

УДК 615:519.076

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ОЦІНЮВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ У КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЗА ДОПОМОГОЮ КЛЮЧОВИХ ПОКАЗНИКІВ РИЗИКІВ

К.Л.Ратушна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: клінічне випробування; управління ризиками; ключовий показник ризику; якість даних; місце проведення випробування

DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR ASSESSMENT AND CONTROL OF THE DATA MANAGEMENT SYSTEM IN CLINICAL TRIALS BASED ON KEY RISK INDICATORS

K.L.Ratushna

National University of Pharmacy

Key words: clinical trial; risk management; key risk indicator; data quality; trial site

Qualitative data are one of the essential elements of the clinical trial quality; they contribute to the evidence-based substantiation of efficacy and safety of a drug making a great impact on success of its approval by regulatory bodies. The paper outlines the method for assessment and control of the data management system in clinical trials based on key risk indicators (KRI). According to the most important characteristics of the project implementation, the list of KRIs, including such three categories as time, cost/resources and scope/quality, has been proposed. The approaches to KRIs interpretation have been also identified; they involve the use of specific intervals of KRIs values (target, threatening, critical). The algorithm of KRIs application and interpretation has been developed. Based on the method suggested we have evaluated the process of case report form completion in Clinical-diagnostic Centre of the National University of Pharmacy as a one of the most important process of the data management system in clinical trial related to numerous data quality loss risks.

У сучасних умовах високої конкуренції у фармацевтичному секторі, стрімкого розвитку медичних і фармацевтичних технологій та прогресуючого обмеження існуючих ресурсів компанії-розробники нових препаратів вимушені досягати максимально ефективних результатів своєї діяльності, враховуючи встановлені обмеження щодо виконання науково-дослідного проекту з розробки нового лікарського засобу. Такі обмеження обумовлюються рівнем наявного бюджету та інших ресурсів, а також вимогами щодо якості, встановленими відповідними регуляторними органами [5, 6, 8]. У зв'язку з цим на сьогодні надзвичайно актуальними залишаються питання впровадження та застосування сучасних ефективних підходів управління клінічними випробуваннями (КВ), які дозволяють забезпечити концептуальні скла-

дові їх якості: захист прав, безпеки та благополуччя суб'єктів випробування, а також достовірність отриманих результатів.

У попередніх дослідженнях нами вивчалися ризики, характерні для системи управління даними (СУД) у КВ, та було запропоновано загальну модель управління ризиками для якості даних на місці проведення дослідження [1, 2]. Серед основних її етапів нами було виділено процес аналізування ризику, що включає його опис та кількісне і якісне оцінювання [2]. Здійснення цього етапу вимагає використання відповідних методів та інструментів, які дають можливість для запровадження ефективного моніторингу ризиків.

Одним з таких інструментів є ключові показники ризику (КПР), які протягом значного періоду часу застосовуються у практиці управління ризиками

на підприємстві та знайшли широке впровадження в організаціях різних сфер діяльності та галузей, в тому числі й фармацевтичної [13, 18, 19].

Показником ризику є вимірювана характеристика або параметр процесу, який свідчить про величину впливу ризику [16]. КПР дозволяють відстежувати вплив ризиків у найбільш пріоритетних напрямках діяльності та здатні найкращим чином відображати його, завдяки чому вони являють собою простий та інформативний інструмент ідентифікації та оцінювання ризиків. Простота інтерпретації значень КПР надає можливість здійснювати ефективний моніторинг критичних процесів, які чинять важливий вплив на якість та відповідність встановленим вимогам та характеризуються виникненням проблем та невідповідностей [16-19].

Система КПР представляє собою практичну основу для реалізації процесу управління ризиками, тому розробка надій-

них та ефективних показників, які дозволяють ідентифікувати проблеми та оцінювати їх масштаб, є кропіткою роботою, яка вимагає застосування системного підходу. Правильно визначені КПП дозволяють отримувати правдиві дані, здійснювати їх аналіз та адекватну інтерпретацію, забезпечуючи користувача об'єктивною інформацією, яка створює підґрунтя для формування висновків щодо функціонування процесів та прийняття відповідних управлінських рішень.

