

## Внедрение эффективных систем управления качеством в организациях, проводящих доклинические и клинические исследования и осуществляющих фармаконадзор

Д. М. Мануилов

Общество с ограниченной ответственностью «НоваМедика»,  
125047, Российская Федерация, Москва, 2-я Брестская ул., д. 8

*Статья поступила 23.11.2016 г. Принята к печати 29.05.2017 г.*

**Резюме:** Представлены результаты анализа основных требований в области качества к организациям, участвующим в проведении доклинических и клинических исследований, фармаконадзоре. Описаны основные элементы системы менеджмента качества, даны практические рекомендации по их внедрению, проведен анализ часто встречающихся ошибок. Отмечена необходимость внедрения комплексного риск-ориентированного процессного подхода на всех этапах разработки лекарственных препаратов, усовершенствования процедуры по контролю за производством и обращением исследуемых препаратов, обеспечения доступности для общественности и научного сообщества результатов исследований, а также необходимость внедрения в область доклинических и клинических исследований лекарственных средств концепции «встроенного качества», широко применяющейся при производстве лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** доклинические исследования; клинические исследования; обеспечение качества; контроль качества; система менеджмента качества; фармаконадзор; управление качеством.

**Библиографическое описание:** Мануилов ДМ. Внедрение эффективных систем управления качеством в организациях, проводящих доклинические и клинические исследования и осуществляющих фармаконадзор. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 126–132.

Основная цель системы менеджмента качества (СМК) — определение стандартов, которым организация должна соответствовать, установление требуемого уровня воспроизводимости и постоянства результатов ее деятельности, способов достижения этих результатов и документирования. В соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001–2015 «Системы менеджмента качества. Требования» [1], «применение системы менеджмента качества является стратегическим решением для организации, которое может помочь улучшить результаты ее деятельности и обеспечить прочную основу для инициатив, ориентированных на устойчивое развитие». Фармацевтическая отрасль отличается высокой степенью нормативного регулирования, и в первую очередь любая СМК нацелена на обеспечение безусловного соблюдения регуляторных требований. СМК организаций, занимающихся проведением доклинических (ДКИ) и клинических исследований (КИ), должна соответствовать стандартам надлежащих практик (Good Practices, GxP), прежде всего — надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP) [2, 3] и надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) [4, 5]. Для фармацевтических компаний также актуальны требования надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP) [6].

Общие принципы обеспечения качества применимы к любым организациям, участвующим в проведении исследований, начиная с фармацевтических компаний и заканчивая исследовательскими лабораториями. При этом необходимо разделять понятия «обеспечение качества» (quality assurance, QA) и «контроль качества» (quality control, QC). Контроль качества проводится на определенных этапах процесса, «встроен» в процедуры; без проведения QC невозможен переход к следующему этапу. Например, без верификации монитором первичных данных (source data verification, SDV), перенесенных исследователя-

ми из карт субъектов КИ в индивидуальные регистрационные карты (ИРК), не допускается отправка ИРК из исследовательского центра; а в случае с электронной ИРК — данные не могут считаться пригодными для дальнейшей обработки до их верификации (этап QC). Обеспечение качества — это комплекс мер, направленных на создание условий, не позволяющих выполнить процесс иначе, чем требуется в рамках СМК. Например, дополнительное обучение исследователей и мониторов и применение основанного на оценке рисков подхода (risk-based approach, RBA) к мониторингу данных в рамках концепции risk-based monitoring позволяет избежать необходимости 100 % SDV с сохранением уверенности в приемлемом качестве данных.

### ТРЕБОВАНИЯ К ВНЕДРЕНИЮ СМК В ОРГАНИЗАЦИИ

Требования надлежащих практик интегрированы в законодательство многих стран, в том числе и России; гармонизация этих требований под эгидой организации ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения) [7, 8] позволяет международным компаниям создавать глобальные системы качества, единые для всех подразделений, а локальным компаниям — использовать международный опыт при построении собственных систем качества. Тем не менее, по мере увеличения количества локальных организаций, занимающихся проведением клинических и доклинических исследований в России, а также по мере повышения требований к качеству проведения локальных исследований, перед многими организациями встает вопрос о необходимости внедрения полностью локальных систем каче-

