УДК 658.62.018.012

М. Г. Старченко[1] , О. А. Шестопал[1], Ю. В. Підпружников[2]

[1]ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»

[2]Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕННЯ АУДИТУ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Для вітчизняних фармацевтичних підприємств-спонсорів клінічних досліджень є актуальною проблема розробки процедур та комплекту документації для ефективного контролю якості клінічних випробувань лікарських засобів.

Авторами розглянуто контроль якості клінічних досліджень як самостійний цикл процесів Демінга-Шухарта (цикл PDCA) в рамках циклу PDCA клінічних досліджень, розроблено блок-схему процесу аудиту клінічних досліджень та рекомендовані форми записів щодо процесу. Розроблено, апробовано та впроваджено методику проведення аудиту клінічних досліджень на провідному вітчизняному фармацевтичному підприємстві — ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод». Описано практичне використання цієї методики, наведено приклади рекомендованої форми квартального плану проведення аудитів клінічних досліджень та розділу «Документація» анкетного питальника з вибору клінічних баз для проведення клінічних досліджень. Проведено аналіз виявлених зауважень та невідповідностей, надано рекомендації для їх усунення та підвищення якості клінічних досліджень лікарських засобів ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Ключові слова: клінічне дослідження; Належна клінічна практика; аудит клінічних досліджень; цикл процесів Демінга-Шухарта (цикл PDCA); блок-схема; форми записів; запобіжні дії; коригувальні дії

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Появі нового лікарського засобу на фармацевтичному ринку передує тривалий і складний процес його розробки та випробувань, у якому клінічні дослідження займають найважливіше місце. Рішення про можливість застосування лікарського засобу в медичній практиці може бути прийнято тільки після систематичного вивчення рекації організму людини на нього та на підставі отримання достатнього обсягу інформації, що доводить його ефективність і безпечність.

В останні роки провідні підприємства України розробляють, впроваджують і сертифікують свої системи менеджменту якості, що є важливим кроком для забезпечення якості виготовленої продукції та виходу України на європейський ринок. При цьому впроваджуються системи якості відповідно до вимог Належних практик та стандарту ДСТУ ISO 9001-2001. Однак, для забезпечення якості лікарських засобів необхідне дотримання вимог не тільки Належної виробничої практики (GMP), але й Належної лабораторної практики (GLP) та Належної клінічної практики (ICH GCP).

© М. Г. Старченко, О. А. Шестопал, Ю. В. Підпружников, 2010

Внаслідок підвищення вимог до розробки та реєстрації оригінальних та генеричних лікарських засобів в Україні зростає кількість клінічних випробувань I–III фази та біоеквівалентності. Законодавча та нормативна бази в фармацевтичному секторі України гармонізуються з відповідними директивами та нормами Європейського Союзу. Особливу увагу при цьому приділяють проведенню клінічних досліджень згідно з сучасними міжнародними вимогами, гарантіям безпеки пацієнтів та здорових добровольців, які випробовують ліки, та забезпеченню якості отриманих даних.

Відповідно до ICH GCP, спонсор клінічного дослідження відповідає за впровадження та функціонування систем контролю й забезпечення якості проведення клінічних досліджень лікарського засобу, зокрема, за проведення контролю якості клінічних досліджень (моніторингу та аудиту) на всіх етапах клінічних випробувань для гарантії того, що дані надійні та отримані у коректний спосіб.

Важливим етапом є розробка та виконання відповідних процедур для проведення аудиту клінічних досліджень лікарських засобів з метою контролю та забезпечення якості при їх проведенні.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Роль спонсора в забезпеченні якості клінічних досліджень, необхідність проведення аудитів, заходів для поліпшення якості клінічних досліджень зазначена в цілому ряді нормативних документів, настановах, публікаціях, виголошена в доповідях на семінарах та конференціях [1-11]. Щорічно відбуваються міжнародні практичні конференції, присвячені аудитам та інспекціям клінічних досліджень, що підтверджує постійно зростаючий інтерес та зацікавленість сторін, прагнення до обміну досвідом у цій сфері [3].

