

Аудит клинического исследования

Климковская Н.В., Фирсов И.С.

г. Москва

В настоящее время аудиты являются уже привычной и неотъемлемой частью клинических исследований, особенно тогда, когда их результаты прилагаются к заявлениям в официальные инстанции для регистрации и получения лицензии на продажу лекарственного препарата.

В соответствии с пунктом 1.6 «Руководства по Качественной Клинической Практике» **аудит** (audit) - это «систематический и независимый контроль, связанный с проведением исследования процедур и документов с целью убедиться, что эти процедуры выполняются, данные регистрируются, анализируются и сообщаются в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами спонсора, правилами Качественной Клинической Практики (ICH GCP) и соответствующими требованиями официальных инстанций».

Аудит осуществляется тем персоналом, который «...независим, не связан с выполнением текущего мониторинга и контроля качества клинического исследования» (пункт 5.19.1). В противном случае, особенно при обнаружении ошибок, возможно возникновение конфликта интересов. В зависимости от цели аудита его могут проводить либо один человек, либо несколько (команда). Привлечение нескольких человек является очень эффективным, потому что в этом случае возможно проведение групповой экспертизы. Большинство фармацевтических компаний и контрактно-исследовательских организаций (Contract Research Organization - CRO) имеют в своем составе отдел по контролю за качеством проведения клинических исследований (отдел гарантии качества (Quality Assurance (QA) Department), одной из обязанностей сотрудников таких отделов и является проведение аудитов клинических исследований.

Как и в любой другой специальности, аудитор должен получить соответствующую подготовку, прежде чем приступить к исполнению своих служебных обязанностей. Существует определенная практика - привлекать для работы в отдел гарантии качества наиболее опытных сотрудников, с опытом работы в качестве координаторов клинических исследований. Но и они должны пройти дополнительное обучение, так как, естественно, существует определенная специфика в работе. Что же должен знать квалифицированный аудитор? Он должен знать требования официальных инстанций и правила ICH GCP, процедуры спонсора и протокола исследования. Обладать достаточными знаниями об исследуемом препарате и владеть информацией, содержащейся в брошюре исследователя, иметь определенные навыки для того, чтобы оценить состояние работы в исследовательском подразделении и документацию исследования. Уметь разработать план аудита, выявлять и разрешать проблемы, связанные с проведением исследования, давать деловые советы. Аудитор должен быть независим от проведения проверяемого проекта и непредвзят.

Цели и задачи аудита. Цели аудита клинического исследования устанавливаются заранее и описываются в стандартных операционных процедурах (СОП) спонсора. Они включают проведение различных процедур, для того чтобы гарантировать, что при проведе-

нии исследования обеспечивается безопасность и соблюдаются права субъектов исследования; что исследователь и персонал исследования достаточно квалифицированы, имеют соответствующую подготовку для проведения исследования, соблюдают протокол и процедуры исследования, работают в исследовании, согласно требованиям правил ICH GCP и официальных инстанций, а результаты, полученные в ходе клинического исследования, достоверны и пригодны для представления их в официальные инстанции. Проверяется также и работа мониторов клинических исследований - то, что они выполняют свою работу правильно и своевременно, соблюдая требования ICH GCP, спонсора, протокола клинического исследования, местного законодательства и соответствующих стандартных операционных процедур. Одной из задач аудита является подготовка к возможной проверке со стороны официальных инстанций. На основании результатов аудита даются рекомендации по исправлению выявленных замечаний и улучшению качества работы. Нам хотелось бы также отметить, что «хороший» аудит ставит перед собой задачи по обучению исследователей правилам проведения исследования и ведения документации, эта задача решается непосредственно в ходе совместной работы.

Виды аудитов. Аудиты клинических исследований можно разделить на несколько больших групп, в пер-

вую очередь, в зависимости от того, кто инициирует и проводит данный аудит. Если аудит проводится сотрудниками отдела QA фармацевтической компании или CRO, которые сами непосредственно организуют и контролируют проведение данного клинического исследования, то такой аудит называется *внутренним*. Если аудит проводится независимой третьей стороной, т.е. сотрудниками отдела QA другой CRO, которая не принимала больше никакого участия в организации и проведении данного исследования, то такой аудит называется *внешним*.

Аудит может быть направлен на различные стороны клинического исследования, т.е. может проверяться деятельность сотрудников спонсора или CRO, непосредственно вовлеченных в процесс организации, проведения и контроля клинического исследования - *аудит организации (qualification audit)*. Такие аудиты обычно проводятся перед началом какого-либо совместного проекта или в случае рассмотрения возможности дальнейшего сотрудничества фармацевтической компании и CRO. Предметом аудита может быть и обеспечение гарантии качества деятельности сотрудников исследовательского центра - непосредственного места проведения клинического исследования. Такой аудит называется *аудитом исследовательского центра (on-site audit)*. Статистические данные указывают на то, что аудиты исследовательских центров составляет более 55% всех проводимых аудитов, далее мы коснемся именно этого вида аудита. Исторически компании, спонсирующие клинические испытания, проводят аудит пивотных исследований (pivot trials), результаты которых являются решающими для принятия решения о продолжении исследовательской программы данного препарата и его последующей регистрации.

Аудит исследовательского центра может проводиться на различных этапах клинического исследования, как на самых ранних, когда только начинается набор пациентов в исследование (и многие компании предпочитают проводить аудит как можно раньше), так и после написания клинического отчета, при выявлении сомнительных статистических данных или при необходимости подготовить исследовательский центр к инспекции официальных инстанций. Впрочем, один и тот же центр может проверяться и несколько раз. Некоторые спонсоры начинают инициировать процесс аудита исследования тогда, когда набрано 25% или менее из числа запланированных пациентов. На этой точке исследования, когда уже много сделано, «но еще больше впереди», важно проверить качество выполняемой работы для своевременного выявления и исправления

недостатков, улучшения взаимодействия исследователя и всех участников исследования.

Соответственно аудиты исследовательского подразделения можно разделить на «плановые» и «внеплановые» (по какой-то причине), отдельным пунктом выделяют в качестве причины для проведения аудита ожидаемую инспекцию со стороны официальных инстанций.

