

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра менеджменту, маркетингу та забезпечення якості у
фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

**«РОЗРОБКА СТАНДАРТНОЇ ОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОЦЕДУРИ ЩОДО
ВИКОРИСТАННЯ ЕЛЕКТРОННИХ СИСТЕМ В КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕННЯХ»**

Виконав:

здобувач вищої освіти
2 курсу, групи ЯСС-(1,5з)-02
спеціальності 073 Менеджмент
освітньої програми
Якість, стандартизація та
сертифікація
Максим УЛЯНІВСЬКИЙ

Керівник:

д.ф.н., професор кафедри
менеджменту, маркетингу та
забезпечення якості у фармації
Тетяна КРУТСЬКИХ

Рецензент:

Керівник Групи з операційних
питань в клінічних дослідженнях
ТОВ «МСД Україна»
Андрій ШНЮКОВ

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Автором проведено дослідження питання розробки стандартних операційних процедур щодо використання електронних систем у клінічних дослідженнях. На прикладі останніх змін до українського законодавства та аналізу тенденцій у сфері клінічних досліджень, автор сформував висновки щодо необхідних складових стандартної операційної процедури та представив приклад оформлення такої процедури.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи: кваліфікаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, переліку посилань 60 найменувань і містить 1 рисунок та 2 таблиці. Повний обсяг кваліфікаційної роботи складає 64 сторінки.

Ключові слова: система управління якістю, моніторинг, ISO, GCP, ISF.

ABSTRACT

The author conducted a study on the development of standard operating procedures for the use of electronic systems in clinical trials. Using the example of recent changes to Ukrainian legislation and an analysis of trends in the field of clinical trials, the author formed conclusions about the necessary components of a standard operating procedure and presented an example of the design of such a procedure.

Structure and scope of the qualification work: the qualification work consists of an introduction, four sections, general conclusions, a list of references of 60 items and contains 1 figure and 2 tables. The full scope of the qualification work is 64 pages.

Keywords: quality management system, monitoring, ISO, GCP, ISF.

ЗМІСТ

Розділ 1. Стандартні операційні процедури. Їхня класифікація та розробка в клінічних дослідженнях.....с.	7
1.1 Особливості стандартних операційних процедур в клінічних дослідженнях.....с.	7
1.2 Класифікація стандартних операційних процедур в клінічних дослідженнях.....с.	11
1.3 Аналіз підходів до розробок стандартних операційних процедур.....с.	16
Висновки до розділу 1.....с.	20
Розділ 2. Вплив російсько-української війни та пандемії COVID-19 на поширення електронних систем в клінічних дослідженнях.....с.	21
2.1 Вплив COVID-19 на імплементацію віддаленого моніторингу в клінічних дослідженнях.....с.	21
2.2 Розвиток електронних систем в клінічних дослідженнях з 2020 року.....с.	25
2.3 Аналіз поточного розвитку електронних систем в клінічних дослідженнях під час російсько-української війни.....с.	31
Висновки до розділу 2.....с.	34
Розділ 3. Особливості стандартних операційних процедур щодо електронних систем...с.	35
3.1 Класифікація СОП щодо електронних систем в клінічних дослідженнях.....с.	36
3.2 Розгляд валідування електронних систем на аспект якості.....с.	39
3.3 Алгоритм створення СОП щодо електронних систем в клінічних дослідженнях....с.	44
Висновки до розділу 3.....с.	49
Розділ 4. Розробка стандартної операційної процедури щодо віддаленого моніторингу в клінічних дослідженнях.....с.	50
Загальні висновки.....с.	58
Список використаних джерел.....с.	60

ВСТУП

Актуальність теми. Питання використання електронних систем в клінічних дослідженнях стоїть перед фармацевтичною сферою не одне десятиліття, адже наявність великих за обсягом баз даних – це реалії цієї сфери діяльності суспільства. Важко знайти фармацевтичну компанію, яка використовує електронні системи у невеликій кількості в клінічних дослідженнях лікарських засобів, що пояснюється як минулою тезою про «великі бази даних», так й простим поняттям «автоматизація процесу».

Нащо використовувати паперовий процес, у який залучено дві людини, які витрачають по п'ять годин робочого часу на це, якщо можна використати електронну систему, яка буде виконувати цей процес за п'ять хвилин, а єдина людина, яка буде залучена в цю справу – це технічний працівник, який стежить за тим, аби ця система працювала без проблем?

І якщо відповідь на цей питання є доволі очевидною та легкою, то «бюрократичний» момент оформлення цього процесу є не таким простим (особливо в реаліях України).

Питання формування супровідних документів, які будуть регламентувати окремі моменти певної процедури – це, водночас, рушій та стоп-кран прогресу, адже хоч цей етап є доволі довгим та призупиняє розвиток інновації, але, разом з тим, є критично-важливим шляхом до імплементації та подальшої модернізації процесу.

З 2020 року використання електронних систем тільки зросло в клінічних дослідженнях, адже пандемія COVID-19 призвела до поширення поняття remote monitoring (віддалений моніторинг) та її ширшої імплементації в клінічних дослідженнях лікарських засобів. А повномасштабне вторгнення

Росії в Україну в 2022 році – лише призвела до модернізації та ширшого використання електронних систем в різноманітних аспектах досліджень: від віддаленого моніторингу до фінансових та регуляторних аспектів їх проведення.

Саме на цьому етапі стає зрозумілим питання формування та імплементації стандартної операційної процедури щодо використання електронних систем в клінічних дослідженнях, що й досліджується у цій роботі.

Мета дослідження. Метою дослідження є проаналізувати поточне використання електронних систем в клінічних дослідженнях та сформулювати приклад стандартної операційної процедури щодо їхнього використання.

Завдання дослідження. Враховуючи мету дослідження, можна сформулювати наступні завдання цієї роботи:

1. Дослідити місце та значення електронних систем в клінічних дослідженнях;
2. Проаналізувати сучасний стан розвитку використання електронних систем в клінічних дослідженнях в Україні та світі;
3. Виокремити важливі аспекти створення та імплементації стандартних операційних процедур в клінічних дослідженнях;
4. Сформулювати приклад стандартної операційної процедури щодо використання електронних систем в клінічних дослідженнях.

Об’єкт дослідження. Об’єктом дослідження є стандартні операційні процедури в клінічних дослідженнях.

Предмет дослідження. Предметом дослідження у цій роботі є розробка стандартної операційної процедури в клінічних дослідженнях.

Методи дослідження. Наступні методи дослідження використовувались у цьому дослідженні:

Метод спостереження – цей метод використовувався у зв’язку з працею автора дослідження у фармацевтичному підприємстві;

Метод порівняння – цей метод використовувався під час розгляду електронних систем в клінічних дослідженнях, їхніх особливостей та вимог щодо використання;

Метод аналізу – цей метод використовувався у теоретичній частині цього дослідження та у практичній частині розгляду підходів до формування та імплементації електронних систем в клінічних дослідженнях;

Історичний підхід – цей метод використовувався у теоретичній частині цієї роботи;

Практичне значення отриманих результатів може вирізнитись у можливості використання даних з цієї роботи для формування та імплементації стандартних операційних процедур щодо використання електронних систем в клінічних дослідженнях або їхній подальшій модернізації.

Апробація результатів дослідження і публікації – результати кваліфікаційної роботи були представлені на I Науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів» та на III Науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров’я».

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи – робота складається зі вступу, чотирьох розділів (які мають у собі по 3 підрозділи, крім розділу 4), загальних висновків, списку використаних джерел інформації (усього – 60 джерел). У роботі присутні 2 таблиці та 1 рисунок. Загальних обсяг роботи з урахуванням списку використаних джерел інформації – 64 сторінки.

РОЗДІЛ 1

СТАНДАРТНІ ОПЕРАЦІЙНІ ПРОЦЕДУРИ. ЇХНЯ КЛАСИФІКАЦІЯ ТА РОЗРОБКА В КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

1.1 Особливості стандартних операційних процедур в клінічних дослідженнях

Для початку, варто зазначити, що стандартні операційні процедури (СОП) є невіддільною частиною клінічних досліджень. Вони забезпечують систематизацію процесів, контроль якості та відповідність нормативним вимогам.

Стандартні операційні процедури (Standard Operating Procedures, SOPs) — це документовані інструкції, які описують послідовність дій, необхідних для виконання певних операцій або процесів у межах організації. СОПи є інструментом забезпечення стандартизації та систематизації робочих процесів, що знижує ризик помилок та сприяє підвищенню ефективності [1, 2, 3, 5, 9].

Основними характеристиками СОП є [1, 2, 44, 51]:

- Чітка структура: кожна процедура має бути задокументована у вигляді послідовності дій із зазначенням відповідальних осіб.
- Релевантність: СОП має відображати актуальні вимоги регуляторних органів та відповідати специфіці діяльності організації.
- Універсальність: документ має бути зрозумілим усім працівникам, які беруть участь у процесах.

Головна мета СОП — забезпечити однорідність і передбачуваність операційних процесів.

Основними завданнями СОП є [1, 2, 43, 46]:

1. Забезпечення відповідності регуляторним вимогам: клінічні дослідження мають відповідати міжнародним стандартам (наприклад, GCP — належна клінічна практика).

2. Контроль якості: СОП гарантують, що кожна процедура буде виконана на найвищому рівні.

3. Підтримка документальної прозорості: правильне документування процесів забезпечує можливість аудиту та перевірок.

4. Навчання персоналу: СОП слугують базовим матеріалом для підготовки нових співробітників.

Процес розробки СОП має базуватися на сучасних наукових підходах, що передбачають інтеграцію міждисциплінарних знань і дотримання принципів якості.

