Оригинальная статья / Research article

УДК 615.07:006.354

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2191

Check for updates

CC BY 4.0

Эволюция клинических исследований: комплексный анализ ICH E6(R3) и интегрированных систем управления качеством в клинических исследованиях в фармацевтической отрасли

М. М. Камха✉, Б. Ю. Маргаева, Н. А. Бабичева, С. Е. Ульянова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (МГУ имени М. В. Ломоносова). 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

✉ **Контактное лицо:** Камха Михаил Михайлович. **E-mail:** Mikhail.kamkha@yandex.ru

ORCID: М. М. Камха – https://orcid.org/0009-0009-8195-452X;
Б. Ю. Маргаева – https://orcid.org/0009-0002-4553-8616;
Н. А. Бабичева – https://orcid.org/0009-0009-0463-1110;
С. Е. Ульянова – https://orcid.org/0009-0004-6417-1105.

Статья поступила: 26.09.2025 **Статья принята в печать:** 20.03.2026 **Статья опубликована:** 20.03.2026

Резюме

Введение. В условиях цифровой трансформации и глобальной гармонизации регуляторных требований актуальным становится внедрение интегрированных систем управления качеством в клинических исследованиях на основе ICH E6(R3).

Цель. Провести сравнительный анализ ICH E6(R3) с международными стандартами (ISO, GAMP 5, PMBOK/APM-BOK) и оценить возможности их адаптации в российской регуляторной среде.

Материалы и методы. Выполнен систематический анализ нормативно-правовой базы РФ (Федеральный закон РФ № 61 от 12 апреля 2010 г., решение Совета ЕЭК 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03 ноября 2016, ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика») и международных руководств (ICH, ISO, EMA, PMI, ISPE), а также научных публикаций за 2020–2025 гг. из Scopus и Web of Science.

Результаты и обсуждение. Установлено, что ICH E6(R3) требует перехода от реактивного контроля к проактивному управлению качеством через интеграцию рискориентированных подходов, цифровых технологий и междисциплинарных стандартов. В российском контексте выявлены пробелы в нормативном регулировании и недостаточная интеграция систем менеджмента качества.

Заключение. Для соответствия ICH E6(R3) российским регуляторным органам и организациям необходимо модернизировать внутренние процессы, внедрять RBQM (рискориентированный подход к качеству) и гармонизировать национальные требования с международными стандартами.

Ключевые слова: клинические исследования, ICH E6(R3), PMBOK/APM-BOK, GAMP 5, TISO, качество, риски, управление проектами

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в концепцию, подготовку, написание и редактирование статьи. М. М. Камха – концептуализация исследования, методология, критический анализ текста. Б. Ю. Маргаева – анализ нормативных документов и подготовка разделов, касающихся регуляторных аспектов. Н. А. Бабичева – сбор и систематизация литературных источников, редактирование текста. С. Е. Ульянова – подготовка и оформление таблиц, рисунков и списка литературы. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соответствие принципам этики. Настоящая статья соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

© Камха М. М., Маргаева Б. Ю., Бабичева Н. А., Ульянова С. Е., 2026
© Kamkha M. M., Margaeva B. Y., Babicheva N. A., Ulyanova S. E., 2026

Для цитирования: Камха М. М., Маргаева Б. Ю., Бабичева Н. А., Ульянова С. Е. Эволюция клинических исследований: комплексный анализ ICH E6(R3) и интегрированных систем управления качеством в клинических исследованиях в фармацевтической отрасли. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(2). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2191

Evolution of clinical trials: a comprehensive analysis of ICH E6(R3) and integrated quality management systems in the pharmaceutical industry

Mikhail M. Kamkha✉, Bulgun Y. Margaeva, Natalia A. Babicheva, Svetlana E. Ulyanova

Lomonosov Moscow State University. 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Mikhail M. Kamkha. **E-mail:** Mikhail.kamkha@yandex.ru

ORCID: Mikhail M. Kamkha – https://orcid.org/0009-0009-8195-452X;
Bulgun Y. Margaeva – https://orcid.org/0009-0002-4553-8616;
Natalia A. Babicheva – https://orcid.org/0009-0009-0463-1110;
Svetlana E. Ulyanova – https://orcid.org/0009-0004-6417-1105.

Received: 26.09.2025 **Accepted:** 20.03.2026 **Published:** 20.03.2026

Abstract

Introduction. In the context of digital transformation and global harmonization of regulatory requirements, the implementation of integrated quality management systems in clinical trials based on ICH E6(R3) has become increasingly relevant.

Aim. To conduct a comparative analysis of ICH E6(R3) against international standards (ISO, GAMP 5, PMBOK/APM-BOK) and assess their adaptability within the Russian regulatory environment.

Materials and methods. A systematic analysis was performed of the Russian regulatory framework – including Federal Law No. 61-FZ of April 12, 2010; Decision No. 79 of the Eurasian Economic Commission Council of November 3, 2016, approving the Good Clinical Practice Rules of the Eurasian Economic Union; and GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice" – as well as international guidelines (ICH, ISO, PMI, ISPE) and scientific publications from 2020 to 2025 indexed in Scopus and Web of Science.

Results and discussion. It was established that ICH E6(R3) necessitates a shift from reactive oversight to proactive quality management through the integration of risk-based approaches, digital technologies, and interdisciplinary standards. Within the Russian context, gaps in regulatory provisions and insufficient integration of quality management systems were identified.

Conclusion. To align with ICH E6(R3), Russian regulatory authorities and organizations must modernize internal processes, implement Risk-Based Quality Management (RBQM), and harmonize national requirements with international standards.

Keywords: clinical trials, ICH E6(R3), PMBOK/APM-BOK, GAMP 5, ISO, quality, risk, project management

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. All authors contributed equally to the conception, preparation, writing, and editing of the manuscript. Mikhail M. Kamkha – conceptualization of the study, methodology, and critical review of the text. Bulgun Y. Margaeva – analysis of regulatory documents and preparation of sections related to regulatory aspects. Natalia A. Babicheva – collection and systematization of literature sources, text editing. Svetlana E. Ulyanova – preparation and formatting of tables, figures, and references. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Compliance with the principles of ethics. This article complies with the ethical standards developed in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" with the 2000 amendments and the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003, No. 266.

