

УДК 615.12:303.447.353/635:334.027:615.036.8

К. О. ЗУПАНЕЦЬ

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## АНАЛІЗ ПРОБЛЕМ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАЛЕЖНОЇ РОБОТИ З ДАНИМИ, ЯКІ ОТРИМАНІ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

*У роботі проведено аналіз первинної документації та ІРФ різних за дизайном клінічних досліджень, що проводилися на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету. Було встановлено спектр проблем, який виникає під час реєстрації та перенесення даних. З метою забезпечення належної роботи для оцінки даних було розроблено алгоритм оцінки первинної документації та індивідуальних реєстраційних форм. Впровадження такого алгоритму в систему роботи на місці проведення досліджень дозволить забезпечити реалізацію принципів менеджменту якості при організації, плануванні та проведенні клінічного дослідження.*

**Ключові слова:** клінічне дослідження, GCP, первинна документація, індивідуальна реєстраційна форма, оцінка даних.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Правила проведення якісних клінічних досліджень (Good Clinical Practice – GCP) представляють етичний та науковий стандарт якості планування та проведення досліджень на людині, а також документального оформлення та подання цих результатів [4, 8]. Дотримання цих правил є гарантією вірогідності результатів клінічних випробувань, безпеки, охорони прав та здоров'я досліджуваних, у відповідності з основоположними принципами Гельсінської декларації [5].

Основний документ кожного клінічного дослідження GCP говорить: «Реєстрація, оброблення та зберігання інформації, яку отримують в процесі клінічного дослідження, повинні забезпечувати коректне наведення, інтерпретацію та верифікацію даних» (ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical, Practice, Section 2.10). Хоча в процесі роботи з великою кількістю інформації під час клінічного дослідження у співдослідників так чи інакше постає питання, а як же правильно реєструвати та наводити дані, для того щоб своєчасно можливо було зафіксувати та використовувати ці дані на місці проведення дослідження (МПД). Більшість виробників лікарських засобів звертаються за допомогою до контрактних організацій, які використо-

вують свій багатий досвід роботи, отриманий у тому числі під час співпрацювання з іноземними дослідницькими центрами, сприяють співдослідникам та надають спеціально розроблену під кожне окреме дослідження індивідуальну реєстраційну форму (ІРФ) (рис. 1). Як відомо ІРФ завжди складається у відповідності до вимог протоколу, містить основну інформацію о пацієнті, його демографічні, антропометричні дані, медичний та лікарський анамнез, а також включає всю інформацію щодо стану пацієнта/здорового добровольця до початку, під час та після прийому досліджуваного препарату (вітальні дані, результати фізикального огляду, результати аналізу крові/сечі, реєстрація ПР/ПЯ, час забору крові, сечі і т. і.). Коли мова йде о паперовому носії, то зазвичай мається на увазі, що кожна сторінка ІРФ має самокопіруючі листи, які наприкінці дослідження передаються до контрактної організації, в департамент обробки даних, тощо. За багато років проведення клінічних досліджень вже сформувалась форма ведення даних в ІРФ, яка передбачає наявність модулів та таблиць, зручних для швидкого введення результатів. Також з'явилися і правила ведення запису в ІРФ: використання ручки тільки чорного кольору (для можливості копіювання), корекція даних тільки за допомогою перекреслення, паралельне введення журналу виправлення даних і т. і. [8, 9].

© Зупанець К. О., 2014

Якщо ж мова йде про електронні реєстраційні форми, то зовні вони за формою нагадують своїх паперових попередників, хоча безумовно мають ряд переваг, таких як, швидке і зручне введення даних on-line, конфіденційність і захищеність даних (оскільки доступ до бази даних має тільки обмежену кількість осіб), точна реєстрація користувача, який здійснив введення даних та/або виправлення, моніторинг даних у процесі їх введення, що дозволяє робити уточнення і приймати їх до уваги відразу ж, під час виникнення питання, а не postfactum (рис. 2).

