

УДК 615:519.076

К. О. Зупанець, В. Є. Добрава, О. О. Андрєєва

Національний фармацевтичний університет

ЕЛЕКТРОННА ІНДИВІДУАЛЬНА РЕЄСТРАЦІЙНА ФОРМА ЯК ІНСТРУМЕНТ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

Запропоновано модель формування єдиної електронної бази даних добровольців та електронної індивідуальної реєстраційної форми (eIPФ) для здорових добровольців, які беруть участь у клінічних дослідженнях з біоеквівалентності нових лікарських засобів. Показано, що eIPФ є дієвим інструментом управління якістю клінічного випробування, який дозволяє стандартизувати процедуру внесення первинних медичних даних, мінімізувати їх втрату, спростити контроль за процесом їх внесення, підвищити ефективність прийняття рішень та забезпечення дослідників потрібною інформацією для прийняття правильних рішень у ході виконання досліджень.

Ключові слова: управління клінічним дослідженням; електронна індивідуальна реєстраційна форма; біоеквівалентність; місце проведення випробування

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

За останнє десятиріччя дуже зросла кількість клінічних досліджень, що проводяться з метою встановлення біоеквівалентності вітчизняних лікарських засобів (ЛЗ) своїм закордонним аналогам. Виробник лікарського засобу приділяє особливу увагу як якості самого продукту, так і якості тих умов, в яких він досліджується [3, 5-7]. Дані, які отримують дослідники та спонсор/контрактна дослідницька організація (КДО) під час проведення дослідження біоеквівалентності, є саме тим критерієм якості, на якому базується кінцевий процес – реєстрація препарату. Враховуючи це, до місця проведення випробування (МПВ) та персоналу, що безпосередньо бере участь у дослідженнях з біоеквівалентності, висуваються найвищі вимоги: суворе дотримання норм Good Clinical Practice, впровадження та використання інтегрованої системи якості ISO 9001 [4, 10, 11].

Необхідно зауважити, що спонсор/КДО інтенсивно прагне підвищення вимог до управління якістю клінічного випробування через зростання візитів монітора до МПВ протягом усього дослідження, аргументуючи це з метою отримання даних, які б відповідали вищим стандартам [8, 14].

Оцінка показників ефективності/безпеки лікарських засобів (ЛЗ) неможлива без збору даних, визначених протоколом клінічних досліджень з біоеквівалентності, введення їх до індивідуаль-

ної реєстраційної форми (IPФ), яка після цього опрацьовується за допомогою статистичного аналізу [1]. Невідповідність структури та змісту IPФ вимогам протоколу призводить до накопичення непотрібних даних або навпаки – до неврахування важливої клінічної інформації, внаслідок чого оцінка показників ефективності/безпеки ЛЗ стає недостовірною [1, 2, 11, 14].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Міжнародна конференція з гармонізації (ICH) наголошує на тому, що дані, які отримують дослідники під час проведення клінічного випробування (КВ), повинні активно контролюватися з метою забезпечення якості даних [9]. Якість даних в рамках КВ розцінюється як відповідність меті дослідження та відсутність помилок. Відсутність помилок перевіряється під час візитів монітора на МПВ, де він є ключовою фігурою з детекції невідповідностей, помилок та валідності при зборі даних клінічного дослідження [10, 11].

Верифікація первинних даних (SDV) – це найпоширеніший метод контролю якості на МПВ, тому чим більш високі вимоги у спонсора до якості проведення дослідження, тим частіше монітор намагається здійснити візити на МПВ з метою виконання SDV. Однак сучасні літературні джерела наводять дані стосовно того, що збільшення кількості моніторингових візитів з метою підвищення якості дослідження значно підвищує його вар-

© Зупанець К. О., Добрава В. Є., Андрєєва О. О., 2016

тість і в той же час має «сумнівні переваги» [13]. Справа в тому, що зовсім не обов'язково розробляти систему якості для кожної можливої помилки або на 100 % вручну виконувати перегляд всіх даних, тому що «завжди існуватимуть помилки, які непомітно прослизнуть через процес перевірки якості» [13, 14]. Тому ключовим завданням є не підвищення візитів монітора до МПВ та 100 % SDV, а мінімізація впливу помилок у даних на остаточний результат клінічного дослідження.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Раніше було визначено, що використання електронної індивідуальної реєстраційної форми (eIPF) у практиці клінічних досліджень дозволяє завчасно усунути можливі помилки, проводити постійний дистанційний моніторинг з боку спонсора/КДО та уповноважених осіб МПВ [2, 14]. За даними деяких джерел такий спосіб контролю якості роботи з даними у клінічному випробуванні та дослідженнях біоеквівалентності є в 15 разів ефективнішим за ручне SDV [13]. Потреба уникнути потенційних порушень, підвищити ефективність прийняття рішень та забезпечення дослідників потрібною інформацією для прийняття правильних рішень актуалізує створення єдиної електронної бази даних добровольців та запровадження eIPF для здорових добровольців, які беруть участь у клінічних дослідженнях.

