

УДК 615:519.076

К. Л. РАТУШНА, К. О. ЗУПАНЕЦЬ, В. Є. ДОБРОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ПРОЦЕСНОЇ МОДЕЛІ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ДАНИМИ НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Зростання кількості та складності клінічних випробувань потребує впровадження сучасних інструментів управління якістю на кожному етапі клінічного вивчення лікарського засобу.*

*У статті проаналізовано важливість та переваги використання процесно-орієнтованого управління при проведенні клінічного випробування з метою забезпечення отримання якісних та достовірних даних. Запропонована та науково обґрунтована процесна модель системи управління даними на місці проведення дослідження та описані основні її складові.*

**Ключові слова:** клінічне випробування, забезпечення якості, процесна модель, місце проведення дослідження, управління клінічними даними.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

В умовах інтенсивного розвитку фармацевтичного ринку, який характеризується високим рівнем конкуренції, значні зусилля виробників лікарських засобів (ЛЗ) спрямовуються на підвищення рентабельності інвестицій у науково-дослідницькі роботи, а саме підвищення якості процесів наукової розробки та скорочення терміну створення нового препарату з метою отримання дозволу на його медичне застосування та успішного виходу на ринок [5]. Найважливіше місце у процесі розробки ЛЗ займають клінічні випробування (КВ), які полягають у детальному вивченні властивостей досліджуваного препарату при застосуванні у людей, отриманні, систематизації та аналізі клінічних даних стосовно його ефективності та безпеки. Активний розвиток ринку клінічних випробувань супроводжується зростанням кількості досліджень та дослідницьких центрів, збільшенням числа пацієнтів та здорових добровольців, які приймають участь у КВ, та, як наслідок, підвищенням рівня їх складності та вартості. У зв'язку із процесом інтеграції України у міжнародну систему клінічних випробувань, актуальним науково-практичним завданням стає імплементація у діяльність сторін, які залучені до проведення дослідження, концепції забезпечення якості КВ, що є вирішальним аспектом отримання достовірних результатів [2].

Центральне місце у забезпеченні якості та ефективності КВ займає управління клінічними даними, яке є надзвичайно важливим багатофункційним засобом, що дозволяє отримувати дані високої якості [6-8]. Координування роботи із великими об'ємами даних, яка виконується персоналом КВ на місці проведення дослідження (МПД) є надскладним завданням, що потребує відповідної систематизації та впровадження відповідних методів ефективного управління [1]. Однією із ключових вимог міжнародного стандарту якості 9001:2000 є застосування процесно-орієнтованого управління, яке дозволяє оптимізувати та забезпечити ефективне функціонування організації [4]. Таким чином, впровадження та застосування процесного підходу при управлінні клінічними даними на МПД має надавати такі переваги:

- чітке розуміння та виконання вимог;
- акцентування уваги на досягненні результату (точні та достовірні дані);
- постійне удосконалення процесів;
- високий рівень координованості процесів за рахунок їх взаємодії та взаємоузгодженості;
- прозорість управління та, відповідно, можливість оперативного виявлення помилок та усунення недоліків.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Проблеми впровадження концепції забезпечення якості у сферу клінічних випробувань

© Ратушна К. Л., Зупанець К. О., Доброва В. Є., 2013

присвячено чимало публікацій вітчизняних та зарубіжних вчених, дослідження яких спрямовані на теоретичне та практичне обґрунтування застосування принципів управління якістю на кожному етапі клінічного вивчення лікарського засобу [1, 2, 4, 5]. Разом із тим, актуальним залишається питання розробки, детального вивчення та впровадження у діяльність сторін, залучених до проведення дослідження, методів та інструментів, які забезпечують отримання якісних результатів КВ одночасно із гарантією безпеки та благополуччя досліджуваних.

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Аналіз наукової літератури показав наявність вагомого теоретичного обґрунтування аспектів забезпечення якості у КВ, однак, питання розробки та використання методології процесного управління при проведенні клінічного випробування потребує подальшого вивчення. Відповідно до цього, важливим та актуальним завданням є побудова процесної моделі управління клінічними даними на МПД, яка відповідає сучасним міжнародним вимогам якості у КВ.

### ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної статті є наукове обґрунтування та розробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення дослідження.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Процес управління клінічними даними було запропоновано розділити на три логічних послідовних етапи, які характеризують основні стадії отримання даних (рис. 1):

1. Підготовка МПД. Цей період триває до включення у КВ першого пацієнта (отримання

інформованої згоди) – події, що означає старт випробування.

2. Основний етап оперування даними. Етап починається одночасно із стартом випробування та закінчується із виключенням останнього пацієнта (прийняття пацієнтом останньої дози досліджуваного препарату).

3. Заключний етап управління даними, який починається після виключення пацієнтів із КВ та триває до моменту відправлення даних групи біостатистиків для аналізу.

4. Розподіл процесної моделі системи управління даними на МПД на три блоки дозволяє визначити чітку послідовність процесів, забезпечуючи їх безперервність та узгодженість.

У першому блоці процесної моделі нами були виділені наступні процеси:

1. Налаштування та встановлення програмного забезпечення (комп'ютеризованої СУД) на комп'ютерах МПД. Процес виконується із спонсором чи контрактно-дослідною організацією

2. Тестування комп'ютеризованої СУД (кСУД). Для цього рекомендуємо використовувати тестові дані з метою перевірки працездатності програмного забезпечення та системи виявлення помилок.

3. Навчання персоналу МПД. Включає проведення тренінгів, програма яких повинна містити інформацію стосовно порядку роботи із кСУД на даному МПД, заповнення ІРФ, збору даних та забезпечення їх конфіденційності. По закінченню тренінгів, уповноваженні особи мають отримати коди персонального доступу до кСУД.

Другий блок процесної моделі, на нашу думку, повинен включати такі процеси (рис. 2):

- I. Процеси оперування даними
  1. Оцінка стану пацієнта.
  2. Заповнення ІРФ.
  3. Кодування даних.
  4. Внесення даних до кСУД.