Вимірювання, аналізування процесів за допомогою системи КПП представляють собою реалізацію етапу «Перевірй (Check)» циклу «Plan-Do-Check-Act» (PDCA), рекомендованого стандартом ISO 9001, та є ключовим аспектом впровадження ефективного менеджменту якості «в реальному часі». Отримувана за допомогою КПП інформація про величину ризиків створює підґрунтя для прийняття рішень про необхідність вживання коригувальних або запобіжних дій, що знаходить своє відображення у циклі PDCA на етапі «Дій (Act)», який передбачає поліпшення функціонування процесу, реалізуючи принцип «зворотнього зв'язку» [15].

Результати періодичних та систематичних вимірювань КПП у процесі організації та проведення КВ у цілому та в роботі СУД місця проведення дослідження (МПД) зокрема мають важливе значення для належного інформаційного забезпечення процесу прийняття рішень при здійсненні управління ризиками. Застосування КПП для поліпшення процесів на МПД дозволить реалізовувати управління ризиками в межах інтегрованого управління якістю при проведенні клінічного дослідження. Такі КПП можуть бути використані для проведення аналізу функціонування системи менеджменту якості МПД з боку керівництва.

Зважаючи на це, для мето-дичного забезпечення процесу оцінювання ризиків виникнення невідповідностей в СУД на МПД доцільним є обґрунтування та створення системи КПП діяльності щодо управління даними та розробка науково-практичних підходів до їх застосування, що і стало метою нашого дослідження.

Матеріали та методи

У процесі дослідження використовувались методи абстракції, логічного та системно-структурного аналізу, а також методи статистичного аналізу процесів. Також були використані матеріали, отримані в ході попередніх досліджень [4].

Результати та їх обговорення

Аналіз робіт зарубіжних та вітчизняних авторів, присвячених методології управління ризиками на підприємстві та створенню ефективної системи КПП, дозволив сформулювати основні вимоги до розробки КПП для СУД на МПД, які мають забезпечити їх логічну обґрунтованість, доцільність та інформативність [10-12, 18].

Так, показники ризику мають охоплювати всі найважливіші аспекти діяльності МПД, які докорінно визначають якість отримуваних клінічних даних. Реалізація цієї вимоги потребує глибокого аналізу системи управління даними МПД та особливості її процесів, визначення основних ризиків, а також врахування впливу факторів ризику.

В ході попереднього дослідження нами проводилось виявлення та вивчення факторів, які потенційно можуть негативно вплинути на якість даних КВ, а також визначення основних типів ризиків, які призводять до втрати якості даних у КВ на етапах його планування, організації та проведення. Згідно з цими результатами можна виділити наступні базові крите-

рії забезпечення якості в СУД у КВ:

- оцінка ефективності/безпеки досліджуваного лікарського засобу (**Q1**);
- отримання інформованої згоди пацієнта/добровольця (**Q2**);
- рандомізація пацієнтів/добровольців (**Q3**);
- набір учасників випробування та їх скринінг (**Q4**).

Зважаючи на важливість та значимість цих аспектів, ми вирішили взяти їх за основу при розробці переліку КПП для оцінювання та контролю основних типів ризиків, пов'язаних із кожним з базових аспектів забезпечення якості управління клінічними даними. Крім того, для виконання цього завдання нами були взяті до уваги методологічні засади управління проектами.

Відповідно до основних положень теорії управління проектами КВ як науково-дослідний проект має відповідні обмеження, пов'язані з часом, коштами/ресурсами та обсягом робіт і якістю їх виконання [7]. Ці три основних елементи знаходяться у збалансованому стані та впливають один на одного. Зважаючи на існування цього взаємозв'язку, при розгляданні ризиків в СУД на МПД важливо враховувати вплив потенційних ризиків на ці три складові, що характеризують успішність випробування як науково-дослідного проекту та визначають його відповідність як регуляторним вимогам та вимогам щодо якості, так і бюджетним і часовим обмеженням, встановленим компанією-спонсором чи контрактно-дослідницькою організацією. З метою забезпечення всебічного аналізу ризиків СУД та встановлення відповідності проекту заданим цілям при розробці КПП нами було проведено їх категоризацію, яка відповідає трьом складовим «проектного трикутника»: час, кошти/ресурси, зміст та обсяг ро-

Таблиця 1

Група ключових показників ризику категорії «Час»