Запланированные аудиты. В настоящее время хорошо контролируемое исследование всегда будет подвергаться аудиту потому, что аудит является составной частью *системы* обеспечения качества исследования. Поэтому для исследований II-III фазы (по ряду причин, мы преднамеренно не касаемся исследований I и IV фазы), как правило, план аудита составляется еще до начала исследования (вспомните «план мониторинга»..., очень много аналогий...). Минимальное требование - это, по крайней мере, один аудит. Процент центров, которые будут «планово» проверяться аудитом, зависит от СОП спонсора и/или CRO, сложности исследования, бюджета проекта. В качестве ориентира можно назвать цифры 10-25% - такое количество может быть заложено в план аудита. Конечно же, даже при обычном плановом аудите необходимо выбрать центры (не бросать же монетку - куда ехать?), чтобы аудит принес максимальную пользу для всего проекта в целом. Такими критериями могут служить показатели, используемые при другом типе аудита, описанном ниже.

Аудиты, вызванные определенной причиной (For Cause Audit). Критерии выбора исследовательского центра для аудита. Критерии выбора исследовательских центров для аудита разнообразны, но прогнозируемы. Получив известие об аудите своего центра, исследователь иногда начинает волноваться и задает монитору вопрос, «почему выбор пал именно на мой центр?» В принципе на этот вопрос можно ответить, зная основные критерии выбора исследовательского центра для аудита. Согласно статистике, чаще аудиту подвергаются исследовательские центры, в которых было включено наибольшее число пациентов и/или эти пациенты были включены быстро. Почему внимание аудитора обращается на такие центры? Почему эти центры вызывают интерес со стороны персонала отдела гарантии качества? Ответы лежат на поверхности: чем больше включено пациентов в исследование, тем большее влияние окажут данные, полученные в данном центре на общий результат исследования, а следовательно, их надо наиболее тщательно проверить. Кроме того, исследователь, включающий большое число пациентов за короткий промежуток времени (или очень быстро, по сравнению

с другими исследователями), может допустить больше ошибок, например при оценке критериев включения/исключения, при выполнении каких-либо процедур протокола или просто не успевать собирать полные и достоверные данные и соблюдать требования по ведению документации клинического исследования.

Одновременное участие исследователя в нескольких исследованиях, особенно со сходными или почти одинаковыми критериями включения/исключения также может заинтересовать аудиторов, поскольку соблюдение критериев включения/исключения является одним из основных требований ICH GCP (пункт 4.5.2) и исследователь «должен иметь достаточно времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить клиническое исследование» (пункт 4.2.2).

Исследовательский центр, в котором часто регистрируются отклонения от протокола и процедур исследования, нарушения правил ICH GCP и действующих нормативных требований, безусловно, является одним из первых кандидатов для аудита, ведь выполнение вышеперечисленных требований регламентируется пунктами 4.1.3 и 4.5 ICH GCP и их несоблюдение - прямой путь к получению невалидных данных.

Ограниченный опыт проведения исследований, значительные изменения в команде исследователей в ходе его проведения привлекают интерес к этим центрам сотрудников отделов гарантии качества.

Исследовательский центр, в котором зарегистрирован большой процент серьезных нежелательных явлений по сравнению с другими центрами, и наоборот, центр, в котором исследователь не сообщает вовсе или сообщает о незначительном количестве нежелательных явлений по сравнению с другими исследователями, также может быть проверен аудитом. Ситуации в центрах подобного рода могут наводить на мысль о том, что либо исследователь неадекватно регистрирует полученные данные пациентов, либо неправильно назначает исследуемый препарат. Целью аудита в таких центрах будет проверка соблюдения исследователем критериев включения/исключения, оказания адекватной медицинской помощи испытуемым (пункт 4.3) и обеспечения их безопасности.

Недостаточное качество (полнота) первичной медицинской документации, выявленное в ходе мониторинга. Мы уже говорили о процедурах мониторинга в предыдущей статье и, как видно, существует полная преемственность между этими составляющими системы обеспечения качества проводимого исследования: монитор выявил недостатки, зафиксировал их в своем отчете и на основании этой информации может быть принято решение о проведении аудита.

Причиной для проведения аудита может стать и факт получения сомнительных данных об эффективности исследуемого препарата, например в ходе промежуточного или заключительного анализов, которые значительно отличаются от результатов, полученных другими исследователями, а также большое количество вопросов (queries) по представленным данным.

И, конечно же (впрочем, к счастью довольно редко), причиной аудита может быть подозрение на подлог или фальсификацию данных.

Немного терминов и примеров. Многое при проведении клинических исследований построено на доверии. Данные, которые печатаются в журналах, часто воспринимаются теми, кто их читает, именно так, как они представлены, хотя сами по себе они могут быть спорными или изменяться. При аудите могут быть выявлены обман и различного рода нарушения в проведении клинического исследования.

Обман (falsification) - представление как неправильной информации (например, ложные данные), так и наоборот, несообщение важной информации с целью ввести в заблуждение другого человека или группу людей.

Существует вероятность того, что к обману может прибегнуть как пациент, так и исследователь и/или его коллеги из числа исследовательской команды, а также спонсор или любой другой человек, связанный с проведением клинического испытания. Обман может произойти до начала проведения клинического испытания, во время и после него.

Нарушения в проведении исследования (misconduct) - несоответствие стандартам проведения клинического исследования. Нарушения в проведении исследования могут быть как умышленными, так и непреднамеренными, например вследствие невнимательности. Они могут быть допущены любым участником клинического испытания. Когда нарушения в проведении исследовательского процесса являются преднамеренными и незаконными, то они становятся уголовно наказуемыми деяниями.

Подлог (fraud) - внесение преднамеренных изменений в незначительное количество данных, приводящее к полной фальсификации целого исследования.

Так, например, при проведении аудита одного исследовательского центра были выявлены значительные расхождения между данными, содержащимися в ИРК, и первичными документами (бланки лабораторных анализов, дневники пациентов, ЭКГ и рентгеновские снимки).

Значительное внимание выявлению ложных данных уделяют и в странах Европы, и в США. В США большой общественный резонанс вызвал скандал с иссле-

дованием у пациентов с раком молочной железы, в котором новая терапевтическая стратегия основывалась на частично ложных данных. К счастью, исключение 16% всей исследуемой популяции из анализа не оказало влияния на заключительные выводы.