Відповідно до основних вимог ICH GCP, однією з вимог до спонсора клінічних досліджень є використання системи процедур, що забезпечують якість клінічного випробування у всіх його аспектах [2, 3, 4, 5].

За визначенням ДСТУ ISO 19011: 2003, аудит — систематичний, незалежний і задокументований процес отримання доказів аудиту і об'єктивного їх оцінювання з метою визначення ступеня виконання критеріїв аудиту [7]. Аудит є невід'ємною частиною гарантії якості клінічного випробування з боку спонсора. Така перевірка забезпечує додаткові гарантії того, що проводиться ефективний контроль за проведенням клінічних досліджень з боку спонсора, а дані, отримані при випробуванні, відповідають необхідним вимогам [2–5, 8, 9, 10].

Застосування запобіжних та коригувальних дій за результатами аудиту сприяє поліпшенню якості продукції та послуг. Для підвищення якості на основі фактів, отриманих при аудиті, розробляються плани зміни в системах і діях, які надають змогу підвищити якість даних і відповідність вимогам у майбутньому [8, 10].

Вищевказане свідчить про актуальність та доцільність розробки й виконання процедур контролю якості клінічних досліджень з боку спонсора, особливо, якщо компанія прагне постійно поліпшувати якість своєї продукції, розробок та досліджень.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Враховуючи відповідальність спонсора клінічних випробувань за проведення контролю якості клінічних досліджень, актуальність та нагальну потребу розробки процедури й комплекту відповідної документації для вітчизняних фармацевтичних підприємств-спонсорів клінічних досліджень, авторами розроблено, апробовано та впроваджено методику проведення аудиту клінічних досліджень. Описано її практичне використання, розроблено рекомендовані форми записів щодо процесу аудиту клінічних досліджень, проведено аналіз виявлених зауважень та невідповідностей, надано рекомендації для їх усунення й підвищення якості клінічних досліджень лікарських засобів виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цієї статті були розгляд контролю якості клінічних досліджень як процесної моделі — циклу процесів Демінга-Шухарта; розробка блок-схеми процесу аудиту клінічного дослідження та документів III–IV рівнів документації, розробка методики проведення аудиту клінічних досліджень; опис її практичного використання та надання рекомендацій для підвищення якості клінічних досліджень лікарських засобів в умовах вітчизняного фармацевтичного підприємства — ЗАТ НВЦ «БХФЗ».

Також наведено приклади рекомендованої форми квартального плану проведення аудитів клінічних досліджень та розділу «Документація» анкетного питальника з вибору клінічних баз для проведення клінічних досліджень.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» є одним з лідерів у галузі виробництва лікарських засобів в Україні. Стратегія компанії спрямована на досягнення основної мети — створення підприємства європейського рівня, на якому використання світової практики та новітніх технологій при виробництві лікарських засобів покликане зміцнити позиції підприємства на вітчизняному й міжнародному ринках.

Саме тому для ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» має особливу важливість якість клінічних досліджень. Компанія першою серед вітчизняних фармацевтичних компаній впроваджує процедури контролю якості клінічних досліджень.

В основу розробленої авторами методики проведення аудиту клінічних досліджень лікарських засобів покладено основі вимоги до проведення та етапів аудитів (за ISO 19011: 2002) та процесну модель — цикл процесів (цикл Демінга-Шухарта).

Цикл Демінга-Шухарта є основою сучасної процесної теорії менеджменту якості, застосовується для постійного її поліпшення. Ця циклічність притаманна будь-якій діяльності, належне впровадження її етапів забезпечує оптимальний

результат. Модель описується наступним чином: P (плануй) — D (виконуй) — C (перевіряй) — A (поліпшуй) [1, 2].