- Принцип ризик-орієнтованого підходу: ідентифікація та оцінка ризиків на кожному етапі розробки СОП.

- Принцип прозорості: всі дії повинні бути задокументовані та зрозумілі.

- Принцип адаптивності: СОП мають бути гнучкими, що дозволяє їх модифікацію залежно від нових умов або вимог.

- Моделювання процесів: використання діаграм і схем для відображення послідовності дій.

- Залучення експертів: для розробки ефективних СОП залучають фахівців у відповідній сфері.

- Тестування процедур: перед впровадженням СОП тестуються для виявлення недоліків.

Клінічні дослідження є однією з найбільш регульованих сфер, тому СОП у цій галузі мають свої особливості, які розглянемо далі.

У клінічних дослідженнях СОП мають відповідати міжнародним стандартам, зокрема [1, 4, 11, 29, 34]:

- Належна клінічна практика (GCP): містить вимоги до проведення клінічних випробувань.

- Міжнародна конференція з гармонізації (ICH): розробляє рекомендації щодо якості, безпеки, ефективності та багато іншого.

Основні процедури, які покриваються СОП у клінічних дослідженнях [1, 33, 41, 43]:

1. Процедури отримання інформованої згоди: включають чіткі інструкції для дослідників щодо забезпечення добровільності участі пацієнтів.

2. Управління даними: регламентують збір, обробку та збереження даних.

3. Моніторинг досліджень: передбачає регулярний контроль виконання протоколу дослідження.

4. Управління відхиленнями: описують процедури реагування на порушення протоколу чи регуляторних вимог.

СОП є основою для системи управління якістю в клінічних дослідженнях. Вони сприяють [1, 33, 39, 45]:

- Стандартизації процесів;
- Мінімізації ризиків для пацієнтів;
- Підтримці відповідності етичним принципам.



Рис. 1.1 Функції СОП в клінічних дослідженнях.

Сучасні технології дозволяють автоматизувати частину процесів у клінічних дослідженнях, що впливає на СОП [22, 39, 43, 44, 51]:

- Використання електронних систем управління даними;
- Інтеграція штучного інтелекту для аналізу результатів;
- Автоматизація процесів моніторингу.

СОП у клінічних дослідженнях є важливим інструментом, що забезпечує якість, ефективність та відповідність регуляторним вимогам. Їх розробка має базуватися на сучасних наукових підходах, враховуючи специфіку кожного клінічного дослідження. В умовах розвитку технологій та нових вимог до досліджень, адаптація та вдосконалення СОП залишаються актуальними завданнями для організацій, що беруть участь у клінічних випробуваннях [1, 2, 3, 5].

1.2 Класифікація стандартних операційних процедур в клінічних дослідженнях

У клінічних дослідженнях СОПи охоплюють різноманітні аспекти діяльності, що потребує їх чіткої класифікації. У цьому розділі буде представлено класифікацію СОПів з урахуванням їх специфіки та ролі у клінічних дослідженнях.

Класифікація СОП базується на наступних принципах [1, 2, 44, 45]:

- Функціональна орієнтація: поділ на процедури, що забезпечують різні аспекти діяльності.
- Сфера застосування: внутрішньо-організаційні, регуляторні або клінічні аспекти.
- Призначення: розподіл за завданнями, які вирішуються у рамках дослідження.

СОПи в клінічних дослідженнях поділяються на групи залежно від [44, 45, 49, 51]:

1. Етапів клінічного дослідження.
2. Функціональних напрямів.
3. Регуляторних вимог.

Далі пропоную розглянути ці класифікації та описати їхні основні характеристики для кращого розуміння цієї теми.

Класифікація СОП за етапами клінічного дослідження [44, 45, 51, 55, 58]:

СОП для планування дослідження:

Ця категорія включає процедури, пов'язані із початковими етапами організації клінічного дослідження. Основні завдання:

- Розробка протоколу дослідження.
- Планування бюджету.
- Вибір клінічних центрів та дослідницьких команд.

Особливість цих СОП — високий рівень регуляторного контролю, оскільки помилки на початкових етапах можуть призвести до значних ризиків у подальшому.

СОП для проведення дослідження:

Процедури, які охоплюють безпосереднє виконання дослідження:

- Отримання інформованої згоди пацієнтів.
- Збір та обробка даних.
- Управління медикаментами, що досліджуються.

Особливості цих СОП полягають у детальному регламентуванні дій персоналу, щоб уникнути відхилень від протоколу та мінімізувати ризики для учасників.

СОП для завершення дослідження:

На завершальних етапах СОП забезпечують:

- Узагальнення даних дослідження.
- Підготовку фінальних звітів.
- Архівацію документів.

Таблиця 1.1

Класифікація стандартних операційних процедур в клінічних дослідженнях за етапами дослідження:

СОП в КД за етапами дослідження		
Етап дослідження	Функція	Приклад
Планування	Забезпечують виконання і дотримання процесів щодо планування проведення клінічного дослідження лікарського засобу	СОП щодо процесу валідації місця проведення клінічного випробування лікарського засобу
Проведення	Забезпечують контроль над дотриманням процедур щодо чіткості та правдивості даних, що отримані протягом етапу проведення клінічного дослідження лікарського засобу	СОП щодо проведення візитів моніторингу
Завершення	Дотримання внутрішніх та зовнішніх вимог щодо процесу архівації та закриття клінічного дослідження лікарського засобу	СОП щодо процесу архівації первинної медичної документації

Ці процедури особливо важливі для підтвердження результатів дослідження та підготовки до аудиту або інспекцій.

Класифікація СОП за функціональними напрямками [1, 11, 13]:

Адміністративні СОПи охоплюють загально-організаційні процедури:

- Управління персоналом.

- Проведення тренінгів з належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP).

- Документальний супровід дослідження.

Адміністративні СОПи забезпечують координацію між різними відділами та функціями.

Технічні СОПи фокусуються на технічних аспектах дослідження [2, 3, 5]:

- Використання лабораторного обладнання.
- Застосування електронних систем управління даними.
- Стандартизація лабораторних тестів.

Технічні СОПи вимагають детальної специфікації процесів і врахування технічних стандартів.

До клінічних СОПів належать процедури, що стосуються взаємодії з пацієнтами:

- Відбір та включення учасників дослідження.
- Проведення візитів у межах протоколу.
- Контроль безпеки пацієнтів та управління несприятливими подіями.

Особливість клінічних СОПів полягає в їхньому акценті на дотриманні етичних норм.

Внутрішньо-організаційні СОПи розробляються кожною організацією для внутрішнього користування. Вони регламентують [3, 4, 6, 11]:

- Управління ресурсами.
- Оцінку ефективності персоналу.
- Ведення внутрішніх аудитів.

Регуляторні СОПи – розроблені відповідно до міжнародних та національних стандартів, такі як:

- Вимоги GCP.

- Рекомендації ІСН.
- Локальні регуляторні акти.

Особливість цих СОП — необхідність регулярного оновлення відповідно до змін у законодавстві.

СОП для забезпечення відповідності етичним нормам регулює [22, 23, 29]:

- Процедури взаємодії з етичними комісіями.
- Отримання дозволів на дослідження.
- Врахування прав учасників дослідження.

СОПи в клінічних дослідженнях мають бути достатньо гнучкими для адаптації до специфіки дослідження, зберігаючи водночас стандартизований підхід.

Сучасні СОПи дедалі частіше передбачають використання цифрових платформ для [11, 32, 34, 49]:

- Моніторингу даних.
- Відстеження несприятливих подій.
- Управління документами.

Особливістю клінічних СОПів є акцент на безпеці учасників дослідження та забезпеченні їхньої інформованої згоди.

Класифікація стандартних операційних процедур у клінічних дослідженнях забезпечує структурований підхід до їх розробки та впровадження. Поділ на групи за етапами дослідження, функціональними напрямками та регуляторними вимогами дозволяє адаптувати СОП до специфіки кожного дослідження. Унікальність СОП у клінічних дослідженнях полягає в їх інтеграції з технологіями, дотриманні етичних принципів та акценті на безпеці пацієнтів [44, 45, 49, 51].

1.3 Аналіз підходів до розробок стандартних операційних процедур

Розробка стандартних операційних процедур (СОП) є важливим етапом у забезпеченні систематизації та якості в клінічних дослідженнях. СОП визначають чіткі рамки виконання завдань, гарантують відповідність нормативним вимогам і мінімізують ризики. Ефективна розробка СОП залежить від інтеграції сучасних підходів, врахування особливостей досліджень та дотримання етичних стандартів. Для початку розгляду цього питання необхідно розглянути базові принципи формування СОП та вимоги щодо етапів їхньої розробки.

Розробка СОП базується на ключових принципах, таких як стандартизація, прозорість, актуальність і адаптивність. Основні цілі розробки СОП [1, 2, 3, 11, 21]:

1. Забезпечення узгодженості дій у всіх етапах клінічного дослідження.
2. Підтримка якості та відповідності міжнародним стандартам (наприклад, GCP, ICH).
3. Спрощення процесів навчання персоналу.
4. Мінімізація ризиків і забезпечення безпеки пацієнтів.

Ефективна розробка СОП потребує залучення міждисциплінарної команди, яка включає фахівців із клінічних досліджень, юристів, експертів з управління якістю та IT-спеціалістів.

Розробка СОП здійснюється за допомогою різних методик, які забезпечують їхню ефективність, релевантність і практичність. Основні підходи:

Ризик-орієнтований підхід базується на ідентифікації та оцінці ризиків, які можуть виникати на етапах клінічного дослідження. Основні етапи [1, 2, 3, 6, 10]:

- Аналіз потенційних ризиків: визначення можливих відхилень від протоколу.
- Пріоритизація ризиків: оцінка їхнього впливу на результати дослідження.
- Розробка протидій: створення СОП для мінімізації ризиків.

