

# Лабораторные стандарты как основа обеспечения качества при проведении клинических испытаний

**В настоящее время стандарты, содержащие детальные инструкции, активно применяются в системе обеспечения медицинской помощи и являются основным руководством для деятельности врачей.**

В медицинской практике широко используются такие стандарты, как GCP (Надлежащая клиническая практика), стандарты серии ISO (International organization for standardization), Health Level 7 (стандарт обмена, управления и интеграции электронной медицинской информации), DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine — индустриальный стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов обследованных пациентов) и т. п.

Не обошла стандартизация стороной и лабораторную деятельность. Не так давно был разработан стандарт GLP (Good Laboratory Practice — Надлежащая лабораторная практика), который представляет собой систему обобщенных норм и правил, разработанных для обеспечения идентичности и достоверности результатов лабораторных тестов в доклинических исследованиях лекарственных препаратов. Однако этот стандарт сложно применять в клинических лабораториях без определенной адаптации. В связи с этим Ассоциацией аудиторов Великобритании в 2003 г. было создано адаптированное руководство для

клинических лабораторий GCLP (Good Clinical Laboratory Practice — Надлежащая клиническая лабораторная практика).

Несмотря на то что GCLP в отличие от GCP — еще не принятый международный стандарт, он является руководством для диагностических лабораторий многих стран мира, в частности для Великобритании, США, Австралии и др.

В последнее время ситуация в Европе, связанная с миграционными проблемами, отразилась и в сфере международных клинических испытаний (КИ). Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) заявило о необходимости реформирования директивы о проведении КИ, в частности об ужесточении требований к фармакологическому надзору за лекарственными средствами (ЛС), об установлении различных ограничений. Обсуждался вопрос о том, можно ли доверять результатам клинических исследований, полученным в некоторых странах Восточной Европы (в т. ч. в Украине и России), а также в Южной Африке, Индии, Китае, Филиппинах, Таиланде.

В сентябре 2010 года в г. Лондоне по инициативе ЕМА был проведен трехдневный расширенный семинар в рамках консультационного процесса по этическим проблемам и GCP-аспектам клинических испытаний в странах третьего мира. Участники семинара подчеркнули, что глобализация на рынке КИ привела к тому, что более 60% клинических испытаний, проводимых с целью получения разрешения на продажу ЛС в странах Европы, проходит вне Евросоюза. Глава инспекционной службы ЕМА

Fergus Sweeney отметил: «Мы опираемся на одни и те же испытания, принимая решение о том, одобрить или нет ЛС для продажи в Европе, то есть использовать ли данное ЛС при лечении пациента или нет. Однако качество испытаний в разных странах неодинаково».

Согласно резолюции семинара ЕМА, регуляторные органы ЕС не должны принимать результаты исследований, проведенных вне стран-участниц сообщества, если этические нормы в этих странах не соответствуют таковым в ЕС и, соответственно, не допускать такие ЛС к продаже. Неоднократно повторялось, что все стандарты проведения КИ должны быть одинаковыми как для стран ЕС, так и для других государств. Участники пришли к консенсусу, что для выдачи разрешения на продажу ЛС, испытания которых проходили вне ЕС, ЕМА должно удостовериться, что эти испытания соответствовали GCP-стандартам и этическим требованиям ЕС. Для этого, как согласились участники семинара, необходимо проводить более частые регуляторные инспекции исследовательских центров и организаций, участвующих в КИ, в странах, не включенных в ЕС (особенно в тех, в которых в последнее время активизировалось проведение КИ: Украине, России, Индии, Китае, Южной Африке, Бразилии, Перу, Коста-Рике).

Мы недаром уделили столько внимания обсуждению тем лондонского семинара, так как, по нашему мнению, в ближайшем будущем участвуют аудиты и ужесточатся требования к проведению КИ и в Украине, поэтому нужно быть готовым к этим изменениям.

