



Inspekcje i audyty w badaniach klinicznych

Izabela Inglot-Szczebiot

Centrum Wsparcia Badań Klinicznych

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

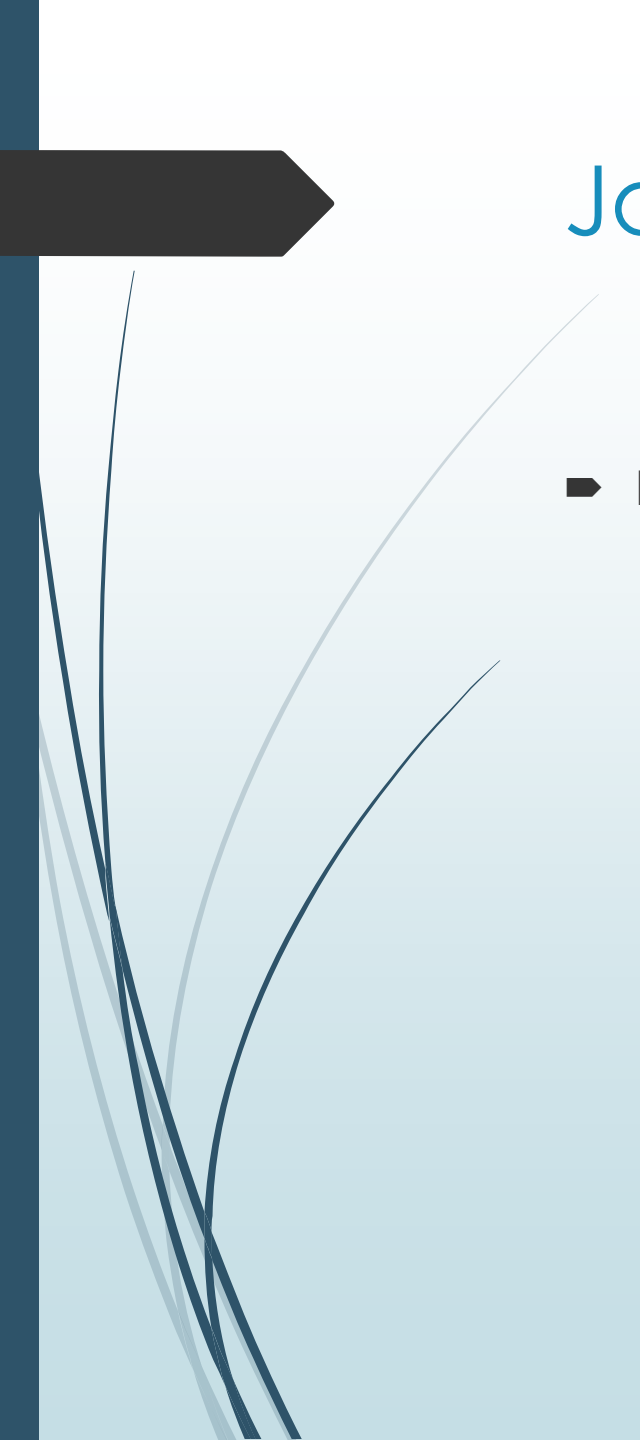


Jakość badania budowana jest w ośrodkach przez zespół badawczy. Wszelkie działania osób prowadzących lub nadzorujących badania kliniczne mają na celu zagwarantowanie odpowiednio wysokiej jakości danych końcowych, z zachowaniem bezpieczeństwa pacjentów uczestniczących w badaniu.

Produktem badania klinicznego są dane, które są prezentowane władzom w celu dopuszczenia leku na rynek lub mogą być udostępniane środowisku naukowo medycznemu jako materiał do publikacji.

Jakość w badaniach klinicznych

- Definicja jakości - według normy ISO 8402-1986 jakość jest zdefiniowana jako: „ogół cech i właściwości produktu lub usługi, który decyduje o zdolności zaspokojenia potrzeb zadeklarowanych lub domyślnych”.
- ICH GCP E6 R2
 - „Podstawową dokumentację stanowią dokumenty, które łącznie lub z osobna pozwalają ocenić prowadzenie badania klinicznego oraz jakość otrzymywanych danych.”
 - „Powinny zostać zapewnione systemy i procedury gwarantujące jakość badania w każdym aspekcie.”
 - „Sponsor może przekazać niektóre lub wszystkie swoje obowiązki i funkcje CRO lecz ostateczna odpowiedzialność za jakość i zgodność danych zawsze pozostaje po stronie sponsora.”