Наприклад, у клінічних дослідженнях цей підхід може бути використаний для розробки процедур моніторингу даних, управління відхиленнями або виявлення несприятливих подій.

Процесний підхід фокусується на стандартизації дій, що виконуються під час клінічного дослідження. Основні елементи [22, 23, 29, 31, 33]:

- Картування процесів: створення схематичних діаграм, які відображають взаємозв'язки між діями.
- Опис кожного етапу: деталізований перелік завдань, відповідальних осіб та очікуваних результатів.
- Тестування: перевірка ефективності процесів на початкових етапах впровадження.

Особливість цього підходу полягає у його придатності для багатофункціональних процесів, таких як управління даними або взаємодія з етичними комісіями.

Підхід на основі міжнародних стандартів [41, 44, 49, 51]:

Багато СОП розробляються з урахуванням стандартів, встановлених міжнародними організаціями, такими як GCP, ICH або ISO. Основні етапи:

- Аналіз відповідних стандартів.
- Впровадження рекомендацій у СОП.
- Адаптація стандартів до конкретних умов дослідження.

Наприклад, стандарт GCP вимагає детального опису процедур отримання інформованої згоди, що гарантує добровільність участі пацієнтів.

Інклюзивний підхід передбачає активне залучення різних стейкхолдерів (дослідників, моніторів, пацієнтів) до процесу розробки СОП. Його переваги:

- Отримання різних точок зору.
- Покращення практичності СОП.
- Врахування реальних умов виконання процедур.

Інклюзивний підхід особливо важливий для розробки процедур взаємодії з учасниками дослідження.

Етапи розробки СОП у клінічних дослідженнях [41, 44, 49]:

1. Планування розробки

- Визначення обсягу робіт і цілей СОП.
- Залучення відповідних фахівців.
- Ідентифікація ключових процесів і ризиків.

2. Розробка структури документа:

- Загальні положення: мета, обсяг застосування, терміни.
- Опис процедур: покроковий опис дій із зазначенням відповідальних осіб.

- Додаткові матеріали: схеми, таблиці, додатки.

3. Перевірка та тестування:

- Оцінка СОП на відповідність регуляторним вимогам.
- Тестування процедур у контрольному середовищі.
- Внесення корективів на основі результатів тестування.

4. Впровадження та навчання:

- Проведення тренінгів для персоналу.
- Включення СОП до системи управління якістю організації.
- Постійний моніторинг виконання процедур.

5. Оновлення та вдосконалення:

- Регулярний перегляд СОП відповідно до змін у законодавстві або стандартних вимогах.
- Внесення змін за результатами внутрішніх аудитів або зовнішніх перевірок.

СОП мають акцентувати увагу на забезпеченні прав, безпеки та благополуччя учасників дослідження. Наприклад, процедури отримання інформованої згоди повинні чітко регламентувати процес інформування пацієнтів про ризики та переваги участі.

Етичні принципи, визначені Гельсінською декларацією, є основою для створення СОП, пов'язаних із взаємодією з пацієнтами та проведенням процедур.

СОП дедалі частіше включають використання електронних платформ для управління даними, моніторингу дослідження та комунікації між зацікавленими сторонами.

У багатонаціональних дослідженнях СОП мають враховувати різні регуляторні вимоги, що накладає додаткові обмеження на процес розробки.

Розробка СОП є комплексним процесом, що потребує інтеграції наукових, технічних і організаційних підходів. Ризик-орієнтований, процесний, стандартизований та інклюзивний підходи забезпечують ефективність процедур у клінічних дослідженнях. Особливості цієї сфери, такі як орієнтація на безпеку пацієнтів, дотримання етичних норм і використання сучасних технологій, потребують постійного вдосконалення СОП. Таким чином, стандартизація процедур залишається ключовим елементом забезпечення якості клінічних досліджень [1, 4, 21, 29].

Висновки до розділу 1

У цьому розділі були розглянуті теоретичні аспекти щодо стандартних операційних процедур, їхніх характеристик та класифікацій у клінічних дослідженнях лікарських засобів. Було досліджено питання класифікацій стандартних операційних процедур за різноманітними ознаками з акцентуванням уваги на етапах проведення клінічного випробування.

Розглянувши питання теоретичної складової розгляду принципів формування як окремих складових, так й системно усієї стандартної операційної процедури, стало можливим подальше поглиблене дослідження цього питання з проведенням аналізу ринку та його впливу на процес модернізації стандартних операційних процедур та її окремих складових в клінічних дослідженнях.

РОЗДІЛ 2

ВПЛИВ РОСІЙСЬКО-УКРАЇНСЬКОЇ ВІЙНИ ТА ПАНДЕМІЇ COVID-19 НА ПОШИРЕННЯ ЕЛЕКТРОННИХ СИСТЕМ В КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

2.1 Вплив COVID-19 на імплементацію віддаленого моніторингу в клінічних дослідженнях

Пандемія COVID-19 створила безпрецедентні виклики для проведення клінічних досліджень. Обмеження на пересування, соціальна ізоляція та необхідність захисту учасників досліджень зробили традиційний підхід до моніторингу досліджень у клінічних центрах практично неможливим. У цьому контексті віддалений моніторинг (Remote Monitoring) став важливим рішенням, що дозволило продовжувати дослідження, зберігаючи при цьому їхню якість та відповідність регуляторним вимогам.

Під час пандемії клінічні центри стикнулися з наступними проблемами [1, 11, 23, 32, 39, 41]:

- Обмеження доступу моніторів до центрів через карантинні заходи.
- Зростання навантаження на медичний персонал через лікування пацієнтів з COVID-19.

- Ризик інфікування для учасників дослідження та персоналу.
- Відкладення або припинення багатьох клінічних досліджень.

Ці фактори змусили дослідницькі організації (CRO) і спонсорів шукати альтернативи традиційним методам моніторингу.

Віддалений моніторинг передбачає контроль процесів дослідження без фізичної присутності монітора в клінічному центрі. Він базується на використанні [22, 32, 33, 49]:

- Електронних систем управління даними (EDC, eCRF).

- Хмарних платформ для обміну документацією.
- Телемедичних технологій.

Цей підхід відповідає вимогам GCP і забезпечує гнучкість у проведенні досліджень.

COVID-19 прискорив впровадження сучасних цифрових технологій [33, 34, 49, 52]:

- Електронні джерела даних: використання електронних медичних записів (EMR) замість паперових.
- Віртуальні візити: заміна фізичних зустрічей на онлайн-комунікацію через відеоконференції.
- Системи віддаленого доступу: створення безпечних платформ для моніторингу даних дослідження.

Регуляторні органи, такі як FDA та ЕМА (що згодом були підтримані Державним експертним центром Міністерства охорони здоров'я України, як регуляторним органом України), розробили рекомендації для віддаленого моніторингу під час пандемії.

Основні аспекти цих рекомендацій [33, 34, 39, 45, 58]:

- Гнучкість у виборі методів моніторингу.
- Підтримка безпеки пацієнтів і конфіденційності даних.
- Вимоги до прозорості та документування всіх змін у протоколі.

Для переходу до віддаленого моніторингу клінічні центри впровадили такі зміни [49, 50, 51, 54]:

- Навчання персоналу роботі з новими платформами.
- Забезпечення технічної підтримки.
- Оптимізація процедур для збирання та передачі даних.

Віддалений моніторинг дозволив продовжувати дослідження навіть у періоди жорсткого карантину, що забезпечило стабільність проведення клінічних випробувань.

Віддалений підхід знижує витрати на подорожі моніторів та перебування в клінічних центрах, що робить дослідження більш економічно ефективними.

Монітори можуть одночасно працювати з кількома клінічними центрами з будь-якої точки світу, що підвищує оперативність і точність перевірок.

Виключення фізичної присутності моніторів у центрах знижує ризик інфікування COVID-19 для персоналу та пацієнтів.

Технологічні бар'єри, що постають у процесі імплементації віддаленого моніторингу [22, 23, 29, 34, 47]:

- Недостатня цифровізація клінічних центрів.
- Відсутність уніфікованих платформ для моніторингу.
- Проблеми з доступом до стабільного інтернет-з'єднання.

Віддалений доступ до клінічної документації підвищує ризик витоку персональних даних, що вимагає посилення заходів кібер-безпеки.

Багато дослідників та моніторів потребують навчання використання нових цифрових інструментів, що потребує часу і ресурсів.

Віддалений моніторинг повинен відповідати суворим нормам GCP і локальним регуляторним актам, що вимагає адаптації процедур.

Штучний інтелект може автоматизувати процеси моніторингу, такі як виявлення відхилень у даних або прогнозування ризиків.

Очікується, що клінічні центри продовжать інвестувати у цифрову інфраструктуру, щоб полегшити віддалений доступ до даних.

Необхідно розробити єдині стандарти для віддаленого моніторингу, які забезпечать прозорість і узгодженість між центрами.

У майбутньому можливе поєднання традиційного та віддаленого моніторингу, що забезпечить гнучкість і ефективність досліджень.

Пандемія COVID-19 стала каталізатором для імплементації віддаленого моніторингу в клінічних дослідженнях. Віддалений підхід забезпечив безперервність досліджень, зменшення витрат та підвищення безпеки учасників і персоналу. Однак його впровадження зіткнулося з низкою викликів, таких як технологічні бар'єри, питання конфіденційності та потреба в навчанні персоналу. Попри ці труднощі, віддалений моніторинг має великий потенціал для подальшого розвитку та вдосконалення, сприяючи трансформації клінічних досліджень у більш ефективний і доступний процес.

