

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

РАТУШНА КСЕНІЯ ЛЕОНТІВНА

УДК 615:519.076

**НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ
ДО УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ ПРИ КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕННЯХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ДОБРОВА ВІКТОРІЯ ЄВГЕНІЙВНА,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри клінічної фармакології та клінічної
фармації, м. Харків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ЗАЛІСЬКА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, завідувач кафедри
організації і економіки фармації, технології ліків
та фармакоекономіки факультету післядипломної
освіти, м. Львів;

доктор фармацевтичних наук, доцент
КОСЯЧЕНКО КОСТЯНТИН ЛЕОНІДОВИЧ,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, завідувач кафедри аптечної
та промислової технології ліків, м. Київ.

Захист відбудеться «___» _____ 2015 року о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «___» _____ 2015 року

Т.в.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пріоритетом вітчизняної фармацевтичної галузі є забезпечення населення доступними, ефективними, безпечними та якісними лікарськими засобами (ЛЗ). Концепція розвитку фармацевтичного сектору охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. передбачає створення системи управління якістю (СУЯ) ЛЗ шляхом впровадження вимог міжнародних стандартів у практичний простір процесу розробки, дослідження, виробництва й реалізації ЛЗ.

Якість нового ЛЗ залежить передусім від наукової об'єктивності результатів клінічного випробування (КВ), яке проводиться з метою отримати докази ефективності, безпеки та фармакоекономічної доцільності впровадження ЛЗ. Експериментальні дані КВ стають підставою для рішення про державну реєстрацію нового ЛЗ та для дозволу його реалізації на фармацевтичному ринку. Саме це великою мірою визначає наукове, економічне й медико-соціальне значення фармацевтичного проекту та перспективи впровадження нового ЛЗ.

Сучасний стан розвитку клінічних досліджень в Україні пов'язаний з процесами гармонізації національної нормативної бази, яка регламентує проведення досліджень, з Європейськими та міжнародними вимогами. Незважаючи на низку економічних переваг, достатній матеріально-технічний, ресурсний і науковий рівень, ринок КВ в Україні на сьогодні використовує лише 10–15% свого потенціалу. Крім того, глобалізація, зростання темпів розвитку світового ринку КВ й ускладнення дизайну сучасних досліджень підвищують конкуренцію та впливають на вимоги щодо якості проведення КВ ЛЗ. У зв'язку з цим отримання достовірних та науково обґрунтованих даних під час КВ ЛЗ, стає відповідальним завданням, яке вимагає використання прогресивних управлінських підходів до планування, організації та контролю досліджень ЛЗ з урахуванням міжнародних стандартів.

Наукові дослідження у сфері управління КВ ЛЗ, забезпечення та контролю їх якості, а також організаційні та фармакоекономічні дослідження з питань впровадження їх результатів у стандарти лікування та нові медичні технології розглядалися в роботах І. А. Зупанця, С. Б. Попова, О. В. Посилкіної, А. А. Котвіцької, А. С. Немченко, О. М. Заліської, В. М. Толочко, В. В. Трохимчука, В. Є. Добрової, А. Г. Хромих. Проте на сьогодні в Україні ще не проводилось комплексних теоретико-прикладних досліджень з питань наукового та методичного забезпечення управління даними в КВ ЛЗ, які б гарантували об'єктивність та достовірність їх висновків. Необхідність таких досліджень зумовлює актуальність теми, мету, завдання та структуру дисертації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планів науково-дослідницьких робіт Національного фармацевтичного університету «Організація і проведення клінічних досліджень та вивчення біоеквівалентності» (номер державної реєстрації 0114U006186).

Мета дисертаційної роботи. Мета дисертаційного дослідження полягає в теоретичному обґрунтуванні та розробці науково-методичних підходів до належного управління даними щодо оцінки показників ЛЗ у КВ на засадах інтеграції сучасних вимог до організації досліджень і концептуальних положень проектного менеджменту та управління якістю.

Реалізація мети передбачає виконання таких завдань:

- проаналізувати науково-теоретичні аспекти належного планування, організації та забезпечення якості КВ ЛЗ, дослідити сучасний стан впровадження у світовій та вітчизняній практиці наукових методів управління КВ;
- надати науково-теоретичне обґрунтування системи управління даними як складової планування та організації КВ та побудувати її процесну модель на місці проведення дослідження (МПД);
- проаналізувати методологічні засади управління ризиками як один із аспектів забезпечення якості КВ ЛЗ та надати наукове обґрунтування моделі управління ризиками для якості клінічних даних;
- розробити методичні підходи до управління ризиками в системі управління даними на МПД;
- дослідити рівень знань спеціалістів, які працюють у сфері КВ ЛЗ щодо аспектів управління такими дослідженнями, та розробити науково-методичні підходи до регламентації та забезпечення якості процесів управління даними на МПД;
- проаналізувати діяльність персоналу МПД в системі управління даними та механізми забезпечення належного виконання персоналом процесів цієї системи.

Об'єктом дослідження є організація КВ в Україні, діяльність МПД, індивідуальні реєстраційні форми (ІРФ) (опрацьовано 2014 форм), анкети фахівців, які мали досвід роботи у КВ ЛЗ (опрацьовано 132 анкети).

Предмет дослідження – процесна модель управління даними на МПД у КВ ЛЗ, науково-методичне забезпечення управління ризиками для належної якості даних у КВ ЛЗ, складові регламентації якості процесу управління даними при дослідженні ЛЗ, стандартні операційні процедури (СОП) у СУЯ на МПД.

Методи дослідження. Загальнонаукові (системний аналіз, синтез, узагальнення, абстракція, ідеалізація, моделювання, екстраполяція) – для науково-методичного обґрунтування моделі інтегрованої системи управління КВ ЛЗ, структурної моделі клінічних даних дослідження ЛЗ, базових аспектів забезпечення якості у КВ ЛЗ та напрямів впливу чинників ризику на якість КВ ЛЗ, моделі процесу управління ризиками для якості клінічних даних, науково-методичних підходів до контролю роботи системи управління клінічними даними на базі ключових показників ризику, регламентації процесів управління клінічними даними, розробки кількісних шкал оцінки чинників ризику для якості даних КВ; історичний – для хронологічного узагальнення наукових праць, пов'язаних з темою роботи; метод формалізації (на основі IDEF0 – Integration Definition for Function Modeling – Методології функціонального моделювання і графічного описання процесів) – для побудови процесної моделі системи управління дани-

ми на МПД ЛЗ; метод експертної оцінки та анкетування – для аналізу чинників ризику для якості даних у КВ, оцінювання ризиків в системі управління даними, а також для визначення рівня знань спеціалістів, які працюють у сфері КВ, щодо основних аспектів забезпечення якості клінічних досліджень ЛЗ; статистичні методи (непараметричні методи аналізу, імітаційне моделювання Монте-Карло); інструменти управління якістю (метод FMEA – Failure Mode Effects Analysis – Аналіз причин і наслідків відмов), контрольні карти. Розрахунки, графічні схеми та рисунки здійснювалися на персональному комп'ютері з використанням програмних пакетів Statistica 10.0, Microsoft Excel, Microsoft Visio.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в обґрунтуванні нових та удосконаленні існуючих науково-методичних підходів, спрямованих на вирішення актуального завдання – належного управління даними оцінки показників ЛЗ з урахуванням сучасних вимог до організації КВ і концептуальних положень міжнародних стандартів з управління якістю.