ства, отвечающих международным требованиям и лучшим отраслевым практикам. Это относится не только к организаторам исследований (фармацевтическим компаниям-спонсорам) и их субподрядчикам (контрактным исследовательским организациям, КИО), которые должны иметь системы качества в соответствии с требованием GCP, но и к исследовательским центрам и лабораториям, которые стремятся иметь преимущества в высококонкурентной среде. Практика проведения преквалификационных и квалификационных аудитов качества всех участников исследований (включая клинические центры) до начала исследования, изначально применявшаяся в России только некоторыми западными компаниями, сегодня все шире распространяется на локальном рынке; регуляторы многих стран вводят новые требования к системам качества всех организаций, участвующих в исследованиях. Проект обновления стандарта ISH GCP E6 (R2) [9] содержит большое количество требований именно к системам качества участников клинических исследований, особенно — спонсоров и КИО.

GVP в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) также регламентирует требования к SMK держателей регистрационных удостоверений и включает все элементы SMK, описанные ниже. С учетом схожести процессов фармаконадзора и проведения исследований с точки зрения управления качеством, целесообразно выстраивать единую SMK.

Целесообразность внедрения SMK и отдельных ее элементов в организации определяется ее ролью в исследованиях. GCP устанавливает, что SMK необходима спонсорам КИ и КИО. Следует отметить, что в соответствии с п. 5.2.1. GCP E6 (R2), SMK требуется спонсорам даже в тех случаях, когда вся деятельность по организации КИ передана по договору КИО (full outsource), поскольку спонсор должен осуществлять контроль (oversight) КИО.

SMK необходима в исследовательских лабораториях, проводящих доклинические исследования (в соответствии с требованием GLP), центральных и биоаналитических лабораториях, участвующих в проведении исследований фармакокинетики, поскольку такие лаборатории являются субподрядчиками спонсора КИ. SMK должна быть внедрена в организациях, отвечающих за производство, маркировку, хранение и транспортировку исследуемых препаратов в соответствии с требованиями GMP [10] и GCP. Фактически стандартом является требование о наличии SMK в исследовательских центрах, проводящих исследования I фазы и биоэквивалентности. Поскольку такие исследования значительно отличаются от рутинной медицинской деятельности, и даже одна ошибка может значительно повлиять на результат всего исследования, предъявляются повышенные требования к квалификации персонала, однообразности и безошибочности выполнения всех процедур и их документированию, к оснащению таких центров. В исследовательских центрах, проводящих КИ II–IV фазы, внедрение SMK пока не распространено, хотя руководство FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств, США) по обязанностям исследователей [11] рекомендует внедрение отдельных элементов SMK, а часть таких требований перенесена и в GCP E6 (R2), например, обязанность исследователя контролировать привлеченные третьи стороны.

## УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ В ОРГАНИЗАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 9001—2015 подчеркивает важность «процессного подхода» и риск-ориентированного мышления при разработке, внедрении и повышении эффективности SMK («Процессный подход позволяет организации планировать свои процессы и их взаимодействие»). При планировании внедрения SMK рекомендуется провести оценку рисков для выявления наиболее значимых областей деятельности, которые необходимо включить в SMK организации, и для определения необходимого и достаточного уровня качества. Чрезмерно завышенные требования к качеству для организации так же нежелательны, как и недостаточные, поэтому руководство должно определить требуемый уровень обеспечения качества исходя из стоящих перед организацией задач, требований к ней и существующих рисков, то есть осуществлять управление качеством. SMK — один из инструментов руководства, позволяющий, помимо соблюдения отраслевых требований и стандартов, управлять всей деятельностью организации и получать предсказуемый и приемлемый результат с заданным уровнем качества.

Независимо от типа организации, можно выделить основные процессы в управлении качеством:

- организационное управление;
- планирование деятельности;
- выполнение процессов;
- контроль результатов.

**Организационное управление** заключается в определении руководством организации эффективной организационной структуры, постановке целей организации, определении процессов принятия решений, установке требуемого уровня качества и выделения соответствующих цели ресурсов, включая наем квалифицированного персонала и т.д. Кроме этого, в соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001—2015 «Высшее руководство должно демонстрировать свое лидерство и приверженность в отношении системы менеджмента качества».