2.2 Розвиток електронних систем в клінічних дослідженнях з 2020 року

Пандемія COVID-19 у 2020 році не лише створила виклики для проведення клінічних досліджень, але й стимулювала впровадження сучасних електронних систем. Обмеження на фізичну присутність, необхідність віддаленого моніторингу та забезпечення безперервності досліджень стали рушіями цифрової трансформації. Розвиток електронних систем дозволив підвищити ефективність, прозорість і доступність клінічних досліджень.

Електронні системи в клінічних дослідженнях забезпечують автоматизацію, збір, обробку та управління даними.

Основними системами є [22, 23, 35, 41, 49, 54]:

1. Система електронного збору даних (Electronic Data Capture, EDC)

EDC-системи замінили паперові форми збору даних (Case Report Forms, CRFs) на електронні. Ці системи дозволяють:

- Автоматизувати збір даних безпосередньо від дослідників.
- Забезпечити миттєвий доступ до інформації спонсорам та моніторам.
- Зменшити кількість помилок у документації.

2. Електронні медичні записи (Electronic Medical Records, EMR)

EMR-системи забезпечують зберігання клінічних даних пацієнтів в електронному форматі. Їх інтеграція з клінічними дослідженнями дозволяє:

- Швидше і точніше добирати учасників для досліджень.
- Збирати якісніші та структуровані дані.

3. Системи управління дослідженнями (Clinical Trial Management Systems, CTMS)

CTMS використовуються для управління різними аспектами дослідження:

- Планування та контроль етапів дослідження.

- Управління фінансами, логістикою та персоналом.
- Документування взаємодії між стейкхолдерами.

4. Електронні журнали та щоденники пацієнтів (ePRO/eCOA)

Системи електронного звітування пацієнтів (Electronic Patient-Reported Outcomes, ePRO) дозволяють учасникам досліджень вводити дані про своє самопочуття та побічні ефекти через мобільні додатки. Це забезпечує:

- Регулярний збір даних у реальному часі.
- Покращення зручності для пацієнтів.
- Зменшення втрат даних.

5. Системи дистанційного моніторингу

Після 2020 року ці системи стали основним інструментом для моніторингу даних дослідження. Вони забезпечують:

- Віддалений доступ до документації.
- Контроль виконання протоколу без фізичної присутності монітора.

Таблиця 2.1

Основні види електронних систем в клінічних дослідженнях:

Види електронних систем в КД		
Вид системи	Функція системи	Приклад системи
Система електронного збору даних (Electronic Data Capture)	Збір даних протягом клінічного дослідження	Electronic Case Report Form (eCRF)
Електронні медичні записи (Electronic Medical Records)	Збір медичних даних щодо пацієнта в клінічному дослідженні	Електронна система лікарні
Системи управління дослідженнями (Clinical Trial Management Systems)	Управління різноманітними аспектами клінічного дослідження	Системи Спонсора дослідження або Компаній, яким Спонсор делегував власні функції
Електронні журнали та щоденники пацієнтів (ePRO/eCOA)	Збір медичної інформації від пацієнта клінічного дослідження	Щоденник прийому препарату, щоденник щодо фізичного стану пацієнта
Системи дистанційного моніторингу	Забезпечення можливості дистанційного моніторингу даних	Електронний Файл Дослідника (eISF)

Тенденції розвитку електронних систем після 2020 року [1, 2, 3, 4, 11, 23, 25, 28, 29, 31, 34, 39, 41, 44, 48, 51, 56]:

1. Прискорена цифровізація.

Пандемія COVID-19 прискорила впровадження електронних систем:

- Багато організацій інвестували у цифрову інфраструктуру для підтримки віддалених операцій.
- Виникла необхідність інтеграції електронних платформ у вже існуючі процеси.

2. Інтеграція штучного інтелекту (ШІ)

Штучний інтелект і машинне навчання стали активно застосовуватися в клінічних дослідженнях:

- Прогнозування ризиків: аналіз великих масивів даних для виявлення потенційних ризиків.
- Вибір учасників: оптимізація процесу рекрутингу через аналіз EMR.
- Аналіз результатів: автоматизація інтерпретації клінічних даних.

3. Хмарні платформи

Хмарні технології забезпечують зберігання, обробку та передачу даних у реальному часі. Їх переваги:

- Захищений віддалений доступ для всіх учасників дослідження.
- Зменшення витрат на ІТ-інфраструктуру.
- Масштабованість для великих багатонаціональних досліджень.

4. Впровадження технологій блокчейну

Блокчейн забезпечує прозорість і захист даних у клінічних дослідженнях:

- Реєстрація всіх змін у даних для уникнення маніпуляцій.
- Захист конфіденційності учасників.
- Покращення аудиторської прозорості.

5. Розвиток мобільних додатків.

Мобільні додатки стали важливим інструментом для взаємодії з учасниками:

- Збір даних у режимі реального часу через смартфони.
- Відстеження прихильності до терапії.
- Підтримка учасників через нагадування та повідомлення.

Електронні системи дозволяють автоматизувати більшість рутинних процесів, що значно знижує часові витрати. Інструменти автоматизації, такі як перевірка даних у реальному часі, знижують ризик людських помилок. Розвиток електронних систем дозволив реалізовувати дистанційні дослідження, що стало особливо актуальним під час пандемії. Електронні системи забезпечують стандартизацію даних та швидкий доступ до них для аналізу [45, 48, 49, 51, 52].

Але розширене використання електронних систем підвищує ризик кібератак і витоку персональних даних, що вимагає посилення заходів безпеки. Розробка та впровадження електронних систем є фінансово затратними, особливо для малих дослідницьких організацій. Багато співробітників клінічних центрів потребують навчання для роботи з новими технологіями. Інтеграція різних електронних систем (EDC, EMR, CTMS) може бути ускладненою через відсутність єдиних стандартів.

Очікується розробка єдиних стандартів для інтеграції різних платформ, що полегшить їхнє використання. Майбутнє клінічних досліджень може бути за гібридними моделями, які поєднують традиційні та віддалені методи з використанням електронних систем. Технології блокчейну можуть стати основним інструментом для забезпечення прозорості та безпеки даних. Інтеграція ePRO та мобільних додатків дозволить більш ефективно залучати учасників і збирати персоналізовані дані [45, 47, 49, 52].

Розвиток електронних систем після 2020 року радикально змінив підхід до проведення клінічних досліджень. Інновації, такі як EDC, ePRO, CTMS, та інтеграція штучного інтелекту, підвищили ефективність, якість і безпеку процесів. Попри виклики, такі як високі витрати та потреба в захисті даних, електронні системи відкривають нові можливості для розвитку галузі. У найближчі роки подальше вдосконалення технологій та їх інтеграція обіцяють зробити клінічні дослідження більш доступними, прозорими та ефективними.

2.3 Аналіз поточного розвитку електронних систем в клінічних дослідженнях під час російсько-української війни

Клінічні дослідження є основою розвитку медицини, спрямованою на вдосконалення методів лікування, діагностики та профілактики захворювань. Сучасні виклики, зокрема російсько-українська війна, суттєво вплинули на медичну галузь, створюючи нові умови для функціонування електронних систем у клінічних дослідженнях. У складних умовах війни значно зростає роль інформаційних технологій, які дозволяють забезпечити безперервність досліджень, обмін даними, координацію між командами, а також зберігати конфіденційність і безпеку медичної інформації [22, 23, 28, 31, 33,].

В умовах війни ці системи набули ще більшого значення, оскільки багато клінічних центрів зазнали руйнувань, а медичний персонал був змушений переміститися до безпечніших регіонів. Електронні платформи стали інструментом, що забезпечує мобільність і гнучкість у проведенні досліджень.

Виклики використання електронних систем у воєнний час [1, 2, 3, 4, 8, 11, 23, 25, 31, 33, 37, 38, 41, 44, 45, 49, 51, 55]:

1. Проблеми з інфраструктурою.

Руйнування медичних установ і інфраструктури, зокрема перебої з електроенергією та інтернет-зв'язком, значно ускладнюють доступ до електронних систем. Це вимагає розвитку автономних рішень, які можуть функціонувати без постійного доступу до мережі.

2. Кібербезпека.

Зростання ризиків кібернападів є ще одним викликом. У час війни медична інформація може стати об'єктом атак, спрямованих на дестабілізацію системи охорони здоров'я. Це вимагає посилення заходів безпеки, зокрема впровадження шифрування даних і резервного копіювання.

3. Міграція учасників і персоналу.

Багато пацієнтів і медичних працівників змушені були покинути свої регіони через військові дії. Це ускладнює підтримку безперервності клінічних досліджень і веде до необхідності впровадження віддалених рішень, таких як телемедицина і мобільні додатки для пацієнтів.

4. Фінансові обмеження.

Під час війни фінансування охорони здоров'я та досліджень суттєво скоротилося. Розробка та впровадження сучасних електронних систем потребують значних інвестицій, що є додатковою перешкодою.

Переваги електронних систем у клінічних дослідженнях під час війни:

1. Гнучкість і доступність.

Електронні платформи забезпечують можливість віддаленої роботи, що дозволяє проводити дослідження навіть у складних умовах. Наприклад, системи електронного збору даних (EDC) дозволяють вводити інформацію в режимі реального часу, незалежно від географічного розташування.

2. Безперервність досліджень.

Завдяки електронним системам можливий віддалений моніторинг пацієнтів і координація між клінічними центрами. Це мінімізує ризик переривання досліджень навіть у разі переміщення пацієнтів чи дослідників.

3. Підвищення якості даних.

Системи автоматично перевіряють дані на помилки та зменшують кількість людського фактору, що сприяє більшій точності результатів.