№ п/п	Аспект СУД	Назва КПР	Коментарі
1.1	Q1	Середній час від отримання запиту по даних до надання відповіді	Число годин, витрачених на надання відповідей на запити по даних протягом випробування/ загальна кількість запитів по даних, ініційованих протягом випробування
1.2		Середній час від заповнення останньої індивідуальної реєстраційної форми (ІРФ) до закриття БД	Середня кількість робочих днів, які минають з моменту заповнення останньої ІРФ до закриття БД (розраховується для вибірки останніх випробувань, наприклад, 12)
1.3		Середній інтервал – час від закриття БД до надання заключного звіту випробування	Середня кількість робочих днів, які минають з моменту закриття БД, до надання заключного звіту випробування (розраховується для вибірки останніх випробувань, наприклад, 12)
1.4		Середня кількість категорій даних, які оператор вводить до БД за 1 годину	Загальна кількість категорій даних, оброблених оператором протягом випробування / загальна кількість робочих годин оператора з введення даних до БД протягом випробування
1.5		Середня кількість сторінок ІРФ, дані яких оператор заносить до БД за 1 годину	Загальна кількість сторінок ІРФ, оброблених оператором протягом випробування / загальна кількість робочих годин оператора з введення даних до БД протягом випробування
1.6	Q2	Середня тривалість процедури підписання інформованої згоди із пацієнтом/добровольцем	Загальна тривалість процедури підписання інформованої згоди із суб'єктами випробування (у годинах)/ загальне число пацієнтів/добровольців у випробуванні
1.7	Q3	Число випадків розкриття рандомізаційних кодів, про які не було повідомлено спонсору протягом 24 годин	Число випадків розкриття рандомізаційних кодів протягом випробування, про які не було повідомлено спонсору протягом 24 годин
1.8	Q4	Процентна частка пацієнтів/добровольців, включених до КВ протягом встановленого терміну	Кількість пацієнтів/добровольців, які були включені до випробування протягом встановленого терміну / загальне число пацієнтів/добровольців
1.9		Середній інтервал часу від початку скринінгу до рандомізації	Середня кількість робочих днів, які минають від початку скринінгу до рандомізації пацієнтів/добровольців

біт/якість. На нашу думку, вимірювання КПР за цими трьома категоріями дозволить здійснювати пріоритетне оцінювання ризиків в СУД КВ, враховуючи найважливіші характеристики успішної реалізації проекту.

Так, до категорії «час» були включені КПР, які дозволяють оцінювати та контролювати відповідність СУД на МПД вимогам щодо термінів виконання процесів, а також аналізувати їх продуктивність та швидкість виконання робіт із даними. Також дуже важливим є чіткий контроль використання ресурсів, які необхідні для здійснення процесів СУД, для чого можуть використовуватись КПР категорії «кошти/ресурси». КПР із категорії «зміст та обсяг робіт/якість» характеризують характер та об'єм виконуваних робіт з даними, якість їх виконання та дозволяють зробити висновок про точність та достовірність клінічних даних.

Повний перелік запропонованих КПР для СУД на МПД та їх визначення наведено в таблицях 1-3.

Для впровадження таких КПР у практичне використання у СУД КВ необхідно визначити підходи до їх інтерпретації та використання. Пропонуємо асоціювати з КПР у СУД характеристичні інтервали, які характеризують ступінь відповідності виконання процесу протоколу КВ, GCP і внутрішнім встановленим вимогам щодо якості. Нами запропоновано використовувати три характеристичних інтервали КПР, межі яких визначають величину ризику та необхідність втручання та застосування дій, направлених на його мінімізацію чи усунення (табл. 4).

Так, оптимальний або цільовий інтервал являє собою межі, в яких може варіюватися значення параметра процесу, зберігаючи при цьому його відповідність усім вимогам, внаслідок чого забезпечується якість результату здійснення процесу («вихід») та досягнення цілей щодо якості. До загрозового інтервалу належать значення параметрів процесу, при яких вимоги щодо якості не порушуються, але створюється ситуація із високою вірогідністю виникнення проблем при здійсненні процесу, які призводять до невідповідностей та зниження якості. Недопустимий інтервал – це значення параметрів процесу, які свідчать про те, що процес здійснюється із порушеннями, і його результати не відповідають встановленим вимогам та не можуть бути використані для наступного процесу, тому що при цьому цілі щодо якості не будуть досягнуті.

Межі цільового та загрозового інтервалів представляють собою граничні значення, які ініціюють прийняття відповідних управлінських рішень та застосування відповідних дій, направ-

люючи на досягнення цільового результату.

