



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Государственный контроль в области клинических исследований в Российской Федерации

М.Е. Врубель – Заместитель начальника отдела контроля
клинических исследований Управления организации
государственного контроля качества медицинской продукции
Росздравнадзора

IV Всероссийская конференция «Актуальные вопросы доклинических и
клинических исследований лекарственных средств и клинических
испытаний медицинских изделий»
2-3 июня 2016 года, г. Санкт-Петербург



Нормативно-правовая база

- 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
- Федеральный закон «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» от 26.12.2008 №294-ФЗ



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 государственного контроля за проведением КИ





Проверки Росздравнадзора

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

НЕ требуется согласование с органами прокуратуры (п. 5. ст. 9 61-ФЗ)

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



Исключение из плана проверок Росздравнадзора

В соответствии с ч. 1 ст. 26.1 294-ФЗ от 26.12.2008 действие данной статьи, устанавливает мораторий на проведение плановых проверок в отношении субъектов малого предпринимательства с 2016 по 2018 годы не распространяется на юридических лиц, отнесенных к субъектам малого предпринимательства и осуществляющих следующие виды деятельности в сфере здравоохранения:

- оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи;
- оказание стационарной и санаторно-курортной медицинской помощи;
- оказание скорой медицинской помощи;
- розничная торговля лекарственными средствами и изготовление лекарственных средств в аптечных учреждениях;
- оптовая торговля лекарственными средствами.

Условие исключения проверки из плана Росздравнадзора:

- **Необходимо подтвердить факт** неосуществления юридическим лицом вышеперечисленных видов деятельности и заполнить заявление по форме, утвержденной ППРФ от 26.11.2015 № 1268



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/>



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





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



Учреждения здравоохранения, проводящие КИ

Всего аккредитовано 1184 учреждений здравоохранения
на конец 2015 г.





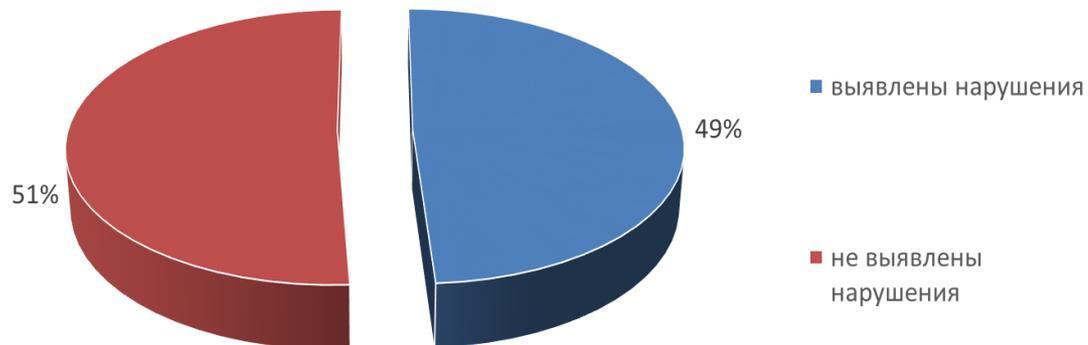
Мероприятия по контролю за проведением КИ и ДКИ (2005 - 2015 гг.)