Так, например, Bailey (1997) сообщал об одном документальном исследовании, где возникли проблемы с анализом данных в одной из лабораторий. Исследование проводилось в четырех лабораториях. Эффект от лечения, полученный в одной из них, значительно отличался от результатов, полученных в трех других лабораториях. Сравнение других переменных и корреляций между ними показало, что результаты, представленные данной лабораторией, являются неприемлемыми. После того, как об этом было объявлено руководству лаборатории, результаты «стали сопоставимыми» с данными из других лабораторий. Во время аудита исследовательского центра проверяющие смогли подтвердить то, что данные были фальсифицированы; например, они не обнаружили признаков радиоактивности тканей у животных, хотя животным давались радиоактивные изотопы.

Описываются случаи выявления в ходе аудита *отсутствия исходных данных и их ретроспективная регистрация*. Так, например, после месячного периода скрининга около 450 пациентов с сердечной недостаточностью были включены в рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с периодом лечения в 3 мес. различными дозировками исследуемого препарата. После завершения исследования было выбрано 16 из 61 исследователя для проведения аудита. Один из них, который включал 18 пациентов, откладывал несколько раз встречу с аудитором, впрочем, так же как до этого - встречи с монитором исследования. Кроме того, во время визитов монитора не предоставлялась первичная документация, исследователь ссылался на ее недоступность. Во время аудита исследователь предоставил в качестве первичной документации компьютерные распечатки. Он информировал аудитора о том, что данные о пациентах сразу вносились в компьютер и другой первичной документации не было. Аудитор сравнил данные, содержащиеся в распечатках, с данными в ИРК и обнаружил, что в распечатках присутствуют только инициалы пациентов и их номер. Отсутствовала информация, идентифицирующая пациентов и демонстрирующая их участие в исследовании (дата рождения, инициалы). Распечатки по своей структуре и содержанию были идентичны ИРК. При их заполнении исследователь использовал английские термины, как в ИРК, а не на родном языке,

например название мочевиной кислоты было зарегистрировано как «uric acid». Исправления вносились непосредственно в ИРК, а в распечатках оставались старые значения. Даты исправлений соответствовали датам визитов пациента. Это свидетельствовало о том, что сведения вносились ретроспективно, так как этих исправлений не было в первичных электронных документах. Даты введения информации в компьютер подтверждали, что данные были введены в компьютер гораздо позже, чем была заполнена ИРК. Соответственно, они вносились первоначально в ИРК, что является *нарушением правил проведения исследования*, а именно требований правил ICH GCP (пункт 4.9.2).

Адекватная подготовка и обучение персонала исследовательского центра могут гарантировать, что аудиторы будут соблюдать протокол и собирать данные правильно и своевременно. В ходе обучения исследователей перед началом проведения клинического исследования (стартовое совещание, иницирующие визиты) необходимо представить и определить методы контроля и гарантии качества. Если им будет известно о роли и задачах работы отдела контроля и гарантии качества, исследователи будут лучше понимать и принимать процесс и методы аудита. Дополнительная «проверка» зачастую воспринимается негативно теми, кого предполагается проверять. Таким образом, аудитор довольно часто неблагоприятно воспринимается сотрудниками CRO, исследователем и персоналом исследовательского центра. Разработанная система общения и стандартные операционные процедуры призваны научить исследователей правильному восприятию системы гарантии качества в клинических исследованиях, в которую включается проведение аудитов.

Исследователи должны понимать, что проводить аудит определенного числа исследовательских центров является *обязанностью* спонсора. В ответ на запрос о проценте проверяемых «опорных» исследований 6 компаний заявили, что аудит проверяет 15-20% исследовательских центров, другие 6 компаний - 25-45% и 2 компании - что проверяют 75-100% исследовательских центров, в которых проводят «опорные» исследования.

Подготовка к аудиту. Подготовка к аудиту должна начинаться с момента подготовки проведения самого клинического исследования, а не тогда, когда получено сообщение от аудитора о предстоящем визите, т.е. подготовка к аудиту должна начинаться заранее. Что это означает? Каковы процедуры подготовки исследования к аудиту?

Философия проведения клинического исследования заключается в соблюдении правил качественной кли-

нической практики. Ожидаемой оценкой аудиторов должно быть подтверждение того, что исследование проводится/проводилось в соответствии с этими правилами, но этого невозможно достичь в считанные недели после получения уведомления об аудите. С самого начала клинического исследования, с момента подписания протокола исследования, с момента представления его в Этический комитет исследователь обязан соблюдать все требования ICH GCP, спонсора и местного законодательства.

Правильный выбор исследовательских центров, их адекватное обучение протоколу, процедурам клинического исследования, соблюдению этических аспектов проведения испытания, обращению с исследуемым препаратом и другими материалами клинического исследования, ведению документации, регистрации и сообщению о нежелательных явлениях до начала и в ходе проведения клинического исследования, разумное распределение обязанностей между членами исследовательской команды во многом определяют судьбу самого клинического исследования и валидность, полученных в ходе него данных; тем самым, в случае его проведения, определяют и результаты аудита.

Выбор монитора клинического исследования, его профессиональные качества, хорошая подготовка перед началом исследования и умение сотрудничать с персоналом исследовательского центра, качество выполнения своих служебных обязанностей также отражается на качестве проведения исследования и результатах аудита.

Подготовка к аудиту должна основываться на знании того, что такое аудит, каковы его цели и задачи. Какие действия со стороны аудитора, спонсора и монитора происходят до проведения аудита, после получения уведомления о нем, в ходе самого аудита, т.е. какова схема аудита и каковы дальнейшие действия аудитора и исследователя после проведения процедуры аудита исследовательского центра.

Обязанностью представителя спонсора является извещение главного исследователя в письменной форме о предстоящем аудите. После того как ответственный исследователь получил письменное уведомление о предстоящем аудите, назначенный аудитор либо напрямую, либо через спонсора договаривается о взаимоприемлемом времени для проведения аудита. Обычно аудиторы придерживаются довольно гибкого графика, чтобы избежать нарушения обычного рабочего дня в исследовательском центре. Конечно, согласование времени для проведения аудита может быть связано с определенными трудностями в клиниках и учреждениях, где

проходят клинические исследования, отсутствием главного исследователя, поэтому дата и время проведения аудита должны быть согласованы не менее чем за 2 нед. до визита. После составления графика визита аудитор подтверждает согласованную дату в письменном виде.

