

УДК 615:519.076

## ВИКОРИСТАННЯ ІМІТАЦІЙНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ РЕЄСТРАЦІЄЮ ДАНИХ У КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННІ

К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна, В.Є.Доброва, О.О.Андреева

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* клінічне випробування; управління ризиками; ключовий показник ризику; якість даних; індивідуальна реєстраційна форма

### IMPLEMENTATION OF IMITATION MODELLING FOR QUANTATIVE RISK ASSESSMENT IN CLINICAL TRIAL DATA COLLECTION

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

National University of Pharmacy

*Key words:* clinical trial; risk management; key risk indicator; data quality; CRF

*Appropriate data collection is an essential aspect of clinical trial (CT) quality and includes accurate and precise data entered into a case report form (CRF). The paper presents the results of risk assessment and modelling for the data collection process in the trial site. In research 292 CRF were analysed and CRF corrections documentation for 12 CT carried out in Clinical and Diagnostic Centre of the National University of Pharmacy (CDC NPhaU). In order to evaluate the rate of errors made in CRF we proposed a key risk indicator – error coefficient ( $k_e$ ) with specific intervals of values: optimal (0-3); threatening (3,1-5); critical (more than 5). The model of the error coefficient changes was created by Monte-Carlo method and probability of critical values of the error coefficient was 0.026. The economic consequences for these cases were predicted by modelling on the basis of expert estimates regarding CT project time and required costs. Probability of the maximal project time increase to 4 days was 0.019; probability of maximal additional costs up to 3% of the budget was 0.02. The results obtained indicate the high quality of the data collection process in the CDC NPhaU. The method proposed may be recommended for sponsors for risk-based monitoring implementation, for trial sites preparing to monitoring visits, audits or inspections, for regulatory bodies for planning inspections of trial sites.*

Стрімкі темпи розвитку сфери клінічних досліджень в Україні та в світі, зростання їх складності та числа залучених пацієнтів призводять до посилення конкуренції та підвищення вимог щодо якості клінічних випробувань (КВ). Враховуючи одночасне існування чіткого контролю та вимог стосовно часу виконання КВ і доступного бюджету, це робить завдання забезпечення якості клінічних даних дедалі складнішим, що потребує впровадження та інтеграції в систему КВ підходів управління якістю та ризиками [13].

Управління ризиками для якості є одним із сучасних підходів, узгоджених з концепцією управління якістю, впровадження якого є предметом чисельних обговорень серед науковців та спеціалістів у галузі клі-

нічного вивчення лікарських засобів (ЛЗ) [10, 12, 14, 15]. Застосування принципів управління ризиками для якості на етапі клінічної розробки ЛЗ потребує зосередження на основних складових елементах якості КВ – правах, безпеці і благополуччі суб'єктів випробування та якості і повноті отриманих даних [5, 7].

Поруч із забезпеченням захисту прав, безпеки та благополуччя суб'єктів випробування не менш важливою концептуальною складовою якості у КВ є якісні дані, отримані в ході дослідження [2, 11]. Вони представляють собою основу формування достовірних результатів клінічного вивчення досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ), які поруч з даними доклінічних досліджень складають доказову базу ефективності та безпеки та чинять важ-

ливий вплив на успіх результатів експертизи його реєстраційних матеріалів, яка проводиться відповідними регуляторними органами [5]. Зважаючи на це, важливого значення набувають аспекти управління клінічними даними, які дозволяють отримувати під час проведення КВ якісні дані, а також ефективно та результативно координувати роботу з отриманими даними.

Методи і положення концепції ризик-орієнтованого управління дозволяють прогнозувати, виявляти, мінімізувати та усувати ризики, передбачаючи та запобігаючи виникненню серйозних проблем, що покращує якість здійснення процесів управління даними та, як наслідок, якість і достовірність результатів КВ [14]. Саме застосування методології управління ризиками для якості відносно кожного процесу системи управління даними у КВ (СУД КВ) є

важливою складовою успіху імплементації концепції управління якістю та досягнення кінцевої мети – отримання достовірних даних щодо ефективності та безпеки ДЛЗ.