**714 проверок в 62 городах
Российской Федерации**

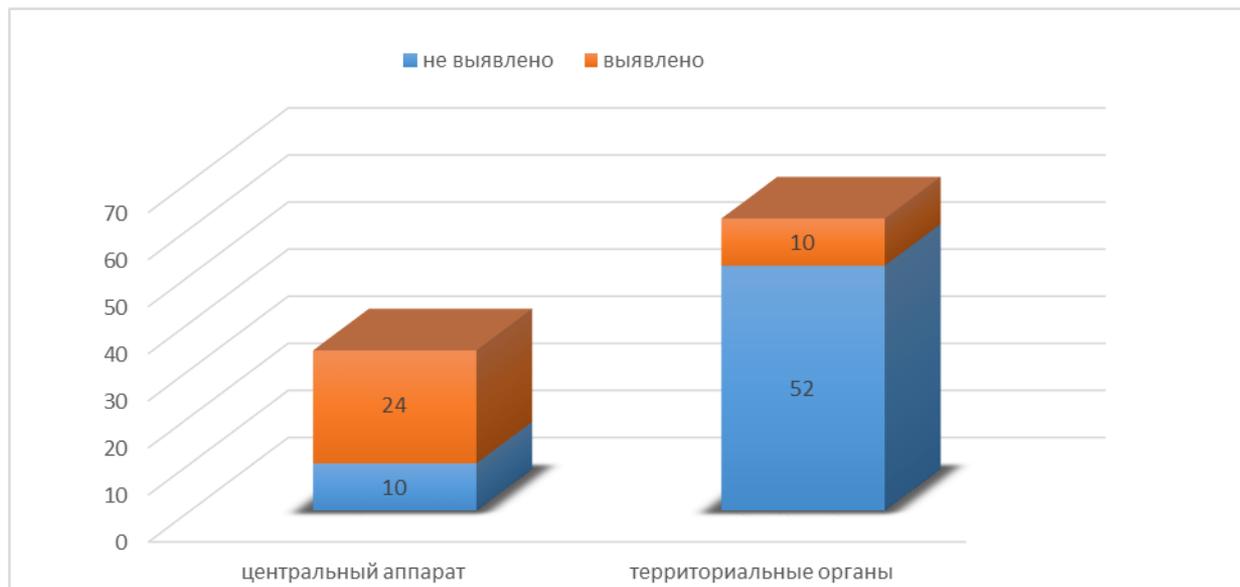




Выявляемость нарушений 2015 год

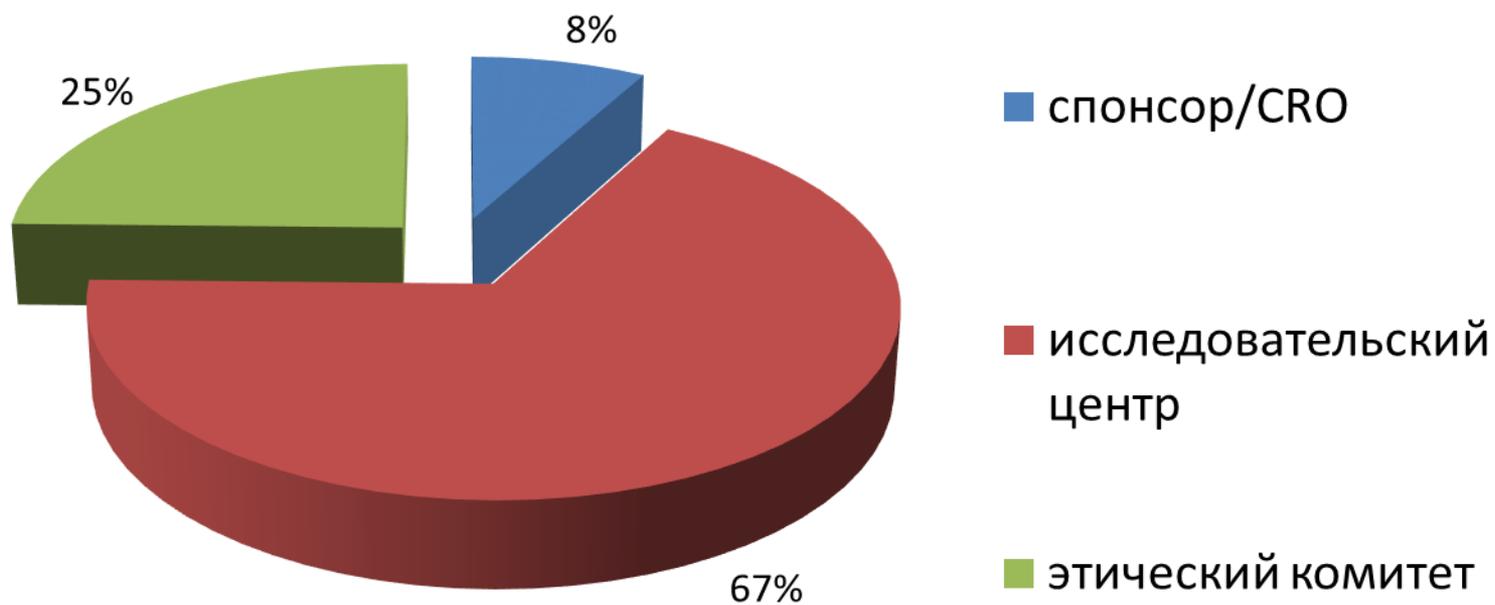


В 2015 году
проведено **126**
проверок





Кто нарушает?