For citation: Kamkha M. M., Margaeva B. Y., Babicheva N. A., Ulyanova S. E. Evolution of Clinical Trials: A Comprehensive Analysis of ICH E6(R3) and Integrated Quality Management Systems in the Pharmaceutical Industry. *Drug development & registration*. 2026;15(2). (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2191

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая экосистема клинических исследований претерпела значительные изменения за последнее десятилетие, что потребовало пересмотра подходов к клиническим исследованиям. Технологические достижения, эволюция регуляторных ожиданий и сдвиги в парадигмах терапевтического развития привели к необходимости перехода от реактивного контроля к проактивному, интегрированному управлению качеством. Ключевым драйвером этой

трансформации стало обновление международного руководства ICH E6(R3), которое ушло от «инструктивного подхода – делай так и все получится» и перешло к требованию для организаций концептуально понимать всю среду GxP и смежных стандартов, дополнительно фокусируется на принципах риск-ориентированного управления качеством (RBQM) и требует синергии с другими стандартами – от ISO и GAMP 5 до методологий управления проектами [1–4].

Несмотря на растущее внимание к ICH E6(R3) в мировой литературе, остается недостаточно исследований, систематизирующих его интеграцию с междисциплинарными стандартами и оценивающих возможности адаптации в национальных регуляторных системах, включая Российскую Федерацию. Особенно остро стоит вопрос гармонизации требований к исследованиям с участием уязвимых групп, в том числе детей, а также обеспечения этической и правовой основы цифровой трансформации клинических исследований.

Целью данной работы является комплексный анализ ICH E6(R3) в контексте интегрированных систем управления качеством, включая сравнение с международными стандартами (ISO 9001, ISO 31000, GAMP 5, PMBOK/APM-BOK) и оценку перспектив гармонизации с российским законодательством. Особое внимание уделено роли правительства РФ, нормативно-правовой базе и этическим аспектам проведения клинических исследований на территории Российской Федерации.

В статье представлены результаты системного анализа нормативных документов и научных публикаций за 2020–2025 гг., а также предложена модель интеграции стандартов для повышения эффективности и качества клинических исследований в условиях российской фармацевтической экосистемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе выполнен сравнительный и системный анализ международных и национальных нормативных документов, а также научной литературы по управлению качеством в клинических исследованиях (таблица 1).

В качестве первичных источников использованы:

- международные руководства: ICH E6(R3)[1, 2, 3], ICH Q9, ICH Q10, GAMP 5 (ISPE, 2022), PMBOK® Guide (7th ed.)[4], APM Body of Knowledge (7th ed.), стандарты ISO 9001:2015[5], ISO 31000:2018[6], ISO 27001:2022[7], ISO 21500;
- нормативно-правовая база Российской Федерации: Федеральный закон РФ № 61 от 12 апреля 2010 г., решение Совета ЕЭК 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03 ноября 2016, ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»[8].

Научная литература отобрана из баз данных Scopus, Web of Science и PubMed за период 2020–2025 гг. с использованием ключевых запросов: *ICH E6(R3)*, *risk-based quality management (RBQM)*, *GAMP 5*, *clinical trial data integrity*, *ISO standards in clinical research*. В анализ включены рецензируемые статьи, регуляторные документы и авторитетные white papers, соответствующие тематике исследования [3–9].

Методологической основой работы послужил сравнительный анализ требований международных стандартов и российского законодательства с последующей синтезирующей интерпретацией, направленной на выявление возможностей интеграции, существующих пробелов и барьеров внедрения интегрированных систем управления качеством в условиях российской фармацевтической экосистемы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фундаментальные изменения в управлении клиническими исследованиями

Эти изменения наиболее ярко проявляются в отказе от традиционной «изолированной» ментальности GCP, которая сохранялась с момента первоначального внедрения руководства. Если ранее организации могли рассматривать соответствие GCP как самостоятельное требование, то ICH E6(R3) явно позиционирует его как центральный элемент во взаимосвязанной матрице ICH, систем менеджмента качества ISO 9000 и 9001, рамок управления рисками ISO 31000 и операционных лучших практик (рисунок 1). Схема интеграции стандарта ICH GCP E6(R3) с другими стандартами и подходами: ICH Q9 (управление рисками) и ISO 31000; ICH Q10 и ISO 9001:2015 (система качества); PMBOK/APM-BOK и ISO 21500 (управление проектами); GAMP 5 и ISO 27001 (валидация компьютеризированных систем и безопасность данных).

[1] Integrait.com. Available at: https://www.integrait.com/blog/ich-e6r3-guideline-2025. Accessed: 26.09.2025.

[2] Ispe.org. Available at: https://ispe.org/sites/default/files/concept-papers/application-gamp5-implementation-operation-gxp-compliant-clinical.pdf. Accessed: 26.09.2025.

[3] NIHR. Clinical Trials Toolkit. Available at: https://www.ct-toolkit.ac.uk/news/summary-key-changes-ich-e6-r3-guidelines. Accessed: 26.09.2025.

[4] PMBOK® Guide. Available at: https://www.pmi.org/standards/pmbok. Accessed: 26.09.2025.

[5] ISO 9001:2015. Quality management systems – Requirements. Available at: https://www.iso.org/standard/62085.html. Accessed: 26.09.2025.

[6] ISO 31000:2018. Risk management – Guidelines. Available at: https://www.iso.org/standard/65694.html. Accessed: 26.09.2025.

[7] ISO/IEC 27001:2022. Information security, cybersecurity and privacy protection – Information security management systems – Requirements. Available at: https://www.iso.org/standard/82875.html. Accessed: 26.09.2025.

[8] ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Доступно по: https://docs.cntd.ru/document/1200041263. Ссылка активна на 26.09.2025.