Одним із найважливіших етапів, який докорінно визначає якість результатів КВ, є збір даних у ході дослідження [1, 2]. Цей етап передбачає отримання даних шляхом вимірювання змін в організмі пацієнта/добровольця у відповідь на застосування ДЛЗ та їх реєстрації за допомогою спеціально розробленого інструмента – індивідуальної реєстраційної форми (ІРФ). Серед найважливіших складових, що характеризують якість етапу реєстрації даних, можна виділити правильність і точність даних, внесених до ІРФ, які визначаються їх узгодженістю та збіжністю з відповідними даними в первинній документації [11]. Також важливим аспектом є повнота занесення даних, наявність виправлень та змін до ІРФ, їх відповідність встановленим вимогам, оформлення та зміст журналу помилок та виправлень. Правильність, точність і повнота первинних даних, зареєстрованих у ІРФ, а також відповідність її заповнення вимогам GCP, протоколу та стандартним операційним процедурам (СОП) даного випробування є дуже важливою ланкою забезпечення якості результатів КВ [5]. Значимість цих характеристик зумовлює важливість їх оцінки під час як внутрішнього контролю, який організують та проводять відповідні особи в місці проведення дослідження (МПД), так і зовнішнього, ініційованого регуляторними органами з метою здійснення інспекційної перевірки, або спонсором у складі процедур моніторингу та аудиту.

Найбільш поширеним та практично неминучим ризиком, який важко мінімізувати, є помилки в ІРФ, які підлягають подальшому виправленню під час

верифікації даних із первинною документацією. Невідповідності та ризики, що виникають під час збору даних та заповнення ІРФ, спричиняючи втрату даних, зниження точності та достовірності, а також виникнення системних помилок, чинять неминучий негативний вплив на усі наступні процеси СУД у КВ, що ускладнює їх ідентифікацію та можливість виправлення, а також призводять до зниження якості даних та їх достовірності. Враховуючи взаємозалежність ключових характеристик процесу управління даними КВ – якість, час здійснення та необхідні ресурси, проблеми, які виникли на етапі реєстрації даних у ІРФ, вони можуть призвести до змін у графіку здійснення робіт у ході КВ, потребуючи продовження термінів, зростання витрат коштів та збільшення загального кошторису випробування.

Тому метою нашої роботи стало кількісне оцінювання ризику допущення помилок у ІРФ на МПД та прогнозування його можливих наслідків шляхом імітаційного моделювання.

З огляду на вищезазначене, об'єктом нашого дослідження став процес внесення клінічних даних до ІРФ, який є одним з найважливіших процесів оперування даними та може бути пов'язаний з численними ризиками, що знижують якість даних КВ.

### Матеріали та методи

У процесі дослідження ми вивчили матеріали 12 клінічних досліджень біоеквівалентності, що проводились у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ) за період з 2003 р. по 2013 р. У ході роботи було проаналізовано 292 ІРФ, які мали приблизно однаковий обсяг (27-45 сторінок) та однакову структуру.

Згідно із запропонованою нами моделлю управління ризиками для якості клінічних да-

них, яка була розглянута у попередніх дослідженнях, одним із її етапів є оцінювання ризиків [3, 4]. Оцінювання ризиків включає визначення вірогідності їх виникнення, впливу їх наслідків на якість даних, пріоритизацію та моделювання з метою прогнозування таких ризиків [8, 10]. Застосування імітаційного моделювання ризиків дозволяє об'єктивно оцінити ризики та їх наслідки за допомогою статистичних методів та ретроспективного аналізу даних, суб'єктивних чи експертних оцінок та отримати прогнози щодо ризиків, що сприятиме прийняттю кращих та більш обґрунтованих управлінських рішень [17]. Під час дослідження використовувався метод імітаційного моделювання Монте-Карло, який базується на моделюванні випадкових процесів та побудові статистичних оцінок для величин, що представляють інтерес, але значення яких асоційовано із невизначеністю [9]. Також було використано метод експертних оцінок та методи статистичного аналізу.

Статистичні розрахунки та побудова моделі були здійснені за допомогою програмних пакетів Statistica 10.0 (StatSoft Inc.), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Inc.), @Risk 6 (Palisade Corporation).

### Результати та їх обговорення

На першому етапі дослідження нами було проведено аналіз структури ІРФ та визначено, що кожна ІРФ складалась з наступних категорій даних: ідентифікаційні дані добровольця, демографічні дані, антропометричні дані, анамнез, відповідність критеріям включення та критеріям невключення, назва призначеного препарату, час і дата проведення клінічних процедур відповідно до умов протоколу, результати інструментальних досліджень, дані фізикального огляду, зареєстровані побічні ре-

акції та побічні явища. Відповідно до кількості залучених добровольців загальне число категорій даних у кожному випробуванні становило 240 або 260.

