УДК 615:519.076

В. Є. Доброва, І. А. Зупанець

Національний фармацевтичний університет

МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ ТА ОБРОБКИ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ВІДПОВІДНО ДО СУЧАСНИХ ВИМОГ

У роботі запропоновано розробити сучасні методичні підходи до управління даними під час організації, проведення та обробки результатів клінічних випробувань відповідно до сучасних регуляторних вимог. Розроблено структурну модель системи управління даними, а також визначено її взаємозв'язок з іншими процесами організації та проведення клінічного випробування. Надано рекомендації щодо організації та реалізації основних процесів системи управління даними.

Ключові слова: клінічне випробування, система управління даними, статистичний аналіз, забезпечення якості, Належна клінічна практика

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Забезпечення населення України якісними вітчизняними лікарськими засобами (ЛЗ) є стратегічним завданням фармацевтичної науки та промисловості. Аналіз сучасних світових тенденцій показав, що рівень розвитку країни характеризується ступенем залежності від імпортних ЛЗ та можливістю забезпечити потреби внутрішнього ринку вітчизняними ліками. Так, наприклад, фармацевтичний ринок Японії, яка посідає одну з провідних позицій на глобальному фармацевтичному ринку, є одним з найменш відкритих для іноземних компаній. Фармацевтичні виробники США та Європейського Союзу відраховують не менше 10–15% своїх прибутків на дослідження та розробку нових ЛЗ, що сприяє розвитку інноваційної складової фармацевтичної промисловості цих країн та забезпеченню населення ЛЗ. У 2009 році уряд Російської Федерації затвердив Стратегію розвитку фармацевтичної промисловості на період до 2020 року, основним лейтмотивом якої є перехід на інноваційну модель розвитку та збільшення частки інноваційних препаратів на внутрішньому ринку країни. На сьогодні в Україні розробляється державна цільова програма «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами», розроблено Концепцією цієї програми та розпочато активну роботу над шляхами її реалізації.

Враховуючи це, актуальним завданням стає виведення на український фармацевтичний ринок нових, якісних вітчизняних ЛЗ. Однак появі на вітчизняному ринку нового препарату передує складний багатостадійний процес дослідження та розробки, невід'ємною складовою якого є клінічні випробування (КВ). За результатами цих досліджень приймається рішення про подальшу можливість використання ЛЗ у медичній практиці, тому важливим є забезпечення якості, достовірності та відтворюваності результатів на всіх етапах планування, організації та обробки результатів КВ.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Аналіз літературних джерел [2–4, 7, 9] показав, що нині в Україні впроваджено сучасні нормативні положення щодо проведення КВ: Належна клінічна та лабораторна практики (GCP та GLP). У низці джерел надано рекомендації щодо питань вибору методів статистичного аналізу медичних показників, обґрунтування розмірів вибірок; аналізу критеріїв оцінки, рівнів значущості та потужності КВ тощо [1, 5, 6, 8]. Однак відкритим залишається питання щодо створення узагальнених підходів управління даними

© *В. Є. Доброва, І. А. Зупанець, 2011*

при проведенні КВ ЛЗ та створення наскрізної системи контролю їх якості, адаптованих до сучасних вимог Належної клінічної практики.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Вирішення завдання наскрізного забезпечення якості та достовірності результатів КВ на всіх його етапах неможливе без методичної спільності та тотожності підходів до організації системи управління даними та контролю їх якості. Отже, виникає нагальна потреба у створенні методичних засад управління даними та обробки результатів клінічних випробувань відповідно до вимог GCP.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

З метою забезпечення якості та достовірності результатів необхідно розробити сучасні методичні підходи до управління даними під час організації, проведення та обробки результатів клінічних випробувань відповідно до сучасних міжнародних вимог.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Управління даними при КВ – це процес, який має гарантувати, що отримані під час дослідження дані будуть точними, повними, логічними, статистично обґрунтованими та однорідними.