**Планирование деятельности** лежит в основе SMK организации, при этом на основании целей планируются способы их достижения, процессы и процедуры, определяются необходимые исходные ресурсы и контрольные точки, учитываются возможные сценарии развития событий. Исходные ресурсы включают в себя требуемые персонал, материалы, оборудование и помещения; ресурсы должны явно и доказуемо соответствовать цели (принцип «demonstrably fit for purpose»). План должен быть достаточно детальным и приближенным к реальности, быть одобренным ответственными лицами до начала его выполнения и своевременно обновляться в случае необходимости. В то же время при планировании следует избегать излишней детализации, приводящей к ненужным ограничениям. План должен описывать действительно важные детали, оставляя достаточно гибкости там, где это не влияет на результат; планирование не должно быть «процессом ради процесса».

Если предполагается частое выполнение однотипных процессов, целесообразно использование стандартных операционных процедур (СОП) или их аналога.

Под **выполнением процесса** понимается применение заранее определенных методов к исходным ресурсам; ожидаемым результатом могут быть данные, записи, отчеты или образцы. Выполнение процесса (включая любые изменения и отклонения от плана) и

результаты должны документироваться и постоянно оцениваться с точки зрения соблюдения требований.

**Контроль деятельности** осуществляется в интересах руководства организации лицами, независимыми от контролируемой ими деятельности. С этой целью персонал, ответственный за обеспечение качества, как правило, выделен в обособленное структурное подразделение и подчиняется непосредственно руководству; это требование важно при проведении внутренних аудитов. На основании результатов контроля деятельности руководством осуществляется дальнейшее управление организацией.

При планировании и управлении качеством также часто используется цикл Деминга: планирование, действие, проверка, корректировка (Plan-Do-Check-Act, PDCA); представляющий собой алгоритм действий руководства по управлению процессом и достижению его целей. В соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001–2015 «Реализация цикла PDCA позволяет организации обеспечить ее процессы необходимыми ресурсами, осуществлять их менеджмент, определять и реализовывать возможности для улучшения».

Всегда следует помнить о принципе целесообразности (fit for purpose) и сопоставлять каждое действие и выдвигаемое требование с сопутствующими рисками и возможностями. GCP E6 (R2) содержит указание спонсорам КИ «избегать излишней сложности, ненужных процедур и сбора лишних данных». Для организации одинаково неблагоприятны как отсутствие достаточно тщательного планирования, контроля и документирования, так и избыточные требования к процессам и документам, приводящие к ненужной бюрократической работе, значительным временным потерям, невозможности сосредоточить усилия на действительно важных задачах, и в конечном итоге — коммерческой неэффективности организации. Вследствие распыления внимания и снижения возможности контроля значительно повышаются риски для качества. Принцип «чем больше — тем лучше» для СМК неприемлем. Именно по этой причине необходимо внедрение подхода, основанного на оценке рисков, и системы управления рисками для качества.

Непосредственно за внедрение и поддержание СМК, как правило, отвечают сотрудники выделенного подразделения организации — QA (отдел обеспечения качества, ООК). Однако это не означает, что обеспечение и контроль качества — это задача только этого подразделения, поскольку все сотрудники организации в той или иной степени оказываются вовлеченными в этот процесс. Обособленность подразделения QA обусловлена необходимостью минимальной вовлеченности этих сотрудников в рутинные процессы проведения исследований и наличием возможности влиять на любые подразделения, будучи независимыми от них и подчиняясь непосредственно руководству организации.

Конечно, внедрение и поддержание СМК требует от руководства организации материальных и трудовых ресурсов, что может быть сложным для маленьких компаний, поэтому еще один важный вопрос — в какой момент оправдано внедрение СМК в растущей организации. Помимо формального соблюдения регуляторных требований, которое может в той или иной мере обеспечиваться (в зависимости от области деятельности), например, наличием СОП и присутствием номинальной должности QA в организационной структуре; для маленьких компаний (5–15 человек) наличие СМК не является критически важным, на первое место выходят опыт и способности ключевых сотрудников, осуществляющих «ручное

управление» всеми процессами и тем самым гарантирующих качество результата. Однако по мере роста и развития организации, увеличения количества и сложности проектов и привлечения новых сотрудников подобное «ручное управление» становится невозможным и возникает острая потребность в стандартизации процессов и внедрении эффективной и функционирующей СМК.

## ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ И ПРОЦЕССЫ СМК

### Система СОП и документооборот

Документооборот исключительно важен для всех организаций, поскольку именно документы являются главным объектом любого аудита или инспекции. В зависимости от назначения выделяют регламентирующую и регистрирующую документацию. К **регламентирующим** относятся документы, определяющие деятельность организации и устанавливающие порядок выполнения процессов: политики, приказы, руководства, регламенты, планы, СОП, рабочие инструкции, схемы, формы, шаблоны и т.д. В зависимости от уровня документа в иерархии, он может давать общее описание определенной области (политика, руководство) или детально описывать выполнение конкретных процедур (например, СОП, рабочая инструкция). Регламентирующие документы являются контролируемыми:

- одобрены уполномоченными лицами (в зависимости от уровня документа в иерархии) до начала использования;
- поддерживается контроль версий документа, указана дата введения в действие данной версии документа;
- защищены от случайных и неавторизованных изменений, что особенно актуально для электронных систем документооборота; бумажные документы должны быть скреплены, иметь сквозную нумерацию страниц и т.д.;
- доступны всем сотрудникам на их рабочих местах (в соответствии с функциями сотрудников);
- распространение документов и их копий в организации контролируется, сотрудникам в любой момент времени доступны только актуальные действующие версии документов, после окончания действия версии документа все его копии (кроме единственной архивной) изымаются у сотрудников и уничтожаются.

Персонал должен быть ознакомлен с документом (и обучен, когда требуется) до начала его использования (как правило, до даты вступления в действие).

Все эти сложные меры предпринимаются с единственной целью — обеспечить уверенность в том, что в любой момент времени все сотрудники выполняют свои обязанности единообразно, в точности как утверждено руководством.

Очень частая ошибка — стремление использовать «чужие» СОП без какой-либо их адаптации под особенности конкретной организации (ее структуру, функции, размер, типы проектов). СМК — это гораздо больше, чем просто набор готовых СОП, создание которых — лишь один из этапов ее разработки и внедрения.

Процесс одобрения документов должен быть рациональным. Например, если документ утверждается большим количеством лиц, есть риск того, что ни один из утверждающих не будет вчитываться в сам документ, рассчитывая на внимательность остальных. Если невозможно уменьшить количество утвер-

ждающих лиц, рекомендуется добавить краткий комментарий, объясняющий ответственность каждого из них за определенный аспект или часть документа.

Результатом деятельности организации и подтверждением выполнения процедур и процессов являются **регистрируемые документы**: отчеты и первичные документы. Первичные документы (журналы, логи, записи и прочие) делаются по факту выполнения процедур, при этом следует руководствоваться фундаментальным принципом надлежащих практик (GxP): «Что не задокументировано — то не сделано». К любым первичным записям в рамках СМК применимы требования GCP E6 (R2) (сокращенно ALCOACSEA, по первым буквам английских слов):

- определено, кто и когда сделал запись: подпись, инициалы, дата (attributable);
- запись разборчивая (legible);
- сделана одновременно с действием (contemporaneous);
- подлинная, любые изменения авторизованы и сделаны с сохранением «документального следа» (original);
- запись точно, полностью и последовательно отражает действие, событие или их последовательность (accurate, complete, consistent);
- запись должна быть долговечной и стойкой (enduring);
- должна быть доступной для проверки в установленных случаях (available).

Удобным инструментом для записей о выполнении стандартных процедур является использование стандартных форм и шаблонов, включенных, например, в качестве приложений к СОП. Такие формы, содержащие обозначенные поля для записи всех необходимых данных, облегчают правильное, «интуитивное» выполнение процедуры, снижают риск случайного пропуска действия или невнесения нужной информации в запись.

Отчеты, в отличие от записей, содержат обобщенные данные и анализ результатов деятельности; отчеты, как и планы, должны утверждаться авторизованными лицами и быть контролируруемыми документами.

Хранение документов в рамках СМК должно обеспечивать их сохранность на протяжении длительного периода времени. Де-факто стандартом является хранение документов, связанных с исследованиями, в течение 15 лет, хотя некоторые компании требуют более длительного хранения. Процедура архивации должна предполагать помещение документов по завершившимся исследованиям в специально оборудованное, защищенное от несанкционированного и неконтролируемого доступа помещение под ответственность специально назначенного сотрудника — архиваруса.

### Квалификация персонала и распределение обязанностей

Персонал организации, его опыт и квалификация — как правило, основной фактор, определяющий качество деятельности организации и, соответственно, выбор данной организации в качестве контрагента и партнера. Кроме этого, достаточная квалификация персонала является требованием надлежащих практик и нормативных документов.