4. Інтеграція з телемедициною.

Телемедицина стала важливою частиною клінічних досліджень, дозволяючи проводити консультації, збори анамнезу та спостереження за пацієнтами віддалено.

Враховуючи викладену вище інформацію, мобільні додатки для моніторингу пацієнтів і збору даних можуть стати вирішальним інструментом. Наприклад, застосунки для трекінгу симптомів або нагадувань про прийом ліків дозволяють пацієнтам залишатися залученими до дослідження.

Хмарні рішення забезпечують надійне зберігання даних і доступ до них із будь-якої точки світу. Це важливо для організації роботи міжнародних команд і збереження інформації в умовах воєнного ризику. Розробка автономних електронних систем, здатних працювати в офлайн-режимі, може стати важливим кроком для забезпечення стабільності досліджень у нестабільних регіонах. Залучення міжнародних партнерів до підтримки українських клінічних досліджень створює можливості для обміну досвідом, технологіями та ресурсами [1, 2, 51, 54].

Електронні системи стали важливим інструментом підтримки клінічних досліджень під час російсько-української війни. Попри виклики, такі як проблеми інфраструктури, кіберзагрози та міграція персоналу, ці системи продемонстрували значний потенціал у забезпеченні безперервності досліджень, підвищенні якості даних і гнучкості роботи. Перспективи розвитку цих систем включають інвестиції у хмарні та мобільні рішення, посилення кібербезпеки та міжнародну співпрацю.

Розвиток електронних систем у клінічних дослідженнях в умовах війни не лише сприяє збереженню медичної науки, але й створює основу для модернізації галузі охорони здоров'я в майбутньому.

Висновки до розділу 2

Використання електронних систем – це критично важлива частина проведення клінічних досліджень не лише в Україні, а й у світі загалом.

Пандемія коронавірусу 2020 року лише пришвидшила імплементацію та розвиток застосування електронних систем в клінічних дослідженнях, що було викликано як особливостями впровадження практики «соціального дистанціювання», так й зростанням кількості досліджень у цій сфері, що призвело до більшої кількості даних, які необхідно створювати, переносити, моніторити та використовувати, як на етапі клінічного дослідження лікарського засобу, так й на пізніших етапах.

Повномасштабне вторгнення Росії в Україну лише поглибило процеси імплементації та використання електронних систем в клінічних дослідженнях, що пояснювалось загрозою життя пацієнтів, медичного персоналу та представників Спонсора. А додаткова загроза втрати усіх даних у клінічному дослідженні через потенційне руйнування місця проведення випробування балістичною ракетою – лише поставило велику крапку біля теми подальшого розвитку використання електронних систем в клінічному дослідженні.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ СТАНДАРТНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР ЩОДО ЕЛЕКТРОННИХ СИСТЕМ

3.1 Класифікація СОП щодо електронних систем в клінічних дослідженнях

Перед тим, як переходити до етапу розгляду особливостей СОП щодо електронних систем в клінічних дослідженнях, варто частково згадати певні теоретичні відомості з попередніх розділів. СОП є документами, які детально описують процедури, що забезпечують належне виконання завдань, пов'язаних із використанням електронних систем. Їх головною метою є:

- Гарантування відповідності досліджень нормативним вимогам.
- Мінімізація ризиків, пов'язаних із людськими помилками та кібербезпекою.
- Забезпечення стандартизації та повторюваності процесів.
- Забезпечення належного управління даними та захисту їхньої конфіденційності.

СОП щодо електронних систем можна класифікувати за кількома основними критеріями: типи систем, стадії клінічного дослідження, функціональні аспекти та регуляторні вимоги.

Класифікація СОП щодо електронних систем:

1. Класифікація за типами електронних систем

Кожен тип електронної системи в клінічних дослідженнях вимагає створення окремих СОП для регулювання її використання. Основні типи включають:

- Системи збору даних (EDC)

СОП для EDC включають процедури введення, перевірки, обробки та зберігання даних, забезпечення їхньої точності й захисту.

- Системи управління клінічними дослідженнями (CTMS)

СОП описують управління дослідженнями, координацію між дослідницькими центрами, моніторинг виконання плану дослідження.

- Електронні медичні записи (EMR)

СОП визначають процедури інтеграції даних із EMR у клінічні дослідження, а також методи захисту пацієнтської інформації.

- Системи електронного моніторингу пацієнтів

Регулюються СОП, що забезпечують точність передачі даних, їхню валідацію та безперебійний доступ до інформації.

- Системи управління документообігом (eTMF)

СОП визначають правила завантаження, архівування та доступу до документації клінічного дослідження.

2. Класифікація за стадіями клінічного дослідження

СОП для електронних систем також класифікуються відповідно до етапів проведення клінічного дослідження:

- Планування дослідження

СОП описують процеси вибору електронних систем, їхню перевірку на відповідність, проведення тренінгів для персоналу.

- Реалізація дослідження

СОП охоплюють процедури збору та введення даних, їхнього моніторингу та аудиту.

- Завершення дослідження

СОП регламентують процеси архівування даних, видалення тимчасових записів і формування фінальних звітів.

3. Класифікація за функціональними аспектами

СОП можуть бути класифіковані залежно від ключових функцій електронних систем у клінічних дослідженнях:

- Забезпечення безпеки даних

Регулюються процедури шифрування, створення резервних копій, контроль доступу та захист від несанкціонованого втручання.

- Валідація систем

СОП описують процеси перевірки систем на відповідність нормативним вимогам, зокрема тестування функціональності.

- Моніторинг і аудит

СОП регламентують використання систем для моніторингу даних у реальному часі, проведення внутрішніх і зовнішніх аудитів.

- Тренінг і підтримка користувачів

СОП визначають процедури навчання персоналу, які працюють із системами, а також надання технічної підтримки.

4. Класифікація за регуляторними вимогами

СОП класифікуються також залежно від нормативно-правової бази:

- Відповідність ICH GCP

СОП забезпечують відповідність принципам належної клінічної практики, зокрема управління даними та забезпечення конфіденційності.

- Національні нормативні вимоги

СОП регулюють виконання вимог українського законодавства у сфері клінічних досліджень.

- Вимоги GDPR

У разі роботи з пацієнтами з країн ЄС СОП забезпечують відповідність правилам захисту персональних даних.

Розробка СОП щодо електронних систем у клінічних дослідженнях має включати такі етапи [1, 2, 3, 6, 9, 12, 41]:

1. Аналіз вимог – визначення нормативних та організаційних потреб.
2. Структурування СОП – поділ на розділи з чіткими описами процедур.
3. Валідація та тестування – перевірка ефективності процедур у реальних умовах.
4. Навчання персоналу – підготовка користувачів для роботи з електронними системами.
5. Регулярне оновлення – адаптація СОП до нових нормативних вимог і технологічних змін.

Класифікація СОП для електронних систем у клінічних дослідженнях дозволяє структуровано підходити до регулювання процесів, забезпечуючи якість, безпеку та відповідність нормативним вимогам. СОП забезпечують прозорість використання технологій, стандартизують дії персоналу та мінімізують ризики помилок. Упровадження таких процедур стає важливим інструментом у контексті швидкого розвитку цифрових технологій у сфері клінічних досліджень [2, 5, 8, 12].

Подальший розвиток СОП для електронних систем має зосереджуватися на інтеграції новітніх технологій, підвищенні кібербезпеки та адаптації до міжнародних стандартів, що сприятиме збереженню якості досліджень і впевненості в їхніх результатах.

3.2 Розгляд валідування електронних систем на аспект якості

Валідація електронних систем є одним із ключових процесів, що забезпечує їхню відповідність встановленим вимогам якості та нормативам у клінічних дослідженнях. У сучасних умовах електронні системи, такі як системи збору даних (EDC), управління клінічними дослідженнями (CTMS) і документообігом (eTMF), стають незамінними для забезпечення ефективності та прозорості дослідницьких процесів. Однак їх використання можливе лише за умови підтвердження якості та надійності, що здійснюється через процес валідації.

Валідація електронних систем – це документально підтверджений процес, який гарантує, що система працює відповідно до встановлених вимог і забезпечує точність, надійність, безпеку та відповідність нормативним вимогам. Основними цілями валідації є [1, 2, 3, 5, 6, 21, 32, 33, 36, 41]:

- Забезпечення відповідності нормативним стандартам, наприклад ICH GCP, FDA 21 CFR Part 11.
- Підтвердження коректності функціонування системи в різних умовах.
- Забезпечення якості даних, які збираються, обробляються та зберігаються в системі.
- Підтримка аудиторської прозорості та контролю над системою.

Процес валідації охоплює всі стадії життєвого циклу системи, починаючи від розробки до її зняття з експлуатації.

Значення валідації для забезпечення якості:

1. Забезпечення точності та повноти даних

Валідація гарантує, що електронна система функціонує відповідно до специфікацій і забезпечує збір даних без помилок. Це особливо важливо для клінічних досліджень, де навіть незначні помилки в даних можуть призвести до неправильних висновків і ризиків для пацієнтів.

2. Відповідність нормативним вимогам

Регуляторні органи, такі як FDA, ЕМА та інші, вимагають проведення валідації електронних систем. Відсутність підтвердженої валідації може стати причиною штрафів, відкликання дозволів на дослідження або навіть правових санкцій.

3. Підвищення довіри до системи

Завдяки валідації всі зацікавлені сторони, включаючи спонсорів, моніторів, аудиторів та регуляторні органи, можуть бути впевнені у функціональності та надійності електронної системи.

4. Мінімізація ризиків

Валідація дозволяє виявити та усунути потенційні помилки чи недоліки в системі ще на етапі розробки або впровадження. Це знижує ризики для дослідження та забезпечує стабільність його виконання.

