

УДК 57.084.1

**СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ****¹Зайцева М.А., ¹Бонитенко Е.Ю., ¹Иванов М.Б., ²Скобелев Д.О.,****²Чечеватова О.Ю., ¹Пикалова Л.В.***¹ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
Санкт-Петербург, e-mail: institute@toxicology.ru;**²ФГУП «ВНИИ ЦСМВ», Москва, e-mail: csmv@vnicismv.ru*

На сегодняшний день функциональное взаимодействие нескольких учреждений в рамках проведения отдельного доклинического исследования приобретает все большее значение. В этой связи актуальной проблемой является разработка положений системы обеспечения качества доклинических исследований, проводимых на нескольких испытательных площадках. На основании имеющихся нормативных документов сформулированы основные положения обеспечения качества для мультицентровых исследований. Отмечено, что ответственность за реализацию процессов обеспечения качества несет персонал испытательного центра, являющийся организатором данного типа исследований. Одним из обязательных элементов обеспечения качества данного типа исследований является дифференцированное обучение персонала испытательных площадок, организованное по стандартам испытательного центра. Этическая экспертиза мультицентровых исследований проводится при участии биоэтических комиссий испытательного центра и испытательных площадок. Предлагаемая процедура взаимодействия персонала по обеспечению качества испытательного центра и испытательных площадок может явиться основой для разработки и внедрения данного процесса в российских научно-испытательных и исследовательских центрах.

Ключевые слова: мультицентровые исследования, доклинические исследования, GLP, система качества, испытательная площадка

QUALITY MANAGEMENT OF MULTI-SITE PRECLINICAL STUDIES**¹Zaytseva M.A., ¹Bonitenko E.Y., ¹Ivanov M.B., ²Skobelev D.O.,****²Chechevatova O.Y., ¹Pikalova L.V.***¹FSSI «The Institute of toxicology FMBA RF», St-Petersburg, e-mail: institute@toxicology.ru;**²FSUI VNICSMV, Moscow, e-mail: csmv@vnicismv.ru*

Now the functional collaboration of several organizations for preclinical studies gets the increasing value. So the quality management system development for multisite studies with several test sites is an actual problem for modern medicine. On the basis of available regulatory standards the main points of quality multisite studies system for multisite studies were developed. It is marked, that the responsibility for realization of process quality is maintained by the quality management system personnel of the test facility as the organizer of this type of trials. The one of the main point of quality is differential training system in accordance. The ethical expertise is conducted by bioethics committee of test facilities and test sites. The described procedure of collaboration of quality management system test site personal and quality management system test facility personal can be a basis for creation and implementation of this process at Russian scientists institutions and nonclinical testing facilities.

Keywords: multisite studies, preclinical study, GLP, quality system, test site

Разработка теоретических, методических и организационных аспектов повышения качества доклинических исследований новых лекарственных средств является одной из актуальных задач в рамках совершенствования медицинской помощи населению. В этой связи немаловажное значение имеет и гармонизация отечественных нормативных требований надлежащей лабораторной практики с международными стандартами GLP [8].

На сегодняшний день функциональное взаимодействие нескольких учреждений в рамках проведения отдельного доклинического исследования приобретает все большее значение. При этом может возникнуть необходимость проведения отдельных этапов доклинических исследований различными подразделениями одного испытательного центра либо подразделениями

других испытательных центров или площадок. Разработчики лекарственных препаратов имеют возможность пользоваться услугами нескольких испытательных центров, специализирующихся на различных видах деятельности и располагающихся в разных странах [7].

Под мультицентровым исследованием понимается любое исследование, отдельные этапы которого проводятся на более чем одной испытательной площадке. Одной из причин, по которой некоторые этапы доклинического исследования могут либо должны проводиться на других испытательных площадках, является несоответствие основной площадки достаточному уровню технической подготовленности и возможностям, необходимым для выполнения определенных задач [1]. Помимо этого, потребность в проведении мультицентровых

исследований возникает и в случае невозможности замены испытательной площадки в связи с удалением по географическому признаку или разделенной иным образом. Кроме того, разработчик лекарственного средства может потребовать выполнение определенных этапов исследования (например, проведение анализа испытуемых объектов) в других лабораториях одной организации. В такой ситуации один отдел организации будет действовать в качестве испытательной площадки, в то время как другой отдел – выступать в качестве испытательного центра.

На сегодняшний день в ряде стран существует сложившаяся практика, когда роль основного испытательного центра для отдельного доклинического исследования берет на себя организация, располагающая максимальным техническим оснащением и высококвалифицированным персоналом, а отдельные и/или дополнительные этапы исследования размещаются на других испытательных площадках [9]. Так, например, в Польше существует 2 больших испытательных центра и около 10 небольших испытательных площадок, специализирующихся только на проведении отдельных типов доклинических исследований [10].