Таблиця 2

Група ключових показників ризику категорії «Кошти/ресурси»

№ п/п	Аспект СУД	Назва КПП	Коментарі
2.1	Q1	Середня вартість комп'ютерного забезпечення процесу управління даними для 1 ІРФ	Загальні витрати на комп'ютерне забезпечення процесу управління даними / загальна кількість ІРФ випробування
2.2		Середня вартість здійснення процесу управління даними для 1 ІРФ	Загальні витрати на комп'ютерне забезпечення процесу управління даними / загальна кількість ІРФ випробування
2.3	Q2	Середня вартість процедури підписання інформованої згоди	Загальні витрати на процес підписання інформованої згоди / загальне число пацієнтів/добровольців
2.4	Q3	Середня вартість процедури рандомізації	Загальні витрати на процес рандомізації / загальне число пацієнтів/добровольців
2.5	Q4	Середня вартість процедури набору пацієнтів та скринінгу	Загальні витрати на процес набору пацієнтів та скринінг / загальне число пацієнтів/добровольців

Таблиця 3

Група ключових показників ризику категорії «Зміст та обсяг робіт/якість»

№ п/п	Аспект СУД	Назва КПП	Коментарі
1	2	3	4
3.1	Q1	Коефіцієнт помилок у ІРФ	Число помилок, допущених при заповненні всіх ІРФ / загальна кількість категорій даних у всіх ІРФ (загальна кількість значень даних у всіх ІРФ) * 100
3.2		Процентна частка помилок у первинній медичній документації	Загальна кількість помилок, допущених при заповненні первинної медичної документації / загальна кількість форм первинної медичної документації * 100%
3.3		Процентна частка помилок у БД (частота)	Число невірних значень, внесених до БД / загальна кількість значень у БД
3.4		Число випадків розкриття бази даних	Число випадків розкриття бази даних внаслідок виявлення критичних помилок після її закриття
3.5		Коефіцієнт запитів по даних	Кількість ініційованих запитів по даних / загальна кількість сторінок всіх ІРФ
3.6		Процентна частка запитів по даних, на які було надано відповідь невчасно	Число запитів по даних, відповіді на які було надано після встановленого терміну / загальне число ініційованих запитів по даних * 100%
3.7		Процентна частка запитів по даних, на які не було надано відповідь	Число запитів по даних, на які не було надано відповіді / загальне число ініційованих запитів по даних * 100%
3.8		Число випадків збоїв у роботі БД	Збої в роботі БД, які призводили до втрати даних, порушення доступу, неможливості введення даних, системних помилок та порушення в роботі програмних функцій
3.9		Коефіцієнт своєчасності реєстрації та повідомлення про ПР/ПЯ	Число ПР/ПЯ, зареєстрованих та повідомлених спонсору та/або комісії з питань етики у термін, встановлений GCP та протоколом випробування / загальна кількість зареєстрованих ПР/ПЯ
3.10		Коефіцієнт своєчасності проведення клінічних процедур та фізикального огляду	Число клінічних процедур та фізикальних оглядів на одного пацієнта, які були виконані відповідно до графіка, встановленого протоколом / загальне число клінічних процедур та фізикальних оглядів на одного пацієнта, передбачених протоколом
3.11		Коефіцієнт відповідності виконання клінічних процедур	Число клінічних процедур та фізикальних оглядів на одного пацієнта, які були виконані відповідно до протоколу / загальне число клінічних процедур та фізикальних оглядів на одного пацієнта, передбачених протоколом
3.12		Коефіцієнт ініційованих запитів по даних	Загальне число запитів по даних, ініційованих протягом випробування / загальна кількість категорій даних у випробуванні
3.13		Процентна частка даних, втрачених внаслідок неправильного заповнення щоденника пацієнта	Загальне число даних, значення яких вказані невірно, у неправильному форматі або відсутні / загальна кількість значень, які повинні були реєструватись пацієнтом * 100%
3.14		Процентна частка дослідників, залучених до КВ, які не пройшли відповідне навчання	Число дослідників, які не пройшли вчасно тренінги з GCP та/або спеціально ініційоване навчання відповідно до специфіки випробування, періодичні тренінги по СОП та ін. / загальне число дослідників, залучених до випробування * 100%