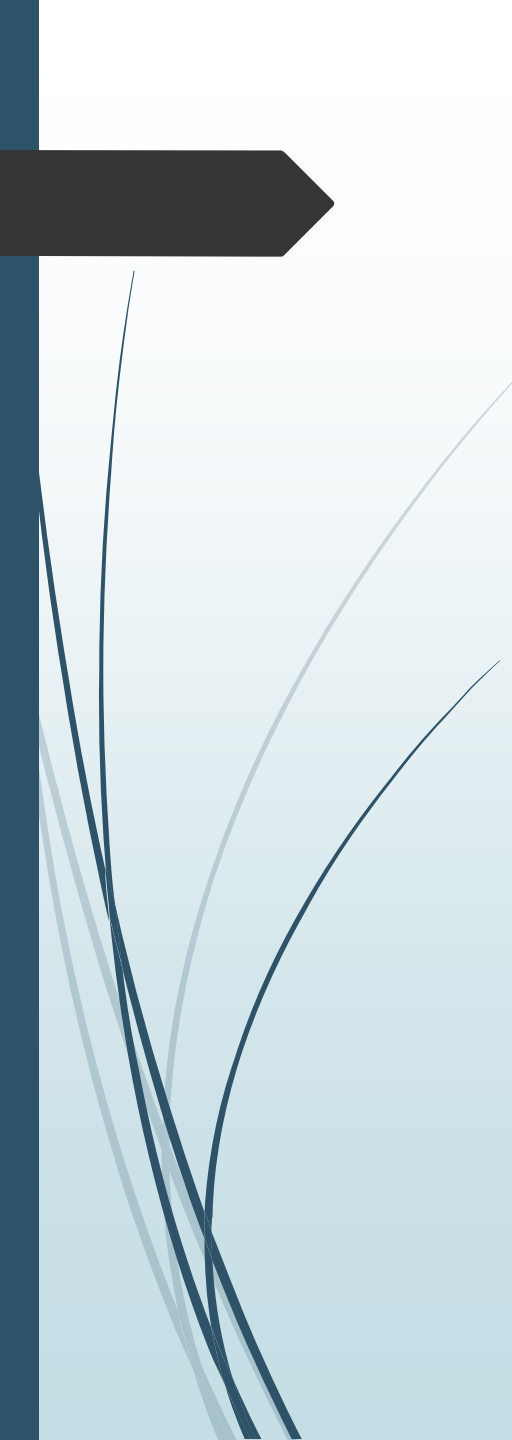


Jakość w badaniach klinicznych

- Kto zyskuje na jakości ośrodka?

- Sponsor
- CRO
- Pacjent

Najważniejszymi kryteriami oceny jakości pracy ośrodka są: zgodność postępowania z obowiązującymi przepisami, Dobrą Praktyką Klinikzną, protokołem badania oraz wewnętrznymi procedurami operacyjnymi ośrodka.



Jakość w badaniach klinicznych

- W jakim celu?

- Prawnym
- Etycznym
- GCP
- Protokół

Rzetelność, wiarygodność, terminowość.

Jakość w badaniach klinicznych

Quality Assurance	Quality Control
Wymagane standardy. Gwarancja, że badanie prowadzone jest zgodnie z GCP, przepisami prawa. Powiązane jest z uzyskiwaniem danych, dokumentowaniem danych i przetwarzaniem danych. Systematyczne działania niezbędne do zapewnienia spełnienia wymagań.	Kontrola jakości. Stanowi część systemu zapewnienia wysokich standardów podczas badań naukowych, klinicznych i wytwarzania leków. To metoda stosowana do zapewnienia, że standardy są realizowane na każdym etapie.

Jakość w badaniach klinicznych

► ALCOA+

Identyfikowalne (ang. Attributable) – kto, kiedy wykonał działanie?

Czytelne (ang. Legible) – czy możesz odczytać dane?

Jednoczesne (ang. Contemporaneous) – kiedy powstały dane?

Oryginalne (ang. Original) – oryginalny zapis, certyfikowana kopia.

Dokładne (ang. Accurate) – brak błędów lub edytowanie bez udokumentowanych poprawek.

Kompletne (ang. Complete) – wszystkie dane!!!

Spójne (ang. Consistent) –sekwencja następujących po sobie zdarzeń, stemple daty i czasu w odpowiedniej kolejności.

Trwałe (ang. Enduring)

Dostępne (ang. Available) – dostęp do danych w celu ich przeglądu, audytu lub kontroli.





Jakość w badaniach klinicznych

- Kwalifikacje PI, SI i pozostałego personelu
- Możliwości rekrutacyjne
- Sprzęt
- Nadzór nad personelem i podwykonawcami
- Znajomość badania



Jakość w badaniach klinicznych

- Ośrodek udzielający świadczeń zdrowotnych jest obowiązany prowadzić, przechowywać i udostępniać dokumentację medyczną oraz zapewnić ochronę danych zawartych w tej dokumentacji.
- Wpisu w dokumentacji dokonuje się niezwłocznie po udzieleniu świadczenia zdrowotnego, w sposób czytelny i w porządku chronologicznym.
- Każdy wpis w dokumentacji opatruje się oznaczeniem osoby dokonującej wpisu.
- Wpis dokonany w dokumentacji nie może być z niej usunięty, a jeżeli został dokonany błędnie, zamieszcza się przy nim adnotację o przyczynie błędu oraz datę i oznaczenie osoby dokonującej adnotacji. Wpis w dokumentacji nie może być z niej usunięty/zamazany.
- Strony w dokumentacji prowadzonej w postaci papierowej są numerowane i stanowią chronologicznie uporządkowaną całość. W przypadku sporządzania wydruku z dokumentacji prowadzonej w postaci elektronicznej, strony wydruku są numerowane.
- Każdą stronę dokumentacji indywidualnej prowadzonej w postaci papierowej oznacza się co najmniej imieniem i nazwiskiem pacjenta, nr uczestnika badania.



Jakość w badaniach klinicznych

- W badaniach klinicznych dokumentacja medyczna musi zawierać:
 - Opis procesu pozyskiwania świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu.
 - Prawidłowo podpisany ICF.
 - Informacje na temat kryteriów włączenia i wyłączenia.
 - Udokumentowane procedury wykonane zgodnie z protokołem.
 - Rejestr stosowanych leków przez pacjenta.
 - Opis stanu zdrowia pacjenta.
 - Uzupełnione kwestionariusze (jeżeli dotyczy).
 - Informacje o wydanych produktach badanych.
 - Informacje o SAE, AE, itp.



