guidance for the preparation of good clinical practice inspections, Adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG), 04.September.2017, available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol10/eudralex_vol10_chapter4_guidance-prep.pdf.
12. https://docplayer.fi/48401738-Gcp-inspection-findings-tiina-holmberg-gcp-inspector-fimea.html.

13. https://icr-global.org/media/1236/mhra-gcp-inspections-shifting-focus-current-trends-mandeep-rai.pdf.

14. https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency.

15. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency;

16. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC;

17. Risk proportionate approaches in clinical trials. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use;

18. UK Medical Research Council Clinical Trials Toolkit (2006) How to prepare for an inspection for Good Clinical Practice by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): a guide for NHS organisations that sponsor or host clinical trials of medicinal products, available at: https://www.sth.nhs.uk/clientfiles/File/gov_mhra_inspection_guide.pdf.

19. www.agenziafarmaco.gov.it

20. www.ema.europa.eu.

21. www.fimea.fi.

Адрес за кореспонденция:
проф. Асена Сербезова, дф
Катедра Здравна политика и мениджмънт
Факултет по обществено здраве,
Медицински университет - София
ул. Бяло море №8
1527 София, България
e-mail: assena.stoimenova@foz.mu-sofia.bg