Проблема лабораторной диагностики всегда рассматривалась несколько обособленно. Она не освещалась на семинаре ЕМА в г. Лондоне, но, на наш взгляд, все же заслуживает особого внимания. С учетом решения ЕМА в Украине возможны частые и системные аудиты лабораторий со стороны европейских и американских инспектирующих организаций. На сегодняшний день таких аудитов ни в одной лаборатории нашей страны не проводилось, хотя украинские центральные лаборатории проверяются национальными инспекциями, постоянно проводятся спонсорские аудиты, аудиты контрактных исследовательских организаций и т. п.

К сожалению, качество лабораторной практики в Украине представляет большую проблему для спонсоров клинических исследований, поэтому в более 75% случаев биологический материал направляется на исследования в центральные европейские или американские лаборатории. Не доверяя качеству даже элементарных тестов, спонсоры клинических испытаний согласны увеличить расходы, связанные с экспортом образцов из Украины и тестированием образцов в зарубежных лабораториях. Подобная практика приводит к многократному увеличению затрат лабораторной части КИ. Данная ситуация вполне объяснима, поскольку спонсор должен быть уверен в качестве выполнения лабораторных тестов, их безошибочной записи, надлежащем хранении результатов и возможности восстановления данных, что является основой для подтверждения эффективности и безопасности исследуемых лекарственных средств.

Каким образом необходимо формировать систему качества, основываясь на этих стандартах, чтобы ни у спонсоров, ни у международных регуляторных органов не возникало сомнений относительно качества услуг лаборатории? Украинским и российским лабораториям приходится изменять стереотип, сложившийся у международных

заказчиков и аудиторов, и доказывать, что они могут обеспечить должное качество на всех стадиях лабораторного анализа (преаналитической, аналитической, постаналитической), сэкономив при этом значительную часть лабораторного бюджета проекта.

Лаборатория «ДІЛА» имеет десятилетний опыт участия в международных КИ. Ни одна другая украинская лаборатория не работала в системе КИ столь долго. Однако «ДІЛА» отличается от других подобных структур еще и бесценным и успешным опытом внедрения международных стандартов ISO 9001:2008 «Системы управления качеством. Требования» и ISO 15189:2003 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности», на что имеются соответствующие международные сертификаты. Кроме того, в практике лаборатории «ДІЛА» используются рекомендации FDA и GCLP. Однако основополагающими являются стандарты серии ISO, так как они включают требования к построению именно целостной, полной, непрерывно совершенствующейся системы управления качеством.

Важными деталями накопленного опыта мы и хотели поделиться в данной статье, т. к. убеждены, что стандартизация процессов в украинских лабораториях привлечет в экономику нашего государства иностранный капитал для поддержки и обеспечения КИ.

Получивший высокую актуальность стандарт GCLP — достаточно емкий свод правил, который подробно описывает такие основные требования к системе обеспечения лабораторной практики, как организационная структура, персонал, работа с несоответствиями, контракты и соглашения, стандартные операционные процедуры, субподрядчики, безопасность пациента, информированное согласие между всеми сторонами исследования, получение образцов, их хранение, валидация методов, формирование отчетов, запись данных, оборудование и его обслуживание, компьютерные системы, контроль качества, меры по обеспечению конфиденциальности и т. п.

## Планирование проекта

После подписания договора с заказчиком, в котором детализированы все требования к лаборатории, назначается ответственный менеджер данного проекта, контактирующий с представителем заказчика и персоналом лаборатории. Этот менеджер ответственен за проведение всего лабораторного процесса. Если обнаруживаются серьезные отклонения от стандартов GCP, он обязан немедленно сообщить об этом заказчику. Каждый сотрудник, участвующий в обработке образцов по данному клиническому испытанию, проходит тренинг перед началом проекта и получает четкую инструкцию с определением зон ответственности. Для обеспечения бесперебойности лабораторного тестирования в ходе проекта менеджер контролирует наличие всех реактивов в достаточном количестве и их поставку. Последнее требование очень актуально для украинского рынка, так как поставка реагентов осуществляется со складов Европы.