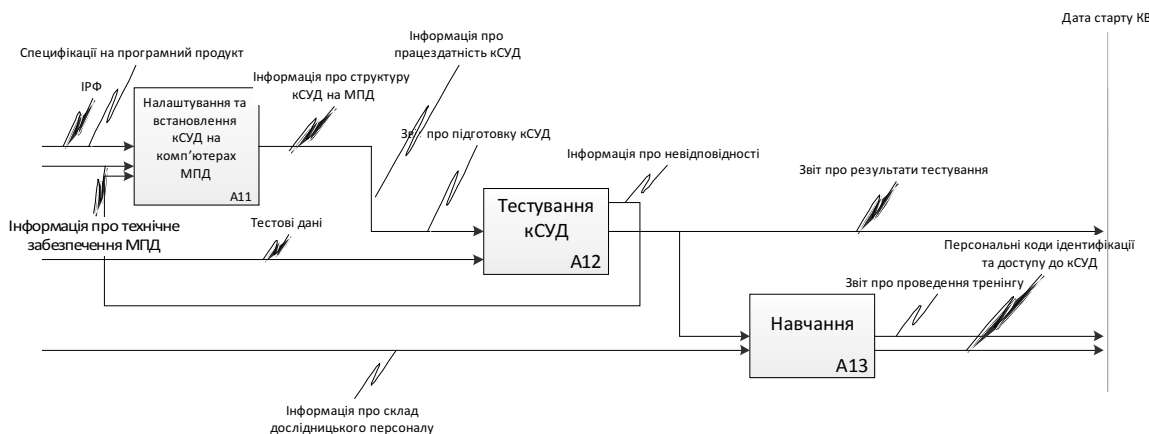


Рис. 1. Підготовчий блок процесної моделі СУД на МПД

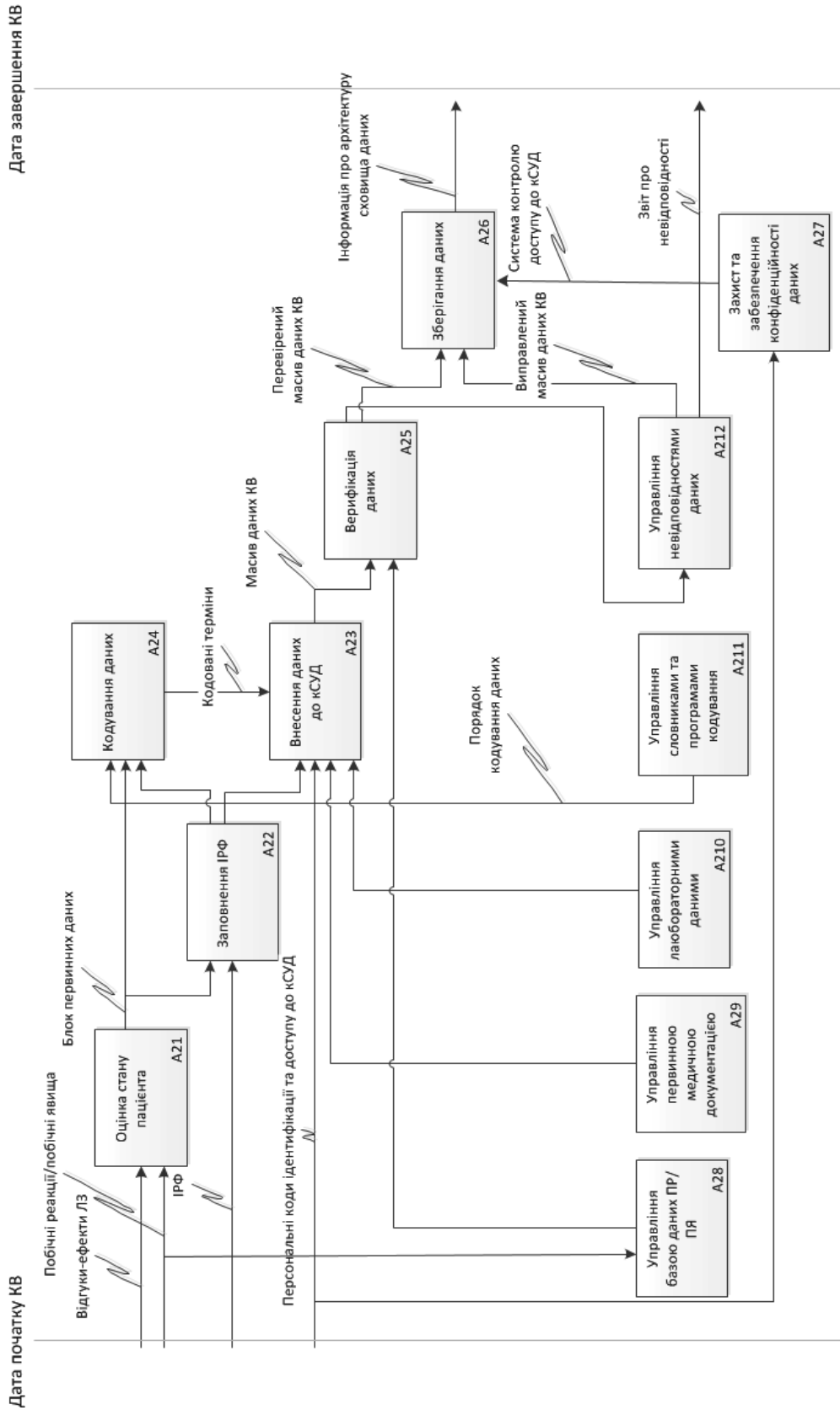


Рис. 2. Блок оперування даними процесної моделі СУД на МПД

5. Верифікація даних.
6. Управління невідповідностями.
7. Зберігання даних.
8. Захист та забезпечення конфіденційності даних.

Процеси управління базами даних, які використовуються під час КВ та додатковою клінічною інформацією.

1. Управління базою даних щодо побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ).
2. Управління первинною медичною документацією (медичні історії пацієнтів, медичні страховки).
3. Управління лабораторними даними.
4. Управління словниками та програмами, що використовуються для кодування.
5. Управління зовнішньою інформацією (медико-фармацевтичні інформаційні системи та бази даних, що містять відомості стосовно фармакокінетики, фармакогенетики, фармакогенетики та фармакоепідеміології, включаючи національні інформаційні ресурси довідкових та статистичних даних).