Таблица 1. Сравнительный анализ стандартов и руководств

Table 1. Comparative Analysis of Standards and Guidelines

Точка анализа Point of analysis	**ISO 9001:2015**	**ICH Q10**	**ICH Q9**	**ICH GCP E6 R3**	**PMBOK v7**	**APM-BOK**	**ISO 27001**	**ISO 31000**
Контекст организации Organization Context	Определение внутренних и внешних факторов, влияющих на организацию Identification of internal and external factors affecting the organization	Фокусируется на фармацевтической системе качества и ее взаимодействии с внешней средой Focuses on the pharmaceutical quality system and its interaction with the external environment	Рассматривает управление рисками в контексте качества продукции Considers risk management in the context of product quality	Учитывает регуляторные и этические аспекты клинических исследований Considers regulatory and ethical aspects of clinical trials	Определение заинтересованных сторон и их требований Identifying stakeholders and their requirements	Анализ внешней и внутренней среды проекта Analysis of the external and internal environment of the project	Определение контекста информационной безопасности Defining the context of information security	Определение контекста управления рисками Defining the risk management context
Лидерство Leadership	Руководство и обязательства высшего руководства Leadership and commitment of senior management	Обязательства руководства в обеспечении качества продукции Management commitment to product quality	Лидерство в управлении рисками Leadership in risk management	Обязательства руководства в соблюдении GCP Management commitment to GCP compliance	Роль руководителя проекта и его обязательства The Role of the Project Manager and His Responsibilities	Лидерство и управление проектом Leadership and project management	Лидерство и обязательства в области информационной безопасности Leadership and Commitment to Information Security	Лидерство и обязательства в управлении рисками Leadership and commitment in risk management
Планирование Planning	Планирование действий для достижения целей в области качества Planning actions to achieve quality objectives	Планирование фармацевтической системы качества Planning a pharmaceutical quality system	Планирование управления рисками Risk management planning	Планирование клинических исследований Clinical Trial Planning	Планирование управления проектом Project management planning	Планирование проекта Project planning	Планирование мер по обеспечению информационной безопасности Planning measures to ensure information security	Планирование управления рисками Risk management planning
Поддержка Support	Управление ресурсами, компетенциями, осведомленностью и коммуникациями Management of resources, competencies, awareness and communications	Управление ресурсами и компетенциями Resource and Competency Management	Поддержка управления рисками Risk management support	Управление ресурсами и обучение персонала Resource management and staff training	Управление ресурсами и коммуникациями Resource and Communications Management	Управление ресурсами и заинтересованными сторонами Resource and stakeholder management	Поддержка информационной безопасности Information security support	Поддержка управления рисками Risk management support
Деятельность Activity	Операционное планирование и управление процессами Operational planning and process management	Управление процессами в фармацевтической системе качества Process management in the pharmaceutical quality system	Интеграция управления рисками в процессы Integrating risk management into processes	Проведение клинических исследований Conducting clinical trials	Выполнение проекта Project execution	Управление проектом Project management	Операционное управление информационной безопасностью Operational Information Security Management	Интеграция управления рисками в процессы Integrating risk management into processes

Окончание таблицы 1

Точка анализа Point of analysis	ISO 9001:2015	ICH Q10	ICH Q9	ICH GCP E6 R3	PMBOK v7	APM-BOK	ISO 27001	ISO 31000
Оценка эффективности Performance assessment	Мониторинг, измерение, анализ и оценка Monitoring, measurement, analysis and evaluation	Мониторинг и измерение эффективности системы качества Monitoring and measuring the effectiveness of the quality system	Оценка эффективности управления рисками Evaluation of risk management effectiveness	Мониторинг и аудит клинических исследований Monitoring and audit of clinical trials	Мониторинг и контроль проекта Project monitoring and control	Оценка проекта Project evaluation	Мониторинг и измерение информационной безопасности Monitoring and Measuring Information Security	Мониторинг и пересмотр управления рисками Monitoring and reviewing risk management
Улучшение Improvement	Постоянное улучшение системы менеджмента качества Continuous improvement of the quality management system	Постоянное улучшение фармацевтической системы качества Continuous improvement of the pharmaceutical quality system	Улучшение управления рисками Improving risk management	Улучшение процессов клинических исследований Improving clinical research processes	Улучшение процессов управления проектом Improving project management processes	Улучшение управления проектом Improving project management	Постоянное улучшение информационной безопасности Continuous improvement of information security	Улучшение управления рисками Improving risk management

Рисунок 1. Схема интеграции стандарта ICH GCP E6(R3) с другими стандартами и подходами: ICH Q9 (управление рисками) и ISO 31000; ICH Q10 и ISO 9001:2015 (система качества); PMBOK/APM-BOK и ISO 21500 (управление проектами); GAMP 5 и ISO 27001 (валидация компьютеризированных систем и безопасность данных)

Figure 1. Integration diagram of the ICH GCP E6(R3) standard with other frameworks and approaches: ICH Q9 (risk management) and ISO 31000; ICH Q10 and ISO 9001:2015 (quality system); PMBOK/APM-BOK and ISO 21500 (project management); GAMP 5 and ISO 27001 (computerized system validation and data security)

Рассмотрим пример международного, многоцентрового онкологического исследования, включающего элементы децентрализованных клинических исследований (DCT). В рамках традиционных интерпретаций GCP спонсоры могли сосредоточиться исключительно на частоте визитов для мониторинга и заполнении индивидуальных регистрационных карт.

ICH E6(R3) требует более сложного подхода, который одновременно учитывает:

- требования к целостности данных из ICH E6(R3);
- принципы управления рисками из ICH Q9 [2];
- ожидания в отношении систем качества из ICH Q10;
- статистические соображения из ICH E9;
- дизайн международных/многоцентровых исследований из ICH E;
- валидацию цифровых технологий в соответствии с GAMP 5;

- защиту данных пациентов – участников клинического исследования в соответствии с GDPR и 152 ФЗ.

Акцент руководства на интеграции является прямым ответом на несколько критических проблем отрасли, возникших в последние годы [8–10].

Во-первых, сложность дизайна клинических исследований возросла экспоненциально – с адаптивными протоколами, новыми конечными точками и инновационными технологиями, ставшими стандартом, а не исключением.

