

Рекомендована д. мед. наук, проф. О. М. Олещук

УДК 615:519.076

DOI 10.11603/2312-0967.2016.2.6649

Е-МЕНЕДЖМЕНТ ДАНИХ ТА ЕЛЕКТРОННА ІНДИВІДУАЛЬНА РЕЄСТРАЦІЙНА ФОРМА ЯК НЕОБХІДНІ ЗАСОБИ ЦЕНТРАЛІЗОВАНОГО МОНІТОРИНГУ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ

© К. О. Зупанець¹, В. Є. Доброва²

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевції Національного фармацевтичного університету¹, Харків
Національний фармацевтичний університет, Харків²*

Резюме: на підставі аналізу даних клінічних досліджень із біоеквівалентності, I та II фази було виявлено ризики, що найчастіше зустрічаються при роботі з ІРФ. Доведено, що ці ризики були некритичні та мали технічний характер виникнення. Результати проведеної оцінки ризиків свідчать, що взагалі вид ризиків має технічний характер, адже причина їх виникнення – це невірне обчислення або оцінка. У рамках е-менеджменту запроваджено систему контролю референтних значень (для лабораторних показників) та автоматичних калькуляторів, яка інтегрована у розроблену е-ІРФ досліджень біоеквівалентності у КДЦ НФаУ.

Реалізація е-менеджменту на місці проведення випробування є сучасною вимогою до забезпечення якості даних, що отримуються під час клінічного дослідження, та є запорукою застосування центрального моніторингу в рамках одночасного дотримання норм GCP та ISO 9001:2015. Практичне впровадження таких підходів можливе за допомогою розробки е-ІРФ як засобу безперервного контролю якості та попередження виникнення можливих ризиків у ході проведення досліджень.

Ключові слова: клінічне випробування, лікарські засоби, електронні індивідуальні реєстраційні форми, е-менеджмент.

Вступ. Належна клінічна практика (Good Clinical Practice – GCP) – міжнародний етичний та науковий стандарт якості планування та проведення клінічних випробувань (КВ) лікарських засобів (ЛЗ) для застосування у людини, а також документального оформлення і наведення їх результатів [3]. Під результатами КВ мають на увазі великий масив даних, які отримують під час клінічного дослідження і до яких висувають певні вимоги стосовно валідності, а саме вони мають бути «точними, повними й підтверджені первинними документами». З цією метою GCP зобов'язує спонсора забезпечити «адекватний» моніторинг «на місці випробування до, під час і після проведення дослідження». Такі вимоги зумовлюють високу вартість цієї процедури, що підтверджується останніми літературними даними, де клінічний моніторинг, що здійснюється безпосередньо на сайті, складає 30 % від загальної вартості окремого дослідження [7]. Однак FDA наголошує, висока коштовність он-сайт моніторингу, на жаль, не є запорукою досягнення відповідної якості дослідження [8], тому відповідно до останніх рекомендацій FDA, що наведені у «Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations – A risk-based Approach to Monitoring», стає доцільним застосування підходу щодо якості управління ризиками (Quality risk management approach) [6]. Цей підхід

передбачає в рамках дотримання норм ICH та ISO 9001:2015 виявляти ризики для найбільш критичної групи даних, а також скорочувати кількість он-сайт моніторингів та/або повністю їх замінити на так званий централізований моніторинг шляхом використання технологічних ресурсів (таких, як електронна пошта, веб-сайти, он-лайн тренінги тощо).

Враховуючи вищенаведене, менеджмент даних, отриманих під час клінічних випробувань, є менеджментом клінічних даних, який безпосередньо супроводжується застосуванням комп'ютеризованих систем у клінічних випробуваннях, що представлені електронними індивідуальними реєстраційними формами (е-ІРФ) [1]. За допомогою яких такі процеси, як введення даних (DataEntry), верифікації первинних даних (SDV) та уточнення даних (Query) може виконуватися одночасно з боку моніторів, дослідників та інших учасників процесу дослідження до моменту повного завершення введення усіх даних дослідження (An Exploratory Evaluation Framen Work) [2].

Таким чином, розробка та удосконалення систем централізованого моніторингу стає вимогою відповідно до сучасних міжнародних норм проведення клінічних випробувань, а також сприяє впровадженню у ці дослідження загальних підходів до управління ризиками та фармацевтичної системи якості [4, 5].