Jakość w badaniach klinicznych

- Bezpieczeństwo danych i poufności!
 - Zamykane szafy.
 - Dostęp do dokumentów jedynie dla osób upoważnionych.
 - Archiwizacja po zakończeniu badania.
 - SOP

Przykłady: błędna dokumentacja

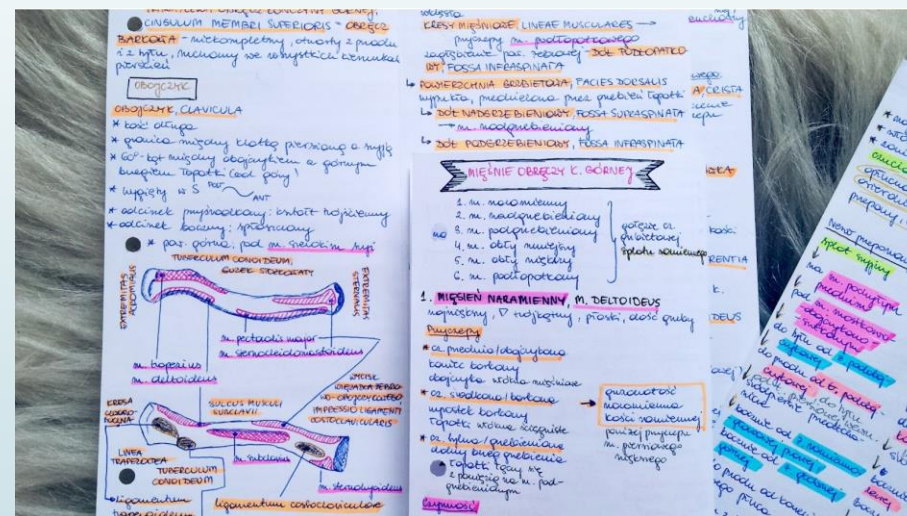
28.03.12. Wpłynęło
136. Oświadczenie
dot. planu zagospodarowania
terenu na wybudowanie
drogi w miejscowości
Wielka Wieś, gmina
Wielka Wieś, powiat
Wielka Wieś, woj. wielkopolskie.
Dotyczy: planu zagospodarowania

1 me. ianuluni cizg vuly :
Diaten valn 0,346 ha
50,000~ Wypit mianin

Diaten valn 0,146 ha
30,000~ Wypit mianin.

SEKRETARIAT
MARSZAŁKA SEJMU RP
WIELKOPOLSKA
21.04.2017

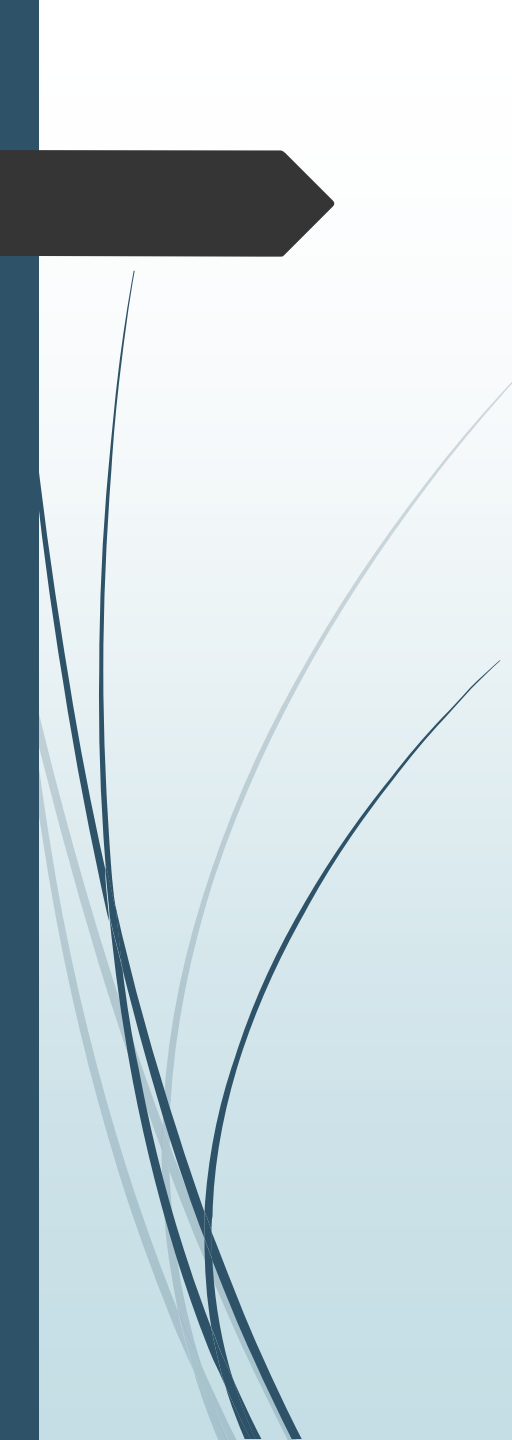
Przykłady – dane źródłowe





Pamiętaj!!!!!!!

- ▀ Jeżeli czegoś nie ma, to nie istnieje!



Audyty w badaniach klinicznych

- Audyt badania klinicznego – oznacza niezależną kontrolę procedur i dokumentacji badania klinicznego prowadzoną przez sponsora, jako element systemu zapewnienia jakości, w celu ustalenia, czy badanie kliniczne jest lub było prowadzone zgodnie z protokołem badania klinicznego, a dane uzyskane w związku z badaniem klinicznym są lub były zbierane, analizowane i raportowane zgodnie z protokołem badania klinicznego oraz procedurami postępowania opracowanymi przez sponsora w celu ujednolicenia sposobu wykonywania określonych czynności związanych z badaniem klinicznym