Процеси першої групи представляють собою безперервно виконувани роботи, що взаємопов'язані інформаційними та матеріальними потоками, при цьому вихід (результат виконання) однієї дії є входом (об'єктом процесу або подією, що ініціює його виконання). Друга група процесів виконує функцію управління та систематизації усього набору даних, який використовується під час проведення КВ та включається до кСУД, формуючи єдину інформаційну платформу, що надає можливість здійснення інтелектуального аналізу отриманих даних.

Першим процесом СУД, який стартує після початку КВ, є процес «Оцінка стану пацієнта»

(A21), під час якого відбувається кількісне вимірювання відгуків-ефектів ЛЗ із використанням лабораторних та інструментальних діагностичних методів обстеження та суб'єктивна оцінка, яка здійснюється за трьома напрямками:

- оцінка пацієнтом свого стану здоров'я (опитування пацієнта без інтерпретації його відповідей, щоденники пацієнта, запитальники);
- оцінка лікарем стану пацієнта за результатами фізикального огляду, яка включає інтерпретацію відповідей пацієнта на основі клінічної оцінки;
- оцінка стану пацієнта спостерігачем, який не має клінічної кваліфікації, але є особою, яка має родинне чи інше відповідне відношення до пацієнта та має змогу оцінювати стан пацієнта за певними ознаками чи поведінкою (батьки, чоловік/дружина, доглядальниця та ін.).
- Оперування даними завершується процесом «Зберігання даних» (A26), під час якого масив даних КВ, що пройшов перевірку, переміщується до сховища, захищеного встановленими процедурами забезпечення конфіденційності (процес A27).

Заключний етап управління даними, який починається після виключення пацієнтів із КВ, дозволяє здійснити підготовку даних до статистичного аналізу та містить наступні процеси:

- 1) архівація даних;
- 2) закриття бази даних;
- 3) передача даних групі біостатистиків.

Запропонована процесна модель описана для МПД, які традиційно використовують паперову форму ІРФ. При використанні для збору даних електронної ІРФ, після її заповнення має виконуватись процес «Експорт даних», під час якого

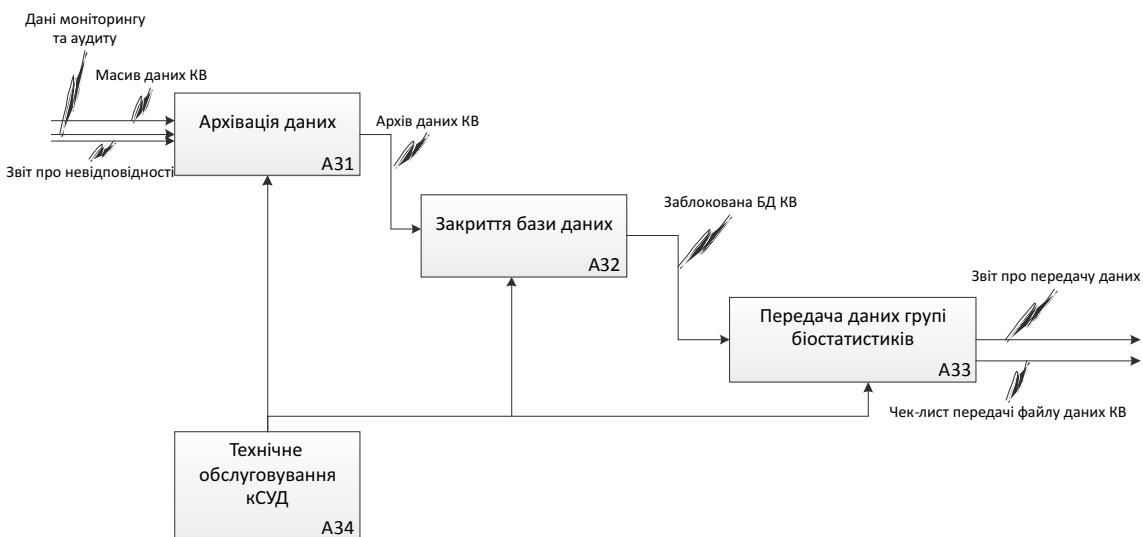


Рис. 3. Заключний блок процесної моделі СУД на МПД

відбувається передача даних до централізованої кСУД, що найчастіше контролюється спонсором, де в подальшому і здійснюються процеси оперування даними (A23-A212), тобто процесна модель СУД на МПД значно скорочується.