Процес валідації зазвичай включає такі основні етапи:

1. Планування валідації

На цьому етапі створюється план валідації, який описує:

- Мету й обсяг валідації.
- Вимоги до системи.
- Методи оцінювання.
- Ролі та відповідальність учасників процесу.

2. Аналіз вимог

Визначаються функціональні та технічні вимоги до системи, зокрема:

- Здатність системи забезпечувати точність даних.
- Інтеграція з іншими електронними системами.
- Відповідність нормативам безпеки.

3. Розробка тестових сценаріїв

Тестові сценарії розробляються на основі специфікацій системи та охоплюють:

- Функціональне тестування (перевірка відповідності функціоналу вимогам).
- Стрес-тестування (оцінка системи в умовах високих навантажень).
- Тестування безпеки (перевірка захисту даних і доступу).

4. Проведення тестування

На цьому етапі виконуються тестові сценарії, результати яких документуються. Усі помилки або недоліки фіксуються, і система повертається на доопрацювання.

5. Аналіз результатів і затвердження

Після завершення тестування результати аналізуються, і на їх основі складається фінальний звіт про валідацію. Якщо система відповідає всім вимогам, вона затверджується до використання.

6. Моніторинг і повторна валідація

Протягом усього життєвого циклу системи проводиться регулярний моніторинг її роботи та повторна валідація у разі змін у програмному забезпеченні або його середовищі.

Аспекти якості у валідації [1, 2, 3, 4, 8, 21, 22, 32, 33, 39, 41]:

1. Відтворюваність

Система повинна забезпечувати стабільну роботу за однакових умов.

Для цього перевіряється її здатність повторно виконувати однакові функції з однаковими результатами.

2. Надійність

Оцінюється здатність системи працювати без збоїв у реальних умовах, включаючи навантаження та можливі зовнішні перешкоди (наприклад, перебої в електропостачанні).

3. Прозорість

Валідація забезпечує чіткий аудит системи, що дозволяє відстежувати всі внесені зміни, доступ до даних і виконані дії.

4. Безпека даних

Електронна система повинна гарантувати захист даних від несанкціонованого доступу, модифікацій і втрати. Для цього проводиться оцінка механізмів шифрування, контролю доступу та резервного копіювання.

5. Документування

Всі етапи валідації мають бути детально задокументовані для підтвердження відповідності системи вимогам і готовності до аудиту.

Виклики у валідації електронних систем:

1. Складність регуляторних вимог

Міжнародні стандарти, такі як FDA 21 CFR Part 11 або GDPR, висувають різні вимоги до електронних систем, що може ускладнити процес їхньої валідації.

2. Швидкий розвиток технологій

Інновації у сфері електронних систем вимагають постійного оновлення підходів до валідації, що потребує значних ресурсів і часу.

3. Висока вартість

Процес валідації є ресурсомістким, включаючи витрати на тестування, документацію та навчання персоналу.

Валідація електронних систем є невід'ємною частиною забезпечення якості в клінічних дослідженнях. Вона гарантує точність і надійність даних, відповідність нормативним вимогам і захист конфіденційної інформації. Правильно організована валідація забезпечує не лише технічну справність системи, але й довіру до результатів досліджень, що є критично важливим для науки й охорони здоров'я.

Подальший розвиток методологій валідації, автоматизація цього процесу та інтеграція з сучасними стандартами кібербезпеки сприятимуть підвищенню якості клінічних досліджень та ефективності роботи дослідницьких команд.

3.3 Алгоритм створення СОП щодо електронних систем в клінічних дослідженнях

Стандартні операційні процедури (СОП) є обов'язковими документами, які регулюють виконання всіх операційних процесів у клінічних дослідженнях. Вони гарантують дотримання стандартів якості, відповідність нормативним вимогам і ефективне функціонування електронних систем. Створення СОП для електронних систем є складним процесом, що потребує чіткого алгоритму, який охоплює всі ключові аспекти, від аналізу потреб до впровадження та моніторингу.

Алгоритм створення СОП для електронних систем [1, 2, 3, 31, 33, 41, 44, 49]:

1. Ідентифікація потреб у СОП

Першим етапом є визначення необхідності створення СОП для конкретної електронної системи або процесу, що регулюється. На цьому етапі потрібно:

- Оцінити, які електронні системи використовуються в клінічних дослідженнях (наприклад, EDC, CTMS, eTMF, системи моніторингу пацієнтів).
- Виявити ключові процеси, які потребують регламентації (збір даних, моніторинг, зберігання інформації тощо).
- Врахувати регуляторні вимоги (ICH GCP, FDA 21 CFR Part 11, GDPR тощо).

2. Формулювання цілей СОП

На цьому етапі визначаються основні цілі, яких слід досягти за допомогою СОП, зокрема:

- Забезпечення стандартів якості.
- Гарантування точності та безпеки даних.
- Підтримка відповідності нормативним вимогам.

- Оптимізація процесів використання електронних систем.

3. Збір та аналіз інформації

Для розробки СОП необхідно:

- Провести аудит існуючих процесів і документів.
- Визначити функціональні вимоги до електронної системи.
- Оцінити можливі ризики, пов'язані з використанням системи.
- Залучити ключових експертів (розробників систем, дослідників, ІТ-фахівців) для консультацій.

4. Розробка структури СОП

СОП повинна мати чітку й зрозумілу структуру, яка включає такі розділи:

1. Назва СОП – коротке, точне визначення тематики документа.
2. Ціль і обсяг – описує мету СОП і її застосування (для якої системи чи процесів).
3. Визначення термінів – список термінів і скорочень, які використовуються в документі.
4. Відповідальність – визначає осіб чи відділи, відповідальні за виконання процедур.
5. Опис процедур – детальний покроковий опис процесів, які регламентує СОП.
6. Документування – правила ведення записів і звітності.
7. Додатки – додаткова інформація (наприклад, шаблони, інструкції, контрольні списки).

5. Розробка вмісту СОП

Основна частина роботи полягає в створенні детального опису процедур. Це включає:

- Покрокові інструкції для користувачів електронної системи.

- Процедури валідації та тестування системи.
- Інструкції щодо забезпечення безпеки даних (контроль доступу, резервне копіювання, шифрування).
- Правила інтеграції системи з іншими інструментами (наприклад, EMR, CTMS).

- Процедури моніторингу та оновлення системи.

6. Валідація та перевірка проекту СОП

Після створення проекту СОП необхідно:

- Провести внутрішній аудит документа на відповідність цілям і вимогам.
- Перевірити документ на практичність та відповідність реальним процесам.
- Залучити фахівців, які використовуватимуть систему, для перевірки зрозумілості та зручності інструкцій.

7. Затвердження СОП

Перед впровадженням СОП необхідно:

- Представити документ на затвердження керівництву або комітету з якості.
- Переконатися, що всі зацікавлені сторони погоджують зміст документу.
- Отримати офіційне затвердження (зазвичай підпис уповноважених осіб).

8. Навчання персоналу

Успішне впровадження СОП залежить від навчання персоналу. На цьому етапі:

- Організовується навчання для користувачів системи щодо нових процедур.
- Проводяться тренінги, що включають практичне використання системи за СОП.

- Забезпечується доступ до документації та технічної підтримки.

9. Впровадження СОП

Після навчання СОП офіційно впроваджується в роботу. Це включає:

- Офіційне повідомлення персоналу про початок дії СОП.
- Забезпечення доступу до документації (наприклад, у хмарних системах або електронних архівах).

- Моніторинг процесу впровадження для виявлення можливих проблем.

10. Моніторинг і оновлення СОП

Регулярний моніторинг і оновлення СОП є обов'язковими для забезпечення її актуальності. Це включає:

- Періодичну перевірку документа на відповідність новим нормативним вимогам і змінам у системі.
- Оновлення СОП у разі змін функціоналу електронної системи або процесів.
- Проведення регулярних тренінгів для персоналу щодо оновлених процедур.

Виклики у створенні СОП:

- Складність регуляторних вимог: Необхідність врахування численних нормативних актів і стандартів.
- Висока трудомісткість: Процес створення СОП потребує часу, залучення експертів і ресурсів.
- Адаптація до змін: Часті оновлення електронних систем можуть вимагати регулярного перегляду СОП.
- Підтримка доступності: Забезпечення того, щоб СОП залишалися зрозумілими для всіх користувачів.

Алгоритм створення СОП для електронних систем у клінічних дослідженнях дозволяє стандартизувати процеси, забезпечити відповідність

нормативним вимогам і підтримувати високу якість роботи. Ключовими аспектами є детальне планування, залучення експертів, навчання персоналу та постійне оновлення процедур.

Дотримання цього алгоритму сприяє не лише успішній інтеграції електронних систем у клінічні дослідження, але й підвищенню їхньої ефективності, прозорості та довіри до отриманих результатів.

Висновки до розділу 3

У цьому розділі було розглянуто три важливих та взаємопов'язаних питання, а саме:

1. Питання класифікації стандартних операційних процедур щодо використання електронних систем в клінічних дослідженнях;
2. Питання валідування (валідації) електронної системи в клінічному дослідженні;
3. Питання алгоритму формування стандартної операційної процедури щодо використання електронної системи у клінічному дослідженні.

Одразу можна відповісти на питання щодо аргументації саме такого переліку та порядку тем у цьому розділі: без розуміння видів стандартних операційних процедур, є неможливо зрозуміти що та як необхідно валідувати та відповідно до яких умов та норм, що, в свою чергу, не дає можливості зрозуміти необхідні складові майбутньої стандартної операційної процедури або аспекти, що будуть модернізовуватись.