С точки зрения СМК ключевым является ответ на 2 вопроса:

- Как руководство организации распределяет и контролирует функции и ответственность между сотрудниками?

— Соответствуют ли квалификация и опыт сотрудников выполняемым ими функциям?

Распределение функций определяется такими документами, как схема организационной структуры («оргчарт», org chart) компании, регламенты и должностные инструкции каждого сотрудника.

Поскольку «оргчарт» часто запрашивается на аудитах, рекомендуется тщательно его оформить:

- должно быть понятно количество сотрудников по должностям или по отделам;
- для ключевых должностей желательно указать ФИО сотрудников и заместителей (back-up), выполняющих обязанности в случае отсутствия;
- должны быть показаны линии подчинения, у каждого сотрудника должен быть один линейный руководитель, а функциональное подчинение (например, в рамках проекта) можно указать отдельно;
- «оргчарт» должен быть утвержден, иметь контроль версий и своевременно обновляться ответственным лицом.

Функция должностных инструкций в рамках СМК — подтвердить передачу определенных обязанностей сотруднику и его согласие с ними; должностные инструкции утверждаются руководителем организации (или уполномоченным лицом) и подписываются сотрудником при приеме на работу (либо при изменении должностных полномочий) не позднее начала выполнения своих обязанностей.

Должностные инструкции сотрудников требуются и по трудовому законодательству, хотя в рамках СМК можно использовать упрощенные, специально разработанные документы. Возможно иметь стандартные должностные инструкции для каждой должности, либо создавать их для каждого сотрудника отдельно. Первый вариант больше подходит для крупных компаний с большим количеством однотипных должностей (например, монитор КИ в глобальных КИО), второй — для небольших организаций, где каждый сотрудник, в зависимости от своей квалификации, может выполнять разные функции.

Документы, подтверждающие квалификацию сотрудников, включают в себя резюме (CV, curriculum vitae), содержащее основные сведения о квалификации и опыте сотрудника, и документы об обучении. Резюме должно своевременно обновляться (как правило, не реже раза в год) и быть подписано сотрудником. Внешнее обучение сотрудников (например, курсы GCP) может быть эффективно дополнено внутренним обучением (прежде всего — по СОП организации).

Система обучения должна, с одной стороны, гарантировать своевременное ознакомление сотрудников со всеми необходимыми процедурами и документами, их обновлениями, а с другой — не перегружать сотрудников излишними требованиями (например, представляется излишним требование многих компаний проводить ежегодное базовое обучение по GCP для всех без исключения исследователей); план обучения организации должен быть одобрен руководством. Необходимо предусмотреть процедуру вводного обучения для новых сотрудников и при переводе на новую должность, которое должно включать не только теоретическое, но и практическое обучение под руководством, аттестацию и допуск к самостоятельной работе.

Все основные документы, подтверждающие квалификацию и обучение сотрудников, например, резюме, должностная инструкция, документы о внутреннем и внешнем обучении, диплом и сертификаты

об образовании удобнее разместить в личных папках, которые ведутся каждым сотрудником и периодически проверяются руководителем,

### Контроль оборудования и помещений

Значимость данного элемента СМК зависит от организации: если для исследовательской лаборатории оборудование и помещения — один из главных активов, то для КИО важны лишь ИТ-оборудование и архив; при этом КИО может использовать облачные технологии для хранения данных и субпоставщика для архивирования бумажных документов. Безопасное хранение и резервное копирование данных имеют большое значение при планировании непрерывности деятельности, ведь данные — это конечная цель любых исследований.

Для лабораторий и исследовательских центров необходимо обеспечить контроль соответствия оборудования установленным требованиям, в том числе проводить своевременную калибровку, поверку или валидацию (в соответствии с типом оборудования), вести журналы использования оборудования, обучать сотрудников работе с оборудованием и надлежащему документированию. План помещений должен содержать всю значимую для эксплуатации и планирования непрерывности деятельности информацию.

### Внутренние аудиты

Проведение внутренних аудитов — один из главных элементов СМК. Объектом внутреннего аудита являются сама организация и ее СМК (либо отдельные подразделения или проекты), цель аудита — удостовериться в соблюдении применимых (в том числе нормативных и контрактных) требований и определить потенциал для улучшения. Внутренние аудиты проводятся по заранее составленной программе в соответствии с общим планом, одобренным руководством организации (как заказчиком аудита); результатом аудита является отчет, содержащий общие выводы и перечень выявленных отклонений и несоответствий.

