



М.В. Колочавіна, А.А. Котвіцька

## МОНІТОРИНГ ЯК ФУНКЦІЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** клінічні дослідження, моніторинг, монітор, види моніторингу, ICH GCP.

**Ключевые слова:** клинические исследования, мониторинг, монитор, виды мониторинга, ICH GCP.

**Key words:** clinical research, monitoring, monitor, types of monitoring, ICH GCP.

Визначено критерії для організації належного рівня проведення моніторингу, подано характеристики дослідження, залежно від яких обирають один з можливих видів моніторингу: рутинний, центральний або змішаний. Наведено характеристику кожного з видів моніторингу. Систематизовано вимоги і критерії до кваліфікації монітора, наведено структуру необхідних тренінгів, описано основні моменти, які враховують під час складання моніторингового плану. Визначено «золотий» стандарт моніторингу.

Определены критерии для организации надлежащего уровня проведения мониторинга, даны характеристики исследования, в зависимости от которых выбирают один из возможных видов мониторинга: рутинный, центральный или смешанный. Дана характеристика каждому виду мониторинга. Систематизированы требования и критерии к квалификации монитора, представлена структура необходимых тренингов, описаны основные моменты, которые учитывают при составлении мониторингового плана. Определен «золотой» стандарт мониторинга.

Authors have identified criteria for providing adequate levels of monitoring, characteristics of the study, depending on which one of the possible types of monitoring: routine, central or mixed one is selected. The characteristics of each type of monitoring is given. Requirements and criteria for the qualification of the monitor are systematized, structure of necessary training is given, main points that are taken into account when drawing up a monitoring plan are described. «Gold» standard of monitoring is defined.

Проведення клінічних досліджень (КД) є спільною роботою спонсора, дослідників і в багатьох випадках однієї або кількох контрактних дослідницьких організацій. Кожна залучена сторона несе свою частку відповідальності за забезпечення того, щоб дослідження відбувалось згідно з протоколом і відповідно до всіх чинних законів і правил, а також, зазвичай, щоб пацієнти дослідження були захищені протягом усього часу. Така відповідальність включає регулярну та сумлінну перевірку перебігу дослідження, а також цілісності та точності зібраних даних, що здійснюється протягом частого та ретельного моніторингу [1,5–7,9,10].

Термін «моніторинг» (monitoring з лат. monitor – той, хто нагадує), відповідно до International Conference on Harmonisation (ICH) – Good Clinical Practice (GCP) (п.1.38) визначається як «нагляд за перебігом клінічного дослідження і забезпеченням його проведення, за збором даних і наданням результатів дослідження згідно протоколу, стандартним операційним процедурам (СОП), вимогам GCP і застосовним регуляторним вимогам» [16].

Монітор, відповідно до ICH GCP (п. 5.18а), є основною сполучною ланкою між спонсором і дослідником, призначається спонсором (ICH GCP п. 5.2.1) та забезпечує «першу лінію» контролю якості [16]. Основною функцією монітора під час проведення клінічного дослідження є перевірка дотримання належних стандартів, виконання положень протоколу, точний і повний збір даних і стандартизації даних у різних центрах багатоцентрового дослідження. Однак на сьогодні, на жаль, процедура моніторингу відбувається на не відповідному рівні [18,19].

### МЕТА РОБОТИ

Вивчення організації належного рівня проведення моніторингу клінічного дослідження.

Як уже зазначено, роль монітора полягає в перевірці проведення дослідження в дослідницьких центрах з метою забезпечення гарантій захисту прав і здоров'я пацієнтів, точності й повноти зібраних даних, відповідності їх первинній документації, а також виконання усіх необхідних процедур і вимог. Враховуючи світовий досвід, саме монітори першими виявляють порушення ICH GCP, відхилення від протоколу, різночитання в даних і здійснюють низку дій для усунення або мінімізації виявлених порушень, документування їх наслідків, а також для запобігання появі порушень у подальшому [8,11,15,16].

З метою спостереження за перебігом клінічного дослідження спонсор призначає одного або більше моніторів. Проте однією з проблем є відсутність вичерпних рекомендацій про необхідну кваліфікацію моніторів. Відповідно до ICH GCP, монітору потрібні «наукові і/або клінічні знання, необхідні для належного моніторингу», а також знання властивостей досліджуваного препарату, протоколу, інформаційних матеріалів, СОП, регуляторних вимог і принципів належної клінічної практики [8,11,14–16].