Управління даними може виконуватися на всіх етапах КВ багатьма учасниками КВ під різним фокусом. Так, спонсори КВ можуть проводити своє власне управління даними і статистичний аналіз даних, отриманих у випробуванні, або доручити цю справу за субконтрактом певній організації з відповідними для цього приміщеннями та кваліфікованим персоналом. Крім того, різні компоненти всієї системи управління даними можуть виконувати дослідницькі організації/центри або запрошені фахівці. Однак достовірність кількісних результатів випробувань має залежати від якості і правильності методик і програмного забезпечення, які використовуються, незалежно від того, хто проводить випробування та аналіз даних.

Враховуючи вимоги сучасних належних практик (GCP, GLP та ін.), пропонуємо розробити систему управління даними КВ та виділити такі складові процеси (рис.):

1) збір/отримання (вимірювання) даних;

2) захист даних від несанкціонованого доступу;

3) зберігання/накопичення даних;

4) введення та аналіз даних;

5) архівація даних.

Система управління даними (СУД) повинна обговорюватися та проектуватися з перших кроків планування КВ. На рис. представлено запропоновану нами загальну СУД, а також визначено її взаємозв'язок з іншими процесами організації та проведення КВ. Розглянемо більш докладно структуру процесів СУД КВ, які нерозривно пов'язані з етапами організації та проведення КВ.

Процес «Збір/отримання даних» повинен розпочинатися на етапі підготовки та планування КВ. З перших кроків планування КВ та розробки протоколу необхідно вибрати належні інструменти збору даних, які чітко пов'язані з дизайном КВ та дозволять гарантувати якість та достовірність отриманої за їх допомогою інформації.

Процес «Збір/отримання даних» у СУД КВ повинен містити такі дії:

- створення документованих процедур (наприклад, стандартних операційних процедур), що регламентують процес розробки форм, їх затвердження та контроль заповнення;
- створення бібліотеки стандартизованих форм, які можуть використовуватися як базові для кожного конкретного КВ;
- розробка специфікованих під протокол форм збору даних;
- розробка опитувальних листків/щоденників пацієнта, які мають чіткі інструкції щодо внесення даних та вимоги щодо їх виконання;
- подання на розгляд дослідникам, які залучаються до КВ, зразків цих форм, листків та щоденників для їх обговорення та узгодження;
- розробка контрольних форм для визначення обсягів роботи під час збору даних для осіб, що фіксують інформацію (наприклад лікар-дослідник, лаборант тощо).

Одночасна розробка протоколу КВ і форм збору даних дозволяє об'єктивізувати дослідження та забезпечити однаковий рівень якості процесів збору та обробки даних. На цьому етапі необхідно розробити статистичний план обробки даних, якісне обґрунтування якого сприятиме належному вибору контрольних точок вимірювальних процедур. Особливо важливо чітко визначити головні змінні для конкретного КВ та належним чином забезпечити їх вимірювання при плануванні КВ та розробці форм збору даних (індивідуальних реєстраційних форм, щоденників пацієнта, опитувальних листів тощо).

Належна організація процесу «Збір/отримання даних» запобігає подальшому вимірюванню зайвих показників під час проведення КВ, визначення яких може ускладнювати роботу медичного персоналу та знизити якість дослідження.

Процес «Захист даних» повинен забезпечувати стандартизований захист персональних даних, тобто захист такої інформації, пов'язаної з досліджуваним суб'єктом, яка може привести до прямої/непрямої ідентифікації цього суб'єкта.

Відносно досліджуваного суб'єкта захист персональних даних має містити такі аспекти:

• експертиза матеріалів КВ (у тому числі Форми інформованої згоди на участь у дослідженні) та отримання дозволу на проведення КВ у Державному експертному центрі Міністерства охорони здоров'я України, розгляд матеріалів КВ та схвалення КВ у Центральній комісії з питань етики МОЗ України;

• право суб'єкта на підпис інформованої згоди;

• право суб'єкта на відмову від участі у КВ в будь-який момент;

• право на повідомлення про розкриття персональних даних;

• конфіденційність збору та надання даних.