Наступний етап роботи полягав у вивченні журналів реєстрації виправлень в ІРФ, які є одним із основних документів КВ згідно із Наказом Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 р. [6]. У ході вивчення було встановлено, що загальна кількість виправлень у ІРФ склала 84. З 292 проаналізованих ІРФ 66 мали хоча б одне виправлення.

Після здійснення розподілу кількості помилок за категоріями даних, які були зареєстровані в ІРФ, було встановлено, що майже третя частина усіх виправлень (31%) стосувалася неправильної дати та часу проведення клінічних процедур. Значна частина помилок (19%) була допущена при реєстрації результатів інструментальних досліджень і така ж кількість виправлень була здійснена стосовно даних фізикального огляду (рис. 1).

Найменша кількість виправлень стосувалася ідентифікаційних даних добровольця, анамнезу та відповідності критеріям включення та невключення (по 5% відповідно). Жодних виправлень не було здійснено у таких категоріях, як антропометричні дані та зареєстровані побічні реакції та побічні явища.

Наступним етапом роботи була розробка кількісного показника для оцінки частоти помилок та виправлень у ІРФ.

Для оцінювання ризиків процесів управління клінічними даними нами запропоновано використання специфічних ключових показників ризику (КПР) для якості даних, вимірювання яких дозволяє зробити об'єктивну оцінку, та контролю якості виконання процесів управління даними впродовж КВ. Загальна система КПР характеризує кожен з вирішальних аспектів



Рис. 1. Розподіл помилок у ІРФ за категоріями даних

якості даних у КВ та надає змогу отримати кількісно виражену інформацію стосовно впливу кожного з них на достовірність результатів КВ.

Для забезпечення інтерпретації значень КПР необхідно визначити та встановити характеристичні інтервали значень, специфічні для кожного показника, які визначають рівень якості виконання процесу: цільовий або оптимальний, загрозливий та недопустимий. Знаходження значення КПР у недопустимому інтервалі слід асоціювати з суттєвими проблемами стосовно відповідного процесу СУД КВ, що вимагає від залучених сторін невідкладного застосування коригувальних дій та усунення невідповідностей, а також проведення аналізу з виявленням причин зниження якості. У випадку, якщо значення КПР опиняється у загрозовому інтервалі, це свідчить про можливе існування проблем та ризикових ситуацій, які можуть призвести до негативного впливу на процеси управління даними та їх якість із подальшим збільшенням значення КПР та перевищенням ним границі недопустимого інтервалу. Така ситуація також потребує впрова-

дження відповідних заходів, метою яких є вживання запобіжних дій: діагностування процесів, виявлення можливих невідповідностей та причин їх виникнення, мінімізації ризиків для якості даних.

З огляду на вищевикладене для контролю процесу внесення даних до ІРФ пропонуємо використовувати коефіцієнт помилок ( $k_n$ ), який дозволяє кількісно оцінити частоту помилок у ІРФ. Даний КПР характеризує якість заповнення ІРФ та може використовуватись для моніторингу рівня помилок, що допускаються при переносі даних з первинної медичної документації. Далі була наведена формула розрахунку коефіцієнта помилок, який пропонується обчислювати шляхом нормалізації кількості виправлень у всіх ІРФ випробування за загальною кількістю категорій параметрів даних:

$$k_n = \frac{N_n}{C} \times 100, \quad (1)$$

де:  $N_n$  – загальна кількість помилок;  $C$  – загальна кількість категорій даних.

Пропонуємо встановити наступні характеристичні інтервали для коефіцієнта помилок у ІРФ: оптимальний (0-3); за-