Як правило, на активність моніторів, які беруть участь у проведенні клінічного дослідження, впливає характер дослідження, його особливості. Як свідчить міжнародний досвід, при визначенні кількості моніторів, їх освіти, професійної підготовки або досвіду беруть до уваги наступні характеристики:

- кількість дослідників, які проводять дослідження;
- кількість і місце розташування центрів, у яких проводять дослідження;
- тип препарату, що досліджується (наприклад, ліки для людини, препарат для використання у ветеринарній



- практиці, медичні пристрої);
- складність дослідження;
- характер захворювання або інші умови дослідження [1,2,4,20].

Відповідно до вимог ICH GCP (п. 5.18.2.б), обов'язком спонсора є належне документування кваліфікації монітора. Однією з необхідних частин управління якістю клінічних досліджень є забезпечення виконання монітором лише тих функцій, до яких він адекватно готовий. Необхідний мінімум знань стосовно патології, на лікування якої спрямований досліджуваний препарат, як правило, монітори отримують під час проект-специфічних тренінгів. Крім того, моніторам надають інформацію щодо тенденцій розвитку фармацевтичної галузі, розробки нових лікарських засобів (ЛЗ), нормативно-правової бази, що регулює обіг ЛЗ, організацію і проведення клінічних досліджень [12,15,16].

Як правило, тренінги в компаніях уніфіковані й формалізовані у відповідній СОП, яка передбачає, що кожен монітор проходить обов'язкові тренінги, не залежно від попереднього досвіду. Додатково практикуються комоніторингові візити, під час яких починаючі співробітники переймають досвід у досвідченіших фахівців [11,12,15].

Одним з обов'язків спонсора, відповідно до ICH GCP (п. 5.18.4), є забезпечення належного моніторингу КД, що, безумовно, має розпочинатись з визначення його оптимального обсягу та характеру. Найчастіше рекомендується проведення як попереднього, дійсного так і подальшого, рутинного моніторингу КД. Винятком є проведення «центрального» моніторингу [16,17].

Оскільки необхідна частота, вид і детальні характеристики моніторингу (наприклад, відсоток відвідуваних центрів або відсоток інформації, що перевіряється) сильно залежать від характеристик дослідження, зазвичай у кожному окремому випадку складається моніторинговий план, заснований на оцінках ризику [4,5,8,13,17,18,20].

Досягається проведення клінічного дослідження відповідно до протоколу, ICH GCP і регуляторних вимог, що забезпечує уникнення порушення прав і благополуччя пацієнтів. Важливим аспектом є те, що кожен учасник клінічного дослідження, у тому числі й монітор, цілком розуміє задачу, що стоять перед ним, та пріоритети у своїй роботі [8,17].

Отже частота, вид моніторингу, методи відбору, перелік даних, що підлягають верифікації, як правило, обґрунтовані, прозорі та задокументовані (в моніторинговому плані) і схвалені спонсором [8].

Основними моментами під час складання моніторингового плану є [17,20]:

- дизайн клінічного дослідження (прописані в протоколі результати, система рандомізації та засліплення);
- дослідницькі центри, задіяні в проведенні дослідження (кількість, розташування, досвід моніторів і моніторингових команд, а також досвід спонсора в співпраці з обраними центрами);
- популяція дослідження (характеристики основного захворювання і вразливість цільової групи населення,

наприклад діти, інваліди тощо);

- характеристики досліджуваного лікарського препарату (фаза розробки препарату і накопичений обсяг знань про нього, необхідний режим зберігання препарату, показники його стабільності тощо);
- система обліку даних (паперові або електронні індивідуальні реєстраційні форми (ІРФ));
- передбачені механізми контролю безпеки пацієнтів.