Мероприятия в рамках клинического исследования

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

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

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



Цели проверки клинической базы – 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 проверки клинической базы – 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

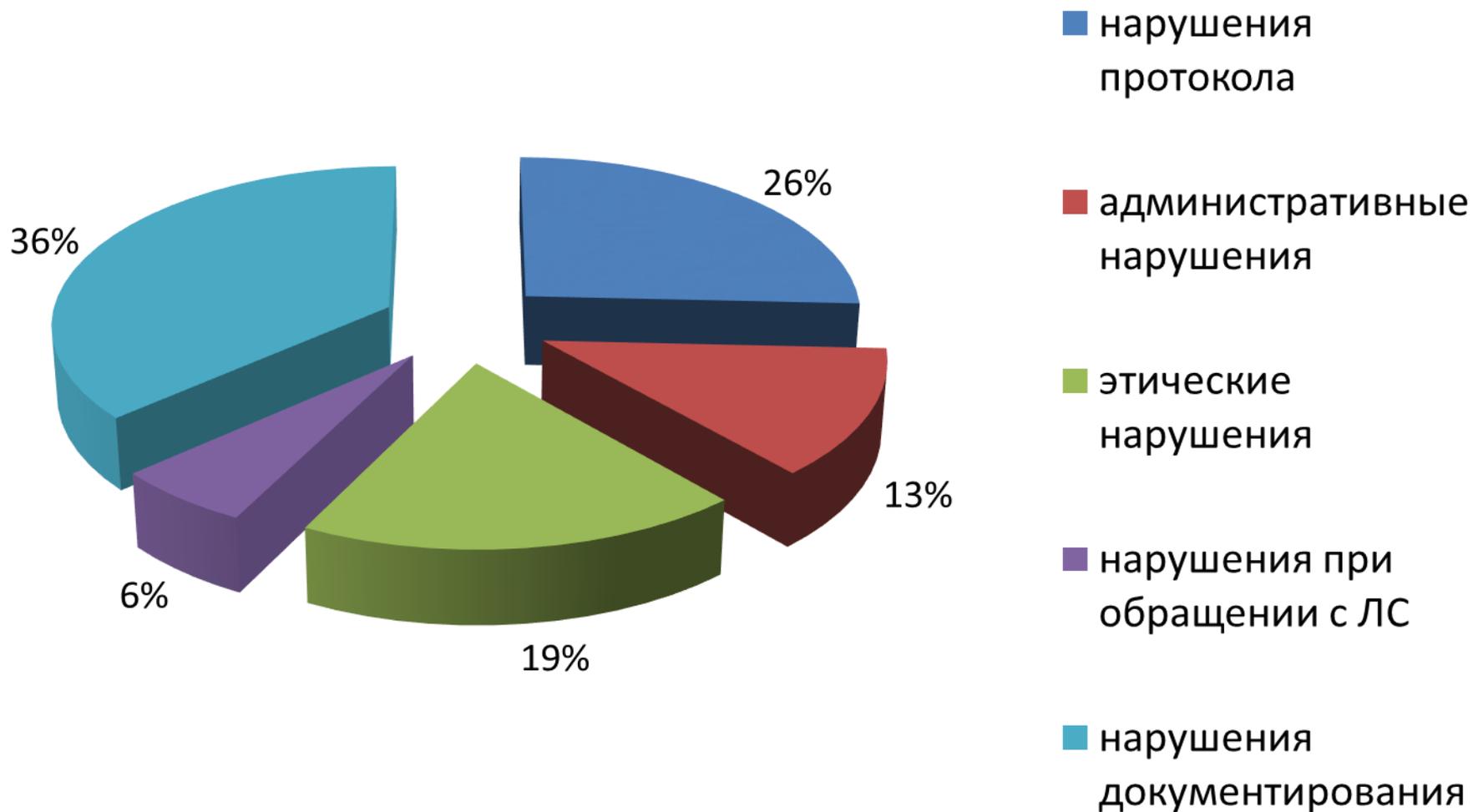


Цели проверки клинической базы – ответы на вопросы (III):