Продовження табл. 3

1	2	3	4
3.15		Процентна частка помилково оформлених форм інформованої згоди пацієнта/добровольця	Число форм інформованої згоди, заповнених із помилками (невірна дата, помилки в ПІБ, невірна інтерпретація ПІБ українською (англійською) мовою) / загальне число форм інформованої згоди
3.16	Q2	Процентна частка пацієнтів, яким не було вчасно надано нову інформацію стосовно дослідження	Число пацієнтів, яким не було вчасно надано нову інформацію стосовно дослідження / загальне число пацієнтів * 100%
3.17		Процентна частка пацієнтів, з якими процедуру підписання інформованої згоди було проведено із порушеннями	Число пацієнтів/добровольців, яким не було надано у повній мірі пояснення або були допущені інші порушення процедури підписання інформованої згоди / загальне число пацієнтів * 100%
3.18		Середнє число випадків розкриття рандомізаційних кодів	Середнє число випадків, в яких коди рандомізації стали відомі досліднику та/або іншим членам дослідницької групи випадково, внаслідок невірних дій з боку спеціалістів, залучених до КВ, або через серйозне ПР/ПЯ (для вибірки останніх випробувань, наприклад, 12)
3.19	Q3	Процентна частка пацієнтів, рандомізаційні коди яких було розкриті	Число пацієнтів, рандомізаційні коди яких були розкриті внаслідок проявлення ПР/ПЯ, ненавмисне або з інших причин / загальне число пацієнтів/добровольців
3.20		Число порушень методики рандомізації	Число порушень методики рандомізації протягом випробування
3.21	Q4	Процентна частка рандомізованих пацієнтів, які не відповідають критеріям включення/виключення на момент рандомізації	Число рандомізованих пацієнтів, які не відповідають критеріям включення/виключення внаслідок помилкової оцінки / загальне число пацієнтів/добровольців * 100%

лених на поліпшення процесу, перелік та порядок здійснення яких рекомендується чітко визначати у плані управління ризиками. Такі рішення можуть стосуватися вживання коригувальних або запобіжних дій, здійснення огляду та аналізу причин зростання значень показників ризику, вживання додаткових або поглиблення існуючих методів контролю. Запобіжні дії направлені на усунення причин потенційних невідповідностей з метою запобігання їх виникненню. Визначення запобіжних дій здійснюється залежно від величини ризику, яка дозволяє судити про наслідки потенційних невідповідностей. Коригувальні дії виконуються для усунення причин невідповідностей, які вже мали місце та були зафіксовані, щоб запобігти їх повторенню.

На основі запропонованих рекомендацій нами було побудовано алгоритм використання та інтерпретації значень КПР, який детально представлений на рис. 1.

Вважаємо, що граничні значення зазначених інтервалів мають встановлюватись відповідно до очікуваного, найбільш ймо-

вірного значення параметра процесу, цілей щодо якості, специфіки випробування, організаційних аспектів, а також величини ризику для якості клінічних даних. Також велике значення для визначення граничних значень мають організаційні особливості клінічного випробування, встановлені спонсором вимоги щодо якості. Так, якщо ризик є незначним, то критичне значення показника ризику може бути встановлено на відносно високому рівні. Для показника ризику, який є високим, доцільним є встановлення низь-

кого критичного рівня з метою здійснення більш суворого контролю над його значенням. Крім цього, кожному КПР може бути присвоєний ваговий коефіцієнт, який залежить від ступеня впливу цього параметра на якість процесу, та відповідно до цього у випадку перевищення граничних величин визначає вид застосовуваних дій та обсяг їх охоплення.

Для здійснення процесу системної оцінки величини КПР можна використовувати різноманітні засоби та інструменти. Це може бути простий перегляд

Таблиця 4

Характеристичні інтервали ключових показників ризику

Назва інтервалу	Характеристика	Граничні значення	Ініційовані дії
Цільовий (оптимальний)	відповідність вимогам; досягнення цілей з якості	ВМ _{оптим}	запобіжні дії
		НМ _{оптим}	
Загрозливий	висока вірогідність потенційної невідповідності	ВМ _{загр}	коригувальні дії
		НМ _{загр}	
Недопустимий	невідповідність вимогам	>ВМ _{загр}	коригувальні дії; аналіз причин невідповідності; додаткові заходи контролю
		<НМ _{загр}	