Аудит — это комплексная и независимая проверка, поэтому аудитор должен быть независим от проверяемых процессов. Как правило, внутренние аудиты проводятся не реже одного раза в год. Небольшие и средние по размеру компании часто не могут позволить себе наем выделенного аудитора дополнительно к сотрудникам подразделения QA; для соблюдения принципа независимости часто используется внешний аудитор. Использовать только сотрудников подразделения QA для проведения внутренних аудитов нельзя, поскольку необходимо проведение независимой оценки, в том числе СМК и деятельности QA.

### Управление отклонениями, корректирующие и профилактические мероприятия (corrective and preventive actions, CAPA)

В процессе работы неизбежно возникают отклонения от запланированного процесса или применимых требований, выявляемые спонтанно, при проведении контроля качества или при аудитах. Любые отклонения должны документироваться и оцениваться; организация должна «учиться на своих ошибках», важный элемент оценки — анализ основной причины (root cause analysis, RCA). По итогам оценки разрабатывается план CAPA, направленный на устранение негативных последствий и предупреждение подобных отклонений в будущем. План должен быть одобрен руководством организации, подтверждаю-

щим выделение соответствующих ресурсов для реализации плана. План CAPA должен содержать детальное описание мероприятия и желаемый результат, ответственного за выполнение (рекомендуется назначать конкретного сотрудника) и срок для реализации. Выполнение плана должно контролироваться и оцениваться.

### Контроль изменений (change control)

Чтобы вводимые изменения не приводили к отклонениям, внедряется процедура контроля изменений, предполагающая поэтапное планирование, внедрение и оценку значимых изменений. К ним могут относиться, например, внедрение новой ИТ-системы, переезд лаборатории, замена ключевого сотрудника. На основании анализа рисков формируется план внедрения изменения (по аналогии с планом CAPA), выполнение которого контролируется и оценивается, при необходимости план модифицируется.

### Управление поставщиками (vendors management), аудиты и договоры подряда

Клинические и доклинические исследования — область, в которой широко распространены аутсорсинг (передача сторонней организации — поставщику услуг — части или всех функций в исследовании). Значимость поставщиков услуг определяется их ролью в исследовании и потенциальным влиянием на конечный результат (качественные данные и безопасность субъектов КИ): если для фармацевтической компании, полностью передающей проведение исследования в КИО, значимость процедуры отбора и управления поставщиком крайне высока, поскольку в соответствии с GCP ответственность за качество всегда лежит на спонсоре КИ, то поставщики исследовательского центра незначительно влияют на результат всего исследования.

Цель СМК при аутсорсинге — гарантировать соблюдение ГОСТ Р ИСО 9001–2015: «Организация должна обеспечить соответствие процессов, продукции и услуг, предоставляемых внешними поставщиками, требованиям». Кроме того, многие компании успешно внедряют в эту процедуру бизнес-аспекты и управление рисками.

С точки зрения СМК поставщиков на основании оценки рисков можно разделить на:

- значимых (GxP-релевантных, деятельность которых может значительно сказаться на качестве данных и/или безопасности субъектов): КИО, биолaborатория, логистическая компания, клинический центр I фазы и прочие;
- незначимых (взаимодействие с которыми определяется только деловыми интересами): поставщики канцелярских товаров, курьерская служба и др.

К значимым поставщикам применяются процедуры отбора и контроля по качеству, такие как квалификационные и рутинные аудиты, опросники, метрики, выборочный контроль и другие. В больших организациях составляется перечень одобренных поставщиков, которых разрешено включать в закупочные процедуры компании. Итоговое решение по каждому поставщику должно приниматься с учетом оценки рисков на основании таких факторов, как результаты аудита, заполненный опросный лист, опыт работы с данным поставщиком, его значимость для организации.

Крайне важным является составление договора с поставщиками, обязательно необходимо указать:

- передаваемые функции, включая подробное распределение обязанностей;
- соблюдение применимого законодательства поставщиком;
- условия конфиденциальности и защиты интеллектуальной собственности;
- прямой доступ ко всем записям, которые связаны (в том числе косвенно, например, личные папки сотрудников и СОП поставщика) с КИ во время и после окончания исследования;
- условия проведения аудитов и инспекций во время и после окончания исследования;
- хранение всех документов (и специфичных, и общих) в течение необходимого периода или передачи их спонсору;
- одобрение всех субпоставщиков КИО спонсором (требование GCP E6 (R2)) и включение вышеперечисленных условий в договоры с ними;
- какая информация может быть закреплена в договоре с субпоставщиками (например, финансовые условия).