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej



Audyty w badaniach klinicznych

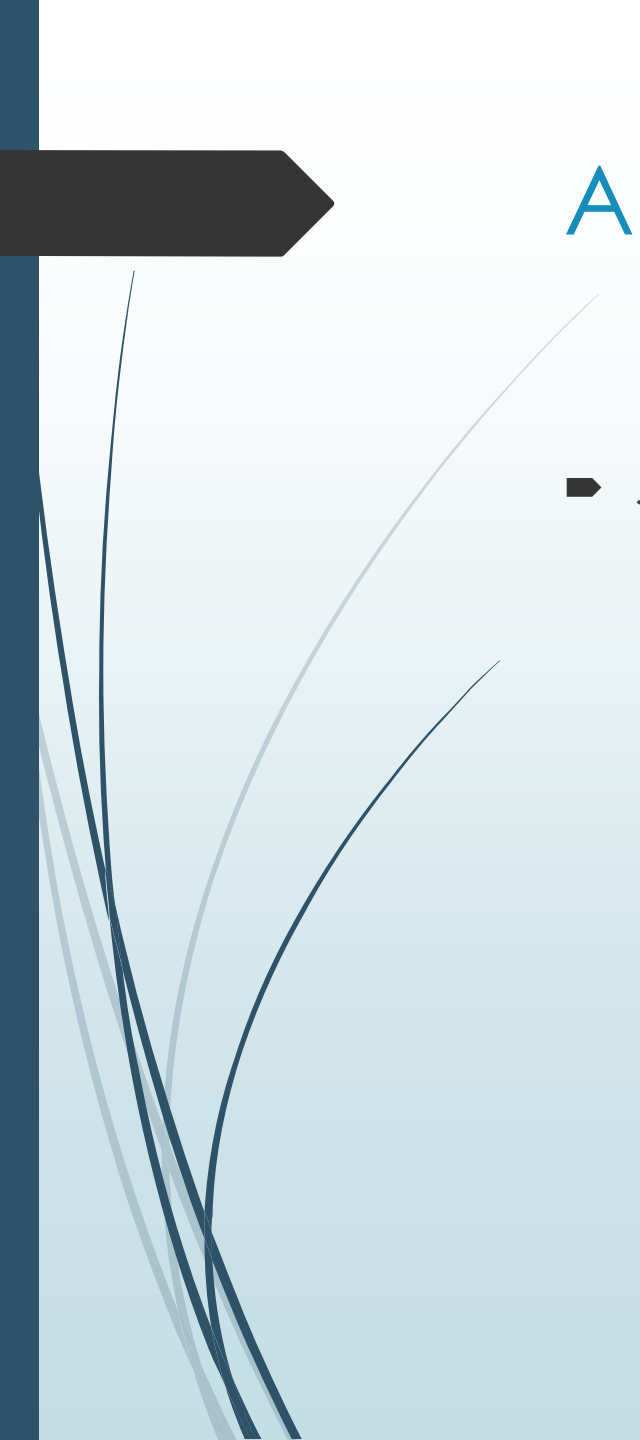
- Cel:

- Ocena prowadzenia badania
- Ocena zgodności z protokołem
- Ocena zgodności z SOP ośrodka badań klinicznych
- Ocena zgodności z zasadami GCP
- Ocena zgodności z prawem



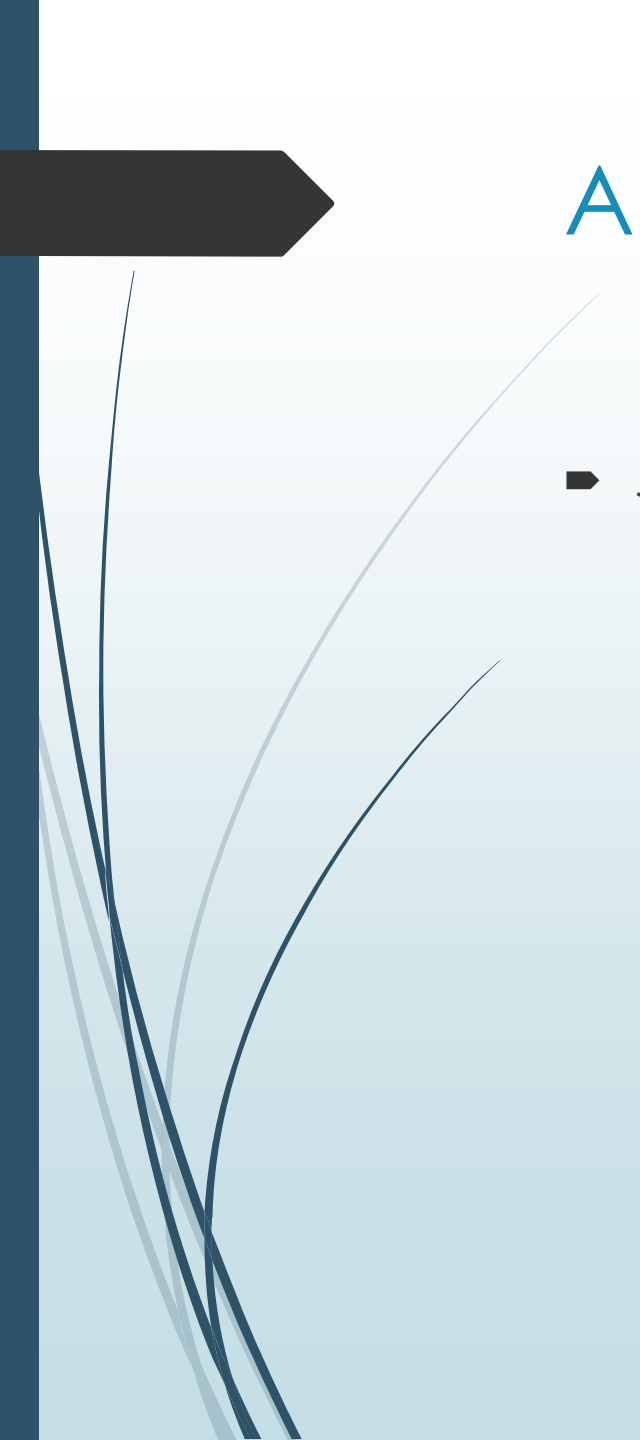
Audyt w badaniu klinicznym

- Kontrola:
 - Ośrodka
 - Dokumentacji
 - Baz danych
 - Vendorów



Audyty w badaniach klinicznych

- Jaki ośrodek może być audytowany?
 - „Top recruiter”
 - Brak PD lub za dużo PD
 - Jednородne dane
 - Brak zdarzeń niepożądanych
 - Compliance 100%
 - Zła jakość dokumentacji