Уперше:

- розроблено структуру інформаційної системи у КВ;
- розроблено процесну модель управління даними у СУЯ на МПД ЛЗ та організаційні засади належної діяльності персоналу у відповідності до запропонованої моделі;
- досліджено та систематизовано фактори й типи ризиків для якості клінічних даних при КВ ЛЗ;
- на основі проектного менеджменту та з урахуванням міжнародних стандартів з управління якістю запропоновано модель управління ризиками для якості даних, а також розроблено методичні підходи до їх оцінки та прогнозування на МПД ЛЗ.

Удосконалено:

- визначення поняття «клінічні дані», їх структурну модель щодо оцінки показників ЛЗ у КВ, а також надано науково-методичне забезпечення належного управління клінічними даними на МПД ЛЗ;
- організаційні засади управління КВ та визначено їх роль і місце у забезпеченні належного планування, організації та контролю якості клінічного етапу дослідження ЛЗ;
- структуру системи управління КВ ЛЗ шляхом інтеграції методологій планування якості, управління ризиками та процесних технологій, об'єднання яких дозволить ефективно досягати відповідності клінічних досліджень ЛЗ вимогам настанов ІСН, зокрема Настанови з Належної клінічної практики (ІСН GCP), в межах успішного функціонування СУЯ;
- методичні підходи до створення СОП на МПД для забезпечення управління КВ ЛЗ відповідно до стандартів.

Набуло подальшого розвитку:

- методики оцінки та моделювання ризиків для якості даних в межах побудови та функціонування СУЯ на МПД ЛЗ;

- науково-практичні підходи до оцінювання та контролю системи управління даними на МПД ЛЗ за допомогою ключових показників ризику на основі сучасних інформаційних технологій;
- напрямки застосування наукових підходів, спрямованих на підвищення ефективності та якості проведення КВ ЛЗ, в межах створення СУЯ всього циклу обігу лікарських засобів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що вони становлять науково-методичну основу для регламентації процесів управління даними в КВ ЛЗ та впровадження СУЯ на МПД.

Запропонована в дисертаційному дослідженні процесна модель системи управління даними була застосована при розробці, впровадженні та сертифікації СУЯ (сертифікат ДСТУ ISO 9001:2009 №UA 2.003.08997-15) в Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ). На базі цієї моделі розроблена низка СОП, запроваджених у роботу КДЦ НФаУ.

За підсумками дослідження підготовлені:

- методичні рекомендації «Методичні підходи до створення стандартних операційних процедур у місці проведення клінічного випробування» (затверджені ПК «Клінічна фармакологія та клінічна фармація» МОЗ і НАМН України, протокол № 4 від 05.02.2014 р., узгоджені МОЗ України), які впроваджені в практичну діяльність ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ПАТ «Київмедпрепарат», ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ПАТ «Фармак», Науково-практичного медичного центру Харківського Національного медичного університету, Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету, кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (акти впровадження відповідно від: 09.06.2015 р., 29.05.2015 р., 15.04.2015 р., 23.01.2015 р., 16.02.2015 р., 04.02.2015 р., 18.05.2015 р.);
- інформаційний лист № 167-2013 (Укрмедпатентінформ) «Методика оцінки системи управління клінічними даними на місці проведення досліджень», затверджений ПК «Клінічна фармакологія та клінічна фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 3 від 29.04.2013 р.) і запроваджений у практичну діяльність ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ПАТ «Київмедпрепарат», ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ПАТ «Фармак», Науково-практичного медичного центру Харківського Національного медичного університету, Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету, кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (акти впровадження відповідно від: 09.06.2015 р., 29.05.2015 р., 17.03.2015 р., 10.03.2015 р., 16.02.2015 р., 02.04.2015 р., 18.05.2015 р.);
- процедури якістю «Управління клінічними даними» (ПЯ 20/01/2014) та «Управління ризиками» (ПЯ 22/01/2014) затверджені відповідальним дослідником та директором-головним лікарем КДЦ НФаУ та впроваджені у СУЯ КДЦ НФаУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій викладено авторське бачення розробки науково-методичних підходів до належного управління даними оцінки показників ЛЗ на засадах поєднання сучасних вимог до організації КВ, концептуальних положень проектного менеджменту та з урахуванням міжнародних стандартів з управління якістю. Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні аналізу інформаційних джерел з проблеми, що досліджується, зборі та аналізі первинної документації, проведенні експериментальних досліджень та інтерпретації їх результатів, формулюванні висновків та рекомендацій щодо подальшого практичного впровадження результатів дослідження.

Матеріали, що належать співавторам публікацій, у дисертації не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та методичні положення і результати дисертаційного дослідження були представлені та обговорені на з'їздах, конгресах та науково-практичних конференціях (НПК): Всеукраїнській НПК з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 2012), I-й Міжнародній академічній конференції «Applied and Fundamental Studies» (Сент-Луїс, США, 2012), Всеросійській науковій конференції молодих вчених «Проблеми биомедицинской науки III тысячелетия» (Санкт-Петербург, Росія, 2012), V-тій НПК «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2012), Міжнародній НПК «Практичні аспекти впровадження оцінки технологій охорони здоров'я України» (Харків, 2013), НПК з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2013), XLIX-ому щорічному з'їзді «Drug Information Association» (Бостон, США, 2013), Національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013), VII-ій Всеукраїнській НПК з міжнародною участю з клінічної фармакології (Вінниця, 2013), II НПК з міжнародною участю «Приоритеты фармации и стоматологии» (Алматы, Казахстан, 2013), V-ій Всеукраїнській НПК молодих учених і студентів «Біологічні дослідження – 2014» (Житомир, 2014), XX-ій міжнародній НПК молодих вчених та студентів «Actual questions of development of new drugs» (Харків, 2014), VI-ій НПК «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2013), VII-ій НПК з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2014), НПК «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, Узбекистан, 2014), VII-ій НПК «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2014), II-ій Міжнародній науковій конференції молодих вчених та студентів «Development prospects of biology, medicine and pharmacy» (Шимкент, Казахстан, 2014), XX-ій НПК молодих вчених та студентів «Actual Questions Of Development of New Drugs» (Харків, 2015), VIII-ій Міжнародній науковій міждисциплінарній конференції для студентів-медиків та молодих вчених (Харків, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 38 друкованих праць: 11 наукових статей, з них 8 у фахових виданнях (у тому числі одна одноосібна), а також дві статті – у спеціалізованих виданнях інших країн, одні

методичні рекомендації, один інформаційний лист, 25 тез доповідей на з'їздах, конгресах та конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 289 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, 5 розділів, загальних висновків, переліку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту – 176 сторінок. Робота проілюстрована 12 таблицями, 55 рисунками. Список використаної літератури містить 190 позицій, з яких 80 джерел – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *першому розділі* дисертаційної роботи **«Науково-теоретичні основи управління та забезпечення якості клінічних випробувань лікарських засобів»** досліджено сучасний стан розвитку та підходи до управління КВ ЛЗ у світі та в Україні КВ ЛЗ.

Обґрунтовано, що одним з ключових аспектів належного управління КВ ЛЗ на всіх його етапах є управління даними, спрямоване на забезпечення достовірності та наукової об'єктивності результатів КВ ЛЗ. Аналіз закордонних та вітчизняних нормативних вимог і публікацій дозволив визначити, що міжнародні фахівці приділяють велику увагу науковим дослідженням та розробці методичних підходів у сфері належного управління даними КВ ЛЗ. На жаль, українські нормативні вимоги щодо цього питання обмежені лише положеннями Настанови ІСН GCP, а наукові дослідження вітчизняних дослідників – створенням структурної моделі системи управління даними.