Враховуючи світовий досвід, «золотим стандартом» моніторингу є регулярний моніторинг, зазвичай, 2–12 тижнів, що, залежно від фази дослідження та інших чинників, передбачає вичерпну регулярну перевірку усіх документів, що включає 100% верифікацію первинних даних у кожному дослідницькому центрі. Основними завданнями, які монітор виконує в центрі під час такого виду моніторингу є [11–13,15,19]:

- навчання персоналу центру інформації про КД, протоколу і процедурам;
- перевірка забезпечення доступу персоналу центру до документів, необхідних для проведення дослідження;
- підтвердження наявності необхідних ресурсів для зберігання досліджуваного препарату й проведення лабораторних тестів;
- перевірка дотримання протоколу, ICH GCP і законодавства;
- перевірка даних, занесених в ІРФ (тобто верифікація первинних даних), а також перевірка записів про серйозні побічні явища;
- підтвердження наявності належним чином підписаних пацієнтами форм інформованої згоди.

Як правило, при такому виді моніторингу візит монітора відбувається відразу ж після першого візиту першого пацієнта й передбачає підтвердження правильного розуміння і виконання процедур персоналом дослідницького центру. При цьому перевірка даних, занесених в ІРФ, може здійснюватись повністю (тобто 100% верифікація) або вибірково. Традиційний підхід до відбору ІРФ, що підлягають верифікації, припускає фіксовану схему, що є досить простою в застосуванні, але визначається попередньо. Її недолік полягає в тому, що якість даних в кожному з центрів не впливає на кількість ІРФ, що перевіряються. Проте, оптимальнішим вважають динамічний підхід, оскільки в нього включений «зворотний зв'язок», тобто кількість ІРФ, що перевіряються, залежать від уже перевіреної якості. Однак, традиційний моніторинг має й негативні сторони, які полягають у слабкій кореляції між розкладом візитів і активністю центрів, відсутністю відмінностей між центрами, що надають дані високої і низької якості, недостатній увазі, що приділяється ефективності й продуктивності системи [10,18–20].

У разі центрального моніторингу, застосування якого в чистому вигляді обмежене неінтервенційними або постмаркетинговими дослідженнями з низьким ризиком, для проведення контролю якості даних застосовуються різні методи перевірки узгодженості даних для кожного з пацієнтів і кожного з центрів. З метою перевірки наявності



інформованих згод, їх копії збирають у координаційному центрі, як правило сама процедура, перелік заходів з забезпечення закритого доступу до особистої інформації вказуються в інформації для пацієнтів у розділі про дотримання конфіденційності даних [3]. Такий підхід дозволяє виявити центри, що не дотримуються протоколу або підозрюються у фальсифікації даних. Проте у такому випадку істотно обмежується глибина перевірки і виникає високий ризик для пацієнтів [10,18,20].

Враховуючи зростання бюджетів на розробку лікарських засобів, не викликає сумніву, що як компанії-виробники, так і споживачі зацікавлені в раціональній економії коштів без втрати в якості. Отже, кожен із видів моніторингу має свої переваги і певні недоліки, тому природним є виникнення у міжнародній практиці змішаного (гібридного) моніторингу. Особливістю такого виду моніторингу є те, що він поєднує моніторинг дослідницьких центрів, як правило, динамічний, заснований на постійній оцінці якості, ризиків з подальшим визначенням частоти моніторингу і його фактичного наповнення, і центральний моніторинг. Основним завданням змішаного моніторингу залишається забезпечення адекватного вибору й підготовки дослідників для проведення дослідження відповідно до протоколу і регуляторних вимог з гарантованим дотриманням стандартів захисту прав і безпеки випробовуваних. Однак розподіл функцій дослідників дещо розрізняється. Координуючі фахівці, які працюють в офісі, забезпечують лише інформаційну й логістичну підтримку, що допомагає у погодженні дати візитів, оплати тощо. На відміну від працівників офісу, монітори мають можливість сконцентруватись на проведенні візитів і приділяти достатню увагу центр-специфічній активності, що передбачає перевірку належної практики захисту пацієнтів, первинної документації, ведення файлу дослідника тощо [18,20].