Для подобных испытательных центров объем ежегодных доклинических исследований составляет порядка 400–500 исследований [8]. Это обеспечивается посредством кооперации нескольких (2–3) крупных центров, как, например, в Польше и Нидерландах [10], способных выполнить полный перечень доклинических исследований, и отдельных испытательных площадок, осуществляющих только определенные виды доклинического тестирования, например изучение иммуноотоксичности, мутагенности и др.

В Российской Федерации (РФ) ситуация обстоит следующим образом. Федеральным законом РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 11, раздел 3) [7] предусмотрено, что для организации и проведения отдельного доклинического исследования разработчик лекарственного средства может привлекать несколько научно-исследовательских организаций, имеющих необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования. Наряду с этим в разделе 4 ГОСТ 31890-2012 от 01 января 2013 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» указано, что сотрудник службы обеспечения качества испытательного центра должен поддерживать связь с персоналом испытательной площадки для обе-

спечения адекватного проведения инспекций на протяжении всего исследования [6]. Однако в данных нормативных документах не нашли отражения вопросы о порядке организации взаимодействия персонала по обеспечению качества испытательного центра и испытательных площадок.

В настоящее время в РФ имеется несколько крупных испытательных центров по проведению доклинических исследований, способных обеспечить полный объем необходимых тестов. Тем не менее большинство из них проводит только определенные типы исследований, либо исследования выполняются на одном виде экспериментальных животных. Поэтому разработчик лекарственного средства зачастую вынужден обращаться в несколько исследовательских учреждений для организации полного объема доклинического исследования лекарственного препарата. Интерпретация результатов, полученных в ходе выполнения исследования в разных испытательных центрах, порой является непростой задачей, т.к. приходится учитывать различия линий экспериментальных животных, постановки методик, квалификацию персонала и другие факторы, которые могут вносить поправку при сопоставлении результатов доклинического исследования и принятии решения о возможности проведения дальнейших клинических испытаний [6].

Таким образом, теоретическое научное обоснование и разработка процедур обеспечения качества при проведении доклинического исследования с использованием нескольких испытательных площадок является актуальной проблемой для учреждений, выполняющих доклинические исследования.

Рассмотрим некоторые ключевые аспекты обеспечения качества доклинических исследований с использованием нескольких испытательных площадок. При этом следует учитывать, что система обеспечения качества при проведении доклинических исследований состоит из ряда элементов, объединенных внутренним единством процессов.

Приводимая процедура взаимодействия испытательного центра и испытательных площадок прошла апробацию в рамках проведения доклинических исследований в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России) с привлечением в качестве испытательных площадок как структурных подразделений Института, так и сторонних организаций, аккредитованных в системе общих требований к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий (ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009).

Обеспечение качества при планировании исследования

Мультицентровое исследование состоит из работ, которые проводятся как в испытательном центре, так и на всех испытательных площадках, при этом оно представляет собой единое исследование, которое осуществляется в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP). Это означает наличие одного плана исследования, одного руководителя исследования и одного заключительного отчета. В связи с этим очень важно, чтобы персонал и администрация сотрудничающих площадок были осведомлены, что выполняемая ими работа является частью исследования, а не осуществляется как отдельное исследование.

Использование нескольких испытательных площадок увеличивает сложность задач проектирования и управления исследованием, что приводит к дополнительным рискам его целостности. В связи с этим очень важно, чтобы все потенциальные угрозы и риски были предусмотрены и сведены к минимуму. Поэтому решение о проведении мультицентрового исследования должно быть тщательно рассмотрено разработчиком лекарственного средства совместно с администрацией испытательного центра на ранней стадии планирования, чтобы дать возможность заинтересованным сторонам согласовать необходимые меры контроля перед завершением разработки плана исследования.

При проведении исследования на нескольких площадках могут возникнуть проблемы, касающиеся различий в управлении несколькими организациями и их программами по обеспечению качества. Поэтому обеспечение качества мультицентровых исследований требует тщательного планирования и организации для обеспечения общего соответствия регуляторным требованиям. Обязанности по обеспечению качества работ также должны быть определены до начала экспериментальных работ на данных площадках.

Службами обеспечения качества испытательного центра и испытательной площадки должны быть разработаны и согласованы типы стандартных операционных процедур (СОП), которые будут использоваться каждой испытательной площадкой. Для мультицентровых исследований обязательным является наличие следующих типов СОП, описывающих выбор и мониторинг испытательных площадок:

- назначение, а при необходимости замена ответственных исследователей;
- передача данных, образцов и проб между площадками;

– хранение, возврат или удаление тестируемых или стандартных объектов (образцов), используемых на испытательных площадках.