Незважаючи на такі очевидні переваги запровадження eIPF, виникає ряд невіршених завдань на шляху реалізації такого проекту. Так, сучасні вимоги щодо забезпечення якості КВ, в тому числі ініціація, розробка та впровадження у КВ eIPF як дієвого інструменту управління дослідженням, орієнтовані лише на спонсорів/КДО [10-12]. Відповідно саме спонсор/КДО має нести додаткові витрати на підготовку, розробку, верифікацію та валідацію eIPF в разі проведення ним такого процесу. Спонсор/КДО може вести декілька проектів з КВ ЛЗ, які можуть відрізнятися фазами досліджень, контингентом пацієнтів/добровольців, які залучаються у КВ, клінічними базами для їх проведення та навіть кількістю центрів і країн, де вони відбуваються. Враховуючи це, виникає багато ускладнень як теоретичного, так і практичного характеру при впровадженні eIPF, які можуть привести до здорожчання проекту КВ і, як наслідок, змінити не в кращий бік фармако-економічні показники нового ЛЗ, який виходить на фармацевтичний ринок за результатами таких досліджень.

У процесі створення системи управління якістю на МПВ розробку та впровадження eIPF може ініціювати керівництво саме цієї медичної уста-

нови. Це особливо актуально в тих випадках, коли МПВ спеціалізується на проведенні досліджень біоеквівалентності, що мають схожий дизайн, а значить формат та концепція eIPF для кожного нового дослідження будуть вимагати незначних адаптивних змін, а не створення нової системи. Відтак, це не має значно збільшувати собівартості клінічної частини дослідження з біоеквівалентності, а як наслідок і собівартості ЛЗ, який вивчається. Крім того, впровадження eIPF саме з ініціативи МПВ має спростити створення і управління єдиною базою даних клінічних досліджень з біоеквівалентності ЛЗ як складової системи управління КВ на МПВ.

Однак на сьогодні відсутні загальні методичні підходи та рекомендації, які можуть спростити роботу фахівців МПВ з обґрунтування, розробки створення та впровадження системи eIPF та єдиної бази даних КВ.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є обґрунтування моделі формування єдиної електронної бази даних добровольців та eIPF для здорових добровольців, які беруть участь у клінічних дослідженнях з біоеквівалентності нових лікарських засобів як інструмента управління дослідженням шляхом стандартизації процедур внесення первинних медичних даних.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Формування єдиної електронної бази даних добровольців та eIPF включає створення структури бази реєстраційних даних добровольців з розділами іменованого доступу, настройки доступу до реєстраційних даних, створення та модифікацію даних через Internet-мережу. На рис. 1 зображено структуру eIPF в єдиній електронній базі даних добровольців у КВ, яка створюється за принципом наявності тематичних розділів, що містять підрозділи різного доступу, для створення та модифікації реєстраційних даних через окремий сайт Internet-мережі, який передбачає збереження копії даних на резервному сервері. Для всіх eIPF пропонуємо формувати загальну сторінку дослідження, яка містить назву, код та місце проведення дослідження, а також перелік зареєстрованих добровольців із уточненням його номера, ініціалів, рандомізаційного номера та його відповідної eIPF.