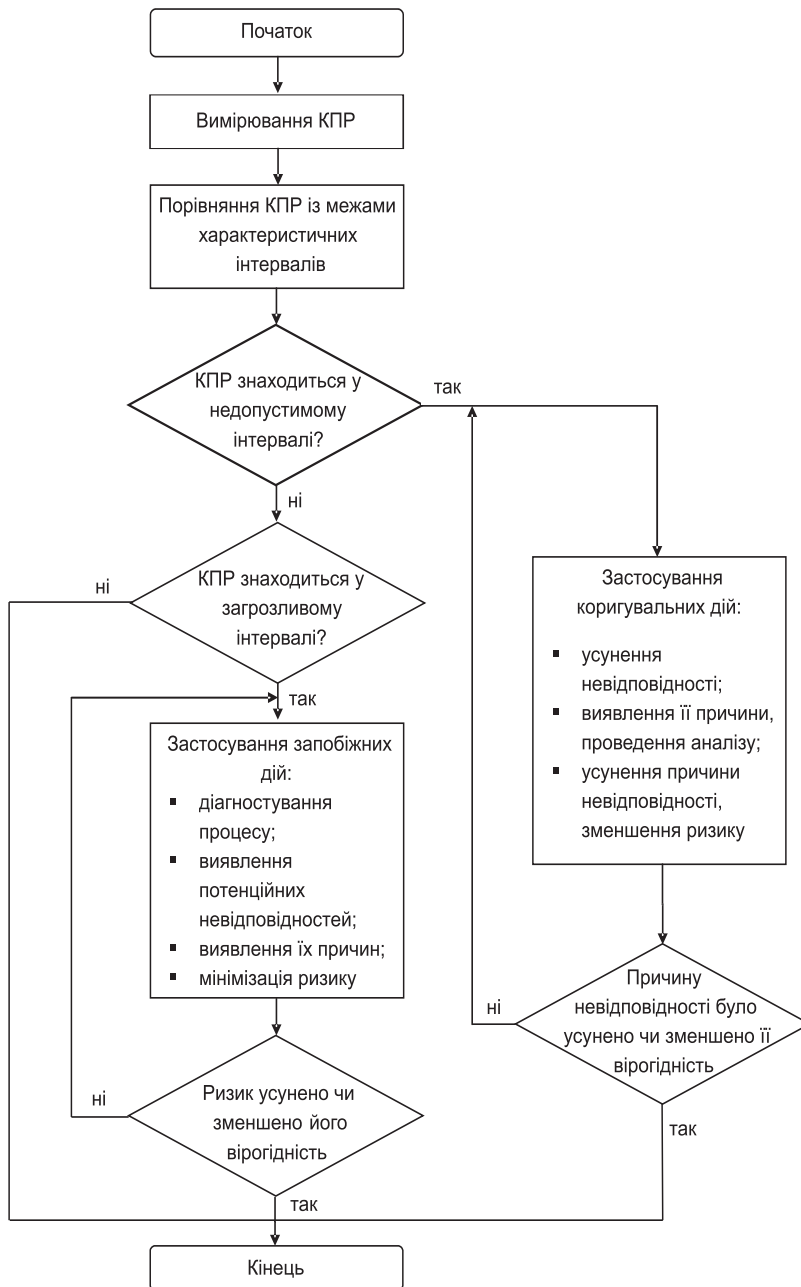


Рис. 1. Алгоритм використання та інтерпретації значень ключових показників ризику

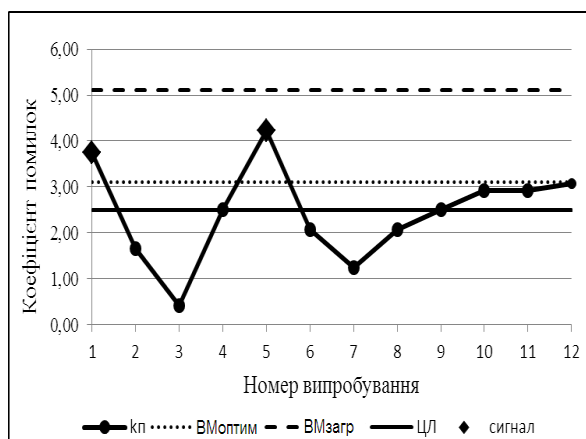


Рис. 2. Контрольна карта коефіцієнта помилок у IPF

отриманих вимірювань, застосування методів статистичного аналізу або спеціалізованого програмного забезпечення, яке дає можливість отримувати дані величини КПР, здійснювати їх автоматичний аналіз, надаючи користувачу в режимі реального часу актуальну інформацію про необхідність прийняття відповідних управлінських рішень. Ми пропонуємо використовувати для системної оцінки динаміки КПР на МПД контрольні карти.