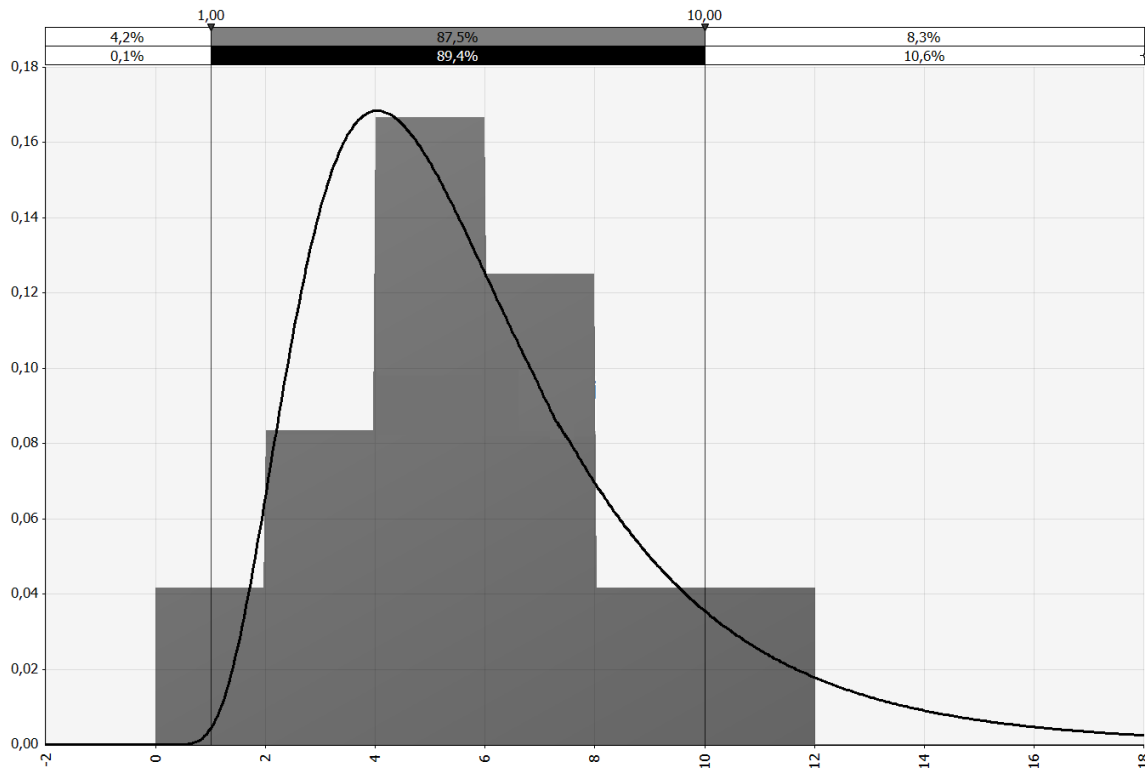


Рис. 2. Гістограма розподілу числа загальної кількості помилок у ІРФ ( $N_n$ )

грозливий (3,1-5); недопустимий (більше 5). При цьому 3 та 5 становлять собою порогові значення коефіцієнта помилок, досягнення або перевищення яких мають ініціювати ряд відповідних дій та заходів.

Простий розрахунок коефіцієнта виправлень під час проведення КВ надає можливість оцінити «в режимі реального часу» якість здійснення процесу внесення даних до ІРФ, здійснюючи невідкладне реагування на недопустимі зміни у процесі. Однак, при оцінюванні ризиків може бути недостатньо епізодичних вимірювань, які не надають можливості представити та проаналізувати цілісну картину щодо ризиків у КВ, особливо при плануванні дослідження. Тому для оцінювання ризиків в СУД КВ ми запропонували використовувати імітаційне моделювання за методом Монте-Карло, яке дозволяє прогнозувати досліджувані ризики та їх вплив на успіх дослідницького проекту.

Для створення прогнозованої моделі зміни коефіцієнта помилок були визначені параметри

та функції розподілу величин  $N_n$  та  $C$ , які знаходяться в умовах невизначеності, для чого були використані дані, отримані в результаті аналізу ІРФ.

Враховуючи загальну кількість виправлень у ІРФ у кожному випробуванні, ми побудували гістограму, що відображає частотний розподіл кількості виправлень (рис. 2). Вказана гістограма дозволяє оцінити параметри розподілу кількості виправлень, які є необхідними для прогнозування величини  $N_n$ . Як видно з рис. 2, частота розподілу кількості виправлень є наближеною до логнормального закону розподілу ( $\mu=6$ ;  $\sigma=2,7$ ).

Величина загальної кількості категорій даних у КВ ( $C$ ) підпорядковується закону розподілу дискретної випадкової величини (мінімальне значення – 240; максимальне значення – 260).

Для здійснення моделювання з достатньою точністю нами було обрано число ітерацій, яке дорівнює 1000 [9].

Згідно з отриманою моделлю зміни коефіцієнта помилок у ІРФ (рис. 3) до оптимального

інтервалу (0-3) потрапило 76,5% прогнозних значень, тобто з імовірністю 0,765 значення коефіцієнта помилок у наступному випробуванні у КДЦ НФаУ буде знаходитись у межах цільового інтервалу.