Авторами розглянуто контроль якості клінічних досліджень як самостійний цикл PDCA (планування моніторингу та аудиту, виконання, перевірка, поліпшення) в рамках циклу PDCA клінічних досліджень (Рис.1). Зроблено висновок, що належне виконання циклу процесів «плануй — виконуй — перевіряй — поліпшуй» моніторингу та аудиту є якісним виконанням процесу «перевіряй» циклу PDCA клінічних досліджень.

Основою розробленої авторами методики проведення аудиту клінічних досліджень є блок-схема процесу аудиту клінічних досліджень, складання якої є доцільним та обґрунтованим, тому що вона відноситься до II рівня типової класифікації документації системи менеджменту якості. Специфічною особливістю процедури аудиту клінічних досліджень та розробленої блок-схеми є об'єкт аудиту — контрактна дослідницька організація (CRO), її система якості, субконтрактні організації, клінічна база, власне проведення дослідження. Частину блок-схеми процесу аудиту клінічного дослідження представлено на рис.2.

На основі блок-схеми аудиту клінічних досліджень розроблені та виконуються Стандартні операційні процедури (СОП) (III рівень документації), заповнюються форми записів (IV рівень документації) — плани, протоколи, звіти. Описова частина методики містить процедури планування, організації, підготовки, проведення аудиту, звітування, поліпшення.

Складання річних та квартальних планів аудитів клінічних досліджень є початковим етапом (етапом планування). При складанні річних та квартальних планів враховують фазу дослідження, частоту відвідувань клінічної бази монітором або попередні аудити, з'ясовують, які саме проблеми виникали, які невідповідності реєструвались та як виконувались коригувальні дії. При складанні квартальних планів можливе формування груп з аудиту з метою розподілу навантаження на аудиторів та своєчасного плану-