Відповідно до сучасних вимог забезпечення якості процес «Захист даних» повинен містити такі складові:

• навчання та тренінг персоналу, що бере участь у КВ;

• використання таких форм збору даних, які мінімізують необхідність ідентифікації досліджуваних суб'єктів;

• захист даних, які непрямим чином входять до процесу «Збір даних», але можуть впливати на конфіденційність;

• забезпечення захисту від несанкціонованого доступу при передачі даних;

• при залученні до проведення КВ субконтрактних дослідницьких організацій при аудитах акцентувати увагу на виконання умов контракту та протоколу КВ, а також регуляторних вимог забезпечення захисту від несанкціонованого доступу до даних;

• підтримка належної фізичної та електронної безпеки вимірювань;

Рис. *Структурна схема СУД та її взаємозв'язок з основними процесами організації та проведення КВ*

• надання звіту при будь-яких порушеннях захисту даних від несанкціонованого доступу.

Протягом виконання всього КВ на різних його етапах зібрані дані можуть передаватися між сторонами-учасниками цього дослідження декілька разів, тому особливу увагу потрібно приділити нормативному та технічному забезпеченню процесу «Зберігання/накопичення даних». Для мінімізації потенційних порушень при зберіганні, накопиченні та передачі даних, а також для забезпечення якості та достовірності отриманої інформації пропонуємо визначити такі вимоги до організації цього процесу:

• зберігати всі зібрані дані у спеціальних приміщеннях з контрольованим і обмеженим доступом;

• відстежувати та документувати процедурно випадки звернення до носіїв/серверів з даними, встановлених систем контролю, паролів доступу;

• накопичувати електронні дані таким чином, щоб резервна копія могла легко створюватися та часто оновлюватися;

• використовувати для архівування, зберігання та передачі даних відкриті формати (ASCII, SAS Transport, pdf), як тільки це стає можливим та доцільним.

З питаннями забезпечення якості та кінцевою собівартістю КВ прямо пов'язаний процес «Введення та аналіз даних», тому що при наявності помилок при введенні даних виникає небезпека отримання недостовірного результату при проведенні подальшого аналізу та формулюванні кінцевих висновків. Коригування таких помилок є досить витратним та нелегким процесом, що прямо залежить від того, на якому з етапів вводу/аналізу даних були виявлені ці помилки. Для запобігання цьому рекомендуємо обрати для введення даних один із таких методів:

• незалежне введення даних двома операторами з подальшою перевіркою їх третьою особою, яка, крім того, відповідальна за усунення розбіжностей між цими двома масивами даних;

• незалежне введення даних двома операторами з подальшим сліпим контролем;

• незалежне введення даних двома операторами з постійним інтерактивним контролем;

• введення даних одним оператором з подальшою «ручною» перевіркою;

• введення даних одним оператором з подальшою автоматизованою перевіркою.

Враховуючи це, можна визначити такі вимоги до персоналу, який буде відповідати за введення, управління та аналіз даних. Фахівці з управління даними повинні:

• користуватись комп'ютерними системами, які:

– перевірені, безпечні і дозволяють лише авторизований доступ до даних;

– реєструють всі зміни даних і запобігають видаленню введених даних;

• дублювати базу даних кожного випробування;

• перевіряти настройки бази даних і її достовірність для кожного випробування за допомогою фіктивних даних перед тим, як вводити дані будь-якого випробування;

• вводити дані двічі або один раз із 100% перевіркою даних;

• вести записи всіх суперечливих питань та їх висновків;

• знати формальну процедуру заблокування і розблокування бази даних.

Крім того, пропонуємо визначити такі обов'язки для особи, яка відповідальна за проведення статистичної обробки та аналізу даних (фахівець зі статистики, біостатистик тощо):

• написати й узгодити план статистичного аналізу КВ (ПСА) до того, як відбудеться розкриття даних випробування і почнеться аналіз даних;

• описати у ПСА заплановані для проведення аналізи, обґрунтувати вибір показників, які будуть включені в аналіз, необхідні дії та стратегії аналізу у разі втрати чи нестачі інформації;

• вкласти в ПСА таблиці і списки вибірок для зображення того, як будуть подані дані;

• описати в ПСА будь-які заплановані проміжні аналізи;

• перевірити і провести валідацію всього програмного забезпечення для аналізу даних;

• провести верифікацію програм для аналізу даних хоча б шляхом їх запуску із фіктивними чи справжніми даними, перевіряючи програму на помилки, звіряючи вихідний результат з початковими даними і зберігаючи кінцеві верифіковані версії програм і результатів;

• перевіряти чи довіряти комусь іншому перевіряти всі остаточні таблиці і списки;

• описати й обґрунтувати у статистичному звіті КВ будь-які відхилення від ПСА в разі їх наявності.