Подобного рода контакты необходимы и полезны и для других целей. Аудит должен носить позитивный и образовательный характер для исследователя, его помощников и монитора. С этой целью аудитору необходимо подготовить план своей работы и ознакомить с ним всех заинтересованных лиц. Таким образом, письма аудиторов в исследовательские центры о предстоящем аудите, кроме даты проведения аудита, содержат: имя аудитора(ов), краткое описание целей и задач аудита, список документов, которые будут проверяться аудитором. Для того чтобы сберечь время в ходе аудита и избежать недопонимания, исследователь должен знать и понимать, какие точно документы ему следует подготовить к моменту аудита. Может понадобиться дополнительное время для запроса первичной документации из архива больницы, особенно если к моменту аудита уже есть пациенты, завершившие и/или преждевременно выбывшие из исследования. Для проверки должна быть доступна первичная документация всех пациентов, принимавших участие в исследовании в данном центре. К сожалению, очень часто начинается поиск историй болезни пациентов, прояснение деталей нежелательных явлений и попытки обнаружить результаты последних лабораторных исследований именно тогда, когда аудитор уже находится в исследовательском центре.

Кроме списка документации, необходимой для проверки, в письме аудитора указываются помещения и оборудование, которые используются при проведении исследования и будут осмотрены в ходе аудита. Примером таких помещений могут быть комнаты для приема и осмотра пациентов, хранения исследуемого препарата и материалов клинического исследования, локальная лаборатория (если используется), место для введения исследуемого препарата и т.д.

Необходимость присутствия персонала исследовательского центра во время проведения самого аудита, а также организация рабочего места для аудитора являются составной частью письма аудитора в исследовательский центр накануне аудита.

Перед проведением аудита монитор исследования/CRO могут провести (и обычно проводят) определенные мероприятия по подготовке к предстоящему аудиту. Спектр подобного рода мероприятий зависит от стандартных операционных процедур компании, отве-

чающей за мониторинг исследования. Монитор исследования может принимать участие и в проведении самой процедуры аудита, но его участие ограничивается вспомогательными функциями (обеспечить логистику визита, представить участников со стороны центра и аудита, разъяснить роли и обязанности персонала исследовательского центра, помочь при необходимости с переводом документов и во время беседы). Хорошо, если аудитор встретится с монитором до визита в исследовательский центр, для того чтобы приобрести определенное представление и информацию о данном центре. У монитора могут быть последние сведения из центра исследования, которые помогут аудитору избежать неправильной трактовки определенных данных.

Обычно подготовка к предстоящему аудиту осуществляется сотрудниками отдела гарантии качества совместно с монитором и/или руководителем проекта. Подготовка начинается с работы в офисе монитора (проверка/подготовка файлов исследования) и продолжается в исследовательском центре. В ходе визита-подготовки в исследовательский центр **проверяются** все аспекты исследования, которые будут рассматриваться во время аудита, так что этот визит можно назвать «преаудит» по объему работы и проверяемым документам. Но, конечно же, существует качественное отличие между этими двумя визитами с формальной точки зрения и по своей сути. Более того, и мы к этому еще вернемся, такого визита может и не быть вовсе, так как, например, он может быть не предусмотрен стандартными операционными процедурами, организации, которая отвечает за мониторинг исследования (или это не предусмотрено планом/бюджетом исследования). Кроме того, естественно, целью данного визита, помимо **проверки**, является **подготовка** центра и исследователей к работе аудита и обеспечение условий для его работы: еще раз согласовываются график визита, помещение для встречи, проверяется доступность документации и т.д. Все недостатки, обнаруженные в ходе такого визита, подробно обсуждаются со всем персоналом исследовательского центра и разрешаются безотлагательно, в случае невозможности их разрешения подробно документируются.

Впрочем, видимо, лучший подход – выполнять исследование с самого начала как можно тщательнее и добросовестнее в соответствии со всеми правилами и процедурами. В таком случае «специальной» подготовки к аудиту не потребуется и он будет восприниматься как часть рутинной работы.

Подготовка аудитора к визиту в центр. Естественно, что аудитору необходимо подготовиться к визиту, осо-

бенно если это его первый визит по данному исследованию. К данному моменту уже имеется достаточно большое количество документов, которые зачастую являются специфичными для определенного исследования. Поэтому аудитору следует ознакомиться с протоколом исследования, общей схемой взаимодействия участвующих сторон (спонсор – исследователь – центральная лаборатория и т.д.), информацией о препарате и данными о его безопасности, при необходимости с СОП спонсора и/или CRO. Аудитор может запросить копии определенных документов, хранящиеся в файле спонсора, например копии отчетов о серьезных нежелательных явлениях, копии отчетов мониторов, информационные письма/дополнения к протоколу, список исследовательской команды и т.д. Как уже говорилось выше, обязанностью аудитора является уведомление исследователя в письменном виде о предстоящем визите.

Аудит исследования. Работа в центре начинается с *представления* участников встречи. Очень хорошо, если именно Главный исследователь представит команду исследователей, расскажет о структуре центра и организации работы в нем. В свою очередь, аудитор также рассказывает о целях и задачах предстоящей работы и порядке проведения аудита. В какой-то степени можно «помочь» аудитору, например предложить наиболее удобный, с Вашей точки зрения, порядок работы: посетить вначале лабораторные службы и какие-то другие помещения, а затем уже заниматься документацией. Подобного рода вступление может включать и проведение активного опроса (интервью) аудитором Главного исследователя и его коллег. Целью данного интервью является, с одной стороны, простое знакомство с исследователями и работой центра, а с другой – начало активной **проверки** знания и понимания исследователями протокола исследования и правил проведения клинических исследований. Например, насколько Главный исследователь контролирует проведение исследования и какова его непосредственная вовлеченность в данное исследование, соблюдаются ли процедуры получения информированного согласия и сообщений о нежелательных явлениях, какие существуют проблемы и т.д.

Порядок проверки документации может отличаться, но это не имеет принципиального значения.