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Але стає абсолютно очевидним той факт, що як би не була розроблена індивідуальна реєстраційна форма, її зміст буде прямо залежати від

двох факторів: від стану первинної документації і від рівня професіоналізму дослідника, який буде здійснювати перенесення даних з первинної документації в індивідуальну реєстраційну форму. Згідно загальноприйнятим стандартам первинна документація — це справжні документи, дані і записи (наприклад, історії хвороби, амбулаторні карти, лабораторні записи, службові записки, щоденники досліджуваних або опитувальники, журнали видачі медикаментів, роздруківки приладів, верифіковані та засвідчені копії або розшифровки фонограм, мікрофіші, фотографічні негативи, мікроплівки або магнітні носії, рентгенівські знімки, адміністративні документи), що зберігаються в МПД.В Україні в повсякденній практиці в медичних установах використовується в якості облікової медичної документації «медичною картою амбулатор-

The form is divided into several sections:

- Site No. / Subject No.:** Two sets of four-digit boxes.
- WEEK 0 - DAY 1:** Visit Code: 102, Timepoint #: 01.
- TIMEPOINT:** PRE-DOSE.
- PK SAMPLING:** Was PK blood sampling collected? (Yes/No), Collection Date and Time, Fasting status, Date and Time of Last Meal, Date and Time of Last Study Drug Administration.
- BLOOD CHEMISTRY:** Was a Blood Chemistry sample collected? (Yes/No), Collection Date and Time, Was a local lab used? (Yes/No).
- Test Results Table:**

Test	Not Done	Result	Units	Mark if Abnormal, Clinically Significant
Sodium	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	mEq/L	<input type="checkbox"/>
Potassium	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	mEq/L	<input type="checkbox"/>
Chloride	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	mEq/L	<input type="checkbox"/>
Bicarbonate	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	mEq/L	<input type="checkbox"/>
Glucose	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	mg/dL	<input type="checkbox"/>
BUN	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	mg/dL	<input type="checkbox"/>
Creatinine	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	mg/dL	<input type="checkbox"/>
ALT	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	U/L	<input type="checkbox"/>
AST	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	U/L	<input type="checkbox"/>
Albumin	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	g/dL	<input type="checkbox"/>
Alkaline Phosphatase	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	U/L	<input type="checkbox"/>
Total Bilirubin	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	mg/dL	<input type="checkbox"/>
- Lab Units Codes:**

01 = %	07 = Eq/L	12 = IU/mL	19 = mEq/L	25 = mmol/L	21 = seconds	36 = x 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>
02 = HgF	08 = %	13 = mg/L	20 = mg/dL	26 = mEq/L	32 = U/L	37 = x 10 <sup>6</sup> /L
03 = fsp	09 = g/dL	14 = K/cm <sup>2</sup>	21 = mg/L	27 = ng/mL	33 = U/mL	38 = x 10 <sup>12</sup> /L
04 = g/mol	10 = g/L	15 = K/L	22 = mg/dL	28 = mmol/L	34 = x 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	39 = x 10 <sup>11</sup> /L
05 = Ehr U/L	11 = g/mL	16 = g/dL	23 = mL	29 = g/g	35 = x 10 <sup>12</sup> /L	
06 = Ehr U/L	12 = IU/L	17 = µg/L	24 = mmHg	30 = pg/mL		

Рис. 1. Форма паперової індивідуальної реєстраційної форми [7]

The screenshot shows a web-based interface with two main panels:

- Left Panel (Data Entry):** Includes fields for Site No., Subject No., Visit Code, and Timepoint. A 'VITAL SIGNS' window is open, showing input fields for Heart Rate, Temperature, SpO2, and Blood Pressure, along with a 'Vital Signs' window for recording vital signs.
- Right Panel (Queries):** A 'Filtered Queries' window showing a list of queries for the subject. Each query includes the Subject ID, a description of the missing or incorrect data, and a 'Query' field for the user to provide an explanation or correction.

Рис. 2. Форма електронної індивідуальної форми [7]

ного хворого (ф.025/о) та історією хворого, затверджену наказом МОЗ України від 27.12.99 р. № 302 [1]. Ця документація обов'язково використовується у клінічних дослідженнях, які проводяться як у медичних установах на пацієнтах/хворих добровольцях, так і в клініках, які проводять дослідження на здорових добровольцях в Україні [2]. Однак формат цієї документації можна адаптувати до кожного окремого дослідження, так щоб він був достатнім для реєстрації даних згідно з протоколом клінічного вивчення. Тому більшість дослідників воліють користуватися додатково розробленою для кожного окремого дослідження первинною документацією, в яку (крім карти амбулаторного хворого та історії хворого) вносять інформацію, необхідну за протоколом [3]. Однак, на жаль, єдиної затвердженої форми первинної документації для клінічного дослідження не існує, що підвищує ймовірність виникнення ризиків втрати даних і їх неадекватної інтерпретації.