Audyt w badaniu klinicznym

- Jak przygotować się?
 - Cały zespół badaniowy powinien mieć wiedzę o:
 - Protokole i procedurach
 - Funkcjach i obowiązkach
 - Pacjentach
 - Głównych zdarzeniach w badaniu
 - SAE, EndPointy, Śmierć pacjenta, wycofaniach zgody, wyłączeniach z badania, czy zawieszeniach przyjmowania leku
 - Odstępstwach od protokołu
 - Weryfikacja follow-up letter CRA
 - Brak zapytań w eCRF
 - Weryfikacja dostępności personelu



Audyty w badaniach klinicznych

- Spotkanie otwierające
 - Omówienie zakresu i porządku audytu
 - Przedstawienie personelu
- „spacer” po ośrodku i innych miejscach zaangażowanych przy badaniu
- Rozmowa z PI i zespołem w celu przedstawienia kto czym zajmuje się w badaniu
- Weryfikacja dokumentacji pod kątem zgodności z protokołem
 - Investigator File i inne istotne dokumenty
 - Dokumentacja źródłowa vs eCRF
- Rozmowy z zespołem badaniowym
- Spotkanie zamykające

Audyt w badaniach klinicznych

► Pytania:

- Ilu pacjentów planujesz włączyć do badania, ilu jest obecnie włączonych?
- Jak identyfikujesz pacjentów do badania (uwaga: tu zwróć uwagę na pre-screen log)?
- Kto przygotowuje dokumentację do badania?
- Czy mamy SOPy?
- Czy ośrodek ma doświadczenie w audytach i inspekcjach – jakich?
- Czy pacjenci byli niechętni do udziału w podbadaniu genetycznym (jeśli dotyczy)?
- Jakie numery telefonów są podawane na karcie identyfikacyjnej pacjenta?
- W jaki sposób informujesz lekarza rodzinnego pacjenta o włączeniu jego pacjenta do badania klinicznego?
- Jak przeglądane i przekazywane są SUSARy?
- Czy mogę zobaczyć logi temperaturowe i certyfikaty walidacji?



Ważne!

SŁUCHAJ UWAŻNIE!!!!!!

NIE „GDYBAJ”!!!!!!

BĄDŹ PROFESJONALNY!!!!!!



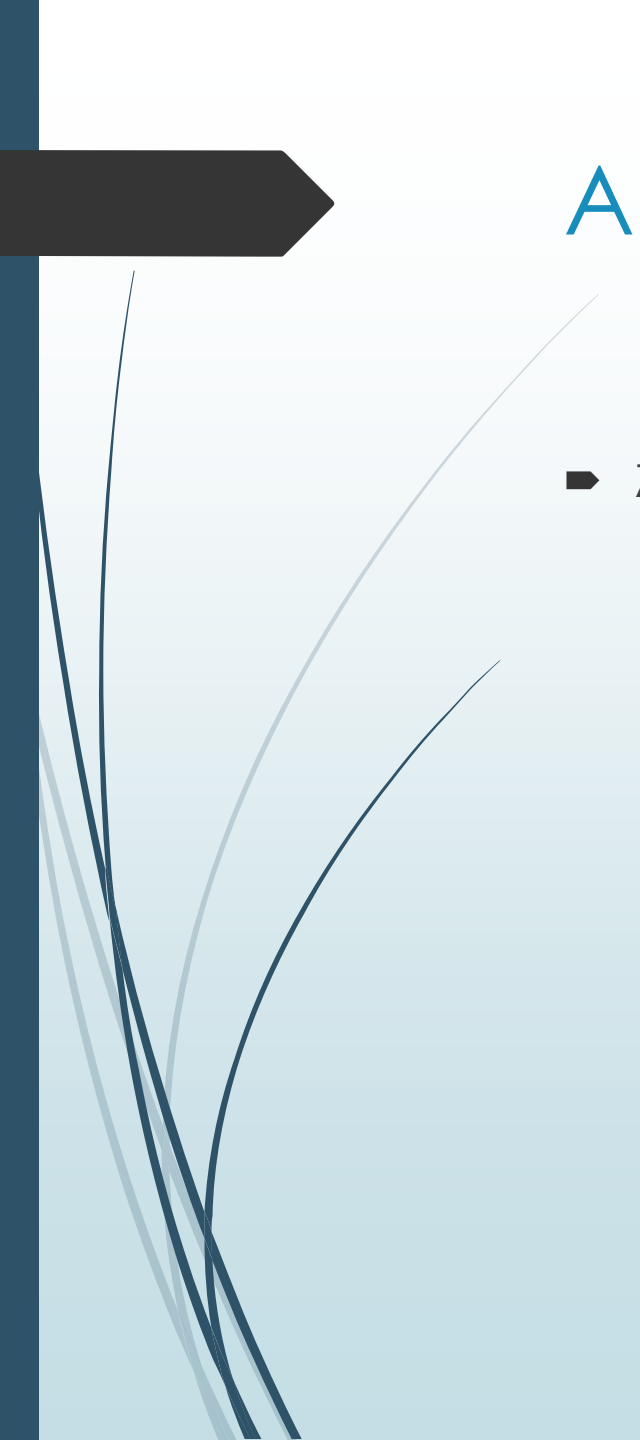
Unikaj!