Даже после тщательной и неоднократной проверки всей документации монитором исследования и после визита-подготовки центра к аудиту еще не было ни одного аудита, во время которого не было бы зафиксировано ни одной ошибки. Так что далее мы постараемся

больше сконцентрироваться на «находках» именно аудитов, выявляемых в соответствующих разделах документации или связанных с лабораторными службами и/или клиническими материалами.

Аудитор, например, может начать свою работу с проверки *Файла исследователя*: уделяя особое внимание разделу, в котором должны находиться разрешения на проведение исследования, одобрения протокола и соответствующих дополнений, официальными инстанциями, а также разделу, относящемуся к Этическому комитету.

Кроме того, возможна вероятность того, что аудитор может посетить локальный Этический комитет. Впрочем, интересующие его вопросы могут быть проверены и на основании документации (см. далее), предоставленной исследователем, которая должна храниться в Файле исследователя. Что же может заинтересовать аудитора при посещении Этического комитета? Проверяется наличие стандартных операционных процедур ЭК, в которых описывается частота заседаний, состав ЭК и его утверждение, информирование исследователей в случае изменения состава ЭК, порядок подачи документов в Этический комитет для рассмотрения, ведение протоколов заседаний и их хранение, возможные варианты принятия решений, образец выдачи разрешений, критерии для проведения повторных заседаний по данному исследованию. Наличие и доступность документации, подтверждающей рассмотрение Этическим комитетом данного исследования (письмо-представление, протокол заседания, письмо-одобрение, переписка с ЭК). Описаны случаи следующих находок аудиторов при посещении Этических комитетов: отсутствие копий писем-представлений в Этический комитет, отсутствие в Этическом комитете информации по безопасности исследуемого препарата. Локальные Этические комитеты обычно организуются на базе того лечебного учреждения, где проходит клиническое исследование, а Главный исследователь или любой другой член исследовательской команды могут являться его членами. Подобная ситуация допустима, но такие члены Этического комитета не могут влиять на принятие им решения по данному исследованию. Проверка содержание протоколов заседаний Этических комитетов аудиторы обнаруживают отсутствие указаний в протоколе заседания Этического комитета, что исследователь (если он член ЭК) не принимал участия в голосовании.

Таким образом, контроль за соблюдением исследователем этических принципов при проведении клинического исследования осуществляется не только при мониторинге клинического исследования, но и при

проведении аудита. Соблюдение этических принципов является основой организации клинических исследований, соответственно во время аудита проверяются **все формы информированного согласия (100%)**. Рассматривается не только сам факт получения пациентом информированного согласия, т.е. наличие в исследовательском центре подписанных форм информированных согласий для всех пациентов, принимающих участие в исследовании на момент проведения аудита, но и правильность получения и документирования процедуры получения информированного согласия у пациентов. Имеется в виду наличие соответствующей записи в первичной документации пациента, правильность оформления формы информированного согласия (дата и подпись пациента должны быть сделаны рукой пациента), заполнен ли раздел с указанием контактных лиц для пациента. В данном разделе должны быть представлены контактные лица (и их телефоны), с которыми пациент может связаться при возникновении у него вопросов о своих правах как участника исследования и в случае возникновения каких-либо экстренных жалоб в отношении своего здоровья.

Конечно же, все эти аспекты пристально контролируются мониторами исследования, но аудиторы зачастую находят ошибки, связанные именно с нарушением вышеперечисленных требований.

Следующий очень важный момент, связанный с процедурой получения информированного согласия у пациента и проверяемый в ходе аудита, – это своевременное ознакомление пациента с новой информацией об исследуемом препарате, появившейся в ходе исследования, которая обычно предоставляется в новой версии информированного согласия. Казалось бы, исследователь все сделал своевременно, монитор, в свою очередь, во время визита в центр проконтролировал факт получения у пациента новой версии информированного согласия, но аудитор оказался «ясновидящим». Одной из находок аудиторов является **отсутствие записей в первичной документации** пациента о том, что последний был ознакомлен с новой версией информации и подписал новую версию информированного согласия. Встречались такие случаи во время аудита, когда пациент изначально подписал версию информированного согласия, которая на момент его включения в исследование была уже/еще недействительной.

Ну и, конечно же, проводится *проверка заполненных ИРК* и ответов на вопросы (queries, если таковые имеются к этому моменту времени) в сравнении с данными, содержащимися в первичной медицинской документации. Собственно идет повторная проверка того,

что ранее уже проверял монитор исследования, т.е. осуществляется процедура верификации данных. Процент проверяемых ИРК зависит от СОП компании, проводящей аудит, и числа включенных пациентов. Это 25% общего числа ИРК (например, если включено от 10 пациентов и более), но эти цифры весьма условны. Могут быть проверены и все 100% ИРК. Как правило, проверяются ИРК первых включенных пациентов (первые пациенты, первый опыт работы, наибольшая вероятность ошибки и т.д.), особое внимание уделяется документации пациентов, у которых были зарегистрированы серьезные нежелательные явления и/или отклонения от протокола. Типичными ошибками является наличие пропущенных данных в ИРК, а именно данных о сопутствующей терапии и сопутствующих заболеваниях, нежелательных явлениях, которые были зарегистрированы в первичной документации пациента.

Некоторые нежелательные явления оцениваются исследователями как «несерьезные», хотя при более детальном анализе оказывается иначе. Другой пример: исследователи все еще не интерпретируют некоторые явления как «другие важные, с медицинской точки зрения, явления», а ведь эта одна из категорий *Серьезных Нежелательных Явлений* (СНЯ), со всеми вытекающими требованиями по их регистрации и сообщению о них. В помощь исследователю можно использовать следующие критерии для предотвращения более тяжелых последствий: при развитии какого-либо явления назначалась лекарственная терапия (например, при приступе бронхиальной астмы) или проведено оперативное вмешательство (например, повторная лапаротомия при гнойном перитоните), что может быть отнесено к категории «другое важное, с медицинской точки зрения, явление». Подобного рода случаи требуют индивидуального обсуждения, поэтому нам хотелось бы обратить внимание на этот тип серьезного нежелательного явления, но ни в коей мере не говорить о том, что все приступы бронхиальной астмы будут относиться к СНЯ.