Враховуючи досвід роботи із закордонними системами eIPF таких всесвітньо відомих виробників, як Kendle та Syncapture, ми вважаємо за доцільне запропонувати застосування деяких параметрів для контролю якості, а саме різноманіт-

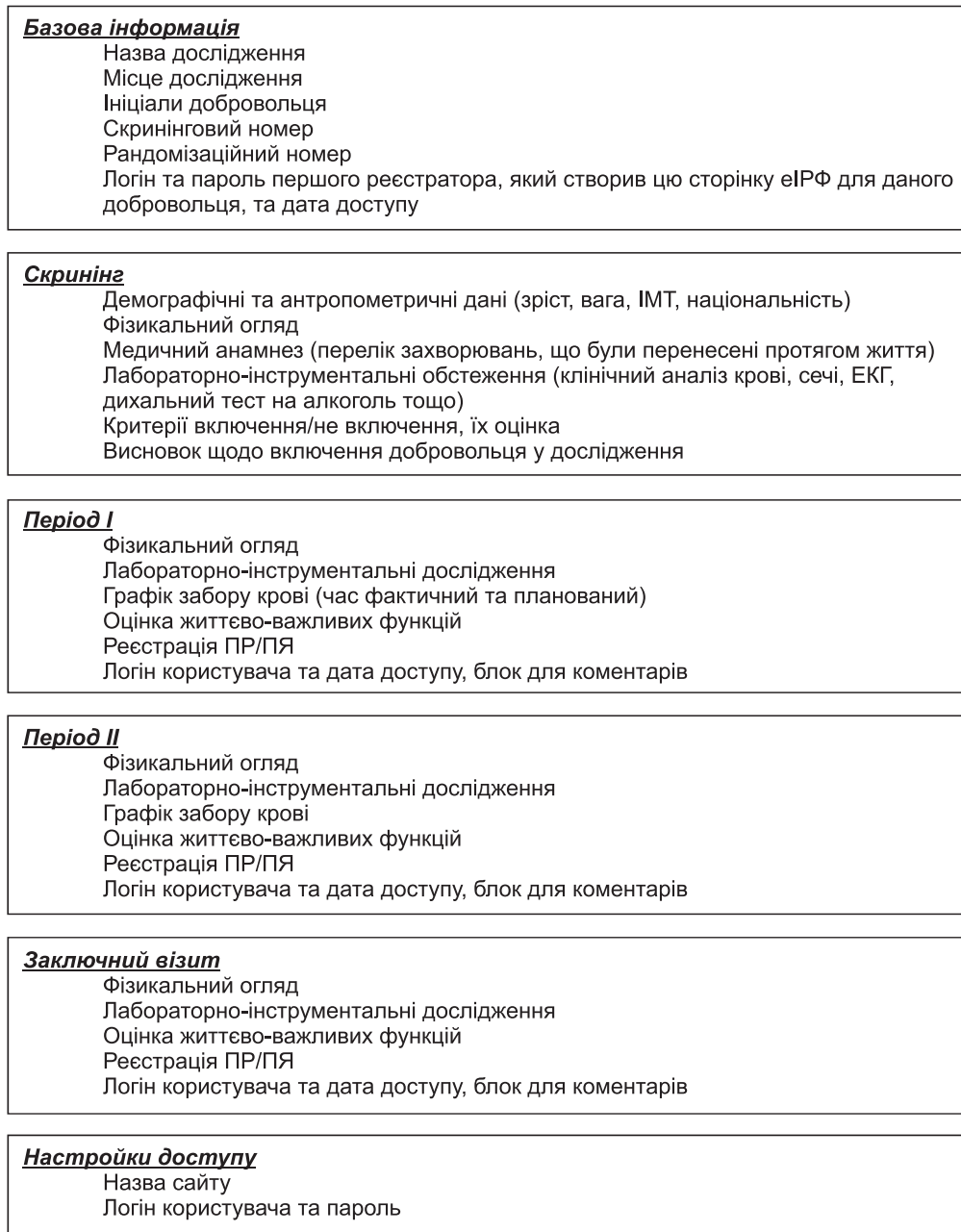


Рис. 1. Структурна модель eIPF для кожного добровольця в єдиній електронній базі даних клінічного дослідження

них фільтрів (рис. 2). Отже, першу сторінку було адаптовано для загального фільтра, що передбачає відбір тих добровольців, у eIPF яких не було проведено верифікації з боку монітора, спеціаліста з якості та Головного дослідника. Система також передбачає відбір добровольців, у яких були зареєстровані побічні явища/реакції та супутня терапія, що була застосована для усунення цих явищ. З метою підвищення моніторингу якості даних при SDV та уникнення системних помилок, пов'язаних із можливою фальсифікацією даних, були також запропоновані фільтри для однакових результатів індексу маси тіла, ві-

тальних даних (показників АД, ЧСС, температури тіла тощо).

Фільтр «Запитання та коментарі» відбирає сторінки IPF, які містять нерозглянуті запитання. Треба відмітити, що цей розділ також оснащено автоматичною реєстрацією дати, часу та ініціалів авторів, які їх створили.