### Управление рисками для качества (quality risk management, QRM)

Управление рисками — одна из областей современной экономической науки, широко используемая во многих отраслях. ГОСТ Р ИСО 31000—2010 «Менеджмент риска. Принципы и руководство» [12], идентичный одноименному международному стандарту ИСО, устанавливает общие подходы к управлению рисками в организации. В фармацевтической промышленности успешно применяются принципы управления рисками для качества (QRM), которые постепенно входят и в область исследований. Подход, основанный на оценке рисков (risk-based approach, RBA), все шире применяется на протяжении жизненного цикла лекарственных средств. Например, GCP E6 (R2) вводит новые требования по внедрению подхода, основанного на оценке рисков, повторяющие руководство ICH Q9 [13]. Основными этапами процедуры являются выявление критических процессов и данных, выявление основных рисков и их оценка (используются шкалы по вероятности наступления риска, его значимости и возможности своевременно идентифицировать), разработка и внедрение мер по снижению риска.

Помимо соблюдения регуляторных требований, внедрение в организации RBA может принести ощутимую выгоду независимо от размера организации и ее роли при проведении исследований и ФН. В соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001—2015 «Риск-ориентированное мышление позволяет организации определять факторы, которые могут привести к отклонению от запланированных результатов процессов и системы менеджмента качества организации, а также использовать предупреждающие средства управления для минимизации негативных последствий и максимального использования возникающих возможностей». Управленческие решения, опирающиеся на систематические данные, становятся более объективными; RBA помогает улучшить планирование и приоритизацию задач, а также распределять ресурсы наиболее оптимальным образом. Кроме того, повышается оперативность реагирования организации на непредвиденные обстоятельства.

Конечно, все эти преимущества могут быть реализованы только при условии соответствия системы управления рисками (и системы качества в целом)

размеру, функциям и другим особенностям организации.

### Обеспечение непрерывности деятельности организации и восстановление в случае происшествий (business continuity and disaster recovery, BC/DR)

Процесс также основан на оценке и снижении рисков для организации, только в данном случае рассматриваются риски для самой организации — ее нормальной деятельности и выполнения своих обязательств перед партнерами, от происшествий (например, пожар) до ошибок в управлении организацией (например, одновременный уход ключевых сотрудников в отпуск, приведший к значительной задержке проекта). Для КИО, например, критическим является обеспечение сохранности данных и документации, для лаборатории — исправность оборудования и сохранность помещений.

Итогом анализа рисков и процессов является план, содержащий:

- оценку основных рисков для организации и меры по их снижению и предотвращению;
- данные о внедрении мер по снижению рисков и предотвращению происшествий, а также оценку их эффективности;
- порядок действий сотрудников в случае происшествий.

План должен постоянно проверяться и своевременно обновляться, все сотрудники должны проходить регулярное обучение.

### Оценка эффективности СМК

Руководство организации должно проводить периодическую (например, ежегодную) оценку эффективности СМК, привлекая ключевых специалистов организации. В основе процесса лежат оценка основных рисков и возможностей для организации, а также функционирование СМК и выполнение основных ключевых показателей эффективности (КПЭ) организации по качеству. Итогом такой оценки становятся КПЭ по качеству на следующий период. Примеры КПЭ по качеству: доля успешно пройденных аудитов, отсутствие серьезных замечаний на инспекциях, отсутствие претензий со стороны клиентов, исполнение плана CAPA в срок и в полном объеме. Цели должны соответствовать критериям SMART: конкретный, измеримый, достижимый, актуальный, ограниченный во времени (specific, measurable, attainable, relevant, time-bound).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и внедрение СМК в российских организациях, участвующих в проведении доклинических и клинических исследований — это не только вопрос использования опыта международных компаний, но и создание новых решений с учетом специфики локального рынка. Возрастает необходимость внедрения СМК в локальных организациях и с точки зрения гармонизации требований к системе фармаконадзора. Российским компаниям необходимо решить множество задач, выходящих за привычные рамки обеспечения и контроля качества, например, внедрить комплексный риск-ориентированный процессный подход на всех этапах разработки лекарственных препаратов, усовершенствовать процедуры по контролю за производством и обращением исследуемых препаратов, обеспечить доступность для общественности и научного сообщества результатов исследований, и