Nie dawaj inspektorowi bezpośredniego niekontrolowanego dostępu do twojego komputera!

Nie zaglądaj do komputera inspektora!

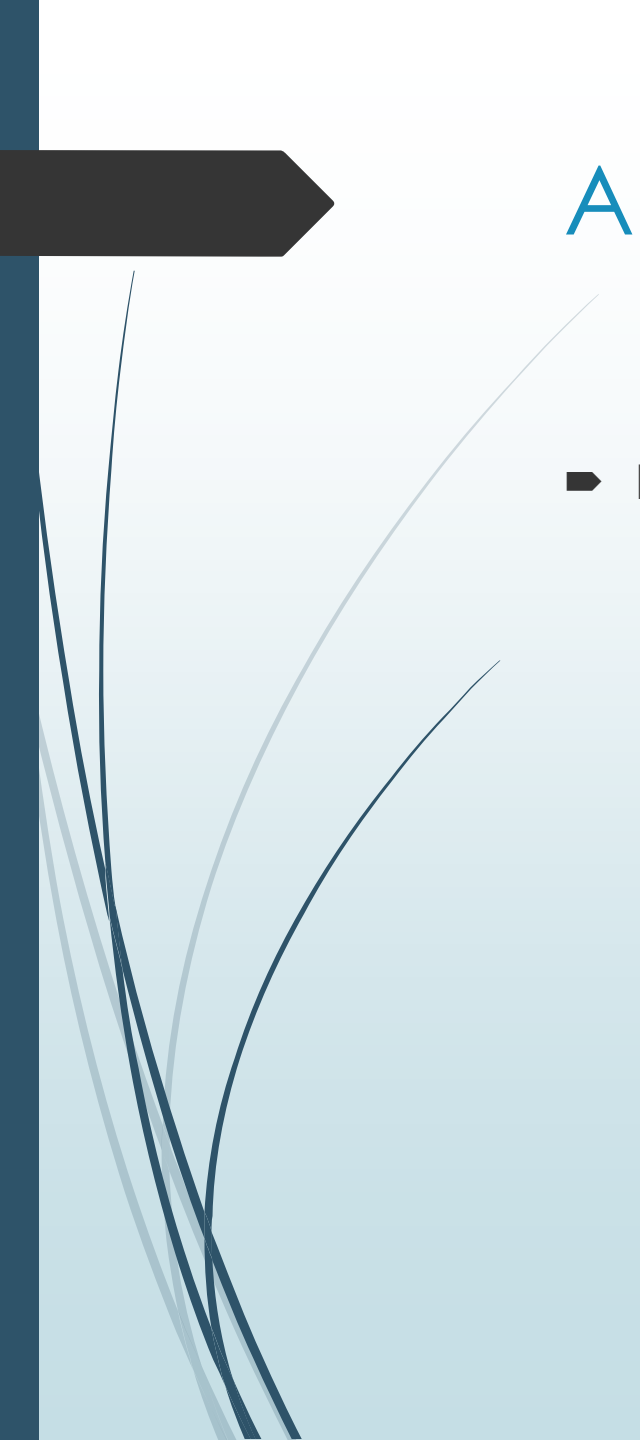
Niczego nie podpisuj i nie odbieraj innych telefonów w obecności!

Nie dostarczaj wymaganych dokumentów w ostatniej chwili!



Audyt w badaniach klinicznych

- Znaleziska:
 - Zła wersja ICF
 - Błędy w ICF
 - Luki w dokumentacji pacjenta
 - Niekompletny eCRF
 - Źle włączony pacjent
 - Niezaraportowane AE/SAE
 - Brak wykonanych procedur
 - Niekompletne logi
 - Nieaktualne CV, GCP, IATA
 - Brak dowodu na nadzór PI



Audyty w badaniach klinicznych

- Przyczyny złej jakości w badaniu klinicznym:
 - Niedostateczne przeszkolenie monitorów i badaczy w odniesieniu do procedur badawczych i zasad GCP,
 - Zbyt rzadkie wizyty CRA,
 - Zła organizacja badania,
 - Opóźnienia w dostawie badanego produktu do ośrodka,
 - Duża rotacja personelu nadzorującego badanie,
 - Zła współpraca z laboratorium centralnym, CRO innymi organizacjami uczestniczącymi w badaniu,
 - Niewydolność SOP,
 - Pośpiech.

Audyt w badaniach klinicznych

- Techniki stosowane przez inspektorów:
 - Zadawanie szczegółowych pytań zespołowi.
 - Zadawanie pytań o tę samą kwestię na różne sposoby.
 - Zadawanie tych samych pytań różnym osobom, zarówno w grupach jak i indywidualnie.
 - Obracanie twojej odpowiedzi w pytanie w celu zasugerowania wątpliwości.
 - Utrzymywanie ciszy po twojej odpowiedzi na pytanie.
 - Pamiętaj, że nie musisz wtedy nic mówić, czekaj na kolejne pytanie, a jeśli cisza jest dla ciebie mało komfortowa, zapytaj czy odpowiedziałeś na pytanie inspektora ☺
 - Zadawanie pytań, które nie dotyczą obowiązków delegowanych tobie w danym badaniu.
 - Zadawanie otwartych pytań.