За розробленою методикою було оцінено процес внесення клінічних даних до IPF у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету як одного з найважливіших процесів СУД КВ, що пов'язано з численними ризиками втрати якості даних КВ.

У ході дослідження ретроспективно були отримані загальні значення КПР «Коефіцієнт помилок у IPF» для 12 проаналізованих клінічних випробувань. Для даного КПР були запропоновані наступні характеристичні інтервали: оптимальний (0-3); загрозовий (3,01-5); недопустимий (більше 5). Таким чином, значення $ВМ_{оптим}$ та $ВМ_{загр}$ для коефіцієнта помилок у IPF складає 3,0 та 5,0 відповідно, нижні межі зазначених інтервалів дорівнюють 0 [4]. Відповідно до вищенаведеної методики була побудована контрольна карта КПР «коефіцієнт помилок у IPF» (рис. 2).

З рис. 2 видно, що більшість значень коефіцієнта помилок у IPF знаходиться в межах оптимального інтервалу, за виключенням значень, які були зафіксовані під час спостереження №1 та №5 (k_{n1} та k_{n5} відповідно). Ці значення представляють собою сигнали, які свідчать про існування проблем та є причинами невідповідності вимогам щодо якості даних та загрози переходу процесу до недопустимого стану функціонування. Також слід звернути увагу на шість

стійко зростаючих точок, починаючи з 7 спостереження, які наближаються до верхньої межі оптимального інтервалу. Така тенденція критеріїв розладу процесу внаслідок дії особливих причин, що викликають його зміну [3]. Так, шість точок монотонного зростання чи зниження, які розташовані підряд, свідчать про наявність невикладкових причин здвигу процесу, наприклад, роботу обладнання, кваліфікацію персоналу тощо. В даному випадку необхідно провести аналіз з метою виявлення причин зростання коефіцієнта помилок та прийняття рішення про необхідність їх усунення. Для проведення цього аналізу на МПД можуть використовуватись інструменти з управління ризиком: аналіз характеру наслідків відмов (FMEA), аналіз дерева помилок (FTA), ран-

жирування та фільтрація ризиків та ін. [9]. Також доцільним є перегляд внутрішньої регламентуючої документації: методик виконання процесів, стандартних операційних процедур, записів тощо з метою виявлення причин зміни процесу.

ВИСНОВКИ

У процесі дослідження нами були проаналізовані базові критерії забезпечення якості в СУД у КВ та запропоновані три категорії КНР, які дозволять оцінювати вплив потенційних ризиків відповідно до найважливіших характеристик успішного проведення КВ. Впровадження системи КНР для оцінювання ризиків у СУД на МПД дає можливість здійснювати ефективний контроль якості клінічних даних та забезпечує направлене застосування заходів із забезпечення якості КВ із ураху-

ванням найбільш ймовірних та значущих ризиків, які стосуються критично важливих процесів. Інтерпретація значень КНР за допомогою запропонованої нами методики становить важливу частину етапу аналізування даних про функціонування процесів СУД на МПД та дозволяє визначити доцільність вживання заходів з усунення чи попередження ризиків. Проведена апробація розробленої методики в ході оцінки процесу внесення клінічних даних до ІРФ у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету. Запропоновані підходи можуть використовуватись на МПД при проведенні внутрішніх аудитів, підготовки до моніторингу, інспекції чи аудиту, а також розробки заходів з безперервного покращення процесів КВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. та ін. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2013. – №5 (31). – С. 16-23.
2. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Клінічна фармація.* – 2014. – №1 (18). – С. 4-10.
3. Захожай В.Б., Чорний А.Ю. *Статистичне забезпечення управління якістю: Навч. посіб.* – К.: Центр навчальної літератури, 2005. – 340 с.
4. Зупанець К.О., Ратушна К.Л., Добрава В.Є., Андреева О.О. // *Клінічна фармація.* – 2014. – №4 (18). – С. 23-31.
5. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.И.Ефимцевой, Ю.Б.Белюсова и др.* – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
6. Наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань». – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
7. Мазур И.И., Шапиро В.Д., Ольдерогге Н.Г. *Управление проектами: Учеб. пособ.* / Под общ. ред. И.И.Мазура. – 2-е изд. – М.: Омега-Л, 2004. – 664 с.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. *Належна клінічна практика.* – К., 2009. – 67 с.
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. *Управління ризиками для якості.* – К., 2011. – 26 с.
10. Сагайдак-Нікітюк Р.В. Посилкіна О.В. // *Укр. журн. клін. та лабораторної медицини.* – 2010. – №1. – С. 8-12.
11. Alemayehu D., Alvir J., Chappell P.B. et al. // *Applied Clin. Trials.* – 2012. – Vol. 5. – P. 15-16.
12. Brosteanu O., Houben P., Ihrig K. et al. // *Clin. Trials.* – 2009. – Vol. 6. – P. 585-596.
13. Djali S., Janssens S., Yper S. // *Drug Information J.* – 2010. – Vol. 44. – P. 359-373.
14. European Medicine Agency. *Reflection paper on risk based management in clinical trials.* – Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf
15. Gregg H. Claycamp // *Drug Information J.* – 2007. – Vol. 41. – P. 353-367.
16. Immaneni A., Mastro Ch., Haubenstein M. // *Operational Risk: A Special Edition of The RMA Journal.* – 2004. – P. 42-47.