внедрить концепцию «встроенного качества» (quality by design, QbD), широко применяющуюся в производстве лекарственных средств, в область доклинических и клинических исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 9001–2015. Системы менеджмента качества. Требования. М.: Стандартинформ; 2015.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».
3. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997).
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».
5. ГОСТ Р 52379–2005. Надлежащая клиническая практика. М.: Стандартинформ; 2005.
6. Распоряжение коллегии Евразийской экономической комиссии от 29 декабря 2015 г. № 185 «О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского Экономического Союза».
7. The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Available from: <http://www.ich.org/>.
8. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. International Conference on Harmonization; 2008.
9. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline For Good Clinical Practice E6 (R2). Step 2b version.
10. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».
11. FDA Guidance for Industry (2009): Investigator Responsibilities — Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects.
12. ГОСТ Р ИСО 31000–2010. Менеджмент риска. Принципы и руководство. М.: Стандартинформ; 2010.
13. ICH Q9 Quality Risk management. International Conference on Harmonization; 2006.

#### ОБ АВТОРАХ

ООО «НоваМедика». Российская Федерация, 125047, Москва, 2-я Брестская ул., 8.  
Мануилов Дмитрий Михайлович. Руководитель по научной работе.

#### АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Мануилов Дмитрий Михайлович; dmmanuilov@gmail.com

## IMPLEMENTATION OF EFFICIENT QUALITY MANAGEMENT SYSTEMS IN ORGANIZATIONS ENGAGED IN PRECLINICAL AND CLINICAL TRIALS AND PHARMACOVIGILANCE

D. M. Manuilov

NovaMedica LLC, 2nd Brestskaya street 8, Moscow 125047, Russian Federation

**Abstract:** The article analyses main quality assurance requirements for organizations that participate in preclinical and clinical trials and pharmacovigilance. It describes the key elements of the quality management system, provides practical advice on their implementation, and reviews the most common mistakes. The author draws attention to the necessity of implementing a holistic, risk-oriented process approach at all stages of drugs development, the importance of improving control over manufacture and circulation of investigational drugs, the need to make trial results available to general public and academic community and to apply the quality by design concept to preclinical and clinical trials in a similar way as it is now applied to drug manufacture.

**Key words:** preclinical trials; clinical trials; quality assurance; quality control; quality management system; pharmacovigilance; quality management.

**For citation:** Manuilov DM. Implementation of efficient quality management systems in organizations engaged in preclinical and clinical trials and pharmacovigilance. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 126–132.

#### REFERENCES

1. State Standard P ISO 9001–2015. Quality management systems. Requirements. Moscow: Standartinform; 2015 (in Russian).
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.04.2016, No. 199 «On adoption of Good Laboratory Practice» (in Russian).
3. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997).
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.04.2016, No. 200n «On adoption of Good Clinical Practice» (in Russian).
5. State Standard P 52379–2005. Good Clinical Practice. Moscow: Standartinform; 2005 (in Russian).
6. Decree of the Board of the Eurasian Economic Commission of 29.12.2015 No. 185 «Draft resolution of the Eurasian Economic Commission Council «On adoption of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union» (in Russian).
7. The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Available from: <http://www.ich.org/>.
8. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. International Conference on Harmonization; 2008.
9. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline For Good Clinical Practice E6 (R2). Step 2b version.
10. Order of the Ministry of Trade and Industry of the Russian Federation of 14.06.2013, No. 916 «On adoption of Good Manufacturing Practice» (in Russian).
11. FDA Guidance for Industry (2009): Investigator Responsibilities — Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects.
12. State Standard R ISO 31000–2010. Risk management. Principles and guidance. Moscow: Standartinform; 2010 (in Russian).
13. ICH Q9 Quality Risk management. International Conference on Harmonization; 2006.

#### AUTHORS

NovaMedica LLC, 2nd Brestskaya street 8, Moscow 125047, Russian Federation.  
Manuilov DM. Head of Research and Development.

#### CONTACT E-MAIL

Manuilov Dmitry Mikhaylovich; dmmanuilov@gmail.com