#### **ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ ТА ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

На МПД згідно з переліком розподілу обов'язків повноваження перенесення даних передаються такому співвиконавцю, який не залучений у процес їх збору. На всіх етапах введення даних передбачено також контроль якості заповнення і перенесення даних клінічного дослідження, який також здійснюється особою, що не задіяна в основних процедурах дослідження. І хоча теоретично обов'язки такого співдослідника могли бути обмежені лише технічним перенесенням даних, практично ситуація виглядає зовсім інакше. У разі якщо первинна документація заповнена з помилками або не заповнена взагалі, то перенесення даних неможливо, тому співдослідник сам зацікавлений в тому, щоб первинна документація була надана йому в повному обсязі, вчасно і в належному вигляді [6, 9, 10].

Тому метою даної роботи стала розробка алгоритму оцінки первинної документації та ІРФ з метою коректного вводу даних співдослідником. Враховуючи все вищесказане, об'єктом даної роботи став процес переносу даних з первинної документації в ІРФ, який можна вважати ключовим етапом презентації результатів клінічного дослідження та його фіналізування.

#### **ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

У процесі дослідження були проаналізовані матеріали досліджень, з урахуванням того, що всі відібрані дослідження мали різні вимоги:

протоколи дослідження, схеми дачі препарату, різну тривалість, вивчалися різні форми введення препарату; а також були проведені на різних групах випробовуваних (здорові добровольці, пацієнти з різними захворюваннями), що визначало різну ступінь складності ведення документації дослідження і введення даних (паперові та електронні носії).

Всі дослідження були виконані на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету в період з 2009–2012 рік. У ході роботи було проаналізовано первинна документація та ІРФ 5 клінічних випробувань у кількості 126 примірників (табл.).

Використання саме цієї вибірки досліджень дозволяє зробити об'єктивний аналіз усіх варіантів проблеми забезпечення належної роботи з даними, які було тримано при проведенні клінічного дослідження. Враховуючи цей аналіз нами було розроблено алгоритм оцінки первинної документації та ІРФ з метою коректного вводу даних дослідником, який безпосередньо відповідає за цей процес (рис. 3).

Алгоритм починається з етапу планування дослідження на МПД. На цьому етапі має бути виконано детальний аналіз протоколу дослідження, що планують виконувати та згідно із його вимогами МПД складає форму первинної документації, яка охоплює увесь спектр досліджень, що наводилися у протоколі, та має зручний вигляд, щоб співдослідники мали змогу швидко та точно наводити отриману інформацію. Далі необхідно провести аналіз ІРФ, запропонованих Спонсором / контрактною організацією, внесення пропозицій з боку виконавців дослідження. На цьому етапі дослідник повинен звернути увагу саме на оформлення остаточного варіанту ІРФ, якою він потім буде користуватися протягом усього дослідження, оцінити усі можливі варіанти внесення даних на випадок нестандартного розвитку події, передбачити варіанти відповіді та можливість її реєстрування у ІРФ.

На етапі скринінгу до початку заведення ІРФ співдослідник має здійснити аналіз первинної документації, а саме на підмет якості та відповідності заповнення амбулаторних карток на всіх добровольців, яким було запропоновано прийти на скринінг, наявність інформованої згоди, копії персональних документів, бланків з аналізами, які повинні бути виконані на етапі скринінгу. У разі не 100 % внесення даних жодне внесення даних не повинно розпочинатися, адже це найважливіший момент вирішення та уточнення, а саме чи були усі включені добровольці (enrolled subjects) залучені до дослідження коректно,