З метою практичного обґрунтування запропонованої процесної моделі СУД на МПД розпочато перший етап із її впровадження у роботу Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету, для чого було розроблено план із впровадження, створено ряд стандартних операційних процедур та відповідно до виділених процесів визначено відповідальність та обов'язки персоналу.

Впровадження концепції забезпечення якості даних у КВ потребує імплементації сучасних вимог та стандартів управління якістю на кожному його етапі. Імплементація запропонованої процесної моделі СУД у діяльність МПД надає суттєві переваги у координуванні та керуванні перебігом КВ. Систематизація та упорядкування усіх видів робіт, що пов'язані із клінічними даними, робить можливим здійснення прозорого управління та контролю якості, дозволяє чітко визначити відповідальність, швидко діагностувати невідповідності та реагувати на можливі зміни, збої, вчасно корегувати виявлені недоліки. Орієнтованість на результат при застосуванні процесного підходу дозволяє створити чітку функціонуючу СУД, результатом роботи якої є продукування даних високої якості одночасно із забезпеченням безпеки та благополуччя суб'єктів КВ.

#### **ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК**

Обґрунтована важливість та необхідність впровадження процесного підходу при здійсненні управління клінічними даними на МПД.

У відповідності до сучасних вимог та стандартів з управління якістю запропонована процесна модель системи управління клінічними даними на МПД та описані її основні складові.

Проведено перший етап із впровадження запропонованої процесної моделі СУД на МПД у роботу Клініко-діагностичного центру НФаУ та планується подальше практичне вивчення її ефективності та підходів, що забезпечують її успішне застосування.

#### **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

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. – № 3. – С. 17-22.
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. A Practical Guide to Quality Management in Clinical Trial Research / Graham D. Ogg // Taylor & Francis Group, 2006. – 205 p.
5. Bhatt A. Quality of clinical trials: A moving target / A. Bhatt // Perspectives in Clinical Research. – 2011. – Vol. 2. – P. 124-8.
6. Daniel Y. T. Fong Data management and Quality assurance / Y. T. Daniel // Drug information journal. – 2001. – Vol. 35. – P. 839-844.
7. Good Clinical Data Management Practice. Version 4 // Society for Clinical Data Management, Inc. – 2005. – 136 p.
8. Management of data in clinical trials / McFadden Eleanor – 2nd ed. – John Wiley & sons, inc., 2007. – 192 p.

**УДК 615:519.076**

**К. Л. Ратушная, Е. А. Зупанец, В. Е. Доброва**

**ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ПРОЦЕССНОЙ МОДЕЛИ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ  
КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ НА МЕСТЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Увеличение количества и сложности клинических исследований делает необходимым внедрение современных инструментов управления качеством на каждом этапе клинического изучения лекарственного препарата.

В статье проанализирована важность и преимущества использования процессно-ориентированного управления при проведении клинического исследования с целью обеспечения получения качественных и достоверных данных. Предложена и научно обоснована процессная модель системы управления данными в исследовательском центре и описаны её основные составляющие.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, обеспечение качества, процессная модель, исследовательский центр, управление клиническими данными.

**UDC 615:519.076**

**K. L. Ratushna, K. O. Zupanets, V. Ye. Dobrova**

**SUBSTANTIATION AND DEVELOPMENT OF THE PROCESS MODEL OF  
CLINICAL DATA MANAGEMENT SYSTEM IN CLINICAL TRIAL SITE**

Increasing of the number and complexity of clinical trials requires the quality management instruments implementation on the each stage of a drug clinical research.

In the paper the importance and advantages of business process management application in clinical trials to ensure quality and reliable data obtaining have been analyzed. Scientifically substantiated process model of the clinical data management system in trial site has been proposed and its main constituents have been described.

**Key words:** clinical trial, quality assurance, process model, trial site, clinical data management.

*Адреса для листування:*

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27

Кафедра клінічної фармакології та клінічної  
фармації НФаУ

Тел. 706-30-72

E-mail: dobrova\_vika@mail.ru

Надійшла до редакції:

25.08.2013