Згідно з запропонованою моделлю (рис. 1) для кожного добровольця клінічного дослідження з біоеквівалентності формуються тематичні розділи, до яких входять «Базова інформація», «Скринінг», «Період I», «Період II», «Заключний візит», «Налаштування доступу». Причому «Базова інфор-

Код исследования IS- []

Место проведения исследования: Клинико-диагностический центр Национального фармацевтического университета (КДЦ НФаУ); кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ 61057 г. Харьков, ул. Пушкинская, 27

Список добровольцев

№	Инициалы	Рандомизационный номер	Действие
1	ЛАА	13	посмотреть

Поиск добровольцев

Отобрать добровольцев у которых

Выберите условие

- Нет верификации QC
- Нет верификации Моп
- Не подписаны Ответственным Исследователем
- Наличие ПР/ПЯ
- Наличие сопутствующей терапии
- Одинаковый ИМТ
- Одинаковые результаты витальных данных (АД)
- Есть "Вопросы и комментарии"

Рис. 2. Модель фільтрів загальної сторінки eIPФ в єдиній електронній базі даних клінічного дослідження

мація», «Скринінг» та «Настройки доступу» є розділами загального доступу для дослідників, «Період I», «Період II», «Заклучний візит» є розділами іменованого доступу.

Розділ «Базова інформація» створюється першим і містить такі дані: назву та місце дослідження, ініціали добровольця, скринінговий та рандомізаційний номери, номер амбулаторної картки та історії хвороби. Розділ «Скринінг» складається із підрозділів «Демографічні та антропометричні дані», «Медичний анамнез», «Фізикальний огляд», «Лабораторно-інструментальні обстеження», «Критерії включення/не включення, їх оцінка» та заключного підрозділу – «Висновок щодо включення добровольця у дослідження». При цьому дані підрозділів «Базова інформація», «Фізикальний огляд», «Лабораторно-інструментальні обстеження» автоматично переносяться у відповідні поля подальших розділів: «Період I», «Період II», «Заклучний візит». Окрім цих підрозділів до розділів «Період I», «Період II», «Заклучний візит» додатково включені: «Оцінка життєво-важливих функцій», «Лабораторно-інструментальні обстеження», «Реєстрація побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ)», «Блок для коментарів».

Одним з ключових розділів, який має бути відредагований до початку клінічної частини дослідження з біоеквівалентності ЛЗ, є «Настройки доступу». Цей розділ складається із підрозділів «Назва сайту», «Логін та пароль користувача».

Кожен тематичний розділ має іменовані доступ і передбачає різні функції для кожного із учасників процесу вводу даних (рис. 3).

Дослідник, який відповідає за заповнення eIPФ, має доступ до внесення даних, зміни даних, може переглядати частково збережені сторінки, верифікувати інформацію; головний дослідник має доступ до внесення даних, зміни даних, може переглядати частково збережені сторінки, верифікувати інформацію, а також підписувати сторінки після 100 % верифікації (рис. 3). Верифікація даних передбачає перегляд та порівняльну перевірку даних, що містяться в eIPФ та первинній медичній документації. Режим доступу монітора та спеціаліста з якості передбачає можливість переглядати тільки повністю збережені сторінки з даними, верифікувати дані, ставити уточнюючі питання. Іменовані доступ дозволяє контролювати процес внесення, верифікації та виправлення даних у eIPФ. Варіанти опцій розділу «Настройки доступу» визначаються авторами, які реалізують цей спосіб.

Реалізація моделі формування єдиної електронної бази даних добровольців та eIPФ здійснюється наступним чином. Перша реєстрація здорового добровольця здійснюється на підставі дозволу на початок проведення дослідження. Дослідник, який відповідає за заповнення eIPФ, перед початком процесу скринінгу створює новий запис здорового добровольця в особистій базі з розділами «Базова інформація», «Скринінг» та «Настройки доступу» (рис. 3).