Таблиця

Назва дослідження	Контингент добровольців	Кількість добровольців на скринингу	Кількість рандомізованих пацієнтів
1. Відкрите дослідження із застосуванням різних доз для оцінки профілю фармакокінетики пластирів (система для транс-дермального введення досліджуваного засобу) після 24-годинної аплікації у пацієнтів з хворобою Паркінсона (2012).	Хворі з Паркінсо-нізмом	11 пацієнтів	9 включених пацієнтів
2. Багатоцетроверандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з вивчення безпеки, попередньої оцінки клінічної активності та імуногеності багаторазових доз препарату при внутрішньовенному введенні пацієнтам з ревматоїдним артритом в активній формі (2011).	Хворі з ревматоїдним артритом	13 пацієнтів	5 включених пацієнтів
3. Одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване клінічне дослідження першої фази по вивченню безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразового перорального прийому лікарського засобу з групи антибіотиків зі збільшенням дози препарату здоровими добровольцями чоловічої та жіночої статі (2010).	Здорові добровольці	40 добровольців	32 добровольця
4. Рандомізована, сліпа для оцінюючого лікаря, із застосуванням всіх препаратів на кожному суб'єкті, одноцентрова оцінка судинозужувальної дії чотирьох формуляцій препарату ГКС, розчин 0,07 % для місцевого застосування піноутворюючий, у здорових добровольців» (від 09.04.10).	Здорові добровольці	40 добровольців	36 добровольців
5. Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази II A з вивчення безпеки та ефективності препарату для підтримки ремісії у осіб з цирозом печінки та епізодичною печінковою енцефалопатією (2009).	Пацієнти з цирозом печінки та епізодичною енцефалопатією	Частина А 9 пацієнтів Частина В 13 пацієнтів	Частина А 8 включених пацієнтів Частина В 10 включених пацієнтів