Одной из главных задач службы обеспечения качества испытательного центра является проведение оценочного визита для проверки соответствия системы качества испытательной площадки требованиям GLP. Только в случае положительной оценки испытательная площадка может стать участником доклинического исследования. Сотрудниками службы обеспечения качества также должна быть проведена экспертиза плана исследования на соответствие Принципам GLP.

До начала исследования на испытательной площадке в рамках мультицентрового исследования обязательными являются письменные гарантии администрации испытательной площадки о выполнении работ в соответствии с СОПами, предоставленными администрацией испытательного центра. В то же время администрация испытательного центра обязана своевременно уведомлять администрацию испытательной площадки о любых изменениях СОПов с последующим удалением из употребления замещающей версии. При этом ответственный исследователь должен обеспечить доступ персонала к измененным версиям СОПов [2].

До начала исследования следует провести обучение персонала испытательных площадок. При этом необходимо учитывать, что программы обучения должны разрабатываться для каждой категории сотрудников с учетом уровня компетентности. Обучение может быть организовано силами персонала испытательных площадок. Однако оценка компетентности и квалификации данного персонала должна производиться с участием отдела обеспечения качества испытательного центра [3].

Важным аспектом соответствия современным требованиям является проведение биоэтической экспертизы доклинического исследования. Данная процедура может быть осуществлена силами биоэтических комиссий испытательных площадок, а в случае отсутствия таковых – с привлечением биоэтической комиссии испытательного центра [4].

Обеспечение качества при проведении исследования

В процессе исследований служба обеспечения качества испытательного центра несет ответственность за взаимодействие с аналогичной службой испытательной площадки и за обеспечение качества данного взаимодействия. Руководитель службы обеспечения качества испытательного

центра выносит заключение, в котором указывается, что исследование выполняется в строгом соответствии с планом, а заключительный отчет отвечает Принципам GLP. Проверка заключительных отчетов должна включать подтверждение того, что информация об исследовании, полученная ответственным исследователем (в том числе доказательство обеспечения качества на испытательной площадке), должным образом учтена. Руководитель службы обеспечения качества должен гарантировать, что его заключение подготовлено в отношении работ, проведенных испытательным центром, и включает или ссылается на заключения служб обеспечения качества всех испытательных площадок.

В то же время в обязанности службы обеспечения качества испытательной площадки входит инспекция работы, выполненной на своей площадке, результаты которой в письменном виде сообщаются ответственному исследователю, администрации испытательной площадки, руководителю исследования, администрации испытательного центра и руководителю службы обеспечения качества. Кроме того, должно быть проверено участие ответственного исследователя в исследовании в соответствии с СОПами, действующими на испытательной площадке, и предоставлено соответствующее заключение.

Испытательный центр в лице своей службы обеспечения качества не реже, чем 1 раз за одно исследование, проводит инспекции испытательной площадки, в том числе и службы обеспечения качества площадки. Письменные отчеты о результатах проведенных инспекций и рекомендаций по устранению выявленных недостатков, подписанные руководителем службы обеспечения качества испытательного центра, представляются руководителю испытательного центра и руководителю испытательной площадки.

Служба обеспечения качества испытательной площадки проверяет заключительные отчеты, предоставляемые испытательной площадкой, подтверждая, что методы, процедуры, наблюдения и результаты изложены точно и в полной мере отражают первичные данные. Заключение о результатах проверки предоставляется в службу обеспечения качества испытательного центра, а заключительные отчеты – руководителю исследования.

Финальное заключение о ходе доклинического исследования оформляется службой обеспечения качества испытательного центра. Оно прилагается к отчету о результатах исследования и предоставля-

ется разработчику лекарственного препарата. В данном заключении должны быть отражены типы инспекционных проверок, проведенных службами обеспечения качества испытательного центра и площадки, даты их проведения с информацией об этапе исследования, даты передачи заключительного отчета службам обеспечения качества испытательного центра и площадки.

Документацию доклинического исследования, в том числе материалы службы обеспечения качества, следует хранить в соответствии с Принципами GLP. В тех случаях, когда помещения для хранения архивных материалов испытательной площадки не удовлетворяют регуляторным требованиям, записи и материалы должны быть перенесены в архив испытательного центра [2, 6].