Описаны случаи, когда исследователи, желая сделать «как лучше» и предоставить «образцово-показательные» ИРК, полностью переписывали те или иные страницы, уничтожая оригиналы накануне аудита. Лучше оставить зарегистрированным в ИРК исправленное несколько раз одно и то же значение, что будет действительно соответствовать правилам ведения документации, чем заниматься переписыванием «набело», если отдельные страницы ИРК выступают в качестве первичной документации.

Мы уже говорили о том, что при проверке ИРК особое внимание уделяется документации пациентов, у

которых были зарегистрированы серьезные нежелательные явления. Естественно, что проверяются и сами отчеты о СНЯ. Помимо проверки данных на их точность и полноту, аудитор должен удостовериться в соответствии информации о степени тяжести нежелательного явления, его взаимосвязи с исследуемой терапией в первичной документации в отчете о СНЯ и в ИРК. Проверяется соблюдение исследователем процедуры сообщения о СНЯ - сроки сообщения о СНЯ (для большинства СНЯ - это 24 ч с момента получения информации о СНЯ или в течение последующего рабочего дня), наличие в документации исследования списка контактных лиц (с указанием номера телефона и факса), кому должна передаваться информация о СНЯ.

Ключевым моментом при проведении любого исследования являются *процедуры обращения с исследуемым препаратом, которые начинаются с проверки факта получения препарата и соблюдения условий его хранения* - общеизвестно, что препарат должен храниться в соответствующих условиях (температура, влажность, освещенность и т.д.), в безопасном месте, с ограниченным доступом. В качестве примера можно привести случай, который был зарегистрирован во время одного из аудитов. Исследуемый препарат хранился при температуре -70°C, холодильник находился в комнате, оборудованной металлической дверью со сложными замками и сигнализацией. Доступ в данное помещение был ограничен - только два человека! Тем не менее было сделано замечание по поводу безопасности хранения исследуемого препарата, так как в момент визита аудитора исследователь оставил замок, вмонтированный в дверь холодильника, открытым. В ответ на замечание аудитора фармацевт объяснил, что эта комната самая надежная в госпитале и холодильник специально был не заперт, чтобы иметь возможность быстро показать аудитору его содержимое, но для проверяющего это не имело значения - замечание было занесено в отчет аудитора. Замок на самом холодильнике должен быть закрыт. Конечно, у фармацевта возникло легкое недоумение по данному случаю, но был он человеком быстро обучаемым, а плюс еще и с юмором, поэтому данное замечание было адекватно принято к исполнению (чуть позднее мы еще скажем пару слов о стиле общения с аудитором).

Аудиторам следует проверить назначение исследуемого препарата (дозы, график приема). Если препарат требует особых условий/процедур подготовки перед его применением, на это тоже обращается внимание. Например, описан такой случай, когда препарат должен был подготавливаться для введения в вытяж-

ном шкафу с ламинарным потоком воздуха, который соответствовал бы второму классу биологической защиты (BSL-2 - BioSafety Level -2). Однако ни монитор исследования, ни представители спонсора во время выбора центра и в дальнейшем, в ходе проведения исследования, не обратили внимания, какому классу биологической защиты соответствует вытяжной шкаф, находящийся в центре. Только во время проведения аудита выяснилось, что он соответствует только первому классу биологической защиты. Исследование было тут же приостановлено до тех пор, пока не был приобретен соответствующий шкаф. Одной из причин данной находки аудитора явилась, конечно же, недостаточная подготовленность лиц, оценивающих пригодность центра для проведения исследования и дальнейший контроль за его ходом. Возможно, они не знали, что означает аббревиатура BSL-2, упоминавшаяся один раз в одном из последних разделов весьма объемного протокола, а возможно, не вполне осознавали важность соблюдения данного требования. Этот пример ярко иллюстрирует, что при проведении исследования мелочей не бывает, а также как важна систематическая, многоуровневая система обеспечения качества исследования, составной частью которой является проведение аудитов.

Все этапы обращения с исследуемым препаратом должны быть тщательно задокументированы. Возможны ситуации, когда спонсор предоставляет для этих целей не очень удобные формы - журналы. Лучше, конечно, понять правила заполнения этих форм еще до начала исследования. Но если вопросы возникли уже в ходе исследования, желательно их обсудить с монитором проекта как можно раньше, чтобы, во-первых, работать с действительно удобными, помогающим вам в работе документами, а во-вторых, избежать возможного недопонимания во время аудита.

Проверяются знание исследователем процедуры *рандомизации* и правильность распределения пациентов в соответствующие группы лечения (конечно, если исследование рандомизированное), а также доступ к конвертам с рандомизационными кодами и их целостность.

В клинических исследованиях лекарственных средств должно использоваться сертифицированное *оборудование*, кроме того, оно должно периодически проходить технический осмотр и калибровку. Довольно часто исследователи «упускают из вида» необходимость проведения данных процедур, или до них просто «не доходят руки».

В ходе аудита проверяются документация, относя-

щаяся к *лабораторным службам* (центральным и/или локальным лабораториям); нормальные значения лабораторных показателей, лицензии, сертификаты об участии лаборатории в программах внешнего контроля качества и т.д.; факт оценки исследователем полученных лабораторных результатов (исследователь должен поставить дату проверки данных и свою подпись на бланке лабораторного отчета). Однако и здесь возможна ошибка, связанная с несоответствием дат на бланке лабораторного отчета или отсутствием того или иного документа из лаборатории.

Отдельно можно выделить проверку работы монитора - проверяется частота посещений исследовательского подразделения, документирование статуса исследования, факта проверки соответствующей документации и выявленных проблем, их последующего разрешения и т.д., т.е. должным ли образом контролировалось исследование. Важным моментом является правильное и своевременное документирование всех учебных занятий/встреч с исследователями. Отсутствие такой документации в исследовательском центре является подтверждением недостаточной преемственности между монитором и исследователем.