## Персонал

Компетентность и профессионализм сотрудников лаборатории «ДІЛА» контролируется руководством компании. Только сотрудники с соответствующим образованием и опытом, прошедшие курсы повышения квалификации, допускаются к аналитическим процессам. Кроме того, ежегодно проводится аттестация персонала



**Медична лабораторія**

*Більше 10 років у клінічних випробуваннях*

**Ендокринологія**

**Імунологія**

**Інфекційні хвороби**

**Гематологія**

**Мікробіологія**

**ПЦР**

**Онкологія**

**Серологія**

**Цитологія**

**Основна клінічна біохімія**

**Дослідження сечі**

**Та інші**



- **Всі види сервісної підтримки у клінічних випробуваннях**
- **Оптимальна логістика**
- **Гарантована якість**

Україна, м. Київ, 01103, вул. проф. Підвисоцького, 6а  
**Консультаційна служба для лікарів: (044) 331 21 31**  
**Інформаційна служба: (044) 531 94 91, 531 94 89**  
**www.dila.com.ua**



для подтверждения знания основных процедур и профессиональных знаний. В ходе такой аттестации сотрудник может как подтвердить или повысить свою категорию специалиста, так и потерять ее. В последнем случае такой сотрудник не имеет самостоятельного доступа к аналитическим процессам, переводится на менее оплачиваемую должность и через некоторое время проходит переаттестацию. Все документы, подтверждающие наличие образования, прохождения курсов повышения квалификации, тренингов и результаты аттестации, сохраняются в отделе кадров. Итог всех этих процедур – сформированная индивидуальная карта допуска к конкретным для каждого сотрудника процессам.

#### Первичная документация

Никакая аналитическая работа не выполняется до подписания соглашения между спонсором и лабораторией. Анализы тестов проводятся четко и согласно протоколу КИ. Организован быстрый доступ ко всей первичной документации (направления на исследования, распечатки с приборов, лабораторные отчеты) для проверки как в ходе проекта, так и после его завершения. В случае необходимости обязательно периодически проверяются и обновляются контракты и соглашения. Разработана процедура, согласно которой в случае отклонения от протокола или выявления ошибок немедленно уведомляется спонсор. Например, при планировании перехода на другую методику тестирования какого-либо показателя или изменения референтных значений проектный менеджер лаборатории за оговоренный срок информирует об этом заказчика.

#### Стандартные операционные процедуры (СОП)

В лаборатории «ДЛА» все ключевые процессы охвачены прописанными процедурами, направленными на поддержание качества и целостности процесса обработки данных. Разработаны СОП по подготовке, маркировке, хранению и транспортировке расходных материалов; работе с оборудованием, поддержанию его в должном состоянии и чистоте, его калибровке; ведению и хранению документации; хранению, получению, передаче, идентификации и анализу образцов; контролю и обеспечению качества; формированию лабораторных наборов и т. п. Данные процедуры периодически проверяются, а в случае их изменений проводится соответствующий тренинг персонала. Все документы доступны каждому сотруднику непосредственно на его рабочем месте благодаря системе электронного документооборота с обеспечением аутентичности документов.

#### Хранение и доставка образцов

Образцы доставляются в лабораторию «ДЛА» строго в течение времени стабильности показателей, а также при том температурном режиме, при котором сохраняется их стабильность. Преаналитический этап контролируется полностью, поэтому любые отклонения фиксируются при приеме образцов (при выявлении отклонений образцы в работу не поступают). При этом врач-исследователь оповещают о невозможности проведения исследования и необходимости повторного забора биологического материала.

#### Регистрация образцов

При поступлении образцов в лабораторию все данные о них согласно прописанным стандартам вносятся в журнал регистрации образцов и валидированную электронную базу данных. Если возникает необходимость внести какие-либо исправления в направлениях или лабораторных отчетах, то подобные правки обязательно датируются и подписываются сотрудником, сделавшим изменения; кроме того, прикрепляется документ, на

основании которого было внесено изменение. Все коррекции, внесенные в электронную базу данных, документируются в так называемом audit trail file. В идеале сканированные копии документов, на основании которых внесены изменения, прикрепляются к audit trail file, а оригинал хранится с соответствующим оригиналом направления и лабораторного отчета.