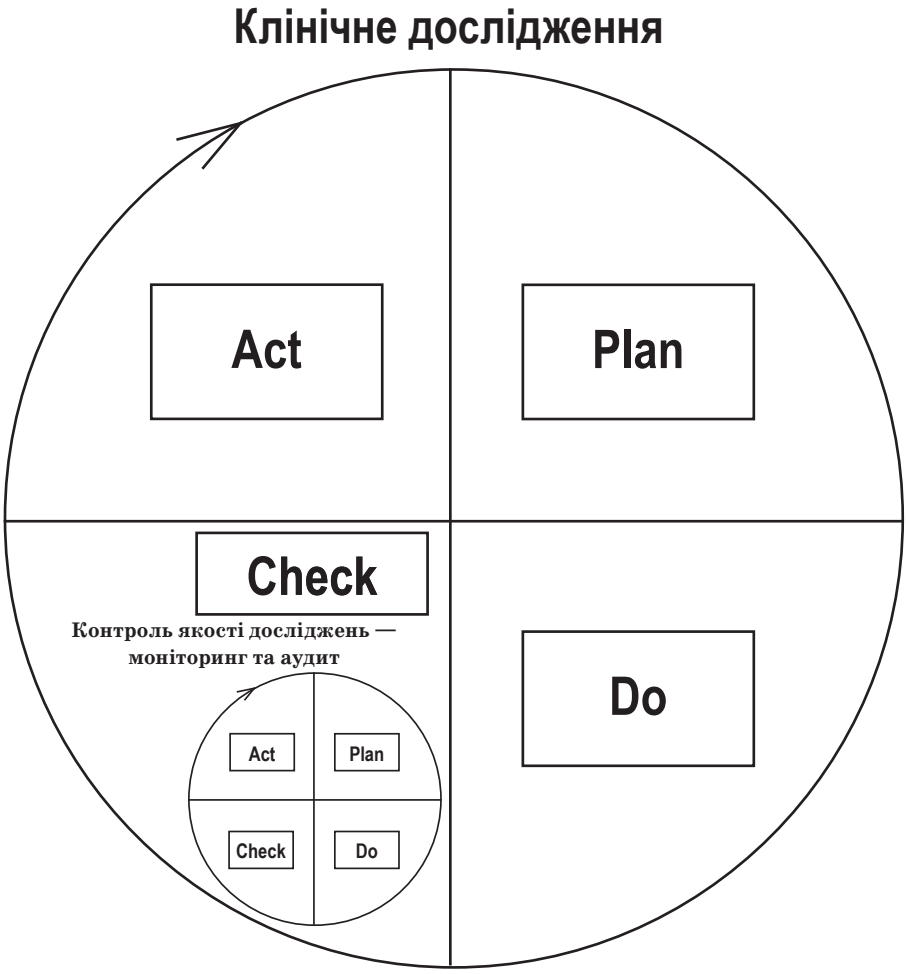

Рис. 1. *Цикл Демінга-Шухарта та клінічні дослідження*

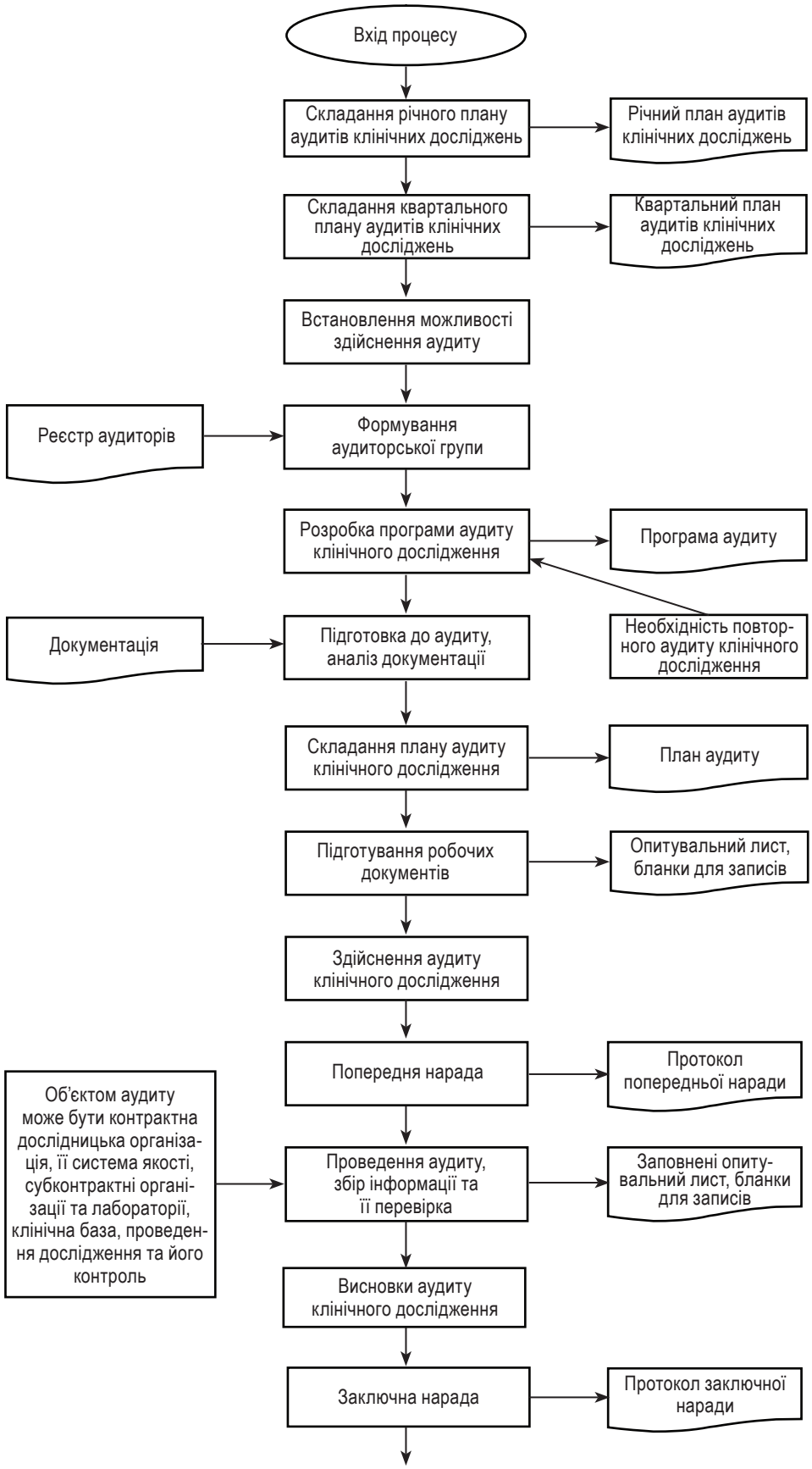

Рис.2. *Частина блок-схеми процесу аудиту клінічного дослідження*

вання відряджень. Рекомендована форма квартального плану проведення аудитів клінічних досліджень наведена в табл. 1.

Процедура аудиту проводиться за розробленими СОП із заповненням розроблених форм записів (програма аудиту, план аудиту, опитувальний лист, протокол попередньої наради, протокол заключної наради, звіт аудиту). Анкетні питальники для оцінки клінічних баз містять запитання наступних розділів: організація роботи, документація, персонал, приміщення й обладнання, СОП та інші елементи системи забезпечення якості. Приклад розділу «Документація» анкетного питальника наведений в табл. 2.

При встановленні невідповідностей, аудитор складає план коригувальних дій. Клінічні бази з позитивними результатами перевірки вносяться до Реєстру постачальників послуг підприємства.

З метою підвищення якості клінічних досліджень лікарських засобів виробництва на ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» постійно аналізуються невідповідності, які виявляють співробітники при проведенні моніторингів та аудитів клінічних досліджень. Більшість невідповідностей викликані переоцінкою дослідниками своїх можливостей ще на етапі планування й організації клінічних досліджень, браком часу, недоліками в роботі співробітників, обладнання тощо.

За більшістю зауважень та невідповідностей проведено коригувальні дії, проводяться тренінги дослідників, більш ретельно проводиться вибір клінічних баз та дослідників. Дослідникам надаються рекомендації, наприклад, щодо виконання всіх діючих СОП, розробки необхідних СОП, суворого дотримання вимог протоколу клінічного дослідження та діючих нормативних вимог, постійної взаємодії з моніторами клінічних досліджень, належного поводження з досліджуваними лікарськими засобами й правильного ведення документації дослідження та ін.