У процесі дослідження теоретичних основ організації, планування та проведення КВ ЛЗ доведено, що питання належного управління даними набувають особливого практичного значення на МПД – ключовій ланці проведення КВ ЛЗ, де здійснюються найбільш важливі та тривалі процеси оперування даними. Розробка науково-методичного забезпечення процесу управління даними відповідно до сучасних засад управління КВ ЛЗ потребує врахування міжнародних стандартів ISO, положень проектного менеджменту та методології управління ризиками та застосування процесних технологій.

У *другому розділі* дисертації **«Обґрунтування напряму, загальної методики та методів дисертаційного дослідження»** доведено важливість впровадження сучасних ефективних управлінських підходів в межах побудови та практичної реалізації системи управління даними при дослідженнях ЛЗ.

Обґрунтовано методологічну основу дисертаційного дослідження, яка передбачає системну інтеграцію регуляторних вимог до організації КВ і концептуальних положень проектного менеджменту та управління ризиками з урахуванням вимог міжнародних стандартів з управління якістю.

Спираючись на вищезазначене, було визначено загальну методика проведення дисертаційного дослідження, яка описує послідовність виконання його етапів, та основні напрямки.

У *третьому розділі* дисертаційної роботи **«Обґрунтування наукових підходів до управління даними у клінічних випробуваннях лікарських засо-**

бів» проаналізовано досвід застосування наукових методів управління КВ ЛЗ у світовій практиці. На підставі проведеного аналізу запропоновано модель інтегрованої системи управління КВ, яка поєднує вимоги міжнародного стандарту ISO 9001:2008, Настанови ICH GCP, положення проектного управління та управління ризиками. Процеси КВ ЛЗ, виділені в моделі, відповідають основним етапам науково-дослідницького проекту: ініціація, планування, виконання та контроль, аналіз та завершення. Здійснення цих процесів повинно відбуватись відповідно до вимог Настанови ICH GCP. Водночас, у КВ має бути запроваджена СУЯ, яка функціонує як підсистема в запропонованій моделі, охоплює зазначені групи процесів КВ та спрямована на досягнення встановлених цілей щодо якості КВ. Важливим складовим елементом такої СУЯ, який попереджує виникнення невідповідностей та підвищує ймовірність успіху КВ як проекту, є управління ризиками.

Оскільки в КВ пріоритетним є отримання достовірних даних про ефективність та безпеку ЛЗ, важливим та актуальним науково-практичним завданням є обґрунтування та розроблення науково-методичних підходів до управління даними як складової інтегрованої системи управління дослідженням ЛЗ. При проведенні КВ ЛЗ створюється складна система інформаційних потоків, різноманітних за характером та спрямованістю, тому важливо врахувати особливості взаємодії між усіма сторонами, залученими до КВ, визначити шляхи передачі даних і критичні етапи можливої втрати їхньої якості, а також забезпечити їх належну координацію. Для цього була розроблена структура системи інформаційних потоків у КВ ЛЗ, яка наочно демонструє ключові моменти передачі даних та їхній взаємозв'язок з етапами КВ ЛЗ (рис. 1).



Рис. 1. Структура системи інформаційних потоків у клінічному випробуванні лікарських засобів

Враховуючи складність системи інформаційних потоків, що генеруються при плануванні, організації та проведенні дослідження, виникає потреба в класифікації даних КВ ЛЗ. При цьому насамперед важливо виділити дані, які найбільшою мірою впливають на наукову об'єктивність КВ і стають підставою для формування висновків про ефективність та безпеку нового ЛЗ. З цією метою ми проаналізували складові інформаційної системи КВ ЛЗ за такими показниками: джерело та час отримання, вплив на оцінку ефективності / безпеки ЛЗ. Відповідно до цього аналізу в структурі інформаційного масиву КВ було виділено блоки неклінічних та клінічних даних.

Неклінічні дані містять інформацію, пов'язану із організацією КВ та забезпеченням його основних процесів (документація взаємодії з іншими сторонами-учасниками КВ, постачальниками, результати моніторингів та аудитів, висновок Комісії з питань етики при закладі охорони здоров'я, брошура дослідника тощо). Клінічні дані – це інформація, яка отримується під час дослідження впливу ЛЗ на організм пацієнта / добровольця та впливає на формування висновків щодо ефективності, безпеки ЛЗ та його фармакоекономічну оцінку (наприклад, дані історії хвороби та лабораторних досліджень, рентгенограми, електрокардіограми, ІРФ, щоденники та пам'ятки для пацієнтів, форми інформованої згоди, записи, пов'язані з обліком ЛЗ, реєстрацією побічних реакцій / побічних явищ (ПР/ПЯ), проведенням клінічних процедур, рандомізації, скринінгу тощо).

Клінічні дані потребують особливої уваги в системі управління КВ, тому що вони є доказовою базою ефективності та безпеки ЛЗ та створюють інформаційне забезпечення для формування напрямків раціональної терапії населення. Тому значення якості клінічних даних, на основі яких формуються висновки щодо ефективності та безпеки ЛЗ, є, безсумнівно, дуже вагомим та має складати важливу частину в управлінні даними КВ ЛЗ.

Оскільки більшість клінічних даних, від яких залежать результати КВ, накопичується на МПД, то одним з важливих аспектів управління якістю КВ ЛЗ є організація роботи з даними в цій медичній установі. Для науково-практичного вирішення цього завдання було розроблено процесну модель управління клінічними даними як структурну складову СУЯ на МПД. У загальній структурі цього процесу було виділено три логічних послідовних етапи, які характеризують основні стадії роботи з даними:

а) підготовка МПД до управління клінічними даними, яка триває до включення у КВ першого пацієнта (отримання інформованої згоди) – події, що означає старт випробування;

б) основний етап оперування даними, який починається одночасно зі стартом випробування та закінчується з виключенням останнього пацієнта (прийняття пацієнтом останньої дози досліджуваного препарату);

в) підготовка клінічних даних до аналізу – етап, що починається після включення пацієнтів із КВ ЛЗ та триває до моменту передачі даних групі біостатистиків для аналізу.

Апробація цієї процесної моделі проводилась під час побудови, впровадження та сертифікації СУЯ у КДЦ НФаУ відповідно до ДСТУ ISO 9001:2009. Для регламентації запропонованої моделі було розроблено документовану процедуру ПЯ № 20/01/2014 «Управління клінічними даними», у якій наведено детальну методику виконання цього процесу, форми записів, необхідних для його контролю та матрицю відповідальності залученого персоналу.

У *четвертому розділі* дисертації **«Наукове обґрунтування та розробка методики управління ризиками в системі управління клінічними даними на місці проведення дослідження»** обґрунтовано важливість впровадження цієї концепції, розроблено модель процесу управління ризиками для якості клінічних даних і методичні підходи до реалізації на МПД її трьох перших етапів: збір та аналіз інформації про систему управління клінічними даними, ідентифікації ризиків та їх опис і оцінювання.

Невідповідності процесу управління клінічними даними процедури ПЯ 20/01/14, протоколу КВ ЛЗ, регуляторним вимогам та положенням Настанови GCP призводять до зниження якості та втрати даних, зростання фінансових та часових витрат і навіть провалу науково-дослідницького проекту. З огляду на це обґрунтовано структурно-логічну схему етапів управління ризиками в КВ та визначено взаємозв'язок між усіма процесами, під час виконання яких можуть виникнути загрози для якості клінічних даних. До таких процесів належать: підготовка до КВ, отримання ЛЗ, що досліджується, скринінг, включення суб'єктів КВ, рандомізація, здійснення клінічних процедур, заповнення первинної медичної документації, заповнення ІРФ, надання відповідей на запити по даним, закриття бази даних, архівація документації КВ.