Мета роботи полягає у визначенні найбільш критичних ризиків для якості роботи з даними шляхом аналізу невідповідностей, що виникають при введенні даних у ході управління клінічними випробуваннями, а також у науково-практичному обґрунтуванні системи контролю цих ризиків та підходів її реалізації при розробці е-ІРФ для досліджень біоеквівалентності.

Методи дослідження. Визначення ризиків, що найчастіше виникають при роботі з даними, проводилося під час аналізу первинної документації та ІРФ досліджень, які проходили на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ) в період з 2006 – 2014 рік. Взагалі у ході роботи було проаналізовано 992 ІРФ та відповідна кількість первинної документації. З них 968 ІРФ були на паперовому носії та мали дизайн дослідження з біоеквівалентності, що проходило на здорових добровольцях.

КДЦ НФаУ спеціалізується на проведенні клінічних досліджень з біоеквівалентності, тому у 2015 році розпочато роботу зі створення е-ІРФ для таких випробувань, в ході виконання якої було вивчено наш досвід роботи як з паперовими ІРФ, так і з е-ІРФ, які були складовою частиною закордонних електронних систем мультицентрових клінічних випробувань (табл. 1).

Для досягнення мети використовували методи оцінювання ризиків за допомогою аналізу процесу управління даними, визначення переліку його порушень та їх потенційних наслідків, для чого застосовували логічні методи системного аналізу та екстраполяції.

Результати й обговорення. В ході перегляду всіх ІРФ, що були залучені до цього аналізу, виявлено найчастіше задані запитання, які були розцінені як ризики для даних, адже вони потребували уточнення, корекції, а інколи взагалі детального погодження із Головним дослідником та/або Спонсором (табл. 2).

Під ризиками розцінювалися ті дані, які були виправлені під час внесення або зауваження, які були зроблено монітором, спеціалістом з якості, аудитором стосовно якості даних, що були надані у ІРФ. Для паперових ІРФ виправлення були зафіксовані у відповідних журналах «Журнал реєстрації виправлень у ІРФ», який зберігається у мастер-файлі. Для е-ІРФ інформація була надана у вигляді unresolved query (запит даних), які створюються спеціалістами, що залучені до роботи з даними, а також самою системою, яка централізовано перевіряє якість даних (рис. 1).

Результати проведеної оцінки ризиків свідчать, що взагалі вид ризиків має технічний характер, адже причина їх виникнення – це невірне обчислення або оцінка. Наприклад, при оцінці інтервалу нормальних параметрів та клінічної значущості результатів лабораторного обстеження виникає ризик (25 % випадків), завдяки тому, що дослідник може не помітити параметрів, що виходять за границі норми, отже не оцінити значущості цього показника. Ризики, що пов'язані з обчисленням (підрахування ІМТ, інтервалу QTc), також стосуються математичного аспекту аналізу і хоча вони трапляються майже вдвічі рідше, ніж попередній ризик (10–15 %), все одно привернули свою увагу з боку дослідників.

Показник внесення технічних помилкових даних та їх виправлення безпосередньо пов'язаний із людським фактором, адже при роботі з такою великою кількістю даних, що мають місце при проведенні клінічних випробувань, дослідник може інколи помилитися, найголовніше, щоб ці помилки не були критичними для результатів дослідження [7]. Якщо технічні помилки зустрічаються один або два рази (як у нашому випадку, рік народження, номер та ініціали пацієнта на окремій сторінці) та не мають системного характеру, тоді вони характеризуються як некритичні. Однак

Таблиця 1. Відповідність ІРФ дизайну дослідження та контингенту досліджуваних

Контингент добровольців		Дизайн	Вид ІРФ
1. Здорові добровольці	n=968	Дослідження з біоеквівалентності	Паперові
2. Пацієнти з порушенням печінки та епізодичною енцефалопатією	n=15	Фаза 2 А	Електронні
3. Пацієнти з хворобою Паркінсона	n= 9	Фаза 1	Електронні

Таблиця 2. Перелік ризиків, що найчастіше зустрічалися у ІРФ при роботі за даними у КДЦ НФаУ