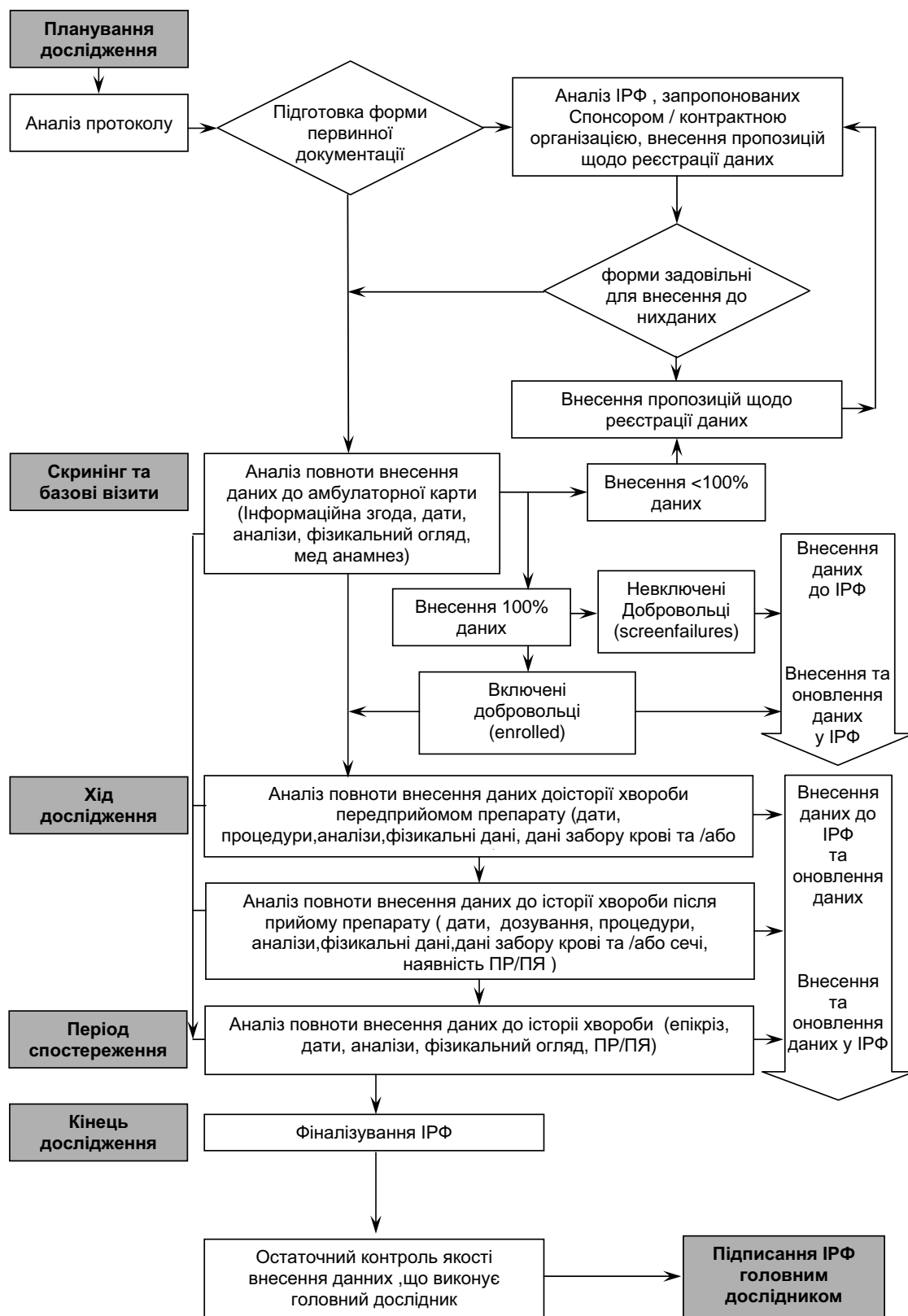


Рис 3. Алгоритм оцінки первинної документації та IPФ

а також невиключені добровольці (screenfailures) виключені згідно з вимогами протоколу та без зайвих причин.

Цей етап є важливим для забезпечення якості проходження контролю з боку регуляторних органів. На початку будь-якої зовнішньої перевірки, саме цей ключовий відрізок роботи привертає увагу інспекторів, які зазвичай починають перевірку ІРФ з невиключених добровольців.

Після закінчення внесення даних скринінгу у ІРФ, співдослідник повинен провести аналіз первинної документації, яка використовується вже протягом всього дослідження, а саме історії хвороб на предмет якості та відповідності заповнення історій хвороб на всіх включених добровольців, відповідність інформації з амбулаторною картою добровольця/пацієнта, наявність листів виконання процедур, бланків з аналізами, які повинні бути виконані на етапі дослідження перед прийомом препарату.

Наступний важливий етап дослідження — день прийому препарату також повинен ретельно перевірятися щодо виконання усіх процедур, належного дозування, стану добровольця, даних щодо забору проб крові/сечі, наявності ПР/ПЯ. Належне реєстрування ПР/ПЯ під час дослідження повинно містити важливу інформацію щодо точного часу початку та закінчення, встановленого чи ні зв'язку з препаратом, розпочаті дії, хронологію подій тощо.

На заключному етапі згідно вимог до забезпечення якості дослідження необхідно провести комплексний ретроспективний аналіз первинної документації та відповідно ІРФ кожного окремого добровольця, для того щоб співвіднести дані до та після проведення дослідження, виявити можливу кореляцію показників, звернути увагу, чи вона була позитивною, ще раз перевірити усі ПР/ПЯ, вточнити їх наслідки, може на момент заключного етапу деякі з них вже завершилися або навпаки продовжуються та потребують додаткових спостережень та втручань.

Протягом усього процесу внесення даних у разі виникнення якогось запитання, виконавцю потрібно постійно уточнювати та оновлювати інформацію на всіх етапах фіксування даних, звертати увагу інших дослідників, які залучені до процесу збору даних, інформувати спеціаліста з якості дослідження. До моменту фіналізування ІРФ дослідник, який відповідає за процес передачі даних повинен заповнити усі ІРФ, уточнити усі можливі виправлення та внести їх у журнал виправлень у ІРФ. Після цього ІРФ переходять до остаточного контролю спеціаліста з якості та подальшого узгодження та підписання Головним дослідником.

## ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Проведено аналіз виникнення невідповідностей під час заповнення первинної документації та ІРФ. В результаті аналізу встановлено відсутність потрібних вказівок з боку регуляторних органів стосовно цього питання.

2. Проаналізовано первинну документацію та ІРФ різних за дизайном досліджень, що проводилися на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету. В результаті цього аналізу визначено проблемні етапи забезпечення належної роботи на МПД для оцінки даних при організації та проведенні клінічного випробування.