На основі концептуальних положень проектного менеджменту було досліджено дію та всебічний вплив ризику на процес управління клінічними даними у КВ ЛЗ і його цільові характеристики, та описано можливі наслідки. З урахуванням принципів «Настанови ІСН Q9 Управління ризиками для якості» та рекомендацій ЕМА розроблено модель процесу управління ризиками для якості в системі управління клінічними даними (рис. 2).

У результаті аналізу вітчизняних та закордонних літературних джерел, протоколів та дизайнів КВ ЛЗ було визначено ключові аспекти забезпечення якості процесу управління клінічними даними в системі планування, організації та проведення КВ ЛЗ: оцінка ефективності / безпеки ЛЗ, що вивчається (Q1), рандомізація пацієнтів/добровольців та застосування сліпого методу дослідження (Q2), отримання інформованої згоди пацієнта/добровольця (Q3), набір учасників випробування та їх скринінг (Q4). Згідно до цих аспектів було виділено та проаналізовано базові фактори ризику, які можуть вплинути на достовірність і точність клінічних даних, проведено їх деталізацію та за допомогою експертного оцінювання визначено міру їх загрози. Було встановлено, що найбільш значущими базовими факторами ризику є недотримання алгоритму дій у випадку виникнення ПР/ПЯ, підготовча робота монітора на МПД та професійний рівень персоналу МПД.

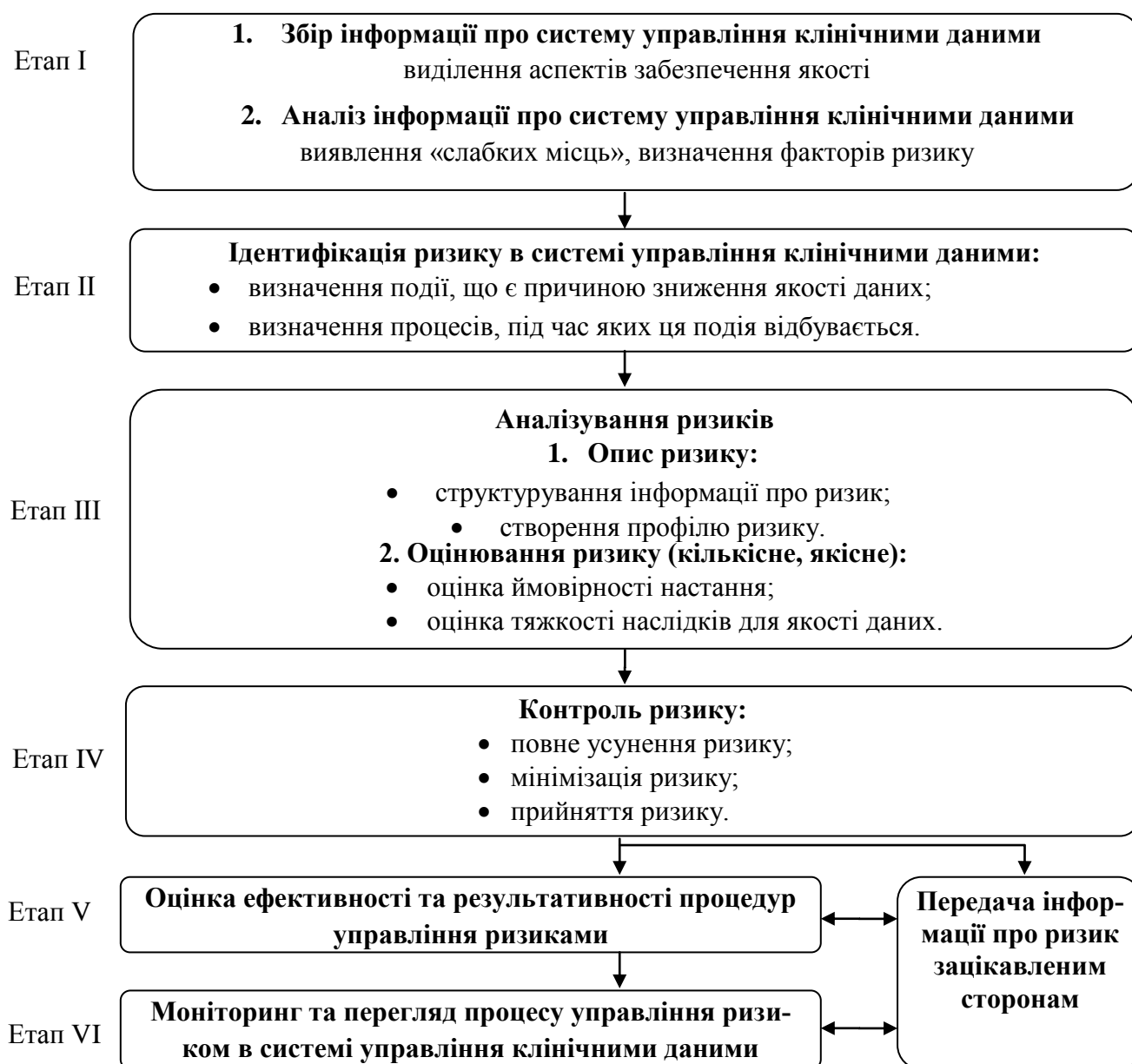


Рис. 2. Модель процесу управління ризиками для якості клінічних даних

Також відповідно до ключових аспектів забезпечення якості управління клінічними даними (Q1–Q4) було визначено типи ризиків для якості даних, проведено їх аналіз та визначено невідповідності, які можуть стати причиною виникнення кожного з ризиків (табл. 1). Запропоновано методичні підходи до оцінювання ризиків в системі управління клінічними даними з використанням аналізу причин та наслідків відмов – FMEA. При практичному опрацюванні цієї методики шляхом анкетування 32 фахівців у сфері КВ – співробітників МПД було оцінено ймовірність виникнення та важкість наслідків для кожної з виділених невідповідностей, на основі чого було розраховано пріоритетний показник ризику. Після категоризації ризиків за їхньою величиною на незначні, помірні та високі, було встановлено, що найбільшим ризиком є неправильна оцінка пацієнтом свого стану через нерозуміння пацієнтом / добровольцем питань співдослідників або вимог до заповнення щоденника.

Типи ризиків, які призводять до втрати якості даних у клінічних випробуваннях

№	Типи ризиків	Невідповідності
1	Ризики, пов'язані з процесом обробки даних	
2	Ризики, пов'язані з процесами управління клінічними даними	
2.1	Ризик неправильної оцінки ефективності/безпеки ЛЗ	Неправильна оцінка пацієнтом свого стану Неналежний збір клінічних даних на МПД Неналежна реєстрація та оперування клінічними даними Неналежне виявлення та звітність про ПР/ПЯ
2.2	Ризик неналежної рандомізації та застосування сліпого методу	Порушення процедури рандомізації та застосування сліпого методу
2.3	Ризик порушення процедури отримання інформованої згоди	Порушення процедури отримання інформованої згоди
2.4	Ризик неналежного включення суб'єктів випробування	Неналежне включення суб'єктів до КВ

На підставі отриманих результатів було розроблено практичні рекомендації для дослідницького персоналу МПД щодо зменшення встановлених ризиків.

З метою розробки моніторингового інструменту для оцінки ризиків було запропоновано інтегровану методику оцінювання та контролю роботи системи управління клінічними даними на МПД за допомогою ключових показників ризику (КПР), перелік яких було складено з урахуванням аспектів забезпечення якості даних (Q1–Q4) та цільових параметрів КВ ЛЗ (обсяг та зміст робіт / якість, витрати / ресурси та час) (табл. 2).