## ВИСНОВКИ

Встановлено, що отримання якісних результатів клінічного дослідження безпосередньо залежить від вибору відповідно підготовленого монітора (його кваліфікації, тренінгів, кількості моніторів), а також вибору належного виду моніторингу. Тому рівень підготовки, розробка програм підготовки та впровадження їх у практичну діяльність потребує комплексного підходу та наукового обґрунтування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Асецкая И.Л.* Изыскание и разработка новых лекарственных средств / *И.Л. Асецкая* // Вестник РГМУ. – 2001. – №3 (18). – С. 4–11.
2. *Леонова М.В.* Разработка Протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования / *М.В. Леонова, И.Л. Асецкая* // Качественная клиническая практика. – 2001. – №2. – С. 14–17.
3. *Малышева Е.А.* Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств / *Е.А. Малышева, О.И. Мохов* // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С. 6–13.
4. *Мохов О.И.* Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований / *Мохов О.И.* // Качественная клиническая практика. – 2001. – №2. – С. 19–25.
5. *Мохов О.И.* Методология планирования клинических исследований / *О.И. Мохов, Д.Ю. Белоусов* // Качественная клиническая практика. – 2001. – №1. – С. 8–20.
6. Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ: ОСТ 42-511-99 за станом на 29 дек. 1998 г. (Отраслевой стандарт Минздрав России).
7. Клинические испытания лекарств / [*В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева, Ю.Б. Белоусов, В.Н. Коваленко*]. – К.: МОРИОН, 2002. – 352 с.
8. *Белоусов Ю.Б.* Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / *Ю.Б. Белоусов* – М.: ООО «Издательство Общества клинических исследователей», 2000. – 579 с.
9. *Чекман И.* Викладання основних принципів доклінічних і клінічних випробувань лікарських засобів студентам медичного ВУЗу / *И. Чекман, Н. Горчакова, О. Рибак* // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – №1. – С. 58–61.
10. *Ball L.K.* Monitoring for Quality: Risk-Based Clinical Monitoring FDA Perspective / *Ball L.K.* // ACRP Annual Conference. – 27 Apr. 2009.
11. *Bevan A.* Monitoring and Quality Control. In Good Clinical, Laboratory and Manufacturing Practices Techniques for the QA Professional. / *Bevan A., Ollier S.*; edited by PA Carson – UK.: N Dent, 2007 – P. 121–135.
12. *Cooley S.* Innovative and Traditional Resources in a Risk-based Monitoring Program. [Online] / *S. Cooley* // Monitoring for quality. – 2008. – Режим доступу: [www.quintiles.com](http://www.quintiles.com).
13. *Kirkwood B.* Essential Medical Statistics, 2nd edition. / *Kirkwood B, Sterne J.* // Oxford: Blackwell Publishing. – 2003.
14. FDA DHHS Guidance for Industry – Guideline for the Monitoring of Clinical Investigations [Online]. – 1998. – Режим доступу: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
15. *Ogg G.D.* A Practical Guide to Quality Management in Clinical Trial Research / *G.D. Ogg* // UK. – 2006 – P. 26–31.
16. ICH. ICH Harmonised tripartite guideline. Good clinical practice. E6[Online], July 1996. – Режим доступу: [www.ich.org](http://www.ich.org).
17. *Good P.J.* A Manager's Guide to the Design and Conduct of Clinical Trials – 2<sup>nd</sup> edition / *Good P.J.* // USA. – 2006 – P. 165–173.
18. *Stead M.* Monitoring of Clinical Trials: a summary of the outcome of the Trial Management and Monitoring Workstream of the MRC/DH Joint Project[Online] / *Stead M., Meredith S.* – 30 Sep. 2006. – Режим доступу: [http://www.ct-toolkit.ac.uk/\\_db/\\_documents/Comments\\_on\\_monitoring.pdf](http://www.ct-toolkit.ac.uk/_db/_documents/Comments_on_monitoring.pdf)
19. *Srinivasan B.* Monitoring for Quality: Triggered Monitoring and Sampling Source Data / *Srinivasan B.* // ACRP Annual Conference. – 27 Apr. – 2009.
20. *Matthews J.N.S.* An Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials / *Matthews J.N.S.* – London: Arnold, 2000 – P. 102–106.

## Відомості про авторів:

Котвіцька А.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. соціальної фармації, проректор з науково-педагогічної роботи (заочної, дистанційної форми навчання) НФаУ.

Колочавіна М.В., здобувач каф. соціальної фармації НФаУ.

## Адреса для листування:

Котвіцька Алла Анатоліївна, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Тел.: (0572) 67 91 81.

E-mail: [socpharm@ukr.net](mailto:socpharm@ukr.net)