Во-вторых, глобализация клинических исследований создала новые проблемы управления. То же онкологическое исследование, упомянутое ранее, может включать центры в 15 странах, каждая из которых имеет уникальные регуляторные требования, культурные особенности и инфраструктуры здравоохранения. ICH E6(R3) предоставляет рамки для навигации по этой сложности через акцент на подходах, основанных на рисках, которые поддерживают качество, учитывая при этом законодательные региональные различия.

В-третьих, цифровая трансформация клинических исследований опередила традиционные модели управления. Распространение систем электронного сбора данных (EDC), носимых устройств и приложений искусственного интеллекта в клинических исследованиях создало новые измерения рисков и соображений качества. Например, спонсор, внедряющий инструмент анализа изображений на основе ИИ, должен теперь учитывать:

- требования к валидации алгоритмов;
- происхождение данных и их прослеживаемость;
- процессы контроля изменений для моделей машинного обучения;
- постоянный мониторинг производительности.

Все это – при соблюдении основных принципов GCP [1, 4–6].

В-четвертых, эволюция отрасли в сторону подхода, ориентированного на пациента – участника клинического исследования, требует новых подходов к управлению. ICH E6(R3) формализует ожидания в отношении вовлечения пациентов – участников клинического исследования на протяжении всего жизненного цикла исследования, от разработки протокола до публикации результатов. Это представляет собой значительное отклонение от традиционных моделей, ориентированных на спонсоров, и требует соответствующих изменений в системах качества, программах обучения и операционных процессах.

Последствия этого сдвига в управлении особенно очевидны в трех ключевых областях [2, 3, 6].

1. **Системы управления качеством.** Организации должны теперь разрабатывать системы управления качеством, которые бесшовно интегрируют требования GCP с другими руководствами ICH и международными стандартами.
2. **Управление рисками.** Акцент руководства на подходах, основанных на рисках, требует от организаций внедрения корпоративных рамок управления рисками, которые связывают клинические операции с системами качества.
3. **Межфункциональное сотрудничество.** ICH E6(R3) эффективно требует разрушения традиционных функциональных барьеров. Команды клинических операций должны теперь работать в тесном контакте с группами управления данными, обеспечения качества и информационных технологий для обеспечения сквозного соответствия.

Превосходство в управлении проектами через интеграцию PMBOK/APM-BOK

Применение профессиональных методологий управления проектами к клиническим исследованиям представляет собой одно из самых значительных достижений в области проведения исследований. Руководство по управлению проектами (PMBOK) и его аналог, APM Body of Knowledge (APM-BOK), предоставляют структурированные, но гибкие рамки, идеально подходящие для уникальных задач клинических исследований в соответствии с ICH E6(R3) (таблица 2) [5, 10, 11, 15].

Группы процессов PMBOK – инициация, планирование, выполнение, мониторинг и контроль, а также завершение – точно соответствуют жизненному циклу клинических исследований. На этапе инициации спонсоры должны применять методы анализа заинтересованных сторон PMBOK для выявления всех сторон, затрагиваемых исследованием, от исследователей и пациентов – участников клинического исследования до регуляторных органов и местных сообществ. Это соответствует акценту ICH E6(R3) на комплексной оценке рисков и операционной осуществимости [1, 7].

Этап планирования значительно выигрывает от методологии структурной декомпозиции работ (WBS) PMBOK. Клинические исследования представляют собой одни из самых сложных проектов в любой отрасли, часто включающих сотни видов деятельности в нескольких странах. Правильно построенная WBS с внедрением метода «набегающей волны» разбивает эти сложности на управляемые компоненты, обеспечивая отсутствие упущений при сохранении четкой прослеживаемости до требований протокола и регуляторных обязательств.

Акцент APM-BOK на управлении выгодами представляет особую ценность при выполнении клинических исследований. Традиционные подходы часто сосредоточены на проведении самого исследования, а не на конечных выгодах – надежных данных для регуляторного представления и в конечном итоге улучшении результатов для пациентов – участников клинического исследования, что соответствует требованию ICH GCP E6 (R3) по определению факторов, критических для качества (CtQ). Рамка реализации выгод APM-BOK помогает спонсорам сохранять этот стратегический взгляд на протяжении всего исследования [11–13].

Таблица 2. Таблица сравнения PMBOK v7 и APM-BOK

Table 2. Comparison of PMBOK v7 and APM-BOK

Область управления Control area	**PMBOK v7 (Project Management Institute)**	**APM-BOK (Association for Project Management)**	**Применение в клинических исследованиях** Application in clinical trials
Принципы управления Management principles	12 принципов (например, stewardship, системное мышление, адаптивность) 12 principles (e.g., stewardship, systems thinking, adaptability)	7 областей компетенций (управление проектами, программами, портфелями) 7 areas of competence (project, program, portfolio management)	Интеграция принципов для обеспечения гибкости и соответствия GCP Integrating principles to ensure flexibility and GCP compliance
Жизненный цикл проекта Project life cycle	Инициация, планирование, выполнение, мониторинг, завершение Initiation, planning, execution, monitoring, completion	Предпроектная фаза, планирование, реализация, завершение, оценка выгод Pre-project phase, planning, implementation, completion, benefit assessment	Соответствие этапам клинического исследования (от разработки протокола до регистрации результатов) Compliance with the stages of a clinical trial (from protocol development to registration of results)
Заинтересованные стороны Stakeholders	Идентификация, анализ, вовлечение, мониторинг взаимодействия Identification, analysis, engagement, and interaction monitoring	Управление ожиданиями, коммуникация, разрешение конфликтов Expectation management, communication, conflict resolution	Взаимодействие с исследователями, пациентами, регуляторами, спонсорами Interaction with researchers, patients, regulators, sponsors
Планирование Planning	Разработка базового плана (scope, schedule, cost, quality) Developing a baseline plan (scope, schedule, cost, quality)	Стратегическое планирование, управление рисками, ресурсами Strategic planning, risk management, resources	Разработка протокола, бюджета, графика, управления рисками (ICH E6(R3)) Development of protocol, budget, schedule, risk management (ICH E6(R3))
Работа с требованиями Working with Requirements	Сбор, анализ, документирование, управление требованиями Collection, analysis, documentation, and management of requirements	Определение и управление ожиданиями заинтересованных сторон Defining and managing stakeholder expectations	Формирование URS (User Requirements Specification) для EDC/CTMS-систем Formation of URS (User Requirements Specification) for EDC/CTMS systems
Разработка графика Schedule development	Методы CPM, PERT, Agile CPM, PERT, and Agile methods	Планирование этапов, критический путь, гибкие методологии Milestone planning, critical path, agile methodologies	Планирование визитов пациентов, мониторинга, анализов данных Planning patient visits, monitoring, and data analysis
Управление рисками Risk management	Идентификация, анализ, планирование реагирования, мониторинг (ICH Q9) Identification, analysis, response planning, monitoring (ICH Q9)	Интегрированное управление рисками, анализ возможностей Integrated risk management, opportunity analysis	Рискориентированный мониторинг (RBM), управление отклонениями от протокола Risk-based monitoring (RBM), protocol deviation management
Управление качеством Quality management	Планирование качества, обеспечение, контроль (ICH E6, ISO 9001) Quality planning, assurance, control (ICH E6, ISO 9001)	Системы менеджмента качества, непрерывное улучшение Quality management systems, continuous improvement	Мониторинг KQIs, соблюдение GCP, валидация данных KQI monitoring, GCP compliance, data validation
Управление ресурсами Resource Management	Планирование, приобретение, развитие, контроль ресурсов Planning, acquisition, development, and control of resources	Управление командой, поставщиками, материальными ресурсами Management of teams, suppliers, and material resources	Управление персоналом исследований, оборудованием, расходными материалами Management of research personnel, equipment, and consumables