З метою конфіденційності та захисту персональних даних у розділі «Базова інформація» eIPФ вказуються ініціали добровольця та скринінговий номер. Записи із скринінговим номером та повним ім'ям кожного досліджуваного зберігаються у головного дослідника, який є відповідальним за їх подальшу архівацію після завершення випробування. Підрозділи розділу «Скринінг» заповнюються якомога раніше після огляду добровольця, до них обов'язково вноситься інформація з амбулаторної картки добровольця: антропо-



Рис. 3. Схема розподілу доступу до eIPF та функцій різних учасників процесу вводу даних у дослідженнях біоеквівалентності ЛЗ

метричні та фізикальні дані, результати інструментальних (ЕКГ, УЗД, спірографія тощо) та лабораторних обстежень (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові). Якщо з певних причин неможливо повністю заповнити eIPF, то на кожній сторінці проводиться неповне збереження інформації з метою її подальшої модифікації. Для подальшої роботи з eIPF обов'язково має бути заповнений підрозділ оцінювання «Критерії включення/невключення» та зроблений остаточний висновок щодо подальшої участі добровольця у дослідженні. Базова інформація, що була введена дослідником (скринінговий номер, номер амбулаторної картки (історії хвороби) тощо) автоматично дублюється у відповідні поля розділів Період I та Період II.

Розділи Період I та Період II заповнюються дослідником з моменту, коли доброволець проходить госпіталізацію та протягом усього його перебування на місці проведення випробування. До цих розділів eIPF дослідник переносить із медичної карти стаціонарного хворого: дані фізикального огляду та лабораторно-інструментального дослідження, показники оцінки життєво-важливих функцій організму. Крім того, він вносить інформацію, що стосується препарату, який досліджується, та графіка забору проб крові, а також проводить реєстрацію ПР/ПЯ. Усі учасники, які мають доступ до eIPF, можуть додавати датовані коментарі та запитання в режимі реального часу заповнення eIPF.

Розділ «Заключний візит» заповнюється дослідником в день заключного візиту добровольця на місце проведення випробування. Дані стосовно стану добровольця (результати фізикального огляду, лабораторно-інструментального обстеження, збір інформації стосовно ПР/ПЯ), який

вже припиняє свою участь у дослідженні, переносяться дослідником з амбулаторної картки добровольця до відповідних підрозділів eIPF. Остання сторінка eIPF заповнюється лише головним дослідником, вимагає його персонального логіну, яким захищені дані кожного добровольця.

Дослідник, який відповідає за заповнення eIPF, має постійно верифікувати інформацію, завершувати внесення даних на частково збережених сторінках та змінювати дані до моменту завершення клінічного етапу дослідження з біоеквівалентності (рис. 3). Монітор та спеціаліст з якості місця проведення дослідження переглядають тільки повністю збережені сторінки eIPF, верифікують дані та ставлять уточнюючі питання в ході проведення дослідження. Головний дослідник контролює процес внесення та зміни даних, верифікує eIPF, а також підписує сторінки кожної заповненої eIPF після 100 % верифікації дослідником та спеціалістом з якості, що є підтвердженням того, що вона повністю та правильно заповнена (рис. 3).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Запропонована нами модель формування єдиної електронної бази даних КВ та eIPF є дієвим інструментом управління клінічним випробуванням з дослідження біоеквівалентності лікарських засобів, який дозволяє стандартизувати процедуру внесення первинних медичних даних, мінімізувати їх втрату, спростити контроль за цим процесом, підвищити ефективність прийняття рішень та забезпечення дослідників потрібною інформацією для прийняття правильних рішень у ході виконання дослідження.