Виконання аудиту проводиться з урахуванням організаційних й психологічних принципів проведення аудиту, належної поведінки аудитора, вимог ICH GCP до документації та ін. Зараз на ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» за розробленою методикою проводиться контроль якості клінічних досліджень I фази та біоеквівалентності, II–IV фаз клінічних досліджень. У результаті, при плануванні та проведенні клінічних випробувань, зборі даних, документальному оформленні й представленні результатів дослідження комплекс планомірних систематичних заходів забезпечує дотримання правил ICH GCP та діючих регуляторних вимог.

ВИСНОВКИ З ДАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Авторами розглянуто контроль якості клінічних досліджень як самостійний цикл PDCA в рамках циклу PDCA клінічних досліджень; розроблено блок-схему процесу аудиту клінічних досліджень і рекомендовані форми записів щодо процесу. Розроблено, апробовано та впроваджено методику проведення аудиту клінічних досліджень. Описано її практичне використання, проведено аналіз виявлених зауважень та невідповідностей, надано рекомендації для їх усунення й підвищення якості клінічних досліджень лікарських засобів ЗАТ НВЦ «Борщагівсь-

Таблиця 1

РЕКОМЕНДОВАНА ФОРМА КВАРТАЛЬНОГО ПЛАНУ ПРОВЕДЕННЯ АУДИТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

План проведення аудитів на II квартал 2010 року								
№	Назва дослідження	Код дослідження	Фаза дослідження	Об'єкт аудиту (повна назва клінічної бази, адреса)	Термін проведення	Плановий / Позапланові	Склад аудиторської огрупи	Примітка (підстава для аудиту та ін.)