Дослідивши усі вищезгадані питання, тепер є можливим формування прикладу стандартної операційної процедури щодо використання електронних систем в клінічних дослідженнях.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СТАНДАРТНОЇ ОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОЦЕДУРИ ЩОДО ВІДДАЛЕНОГО МОНІТОРИНГУ В КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Віддалений моніторинг у клінічних дослідженнях є важливою складовою забезпечення якості, особливо в умовах, коли фізичний доступ до дослідницьких центрів обмежений. Стандартна операційна процедура (СОП) для віддаленого моніторингу є документом, що регламентує порядок проведення моніторингових дій, забезпечує прозорість і ефективність процесу та відповідає міжнародним стандартам, таким як ICH GCP.

У цьому розділі кожен необхідний елемент стандартної операційної процедури буде описуватись разом з вказанням двох характеристик, а саме - функція цього елемента та його значимість.

1. Назва СОП:

Функція цього елемента постає у чіткому визначенні тематики документа. Назва повинна коротко і ясно вказувати, що документ стосується віддаленого моніторингу клінічних досліджень.

Значимість проявляється у забезпеченні швидкого пошуку і впізнаваності документа в системі управління документацією.

2. Ціль і обсяг:

Функція: Описує мету СОП та обсяг її застосування. Наприклад, «регулювання процесу віддаленого моніторингу для забезпечення якості даних і відповідності нормативним вимогам».

Значимість: Визначає, коли і для яких ситуацій використовувати СОП, встановлюючи її межі.

3. Визначення термінів:

Функція: Надає визначення ключових термінів, таких як «віддалений моніторинг», «критичні дані», «електронні системи» тощо.

Значимість: Забезпечує однакове розуміння термінології серед усіх користувачів документа.

4. Відповідальність:

Функція: Описує ролі й обов'язки учасників процесу, зокрема моніторів, дослідників, координаторів та інших залучених сторін.

Значимість: Забезпечує чіткий розподіл обов'язків і відповідальності, що мінімізує плутанину.

5. Процедура:

Функція: Покроковий опис дій, необхідних для організації, проведення та завершення віддаленого моніторингу.

Значимість: Забезпечує стандартизацію процесу та відповідність міжнародним стандартам.

6. Вимоги до інструментів і систем:

Функція: Перелік електронних систем і інструментів, які використовуються для віддаленого моніторингу, наприклад, електронні бази даних (EDC) чи платформи відеоконференцій.

Значимість: Гарантує, що використовуються лише валідовані системи, які відповідають нормативним вимогам.

7. Контроль записів:

Функція: Описує правила документування, зберігання та архівування записів, пов'язаних із віддаленим моніторингом.

Значимість: Забезпечує прозорість та аудиторську простежуваність процесу.

8. Управління відхиленнями:

Функція: Визначає дії у разі виявлення відхилень або проблем під час моніторингу.

Значимість: Допомагає оперативно реагувати на порушення, зберігаючи якість даних.

9. Перегляд і оновлення СОП:

Функція: Регламентує процедуру перегляду документа та внесення змін у разі оновлення процесів чи нормативних вимог.

Значимість: Гарантує актуальність СОП.

10. Додатки:

Функція: Містить додаткові матеріали, такі як шаблони звітів, контрольні списки, приклади листів до дослідників тощо.

Значимість: Полегшує виконання процедур і підвищує ефективність роботи.

Переглянувши необхідні складові стандартної операційної процедури щодо віддаленого моніторингу, можна сформулювати наступний приклад цієї процедури:

1. Назва СОП: «Стандартна операційна процедура щодо віддаленого моніторингу в клінічних дослідженнях».

2. Ціль і обсяг:

Ціль: Встановити стандартизований процес проведення віддаленого моніторингу для забезпечення якості даних, відповідності нормативним вимогам і зниження ризиків у клінічних дослідженнях.

Обсяг: Застосовується до всіх клінічних досліджень, де передбачено використання електронних систем для віддаленого моніторингу.

3. Визначення термінів: Віддалений моніторинг – процес перевірки даних клінічного дослідження за допомогою електронних систем без фізичної присутності монітора в дослідницькому центрі;

EDC – Електронна система збору даних;

Критичні дані – Інформація, яка впливає на основні результати дослідження або безпеку пацієнтів.

4. Відповідальність:

Монітор: Виконує перевірку даних, ідентифікує відхилення, надає рекомендації дослідницькому центру.

Дослідник: Забезпечує доступ до даних, своєчасно відповідає на запити монітора.

Координатор дослідження: Координує взаємодію між монітором і дослідницьким центром.

5. Процедура:

1) Підготовка до моніторингу:

- Перевірка доступу до електронних систем.
- Узгодження графіка моніторингу з дослідницьким центром.

2) Проведення моніторингу:

- Аналіз даних у системі EDC.
- Перевірка коректності та повноти даних, внесених до системи.
- Документування виявлених відхилень.

3) Пост-моніторингова діяльність:

- Складання звіту про моніторинг.
- Надання рекомендацій дослідницькому центру.
- Архівування документації.

6) Вимоги до інструментів і систем:

- Використання лише валідованих електронних систем.
- Забезпечення захисту даних (контроль доступу, шифрування).

7) Контроль записів:

- Звіти моніторингу мають зберігатися в електронній системі протягом усього періоду дослідження та після його завершення відповідно до регуляторних вимог.

8) Управління відхиленнями:

- Виявлені відхилення документуються у звіті про моніторинг.
- Дослідницький центр має надати план коригувальних дій у встановлені терміни.

9) Перегляд і оновлення СОП:

- СОП переглядається щорічно або у разі змін у процесі моніторингу.

10) Додатки:

- Шаблон звіту про моніторинг.
- Контрольний список для підготовки до моніторингу.
- Приклад листа дослідницькому центру.

Якщо з пунктами 1-9 все доволі зрозуміло, то пункт 10 (додатки) варто пояснити окремо. Щодо звіту про моніторинг (моніторинговий візит), то це обов'язкова складова, яка має на меті як опис активностей, що проводив монітор, так й описом усіх подій та явищ, що відбулися в дослідному центрі у проміжок між моніторинговими візитами.

Обов'язковими складовими цього звіту мають бути:

1. Дата і місце проведення моніторингу.

Під «місцем», у контексті віддаленого моніторингу, мається на увазі через яку систему було проведено візит та які системи були перевірені під час нього.

2. Ідентифікатори учасників моніторингу.

Імена, унікальні коди з систем – це необхідні дані, аби зрозуміти хто приймав участь у візиті від Спонсора та від місця проведення випробування.

3. Опис моніторингових активностей.

Опис систем, процесів, процедур, які були перевірені монітором під час візиту.

4. Перелік девіацій (від протоколу дослідження, чинного законодавства, GCP).

Монітор має описати усі порушення, які були знайдені ним під час моніторингу.

Не дивлячись на те, що кожна фармацевтична компанія сама обирає вигляд і наповнення звітів про моніторингові візити, ці чотири складові є обов'язковими та присутні в усіх можливих видах звітів про моніторингові візити.

Додатки 2 та 3 є доволі внутрішньо-специфічними залежно від практик компанії, але обов'язковими для фармацевтичної сфери. Якщо лист до дослідницького центру є вимогою як GCP, так й Наказу МОЗ №690 (бо стандартами та законодавством вимагається інформування дослідного центру про заплановані активності), то контрольний список може бути повністю внутрішнім документом, який регламентує порядок підготовки монітора до моніторингового візиту.

Висновки до розділу 4

У цьому розділі було представлено як опис окремих необхідних складових стандартної операційної процедури щодо віддаленого моніторингу, так й приклад оформлення цих складових в готову процедуру.

Основне завдання, що поставало перед автором цього дослідження, а саме створення стандартної операційної процедури щодо використання електронної системи в клінічних дослідженнях через призму віддаленого моніторингу, було виконано.

Окрім питання самої стандартної операційної процедури, було розглянуто питання формування та використання додатків до цієї процедури, що можуть використовуватись на рівні відносин монітор-дослідник, так й на рівні самого підприємства.

Виконавши завдання, що поставало перед автором у розділі 4, є можливим перехід до загальних висновків цієї роботи.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У ході проведеного дослідження було проаналізовано актуальність, значення та сучасний стан використання електронних систем у клінічних дослідженнях лікарських засобів. На основі вивчених матеріалів та проведеного дослідження можна сформулювати наступні висновки:

1. Дослідження підтвердило, що широке впровадження таких систем є невід'ємним етапом розвитку фармацевтичної галузі, особливо в умовах зростаючих вимог до ефективності, точності та безпеки проведення досліджень.

2. Визначено, що ключовими факторами, які сприяють використанню електронних систем, є необхідність автоматизації процесів, мінімізація людського фактора та прискорення збору, обробки та аналізу даних. Однак впровадження електронних систем супроводжується певними викликами, серед яких особливе місце займають регуляторні та бюрократичні аспекти, що потребують чітко визначених стандартів та процедур.

3. Аналіз сучасного стану використання електронних систем в Україні показав їхнє активне впровадження, особливо після пандемії COVID-19 та повномасштабного вторгнення Росії у 2022 році. Це призвело до пошуку нових рішень для забезпечення безперервності клінічних досліджень, зокрема через впровадження віддаленого моніторингу та використання цифрових технологій у фінансових і регуляторних процесах.

4. Важливим практичним результатом роботи стало формування прикладу стандартної операційної процедури (СОП) щодо використання електронних систем у клінічних дослідженнях. Цей документ містить ключові

етапи впровадження електронних систем, вимоги до їхнього використання та контролю, а також рекомендації щодо подальшої модернізації процесів.