#### Использование лабораторий-субподрядчиков

Лаборатория не перепоручает работы по КИ какому-либо субподрядчику без одобрения спонсора и без гарантий выполнения данным субподрядчиком всех необходимых требований. МЛ «ДЛА» проводит регулярные аудиты своих субподрядчиков. При выявлении в ходе таких проверок проблем они устраняются согласно правилам международных стандартов. Выбор субподрядчика также осуществляется по разработанным критериям, среди которых ведущим является наличие целостной и действующей системы управления качеством.

#### Валидация методов лабораторных исследований

Как было сказано выше, для каждого аналитического метода в МЛ «ДЛА» имеется утвержденная аналитическая процедура. Каждый существующий в лаборатории метод, кроме того, валидирован еще до начала промышленной эксплуатации, о чем имеются соответствующие протоколы валидации.

#### Формирование отчетов

Результаты всех тестов, указанных в финальном лабораторном отчете, проходят техническую валидацию лабораторным персоналом, а результаты, вышедшие за пределы референтных значений или выписанные вручную, проходят клиническую верификацию врачами-клиницистами. Все лабораторные отчеты в рамках протоколов клинических испытаний являются протоколспецифичными (с указанием визита пациента, его номера в исследовании и всех необходимых комментариев к результатам). В лабораторной информационной системе ведется audit trail всех изменений от момента регистрации образца до получения результата, его технической валидации, клинической верификации, распечатки лабораторного отчета.

#### Оборудование

К оборудованию, которое используется в лаборатории, разработаны достаточно жесткие требования:

- оборудование калибруется в соответствии с требованиями производителя;
- проводится профилактический контроль и регулярное техническое обслуживание инженерами по эксплуатации;
- осуществляется постоянная модернизация производства;
- для каждого анализатора обеспечено резервное оборудование. Все методы для этой аппаратуры подвергнуты перекрестной проверке, что дает возможность сравнить разные методы измерения одного и того же показателя.

#### Контроль качества

Для обеспечения достоверности результатов проводится ежедневный внутренний контроль качества каждого показателя. В случае необходимости такая проверка осуществляется несколько раз в день (например, при большом количестве постановок общего анализа крови). По каждому лабораторному показателю проводится статистический анализ данных внутреннего контроля для подтверждения системной точности получаемых результатов. Кроме того, лаборатория «ДЛА» активно и постоянно участвует в межлабораторной системе контроля качества, в том числе и в международных программах.

#### Хранение документации

К хранению документов предъявляются особые требования, в связи с чем в лаборатории «ДЛА» разработаны соответствующие стандарты. Например, вся документация по проекту хранится в архиве не менее 15 лет. Уничтожение документов по истечении этого срока возможно только при согласовании с заказчиком исследования. Доступ в архив ограничен, а прием и изъятие документов строго контролируются для обеспечения целостности и сохранности архивных данных.

#### Программное обеспечение, используемое в лаборатории

Программное обеспечение для лабораторной информационной системы (ЛИС) разработано отечественными специалистами, а некоторые узлы приобретены в международных компаниях по разработке информационных систем. Перед каждым внедрением любого изменения в систему составляются протоколы валидации, описывающие техническую спецификацию и подтверждающие, что эксплуатация программного обеспечения проходит в строгом соответствии с ней. Только после подписания протокола валидации и составления плана контроля данной ЛИС приступают к ее использованию. Кроме того, ЛИС для клинических испытаний соответствуют требованиям FDA 21 CFR part 11. Эти требования определяют критерии для электронных записей и электронных подписей, позволяющие считать их корректными, надежными и эквивалентными бумажным записям.