Pamiętaj, że jesteś ekspertem
w swojej dziedzinie,
reprezentujesz firmę, bo robisz to
dobrze i znasz swoje obowiązki



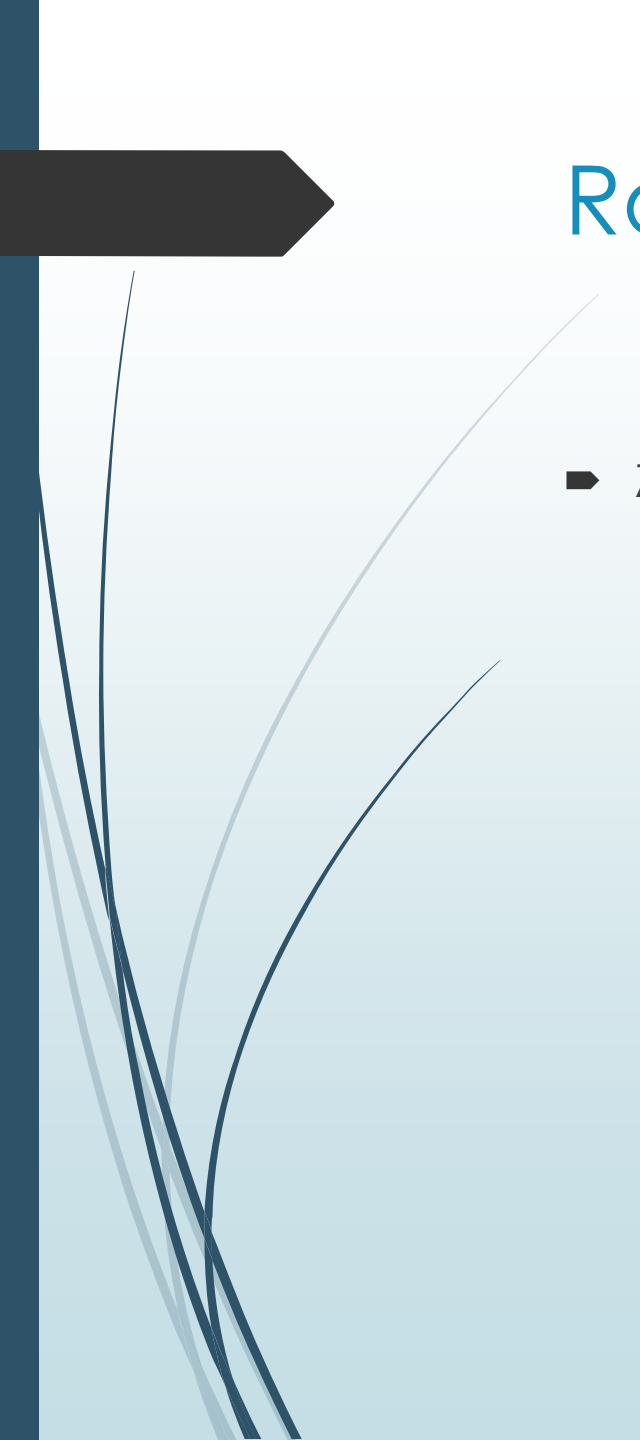
Rola monitora

- Proces monitorowania badania klinicznego jest prowadzony przez Clinical Research Associate.
- W Polsce najczęściej stosuje się zwyczajowe określenie „monitor badań klinicznych lub monitor”.
- Monitor badań klinicznych zajmuje się nadzorem i kontrolą właściwego przebiegu badań klinicznych.



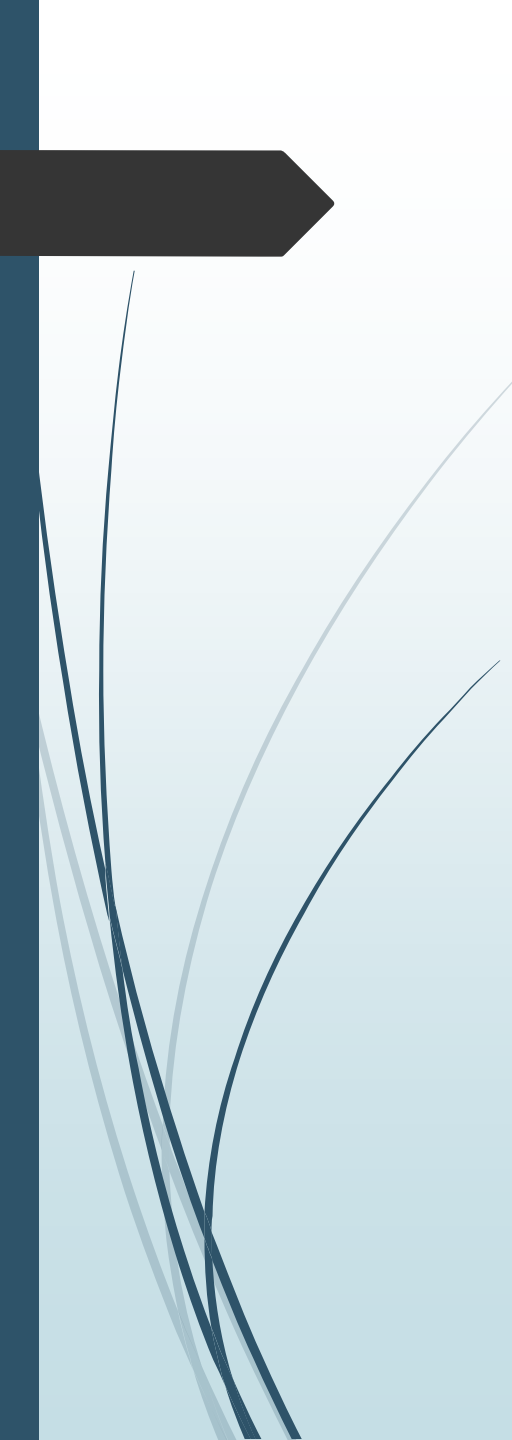
Rola monitora

- Kompetencje monitora badań klinicznych:
 - Wykształcenie wyższe,
 - Znajomość min jednego języka obcego na poziomie zaawansowanym,
 - Komunikatywność i zdolność pracy w zespole,
 - Zdolność analitycznego myślenia i zarządzania zespołem,
 - Doświadczenie zawodowe,
 - Dokładność,
 - Skrupulatność,
 - Zdolności do planowania zadań,
 - Zdolności do egzekwowania terminowego wykonania określonych zadań.