Для оцінювання КПР та інтерпретації їхніх значень було запропоновано використовувати характеристичні інтервали (цільовий, загрозливий, недопустимий), а також розроблено алгоритм, який описує порядок прийняття управлінських рішень щодо ініціювання запобіжних чи коригувальних дій відповідно до результатів вимірювання ключових показників ризику.

На основі матеріалів 12-ти клінічних досліджень біоеквівалентності (292 ІРФ), проведених у КДЦ НФаУ, було проведено оцінювання процесу заповнення ІРФ та розраховано КПР «коефіцієнт помилок у ІРФ». На підставі отриманих результатів було сформульовано методичні рекомендації щодо можливих шляхів поліпшення та контролю здійснення процесу заповнення ІРФ. На основі імітаційного моделювання Монте-Карло запропоновано методичні підходи до прогнозування ризиків в системі управління клінічними даними, аналізу наслідків їх впливу на обсяг витрат КВ ЛЗ і терміни виконання дослідження, які були використані на прикладі моделювання значення КПР «коефіцієнт помилок у ІРФ» для процесу заповнення ІРФ у КДЦ НФаУ. За результатами моделювання було встановлено, що ймовірність ризику помилок у ІРФ складає 2,6%, що може призвести до подовження проекту на термін до 4 днів, а виникнення додаткових витрат у розмірі до 3% від основного кошторису випробування у 2% випадків.

Перелік КІР для системи управління клінічними даними на МІД

№ з/п	Аспект якості	Назва КІР	
Група ключових показників ризику категорії «Кошти/ресурси»			
1.	Q1	середня вартість комп'ютерного забезпечення процесу управління даними для однієї ІРФ	
2.		середня вартість здійснення процесу управління даними для однієї ІРФ	
3.	Q2	середня вартість процедури підписання інформованої згоди	
4.	Q3	середня вартість процедури рандомізації	
5.	Q4	середня вартість процедури набору пацієнтів та скринінгу	
Група ключових показників ризику категорії «Зміст та обсяг робіт/якість»			
6.	Q1	коефіцієнт помилок у ІРФ	
7.		коефіцієнт помилок у первинній медичній документації	
8.		коефіцієнт помилок у базі даних (частота)	
9.		число випадків розкриття бази даних	
10.		коефіцієнт запитів по даним	
11.		коефіцієнт запитів по даним, на які було надано відповідь невчасно	
12.		коефіцієнт запитів по даним, на які не було надано відповідь	
13.		кількість випадків збоїв у роботі бази даних	
14.		коефіцієнт своєчасності реєстрації та повідомлення про ІР/ІЯ	
15.		коефіцієнт своєчасності проведення клінічних процедур та фізикального огляду	
16.		коефіцієнт відповідності виконання клінічних процедур	
17.		коефіцієнт ініційованих запитів по даним	
18.		коефіцієнт втрачених даних внаслідок неправильного заповнення щоденника пацієнта	
19.		коефіцієнт дослідників, залучених до КВ, які не пройшли відповідне навчання	
20.		Q2	процент помилково оформлених форм інформованої згоди пацієнта/добровольця
21.			процент пацієнтів, яким не було вчасно надано нову інформацію стосовно КВ
22.			процент пацієнтів, з якими процедуру підписання інформованої згоди було проведено із порушеннями
23.		Q3	середня кількість випадків розкриття рандомізаційних кодів
24.	процент пацієнтів, рандомізаційні коди яких було розкриті		
25.	кількість порушень методики рандомізації		
26.	Q4	процент пацієнтів, які не відповідають критеріям включення/виключення на момент рандомізації	
Група ключових показників ризику категорії «Час»			
27.	Q1	середній час від отримання запиту по даним до надання відповіді	
28.		середній час від заповнення останньої ІРФ до закриття бази даних	
29.		середній інтервал часу від закриття бази даних до надання заключного звіту випробування	
30.		середня кількість категорій даних, які оператор вводить до бази даних за одну годину	
31.		середня кількість сторінок ІРФ, дані яких оператор заносить до бази даних за одну годину	
32.	Q2	середня тривалість процедури підписання інформованої згоди із пацієнтом/добровольцем	
33.	Q3	кількість випадків розкриття рандомізаційних кодів, про які не було повідомлено спонсору протягом 24 годин	
34.	Q4	процент пацієнтів/добровольців, включених до КВ протягом встановленого терміну	
35.		середній інтервал часу від початку скринінгу до рандомізації	

Для практичного впровадження результатів прогнозування ризиків в системі управління клінічними даними та методичного забезпечення їх інтерпретації визначено алгоритм, який пропонує три можливих підходи: чутливий, гнучкий та оптимальний. Надано рекомендації щодо доцільності та обґрунтованості використання запропонованих підходів, проведено аналіз їх наслідків, результативності та ефективності з огляду на досягнення цілей управління ризиками. За розглянутими етапами реалізації моделі процесу управління ризиками для якості в системі управління клінічними даними було розроблено документовану процедуру ПЯ 20/01/2014 «Управління ризиками», яка була впроваджена у КДЦ НФаУ в процесі побудови СУЯ. В цій процедурі описаний детальний порядок здійснення процесу управління ризиками та його складових етапів, визначений власник, входи та виходи процесу, необхідні для його здійснення ресурси, наведено матрицю відповідальності та повноважень залученого персоналу, а також форми записів для контролю процесу (протоколи якості).

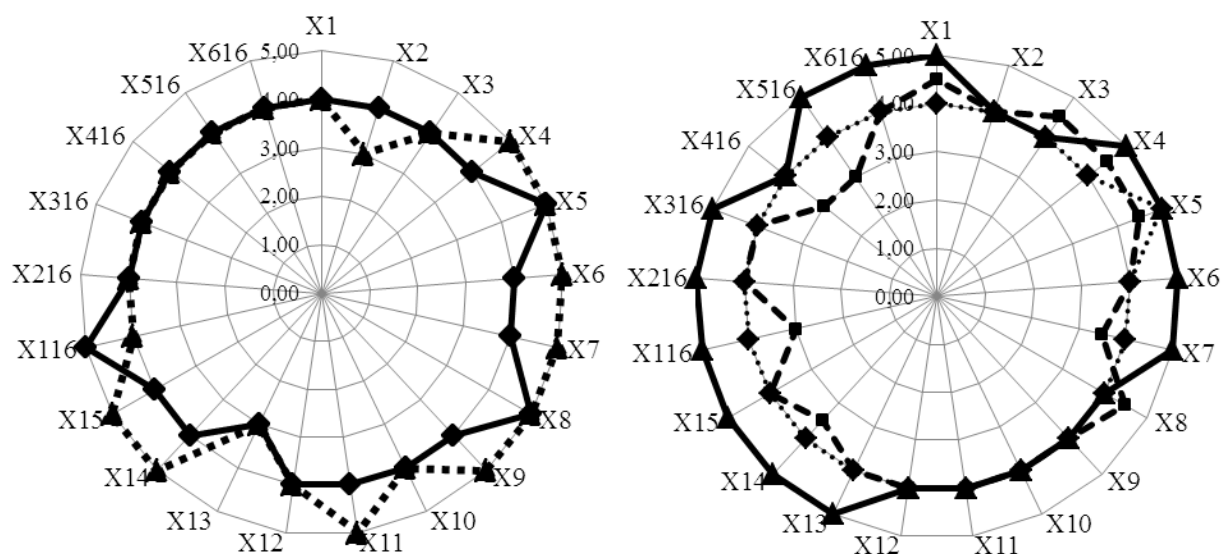
У *п'ятому розділі* дисертаційної роботи «**Розробка науково-практичних підходів до регламентації та забезпечення якості процесів управління клінічними даними на місці проведення дослідження лікарського засобу**» обґрунтовано важливість забезпечення належного професійного рівня персоналу та якості процесів управління клінічними даними шляхом застосування науково-обґрунтованих підходів до їх регламентації.