#### Работа с несоответствиями

Выполняя требования международных стандартов, МЛ «ДЛА» особое внимание уделяет построению четкой обратной связи от всех процессов. В первую очередь имеется в виду работа с несоответствующей услугой. Построена четкая и слаженная система электронного учета и последующего экспертного анализа всех жалоб и несоответствий. Проводится глубокий анализ причин появившихся сбоев, разрабатываются корректирующие действия по их устранению. Кроме того, на уровне высшего руководства работает система по предупреждающим действиям на основе анализа рисков.

#### Контроль качества и аудиты системы качества

В МЛ «ДЛА» проводятся постоянные внешние аудиты качества лабораторных процессов. В течение года в компании осуществляются как минимум два международных аудита (кроме различных государственных инспекций) на проверку соответствия системы управления качеством требованиям стандартов ISO 9001:2008 и ISO 15189:2003. Кроме того, независимые инспекции наших партнеров 2–3 раза в год проводят детальные исследования системы качества. За весь период работы лаборатории к ней не было выдвинуто ни одной существенной претензии.

Таким образом, система управления качеством в МЛ «ДЛА» построена с обеспечением соответствия всем основным требованиям международных стандартов и может служить моделью для разработки пилотных, переходных, адаптационных стандартов для любых государственных и частных медицинских лабораторий. Мы уверены, что тесное сотрудничество с государственной системой позволит в самом ближайшем будущем на основе накопленного нами опыта внести такие усовершенствования в систему лабораторной службы Украины, что даст возможность сделать нашу страну привлекательной для проведения многочисленных международных клинических испытаний.

Материал предоставлен МЛ «ДЛА»



## Оперативно Хроніка ключових подій ГОЛОВНЕ

Новости FDA

### ЕМЕА не рекомендует использовать фибраты в качестве первой линии терапии гиперхолестеринемии

Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP), который является подразделением Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА), пришел к выводу, что польза от терапии фибратами – безафибратом, ципрофибратом, фенофибратом и гемфиброзиллом – по-прежнему превышает риск при лечении пациентов с нарушениями липидного профиля. Тем не менее врачи не должны использовать данные препараты в качестве первой линии терапии гиперхолестеринемии, за исключением случаев тяжелой гипертриглицеридемии или невозможности приема статинов.

Фибраты впервые стали предметом для изучения ЕМЕА в 2005 г., когда Рабочая группа по фармакологическому надзору CHMP изучила пользу/риск от их приема в силу ограниченности доказательств долгосрочных преимуществ в снижении сердечно-сосудистого риска. На основании проанализированных данных Рабочая группа сделала вывод, что эти препараты должны использоваться в лечении дислипидемии, но не в качестве первой линии терапии.

Настоящий обзор CHMP, который был инициирован Великобританией, подтверждает заключение Рабочей группы по фармаконадзору от 2005 г. Однако Комитет дополнительно отметил новые данные исследований эффективности фенофибрата и допустил возможность его использования в комбинации со статинами в тех случаях, когда терапия статинами не позволяет контролировать уровень липидов в крови. Эти данные были получены в исследовании ACCORD, согласно результатам которого добавление фенофибрата к стандартной терапии статинами не снижает риск основных сердечно-сосудистых событий у пациентов группы высокого риска. Однако применение комбинации статинов и фенофибрата у пациентов с уровнями триглицеридов >204 мг/дл и холестерина липопротеидов высокой плотности <34 мг/дл приводило к более выраженному снижению риска основных сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковым при монотерапии статинами (12,4 против 17,3% соответственно).

Сразу же после получения результатов исследований ACCORD FDA объявила о целесообразности использования комбинации фенофибрата со статинами, а также одобрила новый препарат, содержащий комбинацию розувастатина (Crestor/Крестор) и фенофиброевой кислоты (Trilipid/Трилипикс).

Напомним, что на территории Европейского Союза доступны 4 препарата из класса фибратов: безафибрат, который выпускается под торговыми марками Bezalip/Безалип, Eulitor и Befizal, ципрофибрат, представленный препаратом Lipanor/Липанор, фенофибрат (Lipantil/Липантил) и гемфиброзил (Lopid/Лопид).

<http://www.ema.europa.eu/>

Подготовила **Ольга Татаренко**