- 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

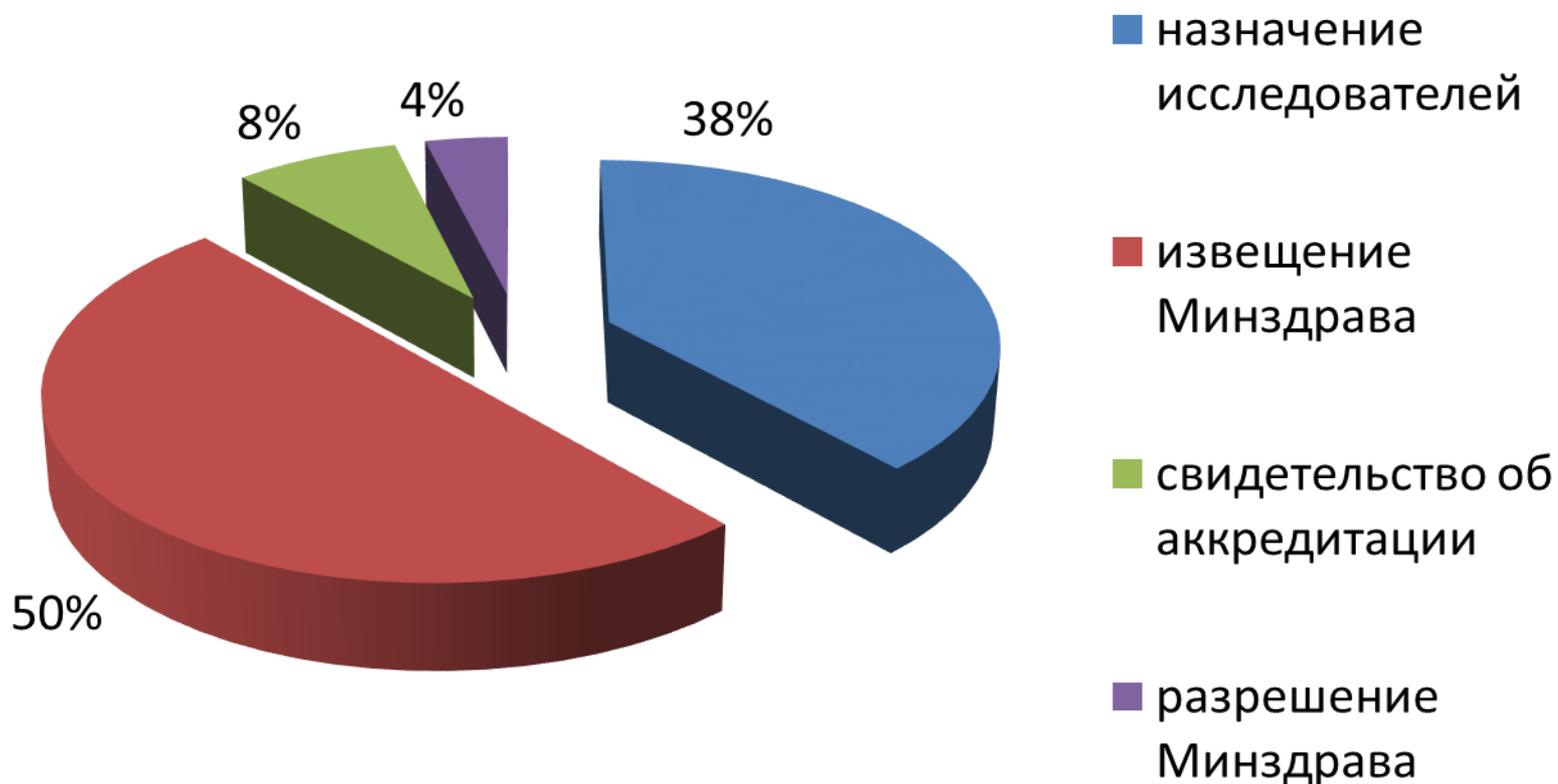


Структура нарушений исследовательских центров



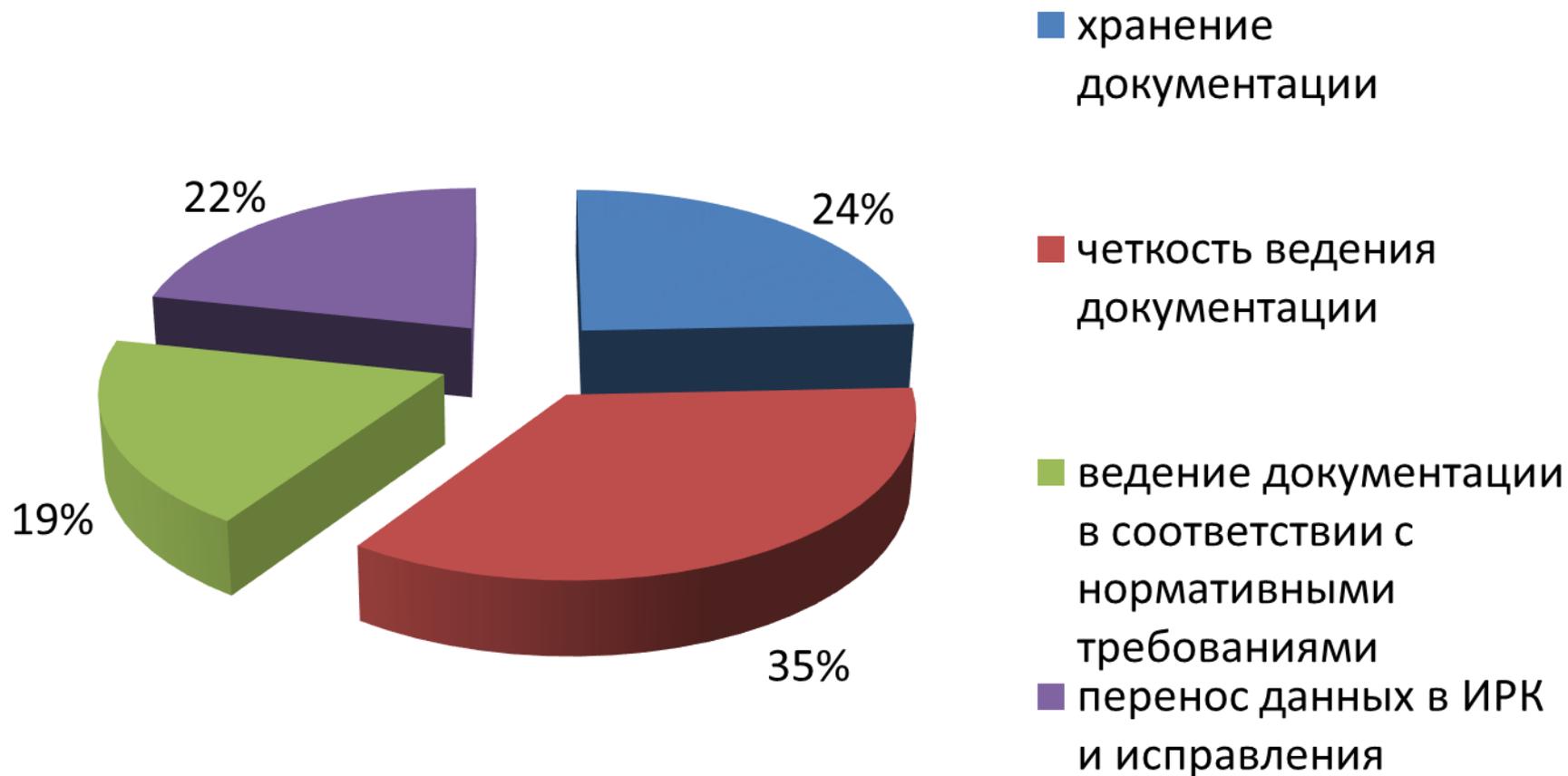


Структура административных нарушений





Структура нарушений документирования



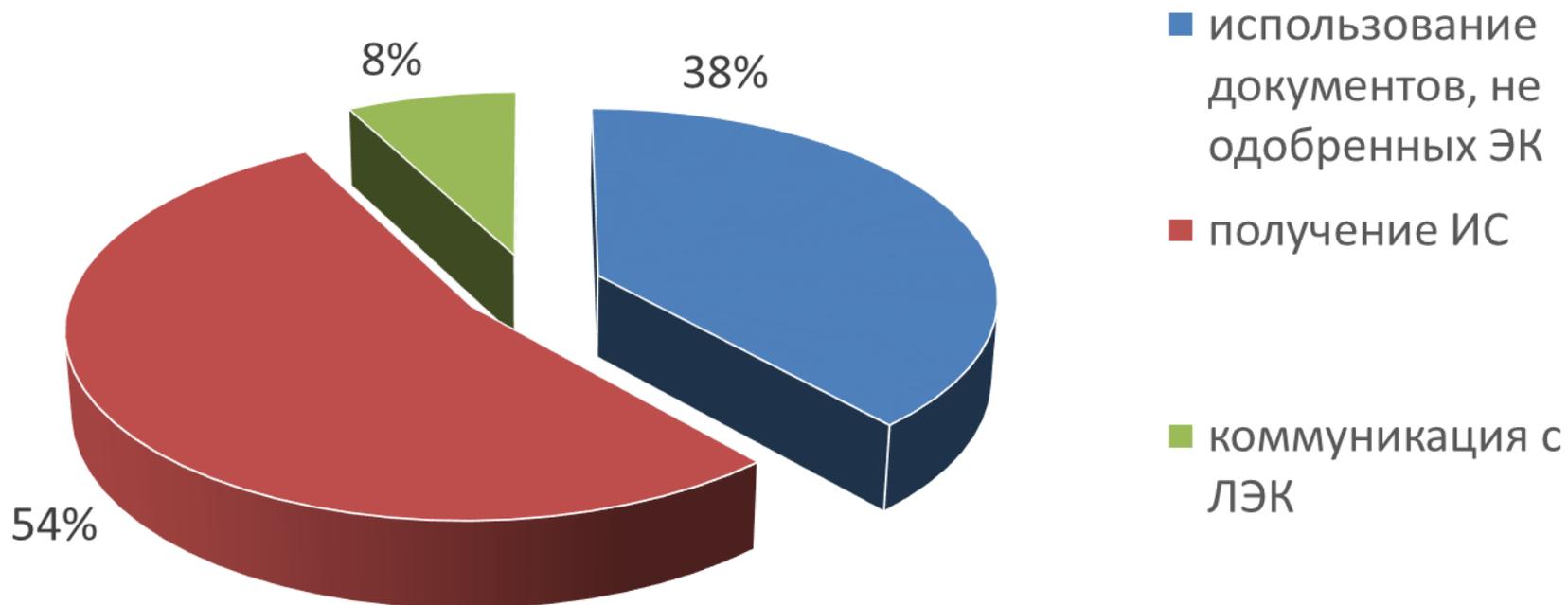


Процедуры проверки клинической базы (соблюдение прав участников исследования)

- **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



Структура этических нарушений





Цели проверки спонсора (CRO) – ответы на вопросы (I):

- Какие функции были переданы CRO по договору со спонсором
- Имеется ли документация на исследуемый препарат и препараты сравнения
- Соответствовала ли квалификация сотрудников возложенным на них задачам
- Имеются ли СОП, детально описывающие все процессы проведения исследования
- Имеются ли договоры (с центрами, с лабораторией, с курьерской службой etc.)
- Соблюдается ли план мониторинга
- Обеспечено ли страхование испытуемых
- Обеспечена ли оценка безопасности препарата