За допомогою анкетування було проведено дослідження самооцінки спеціалістами в сфері КВ рівня знань щодо основних аспектів забезпечення якості клінічного дослідження ЛЗ. Аналіз відповідей респондентів за функціями, виконуваними під час КВ, дозволив визначити, що найбільш підготовленими в організаційних аспектах КВ є керівники лікувально-профілактичних закладів та монітори (рис. 3).

Результати проведеного аналізу зумовлюють потребу у поглибленні знань щодо належного управління клінічними даними спеціалістами з КВ, зокрема фахівців МПД. Враховуючи вимоги ІСН GCP для вирішення цих проблем доцільно розробити систему СОП щодо управління клінічними даними у КВ ЛЗ. З цією метою нами було визначено сфери використання СОП у СУЯ на МПД та проаналізовано їхню взаємодію. З огляду на велику кількість процесів КВ ЛЗ та їх різний характер, була запропонована класифікаційно-функціональна структура СОП на МПД, в межах якої були виділені основні групи процедур у КВ ЛЗ відповідно до його основних етапів та типів процесів: адміністративні, клінічні, лабораторні, СОП з обігу досліджуваного ЛЗ, управління даними, управління якістю. Така структуризація дозволить ефективно управляти цими процедурами на МПД та підвищити рівень відповідності процесів МПД вимогам щодо якості.

З метою стандартизації документування процесів КВ ЛЗ запропоновано загальну модель розробки СОП, яка включає 9 основних етапів: 1) колективне обговорювання та визначення виконавців; 2) створення робочої версії; 3) рецензування; 4) коригування; 5) затвердження; 6) оцінка якості; 7) навчання персоналу; 8) впровадження та внесення до бази СОП; 9) періодичний перегляд та

оновлення. Відповідно до цієї моделі визначено відповідальність та обов'язки персоналу, залученого до процесу розробки документованих процедур.



а) оцінки моніторів та відповідальних дослідників

б) оцінки керівників лікувально-профілактичних закладів, лікарів-дослідників та координаторів дослідження

■▲■■■ монітор

—◆— відповідальний дослідник

▲— керівник лікувально-профілактичного закладу

◆— лікар-дослідник

■— координатор дослідження

X₁ – Належна клінічна практики

X₂ – Належна лабораторна практика

X₃ – етичні аспекти залучення людей до КВ

X₄ – порядок отримання інформованої згоди

X₅ – принципи включення досліджуваних у КВ

X₆ – вимоги національних законодавчих актів щодо КВ

X₇ – стандарти якості КВ

X₈ – документація КВ

X₉ – порядок документування процедур КВ

X₁₀ – порядок звітності у випадку серйозного ПЯ

X₁₁ – порядок проведення моніторингів та аудиту КВ

X₁₂ – принципи управління даними КВ

X₁₃ – принципи обробки даних та аналізу результатів КВ

X₁₄ – процедури контролю та забезпечення якості КВ

X₁₅ – принципи поведження із досліджуваним ЛЗ

X₁₆ – обов'язки спонсора (X¹₁₆), дослідника (X²₁₆), монітора (X³₁₆), аудиторської організації (X⁴₁₆), регуляторних органів (X⁵₁₆), комісії з питань етики. (X⁶₁₆)

Рис. 3. Оцінка респондентами-фахівцями власного рівня знань щодо організаційних аспектів належного проведення КВ залежно від функцій, виконуваних під час КВ

На основі розроблених підходів нами було створено низку СОП, які документують виконання ключових субпроцесів системи управління клінічними даними (СОП-2.01 «Заповнення індивідуальної реєстраційної форми»; СОП-2.02 «Захист на конфіденційність даних»; СОП-2.03 «Управління даними у паперовому та електронному форматі»; СОП-2.04 «Управління первинними даними та документацією»; СОП-2.05 «Завершення випробування»). Розроблені СОП були впроваджені у КДЦ НФаУ як документи третього рівня СУЯ, які надають

більш детальні вказівки щодо здійснення субпроцесів управління клінічними даними та розширюють зміст ПЯ 20/01/14 за відповідними посиланнями.

Також на основі розглянутої вище процесної моделі системи управління клінічними даними та ПЯ 20/01/14 нами було побудовано функціональну модель діяльності персоналу МПД, в якій визначено відповідальність та повноваження працівників, залучених до процесу управління клінічними даними.

На етапі оцінювання факторів ризику в системі управління клінічними даними було доведено важливість впливу професійного рівня персоналу на забезпечення якості клінічних даних. Враховуючи це, розроблено модель забезпечення належного професійного рівня персоналу на МПД, яка включає чотири напрямки: знання протоколу КВ, документації СУЯ, вимог Належної клінічної практики та професійні знання.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі теоретично обґрунтовано, узагальнено та представлено результати вирішення актуального наукового завдання – розробки науково-методичних підходів до належного управління даними оцінки ЛЗ у КВ на засадах інтеграції сучасних вимог до організації КВ і концептуальних положень проектного менеджменту та управління якістю.

2. У результаті проведеного аналізу сучасних науково-теоретичних аспектів планування, організації та забезпечення якості КВ ЛЗ, визначена необхідність розроблення науково-методичних підходів для належного управління даними в КВ ЛЗ в умовах впровадження СУЯ та у відповідності до положень Належної клінічної практики. Досліджено стан впровадження наукових засобів управління КВ ЛЗ, які застосовуються у світовій практиці, та запропонована структура інтегрованої системи управління КВ ЛЗ, яка базується на поєднанні методології планування якості, управління ризиками та процесному підході в рамках функціонування СУЯ МПД.

3. Науково обґрунтовано необхідність побудови системи управління даними для забезпечення об'єктивності результатів КВ ЛЗ, розроблено логічну структуру системи інформаційних потоків даних, яка окреслює організаційну та функціональну взаємодію між зацікавленими сторонами-учасниками КВ ЛЗ, та визначено ключову роль клінічних даних у дослідженні ЛЗ. З урахуванням вимог стандарту ДСТУ ISO 9001:2009 побудована процесна модель управління клінічними даними як структурна складова СУЯ на МПД ЛЗ, апробація якої була проведена на базі КДЦ НФаУ. Відповідно до запропонованої моделі розроблено та впроваджено у СУЯ КДЦ НФаУ процедуру якості ПЯ 20/01/2014 «Управління клінічними даними».

4. У результаті проведеного аналізу методологічних засад Настанови ІСН Q9 надано науково-практичне обґрунтування структурно-логічної схеми управління ризиками у КВ ЛЗ у відповідності до міжнародних стандартів серії ISO 9000 та методології проектного менеджменту. На її основі запропоновано

модель процесу управління ризиками для якості клінічних даних та визначено основні етапи її впровадження у КВ ЛЗ.