Методы обнаружения ложных данных. Конечно, трудно полностью избежать ошибок при выполнении такой сложной работы, как проведение клинического исследования. Но если данному вопросу уделять достаточно времени и сил, их можно свести к минимуму. Наибольшую опасность представляют так называемые «ложные» данные, и именно таких «находок» в большей степени опасаются спонсоры исследования. Особенно если эти данные в значительной степени влияют на результаты исследования (на данные по безопасности и эффективности исследуемого препарата), независимо от того, было это сделано преднамеренно или по «незнанию». В «Руководстве по обнаружению подлога при проведении инспекций клинических исследований», изданном FDA в апреле 1993 г., выделены три типа ложных данных:

1. *Измененные данные* - получение неточных данных или изменение данных, которые были получены соответствующим образом, например раскрытие кода лечения или изменение лабораторных данных.

2. *Пропущенные данные* - несообщение данных, которые могут повлиять на результаты исследования, например несообщение или «недооценка» серьезных нежелательных явлений.

3. *Сфабрикованные данные* - предоставление вымышленной информации или результатов без выполнения реальной работы, например заполнение в ИРК значе-

ний артериального давления, результатов физикального обследования без выполнения данных обследований.

Мы помним о принципе «презумпции невиновности». Одним из принципов работы аудитора является принцип «от противного» – доказательства «невиновности» исследователя. Аудитор всегда должен быть доброжелателен и непредвзят, но и помнить о том, что возможны непреднамеренные ошибки. Одна из его основных задач – убедиться в том, что данные являются достоверными, точными, полными и получены в соответствии с протоколом. В качестве одного из примеров ошибки, совершенной по «незнанию», можно привести случай, когда пациент пропустил один из визитов в клинику, соответственно, его частота пульса и значение артериального давления не были измерены. У этого обследуемого данные показатели были стабильными и практически одинаковыми на протяжении всех предшествующих 6 визитов, поэтому исследователь записал в соответствующем разделе ИРК сведения, соответствующие предшествующему визиту. В данном случае налицо недостаточное понимание принципов проведения научной работы и принципов GCP.

Не существует каких-то устойчивых правил по выявлению подлога или фальсификации данных. Даже после анализа всех предшествующих случаев простой логический подход не всегда может дать ясный ответ на поставленный вопрос. Как говорил герой Артура Конан Дойля – Шерлок Холмс, «Требуется очень тщательный анализ всех обстоятельств и деталей».

Некоторые подходы, приведенные ниже, вполне могут быть применены:

- определить, что является первичной документацией, что должно быть в ней отражено;
- определить, были ли какие-либо несоответствия в данных, которые собирались различными сотрудниками центра;
- проверить, имелась ли документация, не представленная для проверки, и выяснить причины этого;
- уделить больше внимания исправленным/отмененным данным;
- определить, была ли какая-либо тенденция в данных или наоборот отклонения от предполагаемых результатов;
- сравнить почерк и характер чернил в документах;
- сравнить последовательность событий, например даты визитов, график обследований;
- могли ли пациенты в действительности посетить клинику в указанное время (например, в выходной день или в 21.00 31 декабря 200? г.);

- располагает ли исследовательское подразделение оборудованием и подготовленным персоналом для выполнения определенных тестов, выполненных в соответствующее время.

Заключительная встреча с исследователями. Последним этапом работы аудитора/ов в центре является заключительное совещание с исследователями (*Close-out meeting*). На данном совещании аудитор рассказывает о том, что было сделано в ходе аудита, какие «находки» обнаружены, дает рекомендации по улучшению качества проведения исследования. Отдельно обсуждаются вопросы, требующие немедленных действий, например сообщение о выявленных в ходе аудита СНЯ. Определяются сроки, необходимые для написания отчета, впрочем, полный отчет в центр зачастую не предоставляется, а передается «список проблем», которые необходимо разрешить, и список рекомендаций по улучшению работы. Как во время работы аудитора, так и во время заключительной встречи рекомендуется «активное» общение с аудитором, а не просто принятие фактов о том, что же было обнаружено или предполагается зафиксировать в отчете – иногда аудитор может/мог не найти необходимый документ или данные, ему следует помочь в данном вопросе, чтобы избежать недопонимания и уменьшить список «находок». С другой стороны, не стоит и продолжать спорить с аудитором, если Ваши аргументы не были приняты. Это достаточно квалифицированные люди, стремящиеся дать объективную, непредвзятую оценку. Кроме того, одной из задач аудита является обучение исследователей правилам ICH GCP.

Отчет об аудите. Результатом аудита является суждение/заключение, является ли проведение клинического исследования в данном исследовательском центре адекватным и приемлемым в отношении всех требований спонсора, протокола, правил ICH GCP и местного законодательства.

В «Руководстве по качественной клинической практике» говорится, что отчет об аудите – это «письменное заключение о результатах аудита, составленное аудитором спонсора» (пункт 1.8), и что «результаты аудита официально оформляются» (пункт 5.19.3.с). В более широком смысле, отчет аудита можно рассматривать как документ, основанный на фактах и описывающий замечания и недостатки клинического исследования, выявленные в ходе его оценки на соответствие стандартам ICH GCP.

Несмотря на то, что отчеты об аудитах могут отличаться друг от друга в зависимости от вида проводимого аудита и компании-спонсора, которой он проводит-

ся, тем не менее, все отчеты, соответствуют общепринятому стандарту. В соответствии с правилами проведения клинических исследований у спонсора должна быть стандартная операционная процедура, описывающая форму и содержание аудиторских отчетов. Отчет полностью описывает процедуру, цели, методы и задачи проводимого аудита, все находки и рекомендации аудитора и список лиц, кому он отсылается. «Находки» аудита, отмеченные в отчете, должны полностью соответствовать замечаниям, представленным аудитором на заключительном совещании с исследователями во время аудита. Каждая «находка» аудита детально описывается в отчете, чтобы продемонстрировать, почему она была воспринята аудитором как отклонение от правил ICH GCP и имеет ссылку на соответствующий раздел этих правил.

Классификация «находок» (findings) аудита в зависимости от степени их важности:

- значительное несоответствие правилам ICH GCP и существенные ошибки в данных исследования (*major findings*) - требуются **срочные** меры для их разрешения. Примером может служить отсутствие разрешений Этического Комитета на проведение клинического исследования, отсутствие первичной документации пациентов, включение пациента без подписания информированного согласия, невалидные результаты и т.д.;

- незначительные ошибки в организации работы мониторов и исследователей (*minor findings*) - требуются меры для их разрешения. Примером таких «находок» может служить отсутствие даты подписания научной биографии персонала исследовательской команды, на-

ходки при проведении процедуры верификации данных (например, неточная дата назначения препарата из ряда сопутствующей терапии) и т.д.;

- и, наконец, советы аудитора (*recommendations*), не требующие каких-либо мер со стороны исследователей, направленные на улучшение качества проведения исследования в будущем.