Rola monitora

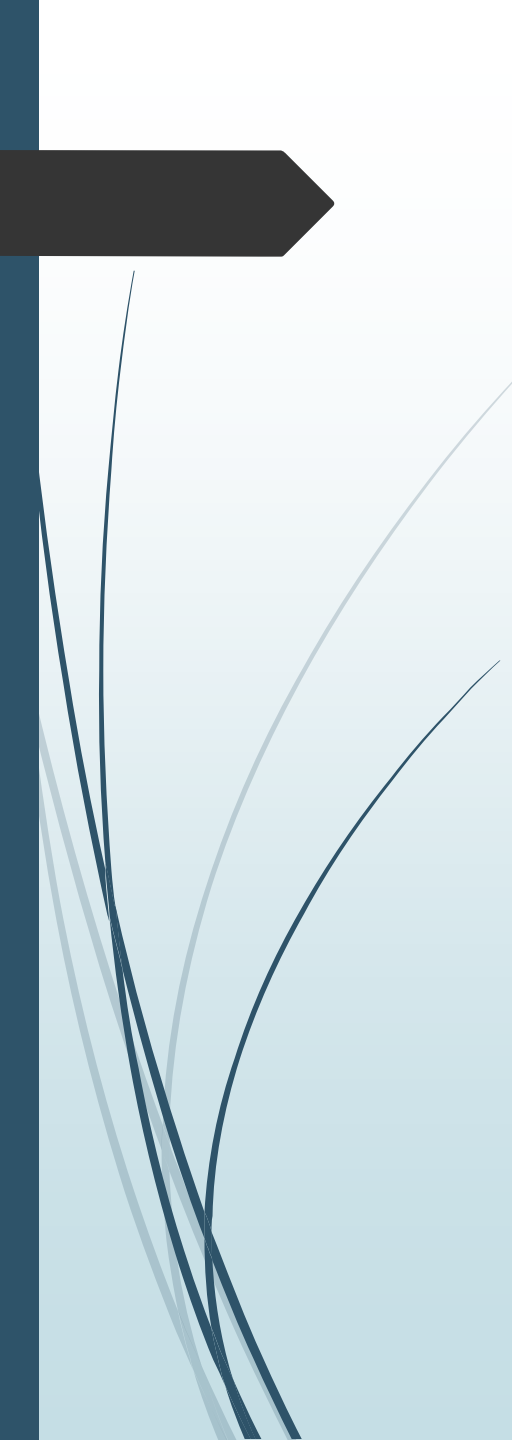
- Zakres obowiązków monitora badań klinicznych:
 - Ponosi odpowiedzialność za ocenę zgodności prowadzonego badania klinicznego z zasadami dobrej praktyki klinicznej,
 - Zapewnienia przestrzeganie protokołu badania,
 - Czuwa nad bezpieczeństwem pacjentów uczestniczących w badaniu, w tym nad prawidłowym raportowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych,
 - Wyjeżdża do ośrodków badawczych,
 - Weryfikuje dane wpisane do karty obserwacji klinicznej z historią choroby pacjentów,
 - Raportuje do sponsora przebieg badania w ośrodku,
 - Przeprowadza wizyty kwalifikacyjne- qualification visits (QV), inicjujące- site initiation visits (SIV) oraz monitorujące- monitoring visits (MV)
 - Kontrola nad produktem badanym,
 - Szkolenie zespołu badawczego w celu zapewnienia jakości prowadzonych badań klinicznych,
 - Ochrona praw i dobra uczestników badania.



Rola monitora

Często CRA bierze udział w:

- Przygotowaniu wniosku o wyrażenie zgody na rozpoczęcie badania do Komisji Bioetycznej i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
- Kontraktowaniu ośrodków.



Rola monitora

Praca na stanowisku CRA dotyczy także wykonywania różnych obowiązków obejmujących pomoc przy planowaniu i rozpoczęciu badania, ocenę postępu badania klinicznego i zapewnieniu zgodności sposobu jego prowadzenia z protokołem, standardowymi procedurami postępowania, zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych oraz obowiązującymi przepisami.

Istotne znaczenie w zapewnieniu wysokiej jakości badań ma doświadczenie CRA odpowiedzialnego głównie za przeszkolenie i informowanie personelu w ośrodku, pomoc w rozwiązywaniu problemów i podjęciu działań korygujących, kiedy zachodzi konieczność, a także jego udział w bieżącej kontroli jakości i wiarygodności danych.



Rola monitora

- CRA ma obowiązek wspierać zespół badawczy.
- CRA ma obowiązek odpowiedzieć na wszelkie pytania.
 - Nie ma głupich pytań!
- CRA informuje ośrodek o wszelkich zmianach w protokole.
- CRA to pierwsza osoba weryfikująca wiarygodność danych – razem z nim tworzymy **jakość**

Monitor powinien umieć zbudować sobie w zespole badawczym autorytet.



Dziękuję!