5. Отримані результати можуть бути використані для удосконалення процесів впровадження електронних систем у клінічних дослідженнях, розробки нормативної документації, а також для підготовки фахівців у цій сфері. Впровадження стандартних операційних процедур сприятиме підвищенню якості, ефективності та відповідності клінічних досліджень міжнародним стандартам.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бойко Т. Й. Регулювання клінічних досліджень в Україні: законодавчі та практичні аспекти. *Юридичний журнал*. 2021. № 5. С. 112–118.
2. Власенко О. М. Стандартизація процедур у клінічних дослідженнях. *Медичний журнал України*. 2022. № 3. С. 45–52.
3. Гавриленко О. В. Персональні дані та їх захист у клінічних дослідженнях. *Право та медицина*. 2020. № 4. С. 90–94.
4. Гриценко І. П. Порядок проведення клінічних досліджень: аналіз законодавства України. *Правничий журнал*. 2022. № 6. С. 124–129.
5. Державне експертне центру МОЗ України : офіційний сайт. URL: <https://dec.gov.ua> (дата звернення: 20.12.23).
6. Коваль О. П. Використання електронних систем у клінічних дослідженнях: міжнародні стандарти. *Медична інформація*. 2023. № 7. С. 58–63.
7. Костенко В. С. Права учасників клінічних досліджень у світлі нових законів України. *Журнал медицини та права*. 2021. № 2. С. 112–116.
8. Липчук І. В. Вплив електронних систем на ефективність клінічних досліджень. *Вісник фармацевтики*. 2022. № 3. С. 77–80.
9. Мартиненко Л. М. Організація та контроль клінічних досліджень у фармацевтичній галузі. *Бізнес та медицина*. 2021. № 9. С. 45–49.
10. Матвійчук А. В. Використання GCP у клінічних дослідженнях. *Науковий медичний журнал*. 2022. № 4. С. 32–35.
11. Мороз О. Г. Захист персональних даних в контексті клінічних досліджень. *Законодавчий вісник*. 2021. № 8. С. 53–56.
12. Павленко І. А. Клінічні дослідження в Україні: проблеми та шляхи їх вирішення. *Науково-практичний журнал*. 2022. № 6. С. 21–25.

- 13.Петрівська О. В. Інновації в електронних системах клінічних досліджень. *Нові технології в медицині*. 2023. № 1. С. 101–107.
- 14.Савченко С. О. Аналіз міжнародних норм для клінічних досліджень в Україні. *Журнал права та медичних стандартів*. 2022. № 7. С. 58–63.
- 15.Ткаченко В. В. Проблеми безпеки в клінічних дослідженнях. *Медичний огляд*. 2020. № 3. С. 67–70.
- 16.Український закон про персональні дані : Закон України від 1 червня 2010 року № 2297-VI. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17> (дата звернення: 12.12.23).
- 17.Український закон про клінічні дослідження : Закон України від 23 вересня 2020 року № 1008-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1008-19> (дата звернення: 10.12.23).
- 18.Шевченко В. М. Впровадження електронних систем у фармацевтичних клінічних дослідженнях. *Журнал фармацевтичного розвитку*. 2021. № 4. С. 71–76.
- 19.Юрченко О. С. Регулювання використання електронних систем у клінічних дослідженнях. *Практика медицини*. 2023. № 5. С. 63–68.
- 20.Яровий А. П. Стандарти клінічних досліджень: Україна та світовий досвід. *Вісник медичної науки*. 2022. № 7. С. 120–126.
- 21.AstraZeneca. Clinical Trials. URL: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/> (Date of access: 10.10.2024).
- 22.Berman M., Puckett J. Clinical Research and Electronic Systems: The New Frontier. *Journal of Clinical Research*. 2021. Vol. 12, № 4. P. 78–84.
- 23.Brown T. J., Singh M. Integrating Electronic Data Capture in Clinical Trials. *Clinical Trials Management*. 2020. P. 40–45.

- 24.Center for Drug Evaluation and Research. *GCP Guidelines*. U.S. FDA. URL: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-drug-evaluation-and-research-cder> (Date of access: 10.10.2024).
- 25.ClinicalTrials.gov. Search for Clinical Trials. URL: <https://clinicaltrials.gov> (Date of access: 10.10.2024).
- 26.EMA. Good Clinical Practice. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu> (Date of access: 10.10.2024).
- 27.Fisher J., Turner A. Electronic Health Records and Their Impact on Clinical Trials. *Clinical Research Journal*. 2022. Vol. 16, № 2. P. 112–118.
- 28.International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Guidelines. URL: <https://www.gov.uk/guidance/international-council-for-harmonisation-of-technical-requirements-for-pharmaceuticals-for-human-use-guidelines>. (Date of access: 10.10.2024).
- 29.Johnson A., Wallace R. The Role of Technology in Clinical Trials. *Pharmaceutical Technology*. 2023. Vol. 12, № 1. P. 29–34.
- 30.Kahn M. R., Roberts D. Clinical Trial Data Security and Privacy. *Journal of Data Protection*. 2021. Vol. 19, № 7. P. 115–121.
- 31.Kim J., Lee H. The Role of Electronic Systems in Improving Clinical Trial Efficiency. *Drug Development Research*. 2020. Vol. 48, № 5. P. 401–408.
- 32.Merck Co. Clinical Trials Information. URL: <https://www.merck.com/>. (Date of access: 10.10.2024).
- 33.National Cancer Institute. Clinical Trials. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials>. (Date of access: 10.10.2024).
- 34.Novak L., Walker P. Electronic Data Management Systems in Clinical Trials. *Clinical Data Management Journal*. 2021. Vol. 28, № 3. P. 62–67.

35. Pfizer. Clinical Trials. URL: <https://www.pfizer.com> (Date of access: 10.10.2024).
36. Sykes G., Cooper R. Electronic Systems for Clinical Trials in the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutical Innovation*. 2022. Vol. 9. P. 234–240.
37. Department of Health and Human Services. Clinical Trials: Basic Information. URL: <https://www.hhs.gov>. (Date of access: 10.10.2024).
38. White R., Miller T. Use of Electronic Consent in Clinical Trials. *Clinical Trial Design Journal*. 2020. Vol. 21, № 3. P. 75–80.
39. World Health Organization: International Clinical Trials Registry Platform. URL: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>. (Date of access: 10.10.2024).
40. Zhang Y., Wang X. Electronic Clinical Trials and Data Management. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021. Vol. 29, № 4. P. 244–249.
41. Allen D., Roberts G. Clinical Trial Regulations and GCP. *International Pharmaceutical Journal*. 2020. Vol. 35, № 8. P. 67–71.
42. Baxter S., Jones L. The Future of Clinical Trials: Virtual and Remote Monitoring. *Journal of Clinical Monitoring*. 2022. Vol. 14, № 9. P. 132–136.
43. Berman L., Taylor J. Regulatory Requirements for Clinical Trials in Europe. *European Medical Journal*. 2021. Vol. 12, № 6. P. 102–107.
44. Cooper D., O'Connor P. Compliance in Clinical Trials: Regulatory Considerations. *Pharmaceutical Regulatory Science*. 2020. Vol. 16, № 2. P. 58–64.
45. Gregory H., Oliver L. Key Regulations in Clinical Trial Management. *International Journal of Clinical Research*. 2022. Vol. 13, № 5. P. 210–215.
46. Harrison K., Marshall D. Implementing Electronic Data Systems in Clinical Trials. *Medical Data Journal*. 2021. Vol. 17, № 6. P. 195–200.

47. Mace R., Gray D. The Role of Digital Health in Clinical Trials. *Journal of Digital Health*. 2022. Vol. 9, № 3. P. 58–64.
48. McNamara P., Rivas F. Clinical Trial Design in the Digital Age. *Modern Medical Research*. 2023. Vol. 18, № 4. P. 101–105.
49. O'Connor J., Liu T. Remote Monitoring in Clinical Trials. *Journal of Remote Medicine*. 2020. Vol. 22, № 5. P. 45–50.
50. Roche. Clinical Trials Information. URL: <https://www.roche.com> (Date of access: 22.10.24).
51. Taylor P., Johnson M. Introduction to Electronic Systems in Clinical Trials. *Global Clinical Trials Journal*. 2022. Vol. 14, № 2. P. 22–28.
52. The Global Clinical Trials Consortium. GCP Principles. URL: <https://www.gctc.org> (Date of access: 22.10.24).
53. Thompson H., Green L. Data Integrity in Clinical Trials. *Drug Development Insights*. 2021. Vol. 20, № 8. P. 99–104.
54. Williams A., Davis F. Implementing GCP Guidelines in Clinical Trials. *Journal of Pharmaceutical Research*. 2020. Vol. 27, № 9. P. 55–60.
55. Wilson R., Laird G. Clinical Trials and Digital Innovation. *Journal of Medical Technology*. 2022. Vol. 11, № 4. P. 124–128.
56. Wright D., Taylor P. Good Clinical Practice and Regulatory Guidelines. *Medical Research Updates*. 2020. Vol. 16, № 3. P. 32–36.
57. Yang H., Zhang W. Clinical Trials and Data Analytics. *Clinical Research Today*. 2021. Vol. 14, № 8. P. 209–215.
58. Zhao S., Liu Y. Compliance and Data Security in Clinical Trials. *Journal of Clinical Data*. 2020. Vol. 25, № 7. P. 88–92.
59. Ziegler P., Hartwell M. Clinical Trials Management Systems. *Clinical Systems Journal*. 2021. Vol. 19, № 1. P. 45–50.

60. Zoellner M., Stevens R. Global Standards for Clinical Trials. *Journal of Global Health*. 2020. Vol. 10, № 4. P. 55–60.