В рамках отчета аудита устанавливается срок, в течение которого исследователь должен ответить аудитору, какие меры были предприняты со стороны исследователей для разрешения всех вопросов, возникших после аудита. Список этих мер в дальнейшем вносится аудитором в финальный отчет об аудите. Таким образом, финальный отчет об аудите содержит описание не только того, что было выявлено во время аудита, но и все мероприятия, которые были и должны быть предприняты в исследовательском центре для их разрешения.

В заключение исследовательское подразделение получает сертификат о проведенном аудите. Сертификат - документ весьма почетный и полезный - может послужить хорошим доказательством, подтверждающим опыт Вашего центра в проведении клинических исследований, что может сыграть решающую роль при принятии спонсором решения об участии Вашей клиники в новом проекте.

Заключение. Аудит - очень важная часть системы обеспечения качества клинических исследований, которая является сложным процессом, в котором все взаимосвязано. Можно было бы провести много аналогий. Одна из таких пришла и нам в голову...

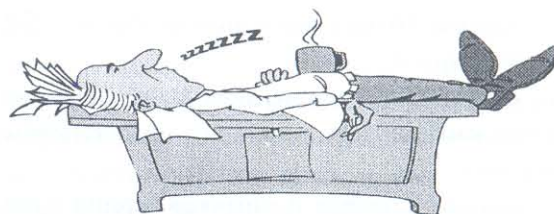
Аудит....



До
Фаза I



В ходе
Фаза II



После
Фаза III

Желаем удачи в Вашей научной работе и успешных аудитов!

Abstract

Audit is a systematic and independent control of the study conducting. Auditing personnel should be independent from the department that is responsible for the study monitoring. The objectives of an audit are as follows: to ensure that the rights, safety, and well-being of trial subjects are protected; to ensure that the study has been conducted in accordance with the protocol, appropriate SOPs, ICH GCP and local regulations and according to the principals of Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible. Audit is a «routine» procedure in well-controlled studies and especially in pivotal studies. Audit of study center (on-site audit) can be performed at any stage of the study conducting but it is preferably if it is performed at the beginning of the study, to minimize the number of potential mistakes and deviations. Some criteria can be used to choose a center for the audit e.g. enrollment rate, high number of randomized patients, number of SAEs, protocol deviations, queries, etc. Audit is also conducted according to the SOPs of appropriate department/

company which define the auditor's actions before, during and after the audit. In the majority of cases auditors deal with «routine» mistakes in Informed Consent Forms, CRFs, medical notes and other study documentation and study procedures, their findings can be classified as minor and major findings. The latter require serious and immediate response/actions. Unfortunately fraud and falsification are discovered during the audits sometimes and it is the worst possible findings taking into consideration their significant influence on the results of the study at the particular center and/or the whole project and on the reputation of the Investigator. However audit should not be considered to be means of control or check only, both parties being Investigator's team and Sponsor learn and teach each other with the help of the audit. The best approach that could be recommended for the Investigator to be prepared for any audit is to strictly follow all protocol and regulatory requirements from the beginning of the project and meeting with an audit will only bring an additional satisfaction and professional dividends.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Guideline for Good Clinical Practice. As published in the Federal Register May 9, 1997.
2. Jenkins C. Common Audit Observations and Recommendations // GCP Journal, 1995, Vol. 2, №1-5.
3. Scotton J. Auditing Global Clinical Trials // GCP Journal, 2001, Vol.8, №4.
4. Crossland N. Audit Reporting // GCP Journal, 1998, Vol.5, №6.
5. Hamrell M.R. The Clinical Audit in Pharmaceutical Development, 2000.
6. Optional Guidelines for Good Clinical Practice Compliance and Quality Systems Auditing, September, 1998.
7. Guidelines for the Auditing or Inspection of Independent Ethics Committees / Institution Review Boards, August, 2000.
8. Barnett S.T. Assessing Clinical Quality Assurance Units. Applied Clinical Trials, 1997, Vol. 6, №6.
9. 4th Annual Conference Clinical Trial Audits & Inspections, Berlin, 2001.
10. Irvine K., Hightower B. Improving Clinical Trial Audits. Applied Clinical Trials, 1997, Vol. 6, №7.
11. Gnanasanthi A., Masih K. Identifying and dealing with protocol deviations // GCP Journal, 1997, Vol. 4, №4.
12. Brock P. Suspected Fraud in Clinical research: Handling the Problem // GCP Journal, 1994, Vol. 1, №3.
13. Wells F. The Importance of GCP in the Prevention and Detection of Fraud // GCP Journal, 1994, Vol. 1, №3.
14. Hutchinson D. How to Minimise the Collection of Unreliable data in Clinical Trials // GCP Journal, 1994, Vol. 1, №3.
15. Senerchia C., Renaud B., Bleicher P. Data Trend Analysis. Detecting Fraud in Clinical Trials. Applied Clinical Trials, May, 2001.
16. Алиева Н.Г. Инициативный отчет о побочных реакциях лекарственных средств // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 27-30.
17. Асецкая И.Л. Изыскание и разработка новых лекарственных средств // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 4-11.
18. Зубков В.В. Неблагоприятные реакции лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2001, №1. С. 52-60.
19. Леонова М.В., Асецкая И.Л. Разработка Протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования // Качественная клиническая практика. 2001, №2. С. 14-17.
20. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2002, №1. С. 6-13.
21. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №2. С. 19-25.
22. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №1. С. 8-20.
23. Мохов О.И., Яковлев С.В., Белоусов Ю.Б., Фомина И.П., Буданов С.В., Деревянко И.И. Руководство по клиническим испытаниям III-IV фаз современных фторхинолонов. М.: Растерс, 1998.
24. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено Минздравом России от 29 декабря 1998 г.).
25. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2000.
26. Сообщения о неблагоприятных реакциях: Что и как сообщать. Безопасность лекарств // Экспресс-информация. Бюллетень, 1998, №1.
27. Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 18-22.