Окончание таблицы 2

Область управления **Control area**	**PMBOK v7 (Project Management Institute)**	**APM-BOK (Association for Project Management)**	**Применение в клинических исследованиях** **Application in clinical trials**
Управление коммуникациями Communications management	Планирование, управление, мониторинг коммуникаций Planning, management, and monitoring of communications	Эффективные коммуникации, отчетность, документооборот Effective communications, reporting, and document management	Отчетность перед регуляторами, этическими комитетами, спонсорами Reporting to regulators, ethics committees, and sponsors
Управление закупками Procurement management	Планирование, проведение, контроль закупок Planning, implementation, and control of procurement	Управление контрактами, поставщиками Contract and supplier management	Закупка оборудования, лекарственных препаратов, услуг CRO Purchase of equipment, drugs, CRO services
Управление изменениями Change management	Интегрированное управление изменениями Integrated change management	Управление конфигурацией, контроль версий Configuration management, version control	Изменения в протоколе, адаптивный дизайн исследований Protocol changes, adaptive study design
Мониторинг и контроль Monitoring and control	Отслеживание KPIs, анализ отклонений, корректирующие действия KPI tracking, deviation analysis, corrective actions	Управление производительностью, контроль качества Performance management, quality control	Мониторинг KQIs, соблюдение QTLs, аудиты Monitoring of KQIs, compliance with QTLs, audits
Управление выгодами Benefits management	Оценка и реализация выгод (новшество в PMBOK 7) Benefits Measurement and Realization (new in PMBOK 7)	Центральное место в APM-BOK Central place in APM-BOK	Оценка клинической значимости, улучшение результатов для пациентов Assessing clinical significance, improving patient outcomes
Интеграция Integration	Увязка всех процессов и областей знаний Linking all processes and areas of knowledge	Голосовой подход к управлению проектом A voice-based approach to project management	Координация клинических, регуляторных, операционных аспектов Coordination of clinical, regulatory, and operational aspects
Адаптивные подходы Adaptive approaches	Гибкие и гибридные методологии Flexible and hybrid methodologies	Agile, приращаемое развитие Agile, incremental development	Адаптивные дизайны исследований, промежуточные анализы Adaptive study designs, interim analyses
Устойчивость Sustainability	Учет факторов устойчивости Consideration of sustainability factors	Управление воздействием на окружающую среду Environmental Impact Management	Экологичные практики в клинических исследованиях Green practices in clinical research
Лидерство Leadership	Развитие команды, мотивация, разрешение конфликтов Team development, motivation, conflict resolution	Стратегическое лидерство, управление изменениями Strategic leadership, change management	Лидерство в межфункциональных командах исследований Leadership in cross-functional research teams
Управление знаниями Knowledge Management	Сбор, распространение, применение знаний Collection, dissemination, and application of knowledge	Организационное обучение, управление информацией Organizational learning, information management	Архивирование данных, обмен лучшими практиками Data archiving, sharing best practices
Завершение проекта Completion of the project	Формальное закрытие, извлеченные уроки Formal closure, lessons learned	Оценка результатов, передача выгод Evaluation of results, transfer of benefits	Закрытие исследования, подготовка финального отчета, публикация результатов Closing the study, preparing the final report, publishing the results

Мониторинг и контроль в клинических исследованиях: переход к управлению на основе данных

Мониторинг и контроль в клинических исследованиях претерпевают значительные изменения благодаря внедрению современных методов управления проектами и цифровых технологий. Традиционные подходы, основанные на ежемесячных отчетах с субъективной интерпретацией данных, постепенно замещаются системами, обеспечивающими анализ в реальном времени и измеримые показатели. Это позволяет исследовательским командам и спонсорам оператив-но выявлять проблемы и принимать обоснованные решения на основе объективных данных [4, 12]. Примеры приведены в таблице 3.