2. Проведений нами аналіз дозволяє зробити висновок, що використання eIPФ дозволить одночасно вирішити декілька важливих проблем, пов'язаних з введенням даних до IPФ. По перше, завдяки автоматичному контролю даних та різноманітних фільтрів стає можливим знизити кількість технічних помилок, які обов'язково з'являються під час роботи з великим масивом даних (їх буде перевіряти система). По друге, з'являється можливість проводити одночасно верифікацію первинних даних та контроль якості даних як на МПВ, так і поза ним, що додатково дозволяє знизити кількість моніторингових візитів до сайту. Монітор, який буде знаходитися поза МПВ, зможе спостерігати за процесом вводу даних on-line та ставити запитання у реальному форматі часу, а не ретроспективно під час моніторингових візитів. Це, у свою чергу, буде також стимулювати дослідників своєчасно вводити дані та одночасно відповідати на поточні запитання.
3. Впровадження запропонованої моделі організації eIPФ та єдиної електронної бази даних КВ дозволить співробітникам МПВ ефективно реалізовувати базові процеси системи управління якістю в режимі реального часу проведення дослідження.
4. У подальших дослідженнях планується розробити науково-практичні методики проведення процесів верифікації та валідації при впровадженні та забезпеченні належного функціонування запропонованої моделі eIPФ, а також провести оцінку ефективності її роботи у порівнянні з традиційними процесами реєстрації даних у КВ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. 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.
2. Зупанець К. О. Електронна індивідуальна реєстраційна форма як сучасний інструмент управління якістю дослідження біоеквівалентності лікарського засобу / К. О. Зупанець, В. Є. Доброва, К. Л. Ратушна // Клінічні випробування лікарських засобів в Україні: [матер. роботи п'ятої наук.-практ. конф. за міжнар. участю], Київ, 19-20 листопада 2015 р. – К., 2015. – С. 20-21.
3. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності: настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. – К., 2014. – 62 с. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.moz.gov.ua/docfiles/dod396_2014.pdf
4. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – К. : «Моріон», 2009. – 68 с.
5. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICHQ9): настанова СТ-Н МОЗУ 42-2.0:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 36 с.
6. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICHQ8): настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 44 с.
7. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICHQ10): настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 32 с.
8. Burgess M. (2013) Less is more: Risk-based monitoring of site performance. ICON Insight Report, May 2013. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.iconplc.com/innovation/iconik/Less-is-More-Risk-Based-Monitoring-of-Site-Performance.pdf>. Accessed October 28, 2015.
9. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E 6 (R1) / International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – London, 2008. – 60 p.
10. Guideline for Industry. Oversight of Clinical Investigations. – A Risk-Based Approach to Monitoring. Draft Guidance / Food and Drug Administration. – N.-Y. : FDA, 2013. – 19 p.
11. Huppler Hullsiek K. Investigating the Efficacy of Clinical Trial Monitoring Strategies: Design and Implementation of the Cluster Randomized START Monitoring Substudy / Huppler Hullsiek K. // Therapeutic Innovation & Regulatory Sci. – 2015. – № 49 (2). – P. 225-233.
12. International Conference on Harmonisation. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). – 11 June 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Addendum_Step2.pdf
13. Tantsyura V., Dunn I. McC., Fendt K., Kim Y. J., Waters J. (2015) Risk-Based Monitoring: A Closer Statistical Look at Source Document Verification, Queries, Study Size Effects, and Data Quality. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 49 (6). – P. 903-910.
14. Zupanets K. O. Scientific and practical substantiation of ways of developing and introducing electronic case report forms to ensure the quality of bioequivalence studies / K. O. Zupanets, V. Ye. Dobrova, A. V. Zajchenko, O. V. Dorovskyy // Research and Reviews: J. of Hospital and Clin. Pharmacy. – 2015. – Vol. 1, Issue 3. – P. 21-25.

УДК 615:519.076

Е. А. Зупанец, В. Е. Доброва, О. А. Андреева

**ЭЛЕКТРОННАЯ ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА КАК ИНСТРУМЕНТ
УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ**

Предложена модель формирования единой электронной базы данных добровольцев и электронной индивидуальной регистрационной формы (ЭИРФ) для здоровых добровольцев, принимающих участие в клинических исследованиях биоэквивалентности новых лекарственных средств. Показано, что ЭИРФ является действенным инструментом управления качеством клинических испытаний, который позволяет стандартизировать процедуру внесения первичных медицинских данных, минимизировать их потерю, упростить контроль за процессом их внесения, повысить эффективность принятия решений и обеспечения исследователей нужной информацией для принятия правильных решений в ходе выполнения исследования.

Ключевые слова: управление клиническим исследованием; электронная индивидуальная регистрационная форма; биоэквивалентность; место проведения испытания

UDC 615:519.076

K. O. Zupanets, V. Ye. Dobrova, O. O. Andreeva

**ELECTRONIC CASE REPORT FORMS AS A TOOL FOR QUALITY MANAGEMENT
OF BIOEQUIVALENCE STUDIES**

The model of volunteers' electronic data base forming and electronic case report form (eCRF) for healthy volunteers participating in bioequivalence studies of new medicines has been suggested. It was shown, that eCRF is an effective tool of clinical trial quality management. This tool allows to standardize the procedure of data entry, minimize data loss, simplify the control of data entry procedure, increase the efficiency of decision making and provide investigators with useful information on the basis of which they will make reasonable decisions during clinical trial.

Key words: management clinical study; the electronic case registration form; the bioequivalence of the test; place of the clinical trial

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.
Тел. (057) 706-30-72. E-mail: katyaz@list.ru.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.01.2016 р.