5. Розроблено методичні підходи до реалізації процесу управління ризиками для якості клінічних даних на МПД ЛЗ. За результатами проведених досліджень визначено фактори і типи ризиків для якості клінічних даних, розроблено методичні підходи до їх оцінювання та запропоновано методику контролю роботи системи управління даними на МПД за допомогою ключових показників ризику. Також запропоновані методичні підходи до прогнозування ризиків та аналізу їх впливу на обсяг витрат КВ ЛЗ і терміни виконання дослідження, визначено підходи до реалізації алгоритму оцінки та реагування на результати моделювання та обґрунтовано вибір цих підходів на МПД. На базі запропонованих методичних підходів з управління ризиками для якості клінічних даних розроблено процедуру якості ПЯ 22/01/2014 «Управління ризиками», яку впроваджено у СУЯ КДЦ НФаУ.

6. Проведено аналіз рівня знань та самооцінки спеціалістів в сфері КВ стосовно основних аспектів забезпечення якості клінічного етапу ЛЗ та визначено потребу у створенні системи чіткої регламентації процесів КВ за допомогою СОП. Запропоновано науково-методичні підходи до регламентації та забезпечення належного здійснення процесів управління клінічними даними на МПД за допомогою СОП, розроблено класифікаційно-функціональну структуру СОП на МПД, запропоновано модель їх розробки СОП, надано рекомендації щодо реалізації цієї моделі та визначено функції і відповідальність персоналу, залученого до процесу розробки СОП у СУЯ МПД. Відповідно до розробленої нами процесної моделі системи управління клінічними даними на МПД було створено низку СОП із управління клінічними даними, які було впроваджено у роботу КДЦ НФаУ.

7. У результаті аналізу взаємодії персоналу в процесі управління клінічними даними в КВ ЛЗ запропоновано функціональну модель його діяльності в системі управління клінічними даними на МПД, а також побудовано структурну модель забезпечення належного професійного рівня персоналу на МПД, яка включає чотири напрямки: знання протоколу КВ, документації СУЯ, вимог Належної клінічної практики та професійні знання.

8. Науково-практична значущість дисертаційних досліджень підтверджена впровадженням запропонованих методичних розробок у практичну діяльність вітчизняних фармацевтичних виробників, МПД, а також у навчальний процес вищого фармацевтичного закладу освіти.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Добрава В. Є. Аналіз взаємозв'язку нелікувальних факторів при оцінці клінічних показників у клінічному випробуванні / В. Є. Добрава, К. Л. Гляпа // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 10–13. *(особистий внесок – розроблено анкету та проведено дослідження, здійснено статистичну обробку результатів)*.

2. 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 (27). – С. 23–28. *(особистий внесок – обґрунтовано значення СОП в СУЯ на МПД, розроблено класифікаційно-функціональну класифікацію СОП на МПД).*

3. Добрава В. Є. Розробка методичних підходів до створення стандартних операційних процедур на місці проведення клінічного випробування / В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 16–20. *(особистий внесок – запропоновано модель розробки СОП на МПД, практичні рекомендації до її реалізації).*

4. Ратушна К. Л. Обґрунтування та розробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення дослідження / К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Добрава // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 4 (30). – С. 32–37. *(особистий внесок – обґрунтовано процесну модель системи управління клінічними даними, здійснено моделювання її підпроцесів).*

5. Дослідження аспектів управління ризиками втрати якості даних при клінічному випробуванні / К. Л. Ратушна, В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, О. М. Котенко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 5 (31). – С. 16–23. *(особистий внесок – визначено фактори ризику для якості клінічних даних, запропоновано модель управління ризиками в системі управління клінічними даними).*

6. Зупанець Е. А. Методические подходы к созданию стандартных операционных процедур в исследовательском центре при проведении клинических исследований / Е. А. Зупанец, В. Е. Добрава, К. Л. Ратушная // Фармація. – 2014. – № 2. – С. 25–28. *(особистий внесок – визначено підходи та запропоновано методичні рекомендації до розробки СОП на МПД).*

7. Ратушна К. Л. Дослідження рівня професійної підготовки фахівців з клінічних досліджень на базі системи самооцінок / К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Добрава // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – № 1 (33). – С. 36–42. *(особистий внесок – проведено анкетування фахівців з клінічних досліджень, виконано статистичну обробку результатів анкетування).*

8. Використання імітаційного моделювання для кількісного оцінювання ризиків, пов'язаних із реєстрацією даних у клінічному випробуванні / К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна, В. Є. Добрава, О. О. Андреева // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 23–31. *(особистий внесок – проведено оцінювання ризиків для процесу заповнення індивідуальної реєстраційної форми, здійснено їх моделювання, проаналізовано їх наслідки для витрат та термінів виконання клінічного випробування).*

9. Ратушна К. Л. Розробка методики оцінювання та контролю системи управління даними у клінічних випробуваннях за допомогою ключових показників ризиків / К. Л. Ратушна // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, № 1. –

С. 17–24. *(особистий внесок – запропоновано перелік ключових показників ризику в системі управління клінічними даними та методика їх оцінювання)*.

10. Dobrova V. Ye. Concomitant therapy in clinical trials of drugs : its role, problems and approaches to its consideration / V. Ye. Dobrova, K. O. Zupanets, K. L. Ratushna // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 7 (3). – P. 182–186. *(особистий внесок – проведено теоретичне обґрунтування та аналіз проблеми)*.

11. Доброва В. Е. Моделирование процессов измерений при клинических испытаниях лекарственных средств / В. Е. Доброва, К. Л. Ратушная, Е. С. Колесник // Системи обробки інформації. – 2013. – Вип. 3 (110). – С. 124–128. *(особистий внесок – проаналізовано підходи до моделювання процесів вимірювань)*.

12. Методичні підходи до створення стандартних операційних процедур у місці проведення клінічного випробування : метод. рек. / І. А. Зупанець, В. Є. Доброва, К. Л. Ратушна та ін. – К. : ДП «Державний експертний центр України», 2014.– 20 с. *(особистий внесок – запропоновано модель розробки стандартних операційних процедур, надано рекомендації щодо реалізації цієї моделі та визначено функції і відповідальність персоналу, залученого до процесу розробки СОП у СУЯ МПД)*.

13. Методика оцінки системи управління клінічними даними на місці проведення досліджень : інформ. лист / К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Доброва. – К. : Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи, 2013. – 4 с. *(особистий внесок – участь в розробці критеріїв та шкал оцінки системи управління клінічними даними на місці проведення досліджень)*.

14. Ratushna K. L. Research of the non-therapeutic impact factors correlation in clinical parameters estimation during clinical trials / K. L. Ratushna // DIA 2013 49th Annual Meeting. – Boston, 2013. – Therapeutic Innovation & Regulatory Science. – 47 (4). – P. 509–510.

15. Доброва В. Є. Обґрунтування науково-практичних підходів до стандартизації процесів управління клінічними даними при дослідженні лікарських засобів / В. Є. Доброва, К. Л. Ратушна // Клінічна фармація : 20 років в Україні : матеріали національного конгресу. – Х., 2013. – С. 86.

16. Ратушна К. Л. Обґрунтування та розробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення клінічного випробування / К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Доброва // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 5-тої наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Тернопіль, 2013. – С. 386–388.

17. Доброва В. Е. Идентификация факторов риска в системе управления данными при клиническом исследовании / В. Е. Доброва, Е. А. Зупанец, К. Л. Ратушная // Приоритеты фармации и стоматологии : сб. материалов II научн.-практ. конф. с междунар. участием. – Алматы, 2013. – С. 25–26.

18. Ratushna K. L. Research of professional training among specialists involved in clinical trial // K.L. Ratushna, K.O. Zupanets, V.Ye. Dobrova // Actual questions of development of new drugs : abstracts of XX international scientific and practical

conference of young scientists and students. – Kharkiv, 2014. – P. 213.