Требования ICH E6(R3) к мониторингу, основанному на рисках, предполагают непрерывный сбор и анализ данных, использование объективных метрик и проактивное управление. Цифровые дашборды и автоматизированные системы мониторинга позволяют своевременно выявлять проблемы, оптими-

Таблица 3. Примеры KPIs, KQIs, CtQs, QTLs

Table 3. Examples of KPIs, KQIs, CtQs, and QTLs in Clinical Trial

Тип метрики Metric type	**Определение** Definition	**Примеры** Examples	**Цель применения** Purpose of application
KPI (Key Performance Indicators)	Показатели, отражающие эффективность процессов и прогресс проекта Indicators reflecting process efficiency and project progress	– Темпы набора пациентов. – Соблюдение графика исследования. – Затраты на пациента. – Время обработки данных – Patient recruitment rate. – Adherence to the study schedule. – Costs per patient. – Data processing time	Контроль сроков, бюджета и операционной эффективности Control of deadlines, budget and operational efficiency
KQI (Key Quality Indicators)	Показатели, отражающие качество данных и соблюдение протокола Indicators reflecting data quality and protocol adherence	– Процент отклонений от протокола. – Полнота и точность заполнения CRF (Case Report Forms). – Частота ошибок в данных. – Количество запросов на разъяснение (queries) – Protocol deviation rate. – Completeness and accuracy of CRF (Case Report Forms). – Data error rate. – Number of clarification requests (queries)	Обеспечение целостности данных и соответствия GCP Ensuring data integrity and GCP compliance
CtQ (Critical-to-Quality)	Характеристики, критичные для качества исследования и безопасности пациентов Characteristics critical to study quality and patient safety	– Точность дозировки исследуемого препарата. – Соблюдение критериев включения/исключения. – Полнота информированного согласия. – Своевременность регистрации нежелательных явлений – Accuracy of study drug dosage. – Compliance with inclusion/exclusion criteria. – Completeness of informed consent. – Timely reporting of adverse events	Гарантия надежности результатов и защиты пациентов Ensuring reliable results and patient protection
QTL (Quality Tolerance Limits)	Предельно допустимые значения для критических параметров качества Maximum permissible values for critical quality parameters	– Максимально допустимый процент пропущенных визитов. – Допустимый уровень ошибок в данных. – Время реакции на серьезные нежелательные явления – Maximum acceptable percentage of missed visits. – Acceptable level of data errors. – Response time to serious adverse events	Определение порогов риска, при превышении которых требуются корректирующие действия Determination of risk thresholds that, when exceeded, require corrective action

Таблица 4. Пример онлайн-дашборда для клинического исследования

Table 4. Example of an Online Dashboard for a Clinical Trial

Показатель Indicator	**Текущее значение** Current value	**Плановое значение** Planned value	**Отклонение** Deviation	**Статус** Status
Темпы набора пациентов Patient recruitment rates	75 % от плана 75 % of the plan	100 %	–25 %	⚠ Требует внимания ⚠ Needs attention
Процент отклонений от протокола Percentage of deviations from the protocol	5 %	≤3 %	+2 %	❌ Превышен QTL ❌ QTL exceeded
Полнота CRF CRF Completeness	98 %	100 %	–2 %	✅ В пределах нормы ✅ Within normal limits
Количество запросов на разъяснение Number of requests for clarification	15	≤10	+5	⚠ Требует внимания ⚠ Needs attention
Время реакции на нежелательные явления Adverse event response time	24 часа 24 hours	≤48 часов ≤48 hours	✅ В пределах нормы ✅ Within normal limits	✅ Соответствует требованиям ✅ Meets requirements

зировать ресурсы и повышать качество данных; для удобства приведены примеры онлайн-дашборда для клинесского исследования в таблице 4 [12, 13].

Валидация компьютеризированных систем и соответствие GAMP 5

Цифровая трансформация клинических исследований кардинально изменила подходы к сбору, обработке и хранению данных, сделав валидацию компьютеризированных систем (CSV) критически важным компонентом регуляторного соответствия. В этом контексте GAMP 5 предоставляет фармацевтической отрасли структурированную методологическую рамку для валидации компьютеризированных систем (включая такие системы, как EMИАС), что особенно актуально в свете повышенного внимания ICH E6(R3) к целостности и надежности данных (таблица 5) [8, 13, 14].

Таблица 5. Категории компьютеризированных систем и уровень строгости валидации в соответствии с GAMP 5

Table 5. Categories of Computerized Systems and Validation Rigor According to GAMP 5

Категория Category	**Описание** Description	**Примеры** Examples	**Уровень строгости валидации** Validation rigor level
Категория 1 Category 1	Инфраструктурное ПО (операционные системы, базы данных) Infrastructure software (operating systems, databases)	Windows Server, Oracle Database	Низкий (требуется минимальная валидация) Low (minimal validation required)
Категория 3 Category 3	Коммерческие готовые решения (COTS – Commercial Off-The-Shelf) с конфигурацией Commercial Off-The-Shelf (COTS) solutions with configuration	EDC-системы (например, Medidata Rave, OpenClinica) EDC systems (e.g. Medidata Rave, OpenClinica)	Средний (валидация конфигурации) Medium (configuration validation)
Категория 4 Category 4	Конфигурируемые COTS (системы, требующие настройки под специфические нужды) Configurable COTS (systems that require customization for specific needs)	CTMS с кастомизированными отчетами CTMS with customized reports	Высокий (валидация конфигурации и интеграции) High (configuration and integration validation)
Категория 5 Category 5	Специально разработанное ПО (custom-built) Custom-built software	Алгоритмы ИИ для анализа медицинских изображений, специализированные EDC-, EMИАС-системы AI algorithms for medical image analysis, specialized EDC and EMIAS systems	Очень высокий (полная валидация жизненного цикла) Very high (full life cycle validation)

Особую озабоченность вызывает ситуация в Российской Федерации, где в медицинских учреждениях активно внедряются единые цифровые платформы, такие как ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система), предназначенные для хранения медицинских карт, результатов лабораторных и инструментальных исследований, назначений и других клинических данных. Именно эти данные зачастую используются в качестве первичной документации в рамках клинических исследований, как это определено в ICH E6(R3). Однако на сегодняшний день такие системы не проходят формальную валидацию в соответствии с принципами GAMP 5, а их эксплуатация не сопровождается валидационными отчетами, протоколами тестирования, сертификатами соответствия или другими документами, подтверждающими целостность, точность и прослеживаемость данных. Это создает серьезный регуляторный риск: в случае международной инспекции (например, FDA или EMA) или аудита спонсора невозможно продемонстрировать, что данные, извлеченные из ЕМИАС, являются надежными и соответствуют требованиям ALCOA+ (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, Complete, Consistent, Enduring, Available). Отсутствие валидации систем, хранящих первичную документацию, прямо противоречит положениям ICH E6(R3) о защите целостности данных и подрывает доверие к результатам исследований, проводимых на территории РФ.