3. Розроблено алгоритм оцінки первинної документації та ІРФ з метою коректного внесення даних співдослідником, що дозволяє провести всебічний аналіз вищевказаної документації, мінімізувати виникнення помилок при внесенні даних та стандартизувати процес внесення даних, подати МПД як установу, у якій всі етапи робіт виконуються належним чином.

4. Впровадження такого алгоритму в систему роботи МПД дозволить забезпечити реалізацію принципів менеджменту якості при організації, плануванні та проведенні клінічного випробування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Голубеева О. М. Вопросы информационной безопасности в обеспечении качества клинических исследований / О. М. Голубеева // клинические исследования лекарственных средств в Украине: матер. работы третьей науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 4-5 нояб. 2010 г. — К. : МОРИОН, 2010. — С. 14-15.
2. Добрава В. Є. Обґрунтування методичних підходів до планування, організації та оцінки I фази клінічних досліджень у відповідності з вимогами належної клінічної практики / В. Є. Добрава, І. А. Зупанець // Клінічна фармація. — 2010. — Т. 14, № 3. — С. 11-14.
3. Добрава В. Є. Наукове обґрунтування ролі стандартних операційних процедур у системі забезпечення якості клінічного випробування лікарських засобів / В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2013. — № 1. — С. 23-27.
4. Bhatt A. Quality of clinical trials: A moving target // Perspectives in Clinical Research. — 2011. — Vol. 2. — P. 124-8.
5. International Conference on Harmonization. ICH Q9: ICH harmonised tripartite guideline:

- quality risk management. November 9, 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf> (accessed February 1, 2009).
6. Efficient source data verification / R. Khosla, D. D. Verma, A. Kapur, S. Khosla // *Ind. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 180-186.
  7. Mc Guire, B Zupanets, I Lowe M etc // *Hepatology*. 2010. No 6. Vol. 51. P. 2077-2085.
  8. Graham D. *Practical Guide to Quality Management in Clinical Trial Research* / D. Graham. Ovg - Taylor & Francis Group, 2006. — 205 p.
  9. Robinson M. *Clinical Trial Risk Management* / M. Robinson, S. Cook. — Boca Raton: Francis and Taylor, 2006. — 211 p.
  10. Williams G. C. The other side of clinical trial monitoring: assure in gdat a quality and procedural adherence / G. C. Williams // *Clin. Trials*. — 2006. Vol. 3. — P 530-535.

### УДК 615.12:303.447.353/635:334.027:615.036.8

Е. А. Зупанець

#### АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ РАБОТЫ С ДАННЫМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В работе проведен анализ первичной документации и ИРФ различных по дизайну клинических исследований, которые проводились на базе Клинико-диагностического центра Национального фармацевтического университета. Было установлено спектр проблем, который возникает во время регистрации и переноса данных. С целью обеспечения надлежащей работы для оценки данных был разработан алгоритм оценки первичной документации и индивидуальных регистрационных форм. Внедрение такого алгоритма в систему работы на месте проведения исследований позволит обеспечить реализацию принципов менеджмента качества при организации, планировании и проведении клинического исследования.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, GCP, первичная документация, индивидуальная регистрационная форма, оценка данных.

### UDC 615.12:303.447.353/635:334.027:615.036.8

К. О. Zupanets

#### THE ANALYSIS OF THE PROBLEMS OF PROPER HANDLING WITH THE DATA OBTAINED IN CLINICAL STUDIES

The paper analyzes the source documentation and case report forms (CRFs) design of different clinical studies conducted at the Clinical and Diagnostics Center of the National University of Pharmacy. It was determined the range of problems arising from the data registration and data entry. To ensure proper handling for data assessment there was developed an algorithm for evaluation of source documentation and CRFs. The introduction of such algorithm in the system of work at the study place will allow fulfilling the quality management principles in organizing, planning, and the conduct of clinical research.

**Key words:** clinical research, GCP, source documentation, case report form, data assessment.

Адреса для листування:

61057 м. Харків, ул. Пушкінська, 27  
Кафедра клінічної фармакології  
та клінічної фармації НФаУ  
Тел. (057) 706-30-72  
E-mail: katyaz@list.ru

Надійшла до редакції:

24.10.2014