На завершальному етапі управління даними при проведенні КВ виконується процес «Архівація даних», який має забезпечити зберігання даних у їх первинному форматі та виключити їх можливу модифікацію під час проведення аналізу та написання звітів. Тому необхідно розробити базу даних, яка має захист від внесення змін, створити документацію щодо роботи з базою даних та реєструвати персонал, який до цього залучається, крім того, архівувати та зберігати первинні данні КВ та оригінальні

документи. Результати випробування повинні бути представлені у вигляді електронного чи/і паперового документа протягом певного періоду часу після закінчення випробування.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Проведений аналіз, показав що на сьогодні в Україні відкритим залишається питання створення узагальнених підходів управління даними при проведенні КВ ЛЗ, адаптованих до сучасних міжнародних вимог.

2. З метою забезпечення якості та достовірності результатів запропоновано розробити сучасні методичні підходи до управління даними під час організації, проведення та обробки результатів КВ відповідно до сучасних регуляторних вимог.

3. Розроблено структурну модель СУД та визначено її взаємозв'язок з іншими процесами організації та проведення КВ. Надано рекомендації щодо організації та реалізації основних процесів СУД, а також сформульовано вимоги до фахівців, які залучаються до цих процесів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998 – 459 с.
2. Клинические испытания лекарств / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Ю. Б. Белоусов, В. Н. Коваленко и др.; под ред. В. И. Мальцева. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К., 2009. – 67 с.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [Електроний ресурс]. – Режим доступу до законодавчо-нормативного документа: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09.
5. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств : метод. рек. / А. В. Чубенко и др. – К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. — 60 с.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
7. Руководство 42-7.1:2005 «Руководства по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности». – К., 2009. – 67 с.
8. Чубенко А. В. Статистические методы медико-биологических исследований с использованием EXEL / А. В. Чубенко, С. Н. Лапач, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
9. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E 6 (R1) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2001. – London, 2008. – 60 p.

УДК 615:519.076

В. Е. Доброва, И. А. Зупанец

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ УПРАВЛЕНИЯ ДАННЫМИ И ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ В СООТВЕТСТВИИ С СОВРЕМЕННЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ

В работе предложено разработать современные методические подходы по управлению данными при организации, проведении и обработке результатов клинических испытаний в соответствии с современными регуляторными требованиями. Разработана структурная модель системы управления данными, определены ее взаимосвязь с другими процессами организации и проведения клинических исследований. Даны рекомендации по организации и реализации основных процессов системы управления данными.

Ключевые слова: клиническое испытание, система управления данными, статистический анализ, обеспечение качества, Надлежащая клиническая практика

UDC 615:519.076

V. E. Dobrova, I. A. Zupanets

METHODS PRINCIPLES OF DATA PROCESSING AND RESULTS CLINICAL TRIALS IN ACCORDANCE WITH THE MODERN REQUIREMENTS

The article is invited to develop contemporary methodological approaches to data management at the organization, conduct and results of clinical trials in accordance with current regulatory requirements. A structural model of the data management system was developed and determined its relationship with other organizations and processes of clinical trial. The recommendations on the organization and implementation of the basic processes of the data management system were proposed.

Key words: clinical trial, data management system, statistical analysis, quality assurance, good clinical practice

Адреса для листування:
61168, Україна, м. Харків,
вул. Блюхера, 4.
НФАУ, кафедра управління якістю.
Тел.: (057) 755-70-82.

Надійшла до редакції:
23.03.2011 р.