Современные требования ICH E6(R3) к управлению рисками качества и целостности данных полностью сочетаются с подходами GAMP 5. Рискориентированный подход GAMP 5 позволяет оптимизировать валидационные процессы, сосредоточивая усилия на наиболее критических аспектах систем, что соответствует принципам ICH E6(R3). Целостность данных, подчеркиваемая в ICH E6(R3), обеспечивается через валидацию систем по GAMP 5, гарантирующую защиту данных от искажений [3, 6, 14].

Комплексная интеграция стандартов ISO для систем управления качеством

Внедрение надежной системы управления качеством (СМК) в соответствии с ICH E6(R3) не может быть достигнуто изолированно. Оно требует целенаправленной интеграции с международно признанными стандартами ISO [6, 8, 12, 15].

ISO 9001:2015 предоставляет структурную рамку для СМК. Его процессный подход требует идентификации ключевых процессов с четкими входами, выходами и показателями. Принцип ориентации на клиента в клинических исследованиях включает не только спонсоров, но и участников исследований. Требования к лидерству означают, что высшее руководство должно активно владеть результатами качества [6, 15].

ISO 27001 решает критический аспект – информационную безопасность. Меры контроля доступа, криптография, физическая безопасность и непрерывность бизнеса защищают данные участников [8].

ISO 31000 предоставляет рамку для управления рисками, которую требует ICH E6(R3). Его процесс – установление контекста, идентификация, анализ, оценка и обработка – становится операционным механизмом для подходов, основанных на рисках [2, 8].

ISO 21500 по управлению проектами устанавливает общий язык и структуру, улучшая координацию между командами [4, 8, 9].

Истинная мощь этих стандартов проявляется в их синергетической интеграции: ISO 9001 – структура СМК, ISO 27001 – защита данных, ISO 31000 – управление рисками, ISO 21500 – эффективное выполнение [6, 8, 15].

Бизнес и операционные преобразования для организаций клинических исследований

Внедрение ICH E6(R3) требует фундаментальной переработки бизнес-операций и организационной культуры [1, 13].

На стратегическом уровне высшее руководство должно воспринимать ICH E6(R3) как катализатор бизнес-превосходства. Прогрессивные организации создают межфункциональные комитеты по управлению, объединяющие лидеров качества, операций и коммерции.

Внедрение бизнес-модели, основанной на рисках, требует комплексных систем управления рисками предприятия. Информационные панели рисков в реальном времени агрегируют данные из клинических операций, финансов и качества.

Операции, ориентированные на клиента, стали обязательными. Ведущие CRO отображают потребности спонсоров и пациентов в критических для качества показателях.

Операционное исполнение требует создания формальной структуры офиса управления проектами (PMO), соответствующей принципам PMBOK. Для инновационных дизайнов исследований гибкие методологии из APM-BOK предоставляют необходимую гибкость [1–9].

Управление ресурсами оптимизируется с помощью ISO 21500. Комплексные рамки компетенций обеспечивают обучение персонала, соответствующее требованиям ICH E6(R3) [1–4].

Системы управления качеством претерпевают революцию: традиционная СМК уступает место интегрированным, процессно-ориентированным системам. Технологии процессной аналитики позволяют анализировать исторические данные для выявления неэффективности [6].

Цифровая инфраструктура требует трансформационных изменений. Информационная безопасность стала ключевым бизнес-императивом. Валидация технологий следует методологиям GAMP 5 [8–10].

Системы финансового управления должны развиваться параллельно. Ведущие организации разрабатывают сложные рамки KPI, отслеживающие производительность в реальном времени [2].

Человеческий аспект нельзя недооценивать. Успешное внедрение требует глубоких культурных изменений. Команды высшего менеджмента должны проходить обучение по требованиям ISO 9001 к лидерству. Программы развития – оснащать сотрудников новыми навыками [6, 12].

Будущие направления и непрерывное улучшение

По мере эволюции клинических исследований должны адаптироваться и управляющие рамки. Искусственный интеллект, данные реального мира и децентрализованные исследования потребуют постоянной адаптации интегрированных подходов.

Развитие цифровых систем управления качеством позволит отслеживать показатели в реальном времени и немедленно принимать корректирующие меры. Достижения в предиктивной аналитике улучшат рискориентированный мониторинг, позволяя предвидеть проблемы до их влияния на качество.

Российский регуляторный и этический контекст

В Российской Федерации регулирование клинических исследований лекарственных препаратов осуществляется в рамках Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств», который устанавливает базовые принципы проведения исследований, включая обязательное получение одобрения этического комитета, информированное согласие участников и регистрацию исследования в государственном реестре. С 2015 года, в связи с присоединением России к Евразийскому экономическому союзу (ЕАЭС), национальное регулирование было дополнено решением Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 3 ноября 2016 г., утвердившим правила надлежащей клинической практики (GCP) ЕАЭС. Эти правила имеют прямое действие на территории всех государств – членов Союза и фактически заменили собой национальные требования в части методологии и этики проведения клинических исследований.

Однако на практике наблюдается нестыковка между уровнями регулирования. Несмотря на то, что ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» формально остается действующим документом, он не отражает ни положений решения ЕЭК № 79, ни обновленных требований ФЗ61 в редакции последних лет. В результате исследовательские центры и спонсоры сталкиваются с нормативной неопределенностью: одни инстанции ссылаются на ГОСТ, другие – на правила ЕАЭС, третьи – на внутренние приказы Минздрава. Это создает риски несогласованности в интерпретации требований и затрудняет внедрение современных подходов к управлению качеством.

Тем не менее в российской нормативной базе до сих пор отсутствуют обязательные требования к:

- синхронизации и гармонизации требований и подходов ICH на национальном или наднациональном уровне;
- внедрению рискориентированного управления качеством (RBQM);
- валидации цифровых систем в соответствии с GAMP 5;
- построению интегрированных систем менеджмента качества (СМК) на основе ISO 9001 и смежных стандартов.