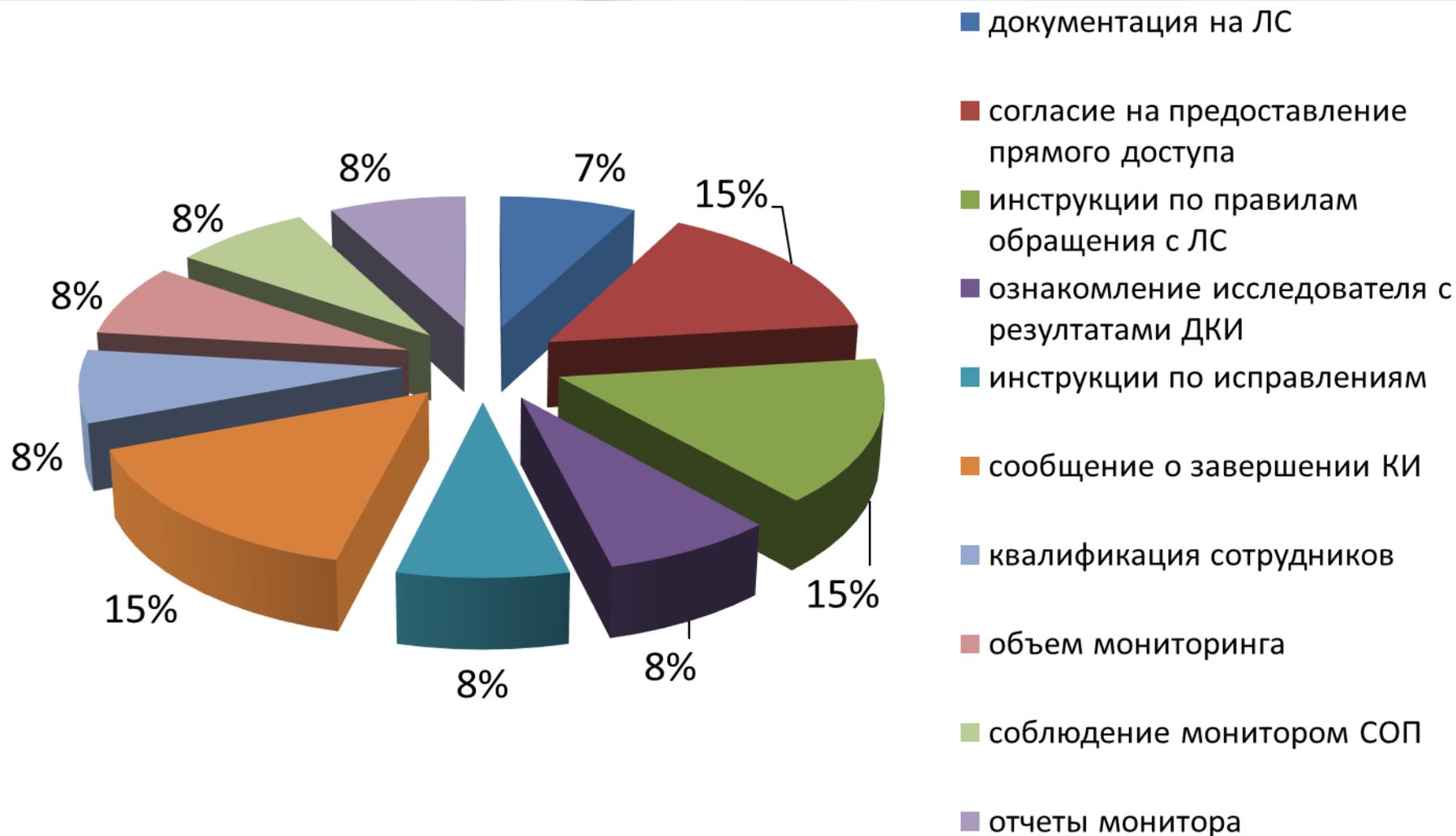


Цели проверки спонсора (CRO) – ответы на вопросы (II):

- Правильно ли хранится и распределяется исследуемый препарат и препараты сравнения, как это оформляется документально
- Установлены ли процедуры изъятия (уничтожения) препаратов
- Разработаны ли инструкции для исследователей по обращению с исследуемым препаратом
- Предоставлены ли протокол исследования и брошюра по препарату исследователю
- Правильно ли организована система сбора и обработки данных, полученных в исследованиях
- Как хранится документация исследований (в т.ч. и завершенных)



Структура нарушений спонсора (CRO)