План склав: _____

(посада, П. І. Б.)

_____ «_____» _____ 20_____р.

(підпис)

Таблиця 2

РОЗДІЛ «ДОКУМЕНТАЦІЯ» АНКЕТНОГО ОПИТУВАЛЬНИКА З ВИБОРУ КЛІНІЧНИХ БАЗ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Чи є в наявності затверджена організаційна схема (структура організації) клінічної бази?	☐ так ☐ ні Якщо так, надати.
2. Чи є в наявності список підписів відповідальних персон (лист розподілу та/або делегування обов'язків)?	☐ так ☐ ні
3. Чи є в наявності список співробітників, які мають доступ до: 3.1. документації 3.2. архіву 3.3. досліджуваних лікарських засобів	 ☐ так ☐ ні ☐ так ☐ ні ☐ так ☐ ні
4. Чи є для всього персоналу, задіяного в дослідженнях, професійні автобіографії (curriculum vitae - CV)? Чи оформлені належним чином?	☐ так ☐ ні ☐ так ☐ ні
5. Чи є в наявності атестати акредитації лабораторій, де проводитиметься лабораторне обстеження пацієнтів? 5.1. клінічної лабораторії 5.2. біохімічної лабораторії 5.3. гематологічної лабораторії	 ☐ так ☐ ні ☐ так ☐ ні ☐ так ☐ ні Якщо так, надати.
6. Чи є в наявності завірені в лабораторіях списки норм лабораторних показників?	☐ так ☐ ні
7. Чи є в наявності форми для обліку досліджуваних лікарських засобів?	☐ так ☐ ні
8. Чи є в наявності форми для обліку температурного режиму в місці зберігання досліджуваних лікарських засобів?	☐ так ☐ ні
9. Яка загальна кількість Стандартних операційних процедур (СОП) на клінічній базі? Чи описують вони всі необхідні операції?	☐ ☐ ☐ ☐ так ☐ ні
10. Чи зберігається необхідний термін часу первинна документація та інші документи, обов'язкові для зберігання на клінічній базі згідно нормативних вимог?	☐ так ☐ ні
11. Чи проводились на клінічній базі: — інспекції з боку державних контролюючих органів? — аудити клінічної бази спонсорами клінічних досліджень?	 ☐ так (_____ р.) ☐ ні ☐ так (_____ р.) ☐ ні

кий хіміко-фармацевтичний завод». Наведено приклади рекомендованої форми квартального плану проведення аудитів клінічних досліджень та розділу «Документація» анкетного питальника з вибору клінічних баз для проведення клінічних досліджень.

Автори планують здійснити подальший аналіз практичних аспектів організації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів і розробку документації з метою удосконалення якості цих процесів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Левашова И. Г. Надлежащие практики в фармации / И. Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпружников — К. : МОРИОН, 2006. — 256 с.
2. Клинические испытания лекарств / [Под. ред. В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко и др.] — 2-е изд., перераб. и дополн. – К. : МОРИОН, 2006. – 456 с.
3. Audits and Inspections for Clinical Trials and Pharmacovigilance: Conference documentation 3rd Annual, Prague, Czech Republic, 2006. — pp. 18–26.
4. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. Руководство по Надлежащей клинической практике / [Под. ред. Спасокукоцкого А. Л., Ефимцевой Т. К.] // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 1(27) — С.31–41.
5. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42-7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: Вид-во ТОВ «Моріон», 2009. — 38 с.

6. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): Guidance for Implementation / World Health Organization, 2005 — 125p. (pp. 115–120).
7. Настанови щодо здійснення аудитів систем управління якістю і (або) екологічного управління. (ISO 19011:2002, IDT): ДСТУ ISO 19011-2003. — К. : Держспоживстандарт України, 2004. — 24с. (Національні стандарти України).
8. Климковская Н. В., Фирсов И. С. Аудит клинического исследования / Н. В. Климковская, И. С. Фирсов // Качественная клиническая практика — 2002. — № 3. — С. 8–11.
9. Контроль качества клинических испытаний. По материалам 1-й научно-практической конференции // Еженедельник «Аптека». — 2006. — №47 (568). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: http:www.apteka.ua. — Название с экрана.
10. Сироштан А. Аудит в сфере лекарственных средств (по материалам семинара «Аудит систем управления качеством») / А. Сироштан // Еженедельник «Аптека». — 2006. — №28 (549). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: http://www.apteka.ua — Название с экрана.
11. Мониторинг клинического исследования / И. С. Фирсов, О. И. Мохов // Качественная клиническая практика — 2002 — № 2. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: http://medi.ru/doc/992021.htm — Название с экрана.

УДК 658.62.018.012

М. Г. Старченко, О. А. Шестопал, Ю. В. Подпружников

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕНИЯ АУДИТА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для отечественных фармацевтических предприятий-спонсоров клинических исследований является актуальной проблема разработки процедур и комплекта документации для эффективного контроля качества клинических испытаний лекарственных средств.

Авторами рассмотрен контроль качества клинических исследований как самостоятельный цикл процессов Деминга-Шухарта (цикл PDCA) в рамках цикла PDCA клинических исследований, разработана блок-схема процесса аудита клинических исследований и рекомендованные формы записей по процессу. Разработана, апробирована и внедрена методика проведения аудита клинических исследований на ведущем отечественном фармацевтическом предприятии – ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод». Описано практическое применение этой методики, приведены примеры рекомендованной формы квартального плана проведения аудитов клинических исследований и раздела «Документация» анкетного опросника по выбору клинических баз для проведения клинических исследований. Проведен анализ выявленных замечаний и несоответствий, даны рекомендации для их устранения и повышения качества клинических исследований лекарственных средств производства ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтичний завод».

Ключевые слова: клиническое исследование; Надлежащая клиническая практика; аудит клинических исследований; цикл процессов Деминга-Шухарта (цикл PDCA); блок-схема; формы записей; предупреждающие действия; корректирующие действия

UDC 658.62.018.012

M. G. Starchenko, O. A. Shestopal, Yu. V. Pidpruzhnykov

DEVELOPMENT OF METHODS OF AUDIT OF CLINICAL RESEARCHES OF MEDICAL PRODUCTS

The domestic pharmaceutical companies, which are sponsors of clinical researches, must develop of procedures and documentation for effective control of quality of clinical researches of medical products.

Authors are consider control of quality of clinical researches as independent Deming-Shewhart cycle of processes (PDCA cycle) in PDCA cycle of clinical researches, the flow-chart of audit of clinical researches and recommended forms of records are developed. The methods of audit of clinical researches is developed, approved and inculcated on a leading domestic pharmaceutical company — SIC «Borschchahivskiy chemical-pharmaceutical plant» CJSC Practical application of this method is described, the examples of the recommended form of quarterly plan of audits of clinical researches and chapter «Documentation» from questionnaire about the choice of clinical sites for conducting of clinical researches are presented. The analysis of the audit findings and disparities is conducted. Recommendations for their removal and upgrading clinical researches of medical products of SIC «Borschchahivskiy chemical-pharmaceutical plant» CJSC are given.

Key words: clinical research; Good clinical practice; audit of clinical researches; Deming-Shewhart cycle of processes (PDCA cycle); flow-chart, forms of records; preventive actions; corrective actions

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра управління якістю НФаУ.
Тел: (057) 755–70–82.
e-mail: proskurlena@yandex.ru

Надійшла до редакції: 08.04.10