Это создает барьер для участия российских центров в международных мультицентровых исследованиях, а также ставит значительное препятствие для Российских фармпроизводителей на пути регистрации своих препаратов на территории других стран, в частности членов БРИКС, где такие подходы уже стали стандартом де-факто.

Таким образом, для достижения реальной гармонизации с ICH E6(R3) и обеспечения конкурентоспособности российской исследовательской инфраструктуры на глобальном уровне требуется междисциплинарная и межведомственная координация на уровне правительства РФ, включая:

- отмену или актуализацию ГОСТ Р 52379-2005 в соответствии с решением ЕЭК № 79;
- приведение правил GCP ЕАЭС к международному стандарту ICH E6(R3);
- разработку единых методических рекомендаций по внедрению RBQM, валидации цифровых систем и построению СМК;
- включение требований к интегрированному управлению качеством в процедуру аккредитации исследовательских центров;
- расширение полномочий этических комитетов для оценки цифровых, алгоритмических и киберрисков.

Без системной работы на уровне федерального правительства и профильных ведомств (Минздрав, Росздравнадзор, Минэкономразвития, Минпромторг) российская система клинических исследований будет оставаться фрагментированной, что препятствует ее интеграции в глобальную научную и регуляторную экосистему и выходу отечественных лекарственных препаратов на международные рынки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция клинических исследований в направлении интегрированных систем управления качеством знаменует собой переход отрасли на новый уровень зрелости. Анализ показал, что обновленная парадигма качества, закрепленная в ICH E6(R3) и подкре-

пленная совокупностью международных стандартов (ISO 9001, ISO 31000, GAMP 5 и др.), способна существенно повысить результативность и надежность клинических исследований [1–5, 8–10, 13–15].

В российском контексте реализация этой модели сталкивается с пробелами в нормативном регулировании, особенно в части исследований с использованием цифровых технологий (систем ИИ, ЕМИАС и аналогичных платформ) и системного управления рисками. Необходимы инициативы правительства РФ по гармонизации требований с действующими международными требованиями и стимулированию локальных исследований с целью импортозамещения.

Для успешного внедрения ICH E6(R3) российским организациям необходимо: модернизировать внутренние процессы, внедрить RBQM и интегрированные СМК, обучить персонал и укрепить техническую инфраструктуру. Только комплексный подход позволит соответствовать глобальным стандартам, участвовать в международных исследованиях и, главное, обеспечить максимальную защиту прав и безопасности участников клинических исследований в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhatt A. The revamped Good Clinical Practice E6(R3) guideline: profound changes in principles and practice. *Perspectives in Clinical Research*. 2023;14(4):167–171. DOI: 10.4103/picr.picr_184_23.
2. Dirks A., Florez M., Torche F., Young S., Slizgi B., Getz K. Comprehensive assessment of risk-based quality management adoption in clinical trials. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2024;58:520–527. DOI: 10.1007/s43441-024-00618-5.
3. Stansbury N., Branco D., McDavid C., Stewart J., Surdam K., Olson N., Perry J., Liska J., Phillips L., Coogan A., Adelfio A., Garson L. Risk-based Quality Management: a case for centralized monitoring. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2025;59(1):199–210. DOI: 10.1007/s43441-024-00719-1.
4. Franchina V., Stabile S., Cenna R., Mannozzi F., Federici I., Testoni S., Sinno V., Cagnazzo C. ISO 9001:2015 standard implementation in clinical trial centers: An exploratory analysis of benefits and barriers in Italy. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2023;33:101104. DOI: 10.1016/j.conctc.2023.101104.
5. Florez M., Dirks A., Sullivan L., Young S., Getz K. Adoption Maturity Model for Risk-based Quality Management (RBQM) in Clinical Trials. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2025;59:549–557. DOI: 10.1007/s43441-025-00746-6.
6. Farrell B., Kenyon S., Shakur H. Managing clinical trials. *Trials*. 2010;11:78. DOI: 10.1186/1745-6215-11-78.
7. Morrison B., et al. Quality by Design in clinical trials: pilot with FDA. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*. 2015;49(5):665–673.
8. Pedro F., Veiga F., Mascarenhas-Melo F. Impact of GAMP 5, data integrity and QbD on quality assurance in the pharmaceutical industry: How obvious is it? *Drug Discovery Today*. 2023;28(11):103759. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103759.
9. Aaberg C., Dahmen H., Davies C., Sandau P. L., Srinivasan R. ISO 9001:2015 Versus ICH Q10 – A Comparison. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2021;75(2):188–206. DOI: 10.5731/pdajpst.2020.011692.
10. Minetti M., Topole E., Rondinone I., et al. Patient-centric and decentralized clinical trials in rare diseases. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2025. (In press.)
11. Fneish F., Schaarschmidt F., Fortwengel G. Improving Risk Assessment in Clinical Trials: Toward a Systematic Risk-Based Monitoring Approach. *Current Therapeutic Research*. 2021;95:100643. DOI: 10.1016/j.curtheres.2021.100643.
12. Kandi V., Vadakedath S., Addanki P. S., Godishala V., Pinnelli V. B. Clinical trials: The role of regulatory agencies, pharmacovigilance laws, guidelines, risk management, patenting, and publicizing results. *Borneo Journal of Pharmacy*. 2023;6(1):93–109. DOI: 10.33085/bjop. v6i1.3806.
13. Barnes B., Stansbury N., Brown D., Garson L., Gerard G., Piccoli N., Jendrasek D., May N., Castillo V., Adelfio A., Ramirez N., McSweeney A., Berlien R., Butler P. J. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Past, Present, and Future. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2021;55:899–906. DOI: 10.1007/s43441-021-00295-8.
14. Ravikumar P., Prasad S. N. Computer System Validation and Data Integrity in GxP Environments. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2023;18:345–360. DOI: 10.1007/s12247-023-09671-0.
15. Brulotte M., Alvey J. S., Casper T. C., Cook L. J., Dwyer J. P., VanBuren J. M. A risk-based monitoring approach to source data monitoring and documenting monitoring findings. *Contemporary Clinical Trials*. 2024;143:107581. DOI: 10.1016/j.cct.2024.107581.