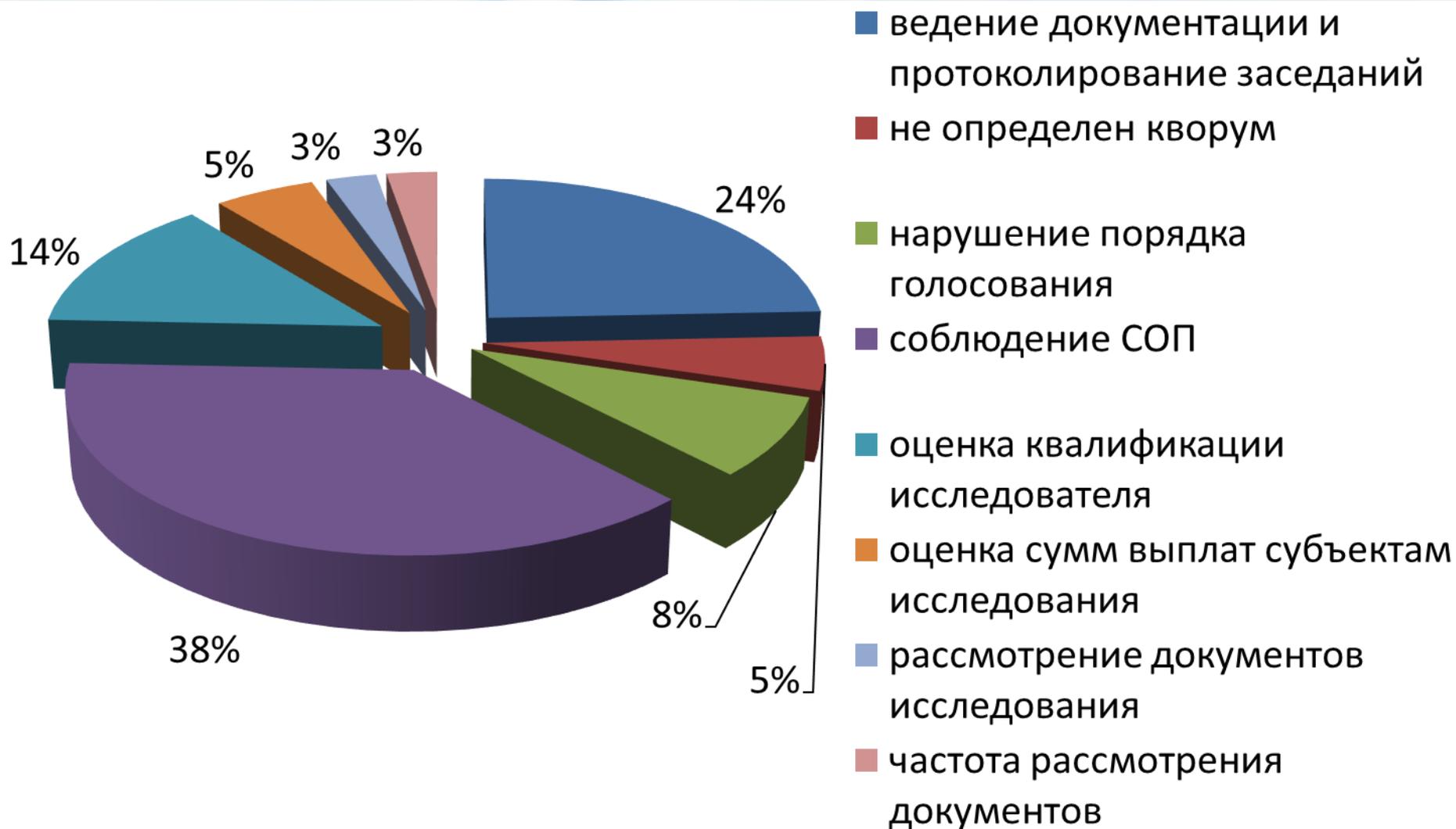


Проблемы при осуществлении государственного контроля за КИ

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



Структура нарушений этических комитетов





Предложения по повышению качества КИ:

- **Установка корпоративных стандартов обучения персонала и исследователей (контроль знаний?)**
- **Помощь в создании внутренних СОП центров:**
 - Обучение персонала (система)
 - Взаимодействие с ЛЭК
 - Получение информированного согласия
 - Обращение с ЛС
 - Обращение с биообразцами
 - Выявление и репортирование нежелательных явлений
 - Ведение документации клинического исследования



Фармаконадзор в КИ

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

Ст. 64 п. 3. Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщатьо серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований

Национальный стандарт ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»

- 5.17.1. Спонсор должен в возможно более короткий срок сообщать всем участвующим в исследовании исследователям/организациям, ЭСО/НЭК, где это требуется, а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.
- 5.17.2. Такие экспресс-отчеты должны соответствовать нормативным требованиям и руководству ICH "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности».

При отсутствии сведений о протоколе КИ в АИС Росздравнадзора извещения о НР могут быть направлены на электронный адрес clinic@roszdravnadzor.ru

В Росздравнадзор также рекомендуется направлять

- Ежегодные отчеты по безопасности
- Письма исследователям по вопросам безопасности лекарственных средств

Направление указанных сведений в Росздравнадзор не исключает необходимости их представления в Этические комитеты!



Международное сотрудничество в сфере контроля за КИ

- **Соглашение о взаимопонимании с FDA, CFDA, CDSO etc. (всего 15 соглашений)**
- **Участие в проведении инспекций FDA и EMA (в качестве наблюдателей)**
- **Тренинг-семинары FDA «Качественная клиническая практика (GCP)/Инспекция» для сотрудников и экспертов Росздравнадзора**
- **Участие в рабочих группах EMA по инспекциям качественной клинической практики (GCP и GVP)**
- **Участие в работе групп Международной конференции по гармонизации ICH E6 (GCP)**
- **Сотрудничество с WHO**



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Благодарю за внимание!

Управление организации государственного
контроля качества медицинской продукции
Отдел контроля клинических исследований

109074, Москва, Славянская пл. 4, стр. 1

Тел. (499)578-01-28

Факс (495)698-17-73

e-mail: VrubelME@roszdravnadzor.ru