Види ризиків	Кількість випадків, %
1) внесення технічних помилкових даних та їх виправлення (рік народження, номер та ініціали пацієнта на окремій сторінці)	18
2) помилкові показники фізикального огляду (АД, ЧСС)	12
3) помилкові округлення та обчислення інтервалу QTc	20
4) помилкові показники результатів ЕКГ (оцінка клінічної значущості)	15
5) помилкові округлення та обчислення інтервалу індексу маси тіла (ІМТ)	10
6) помилкові оцінки інтервалу нормальних параметрів та клінічної значущості результатів лабораторного обстеження	25

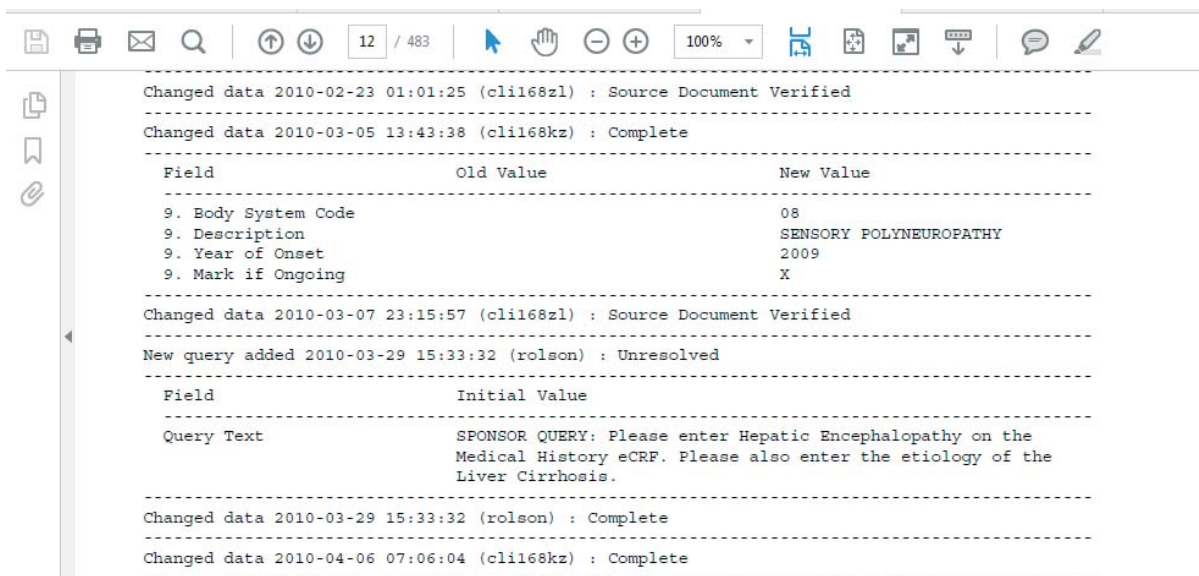


Рис. 1. Приклад е-ІРФ із створеним запитом даних (query), на який дослідник дає обгрунтовану відповідь.

ми вважаємо за доцільне знизити ризик виникнення технічних помилок у подальших випробуваннях з метою підвищення якості проведених досліджень. Тому у рамках е-менеджменту ми запровадили систему контролю референтних значень (для лабораторних показників) та автоматичних калькуляторів (для ІМТ, QТс), що була інтегрована у розроблену е-ІРФ для досліджень біоеквівалентності у КДЦ НФаУ.

Таким чином, запроваджені елементи е-менеджменту дозволяють здійснювати контроль за лабораторними показниками, що виходять за межі референтних значень та привертати негайну увагу дослідника, що працює із введенням даних, що такі результати потрібно оцінити та прийняти міри, якщо це необхідно. Автоматичні калькулятори ІМТ та QТс показників – зручні у використанні та дозволяють зекономити час дослідників при роботі з даними.

Список літератури

1. Добрава В. Є. Методичні засади управління даними та обробки результатів клінічних випробувань у відповідності з сучасними вимогами / В. Є. Добрава, І. А. Зупанець // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – Вип. 3(17). – С. 17–22.
2. Зупанець К. О. Аналіз проблем забезпечення належної роботи з даними, які отримані при проведенні клінічного дослідження / К. О. Зупанець // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – Вип. 6 (38). – С. 60–66.
3. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – К. : «Моріон», 2009. – 68 с.
4. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості(ICHQ9): настанова СТ-Н МОЗУ 42-2.0:2011. – К. :

Висновки. 1. Реалізація е-менеджменту на місці проведення випробування є сучасною вимогою до якості даних, що отримуються під час клінічного дослідження, та є запорукою застосування центрального моніторингу в рамках одночасного дотримання норм GCP та ISO 9001:2015.