19. Dobrova V. Ye. The role of clinical pharmacist in clinical trials quality assurance / V. Ye. Dobrova, E. A. Zupanets, K. L. Ratushna // Science-based pharmacy education : towards better medicines and patient : abstracts for posters and short oral presentations of 20th Annual EAAP Conference. – Ljubljana, 2014. – P. 10.

20. Доброва В. Е. Применение риск-ориентированного подхода в системе управления качеством клинических исследований / В. Е. Доброва, Е. А. Зупанец, К. Л. Ратушная // Интеграция образования, науки и производства в фармации : материалы научн.-практ. конф. – Ташкент, 2014. – С. 174–175.

21. Доброва В. Є. Роль клінічного провізора в забезпеченні якості клінічних досліджень / В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Фармакоеконіка в Україні : стан та перспективи розвитку : матеріали VII наук.-практ. конф. – Х., 2014. – С. 97–98.

22. Ratushna K. L. Risk assessment in clinical trial data collection / K. L. Ratushna, E. A. Zupanets, V. Ye. Dobrova // Development prospects of Biology, Medicine and Pharmacy : second international scientific conference of young scientists and students. – Shymkent, 2014. – “VESTNIK” of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy. – 2014. - №4 (69). – P. 189-190.

У цілому за результатами проведених теоретико-прикладних досліджень опубліковано ще 16 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

АНОТАЦІЯ

Ратушна К. Л. Науково-методичні підходи до управління даними при клінічних дослідженнях лікарських засобів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2015.

Дисертація присвячена теоретичному обґрунтуванню та розробці науково-методичних підходів до належного управління клінічними даними оцінки показників лікарських засобів на засадах інтеграції сучасних вимог до організації клінічних випробувань і концептуальних положень проектного менеджменту та управління якістю.

Вперше розроблено структуру інформаційної системи у клінічному випробуванні, а також процесну модель управління клінічними даними у системі управління якістю на місці проведення дослідження лікарських засобів. Досліджено та систематизовано фактори й типи ризиків для якості даних при клінічних випробуваннях лікарських засобів та запропоновано модель управління такими ризиками, методичні підходи до їх оцінки та прогнозування на місці проведення дослідження. Опрацьовано методичні підходи до регламентації процесів на місці проведення дослідження лікарського засобу, на базі яких створено низку стандартних операційних процедур з управління клінічними даними.

Ключові слова: клінічне випробування, клінічні дані, управління ризиками, управління якістю, процесна модель.

АННОТАЦИЯ

Ратушная К. Л. Научно-методические подходы к управлению данными при клинических исследованиях лекарственных средств. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2015.

Впервые в Украине теоретически обоснованы и разработаны методические подходы к надлежащему управлению данными оценки лекарственного средства на основе интеграции современных требований к организации клинических исследований (КИ) и концептуальных положений проектного менеджмента и управления качеством.

Исследовано состояние внедрения научных инструментов управления КИ лекарственных средств, которые используются в мировой практике, и предложена структура интеграционной системы управления КИ, которая базируется на объединении методологии планирования качества, управления рисками и процессном подходе в рамках функционирования системы управления качеством в исследовательском центре.

Предложена структурная модель клинических данных оценки лекарственного средства в КИ, а также научно обосновано теоретико-прикладное значение системы управления клиническими данными в общей структуре управления КИ лекарственных средств. Разработана логическая структура системы информационных потоков данных, которая описывает организационное и функциональное взаимодействие между заинтересованными сторонами-участниками КИ лекарственных средств.

В соответствии с требованиями стандарта ДСТУ ISO 9001:2009 построена процессная модель управления данными в системе управления качеством исследовательского центра, описаны процессы модели и проведен анализ взаимосвязей между ними. Определены организационные основы надлежащей деятельности персонала согласно предложенной модели.

В соответствии с международными стандартами управления качеством и методологии проектного менеджмента предложена модель процесса управления рисками в системе управления клиническими данными. Выделены ключевые аспекты качества в системе управления клиническими данными, проведено изучение и оценку факторов риска, влияющих на качество клинических данных. Выделены основные типы рисков, приводящих к потере качества клинических данных. На основе использования инструментов FMEA-анализа предложена методика оценивания рисков в системе управления клиническими данными в исследовательском центре. Разработана интегрированная методика оценивания и контроля работы системы управления клиническими данными в исследовательском центре с помощью ключевых показателей риска. Предложены методические подходы к прогнозированию рисков в системе управления клиническими данными и анализу их влияния на затраты КИ и сроки его выполнения. Представлены подходы к реализации алгоритма оценки и реагирова-

ния на прогнозную модель рисков в системе управления клиническими данными.

Разработаны научно-методические подходы к регламентации и обеспечению надлежащего выполнения процессов управления клиническими данными в исследовательском центре с помощью стандартных операционных процедур в исследовательском центре.

Ключевые слова: клиническое исследование, клинические данные, управление рисками, управление качеством, процессная модель.

ANNOTATION

Ratushna K. L. Scientific and methodical approaches to data management in clinical researches of medicines. – Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Pharmaceutical sciences on specialty 15.00.01 – Technology of medicines, the organization of pharmaceutical business and judicial Pharmacy – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2015.

Thesis is devoted to the theoretical substantiation and development of the scientific and methodical approaches to appropriate management of clinical data regarding assessment of the medicine parameters on the combination of modern requirements of clinical trial organization and conceptual principles of project management and quality management.

For the first time there were theoretically substantiated and developed methodical approaches to proper of data management on the bases of integration of modern requirements to clinical trial organization and concept positions of project management considering international quality management standards.

There was proposed the structure of integrated clinical trial management system which bases on methodologies of quality-by-design, risk management and process approach within quality management system. There was substantiated the importance of scientific and methodic approach development for appropriate data management within quality management system implementing and in compliance with Good Clinical Practice.

In the process of research the structure of informational system of clinical trials was developed, the role and structure of clinical data in clinical trials was substantiated. There were developed the process model of clinical data management within quality management system at the trial site and organizational framework for appropriate personnel work according to this model.

Risk factors and types of risks for clinical trial data were investigated. According to international quality management standards and project management methodology there was proposed the model of risk management process in the clinical data management system. Key quality aspects of clinical data management system were determined, data quality risk factors research and assessment were executed and the main types of discrepancies of clinical data management process. On the base of FMEA the methodic for risk assessment in clinical data management system at clinical trial site was developed. The integrated methodic for evaluation and control of clinical data management system at clinical trial site using key risk indicators was

proposed. Methodical approaches to forecasting risks in clinical data management system and analyzing its impact on timeline and cost of a clinical trial were proposed. Also there were presented the algorithm of risk prognostic model assessment and further reaction in the clinical data management system. On the base of proposed approaches the documented procedure “Risk management” was developed and implemented in Clinical and Diagnostic Center of National University of Pharmacy.

Analysis of training level of clinical trial specialists was executed using the self-assessments systems. The need in clear system of process regulation by standard operating procedures was identified. Methodical approaches to process regulation at the trial site were adapted. The functional and classific structure of standard operational procedures at clinical trial site were proposed, the model of standard operational procedures development was created. According to process model of clinical data management system, range of data management standard operation procedures were developed and implemented in Clinical and Diagnostic Center of National University of Pharmacy. Also the functional model of personnel activities within clinical data management system was presented and structural model of proper professional level assurance was developed.

Key words: clinical trial, clinical data, risk management, quality management, process model.

Підписано до друку 05.11.2015. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія. Ум. друк. арк. 1,0.
Наклад 100 пр. Зам. 301-15.

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП Петров В.В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34
e-mail: bookfabrik@rambler.ru