Заключение

Таким образом, существующая в Российской Федерации нормативная база позволяет разработать и внедрить в деятельность учреждений основные научно обоснованные положения по обеспечению менеджмента качества доклинических мультицентровых исследований лекарственных средств. Ответственность за реализацию данных процессов несет персонал испытательного центра, являющийся ключевым звеном в распределении обязанностей при организации данного типа исследований. Одним из обязательных элементов обеспечения качества данного типа исследований является дифференцированное обучение персонала испытательных площадок, организованное по стандартам испытательного центра. Этическая экспертиза мультицентровых исследований проводится при участии биоэтических комиссий испытательного центра и испытательных площадок. Подтверждение соответствия испытательных площадок современным стандартам GLP обеспечивается посредством внешних инспекций площадок и проверки заключительных отчетов со стороны испытательного центра. Приводимая процедура прошла апробацию в рамках проведения доклинических исследований в ФГБУН ИТ ФМБА России с привлечением в качестве испытательных площадок структурных подразделений Института и сторонних организаций. Предлагаемая процедура взаимодействия персонала по обеспечению качества испытательного центра и площадок может явиться основой для разработки и внедрения данного процесса в российских исследовательских центрах.

Список литературы

1. ГОСТ 31890-2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках. 2013 – 28 с.

2. Зайцева М.А. Критерии соответствия испытательных центров стран членов АТЕС требованиям GLP // Сборник тезисов IX конференции с международным участием по стандартам и соответствию в области инноваций и соответствующей надлежащей практики, 22–23 мая. – Казань. – 2013. – С. 232.

3. Зайцева М.А., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Скобелев Д.О., Пикалова Л.В., Чечеватова О.Ю., Батоцыренова Е.Г. Организация обучения персонала испытательного центра доклинических исследований // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/117-13569> (дата обращения: 18.06.2014).

4. Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Башарин В.А., Кашина Т.В. Разработка и внедрение алгоритма этической экспертизы при проведении доклинических исследований // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 2(46). – С. 154–157.

5. Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Кашина Т.В. Цели и политика качества при проведении доклинических исследований // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 239–242.

6. Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Мелехова А.С. Организация системы обеспечения качества при проведении доклинических исследований в соответствии с требованиями GLP // Технология живых систем. – 2013. – Т. 10, № 8. – С. 11–14.

7. Мировой рынок клинических исследований // <http://www.apteka.ua/article/158875/> № 34 (855) 3 сентября 2012 г.

8. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета. – 2010. – 14 апр.

9. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, № 13, The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies. 2002. ENV/JM/MONO(2002)9. – 17 p.

10. Presentation «A GLP competition», 4th QA Global Conference, Las Vegas, 2014.

References

1. GOST 31890-2012 principy nadlegashey laboratornoy praktiki GLP. Organizatsiya i upravlenie issledovaniyami provodimimi na neskolkikh ploshadkah. 2013 28 p.

2. Zaytseva M.A. kriterii sootvetstviya ispitatelnyh centrov stran chlenov ATEC trebovaniyam GLP // Sbornik tezisev IX konferencyy s megdunarodnim uchastiem po standartam i sootvetstviyu v oblasti innovaci i sootvetstviushey nadlegahey praktiki, 22-23 maya. Kazan. 2013. pp. 232.

3. Zaytseva M.A., Bonitenko E.U., Ivanov M.B., Skobelev D.O., Pikalova L.V., Chechevatova O.Yu., Batotsyrenova E.G. Organizatsia obucheniya personala ispitatel'nogo centra doklinicheskikh issledovaniy // Sovremennnye problemy nauki i obrazovaniya. 2014. no. 3; URL: <http://www.science-education.ru/117-13569> (data obrasheniya: 18.06.2014).

4. Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Basharin V.A., Kashina T.V. Rasrabotka i vnedrenie algoritma eticheskoy ekspertizi pri provedenii doklinicheskikh issledovaniy // Vestnik Rossiiskoy Voenno-Medicinskoy akademii. 2014. no. 2(46). pp. 154–157.

5. Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Basharin V.A., Kashina T.V. Tseli i politika kachestva pri provedenii doklinicheskikh issledovaniy // Fundamentalniy issledovaniya. 2013. no. 9. pp. 239–242.

6. Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Melekhova A.S. Organizatsiya systemy obespechenia kachestva kachestva pri provedenii doklinicheskikh issledovaniy v sootvetstvii s trebovaniyami GLP // Tehnologiya givih system. 2013. T. 10, no. 8. pp. 11–14.

7. Federalni zakon Rossiiskoy Federatsii ot 12 aprelya no. 61-FZ Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv. Rossiiskaya gazeta 2010. 14 apr.

8. Mirovoi rinok klinicheskikh issledovaniy // <http://www.apteka.ua/article/158875/> no. 34 (855) 3 sentabrya, 2012 g.

9. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 13, The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies. 2002. ENV/JM/MONO(2002)9. 17 p.

10. Presentation «A GLP competition», 4th QA Global Conference, Las Vegas, 2014.

Рецензенты:

Рейнюк В.Л., д.м.н., доцент кафедры токсикологии и медицинской защиты Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург;

Петров А.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.