2. На підставі аналізу даних клінічних досліджень з біоеквівалентності, I та II фази було виявлено ризики, що найчастіше трапляються при роботі з ІРФ. Доведено, що ці ризики були некритичні та мали технічний характер виникнення.

3. Завдяки результатам аналізу було запроваджено систему контролю референтних значень (для лабораторних показників) та автоматичних калькуляторів (для ІМТ, QТс), що була інтегрована у розроблену е-ІРФ для досліджень біоеквівалентності у Клініко-діагностичному центрі НФаУ.

«Моріон», 2011. – 36 с.

5. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICHQ10): настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 32 с.

6. Guidance for industry. Oversight of clinical investigations – a risk-based approach to monitoring [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf>

7. Risk-based source data verification approaches: pros and cons / V. Tantsyura, I. Grimes, J. Mitchel [et alю] // Drug Information Journal. – 2010. Vol. 44. – P. 745–756.

8. US Food and Drug Administration. Concept paper: quality in FDA-regulated clinical research background to HSP/ BIMO Workshop 5/10-5/11/07. April 26, 2007. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/clinicalresearch.html>.

E- МЕНЕДЖМЕНТ ДАННЫХ И ЭЛЕКТРОННАЯ ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА КАК НЕОБХОДИМЫЕ СРЕДСТВА ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО МОНИТОРИНГА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е. А. Зупанец¹, В. Е. Доброва²

*Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета¹, Харьков
Национальный фармацевтический университет², Харьков*

Резюме: на основании анализа данных клинических исследований по биоэквивалентности, I и II фазы были обнаружены риски, наиболее часто встречающихся при работе с ИРФ. Доказано, что эти риски были некритичны и несли технический характер возникновения. Результаты проведенной оценки рисков свидетельствуют о том, что причина их возникновения – это неверное исчисление или оценка. В рамках е-менеджмента внедрена система контроля референтных значений (для лабораторных показателей) и автоматических калькуляторов, которая интегрирована в разработанную е-ИРФ исследований биоэквивалентности в КДЦ НФаУ. Реализация е-менеджмента на месте проведения исследования является современным требованием к обеспечению качества данных, получаемых в ходе клинического исследования, и является залогом применения центрального мониторинга в рамках одновременного соблюдения норм GCP и ISO 9001: 2015. Практическое внедрение таких подходов возможно с помощью разработки е-ИРФ как средства непрерывного контроля качества и предупреждения возникновения возможных рисков в ходе проведения исследований.

Ключевые слова: клиническое исследование, лекарственные средства, электронные индивидуальные регистрационные формы, е-менеджмент.

E- MANAGEMENT AND ELECTRONIC CASE REPORT FORM AS AN ESSENTIAL TOOL OF CENTRALIZED CLINICAL TRIAL MONITORING

K. O. Zupanets¹, V. Ye. Dobrova²

*Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement of the National University of Pharmacy¹, Kharkiv
National University of Pharmacy², Kharkiv*

Summary: based on analysis of data from clinical studies of bioequivalence, Phase I and Phase II there were discovered the risks mostly in working process with CRF. It is proved that these risks are not critical, and bore a technical character arise. The results of the risk assessment indicate that the general view of the risks is of technical nature, as the reason for their appearance – wrong calculation or evaluation. Within the framework of e-management there were introduced control reference values (for laboratory parameters) and automatic calculators, which have been integrated in the developed e-CRF for the conduct of bioequivalence studies in CDC NUPh.

At the clinical trial site e-management implementation is the modern requirement to ensure the quality of the data obtained in the clinical trial and it is the key to the use of central monitoring in the framework of the simultaneous compliance with GCP standards and ISO 9001:2015. The practical implementation of such approaches can be realized through the development of e-CRF as tool for continuous quality control and the prevention of risks in the course of research.

Key words: clinical trial, drugs, electronic case report forms, e-management.

Отримано 04.04.2016