17. MRC/DH/MHRA joint project; Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Product. Режим доступу: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingof-medicines/Clinicaltrials/index.html>
18. Robinson M., Cook S. *Clinical Trial Risk Management*. – Boca Raton: Francis and Taylor, 2006. – 211 p.
19. Rosenberg M.J. // *Therapeutic Innovation and Regulatory Sci.* – №48 (4). – P. 428-435.

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ОЦІНЮВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ У КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЗА ДОПОМОГОЮ КЛЮЧОВИХ ПОКАЗНИКІВ РИЗИКІВ

К.Л.Ратушна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: клінічне випробування; управління ризиками; ключовий показник ризику; якість даних; місце проведення випробування

Однією із складових якості клінічних випробувань (КВ) є якісні дані, які представляють собою основу для формування доказової бази ефективності та безпеки досліджуваного лікарського засобу та чинять важливий вплив на успіх результатів експертизи його реєстраційних матеріалів, яка проводиться відповідними регуляторними органами. У статті розглядається методика оцінювання та контролю системи управління даними (СУД) у клінічних випробуваннях за допомогою ключових показників ризику (КПР). Відповідно до найважливіших характеристик реалізації проекту було запропоновано перелік КПР, який включає три категорії: час, кошти/ресурси, зміст та обсяг робіт/якість. Також були визначені підходи до інтерпретації КПР, які передбачають використання для кожного з показників характеристичних інтервалів значень (оптимальний, загрозовий, недопустимий), та побудовано алгоритм використання та інтерпретації значень КПР. За розробленою методикою проведено оцінку процесу внесення клінічних даних до індивідуальної реєстраційної форми у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету як одного з найважливіших процесів СУД КВ, пов'язаного з численними ризиками втрати якості даних.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОЦЕНИВАНИЯ И КОНТРОЛЯ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ДАННЫМИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ С ПОМОЩЬЮ КЛЮЧЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА

К.Л.Ратушная

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: клиническое исследование; управление рисками; ключевой показатель риска; качество данных; исследовательский центр

Одной из составляющих качества клинических исследований являются качественные данные, которые представляют собой основу для формирования доказательной базы эффективности и безопасности исследуемого лекарственного средства и оказывают важное влияние на успешность экспертизы его регистрационных материалов, проводимой соответствующими регуляторными органами. В статье рассматривается методика оценивания и контроля системы управления данными (СУД) в клинических исследованиях с помощью ключевых показателей риска (КПР). Согласно важнейшим характеристикам реализации проекта был предложен перечень КПР, включающий три категории: время, средства/ресурсы, содержание и объем работ/качество. Также были определены подходы к интерпретации КПР, которые предусматривали использование для каждого показателя характеристических интервалов значений (оптимальный, угрожающий, недопустимый), и создан алгоритм использования и интерпретации значений КПР. Используя предложенную методику, мы провели оценку процесса внесения клинических данных в индивидуальную регистрационную форму в Клинико-диагностическом центре Национального фармацевтического университета как одного из важнейших процессов СУД КВ, связанных с многочисленными рисками потери качества данных.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: pharmaxena@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.02.2015 р.