Частка прогнозованих значень коефіцієнта помилок, яка потрапила до загрозливого інтервалу (3-5), склала 20,9%. Відповідно до цього з ймовірністю 0,209 кількість помилок у ІРФ буде допустимою, але достатньо високою, що представляє потенційну загрозу для ефективності та якості процесу внесення даних у ІРФ. У цьому випадку відповідальною особою з питань якості МПД мають бути застосовані відповідні запобіжні дії, спрямовані на виявлення та усунення причин збільшення кількості помилок у ІРФ, наприклад, перегляд СОП, яка регламентує заповнення ІРФ, аналіз роботи персоналу, загального процесу заповнення ІРФ. З боку спонсора під час здійснення моніторингу МПД, для якої значення коефіцієнта помилок є загрозливим, доцільним можуть бути

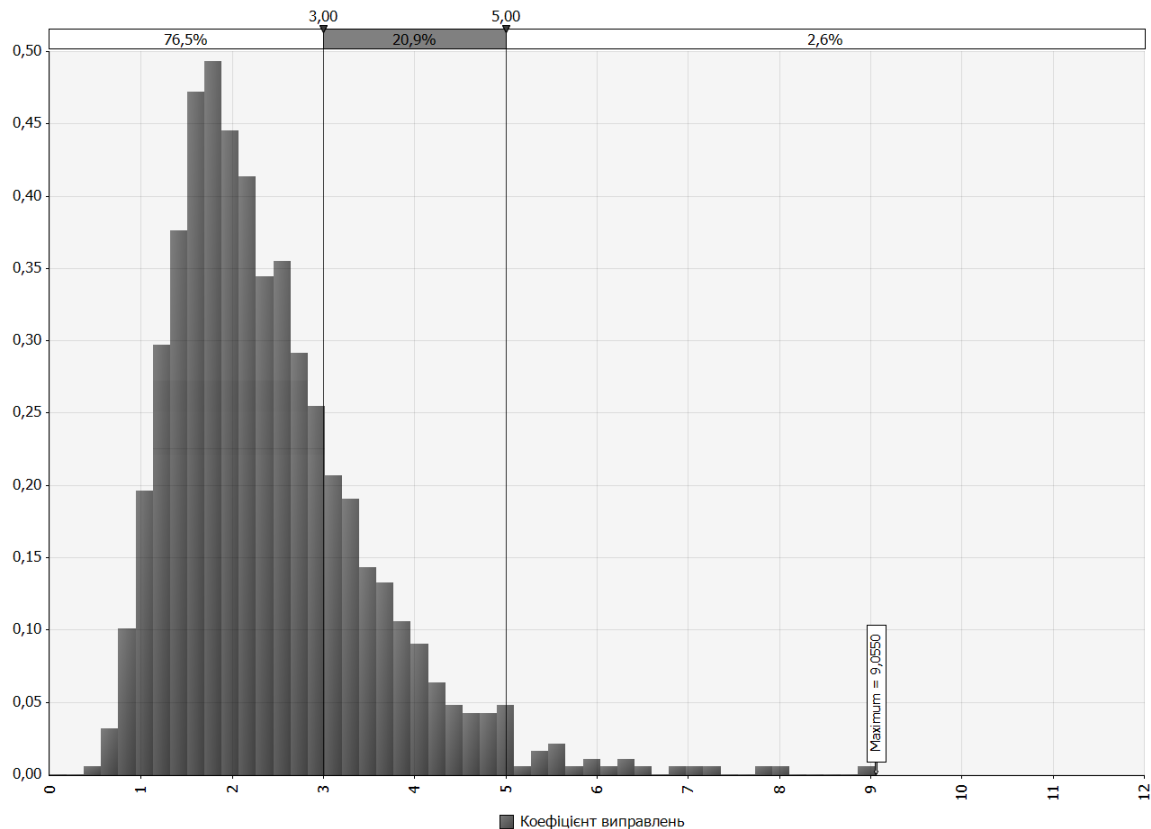


Рис. 3. Моделювання коефіцієнта помилок у ІРФ за методом Монте-Карло

наступні дії: здійснити порівняльну оцінку коефіцієнту помилок відносно інших МПД, зв'язатися з клінічною базою для з'ясування можливих проблем та питань, що виникли, здійснити візит монітора.

Встановлено, що лише 2,6% змодельованих значень коефіцієнта виправлень перевищують межу загрозового інтервалу та є критичними, тобто ймовірність того, що коефіцієнт помилок перевищить допустимі значення, складає 0,026. Така ситуація потребуватиме невідкладного реагування, адже у цьому випадку існуватиме негативний вплив на якість процесів оперування клінічними даними. При перевищенні коефіцієнтом помилок значення 5 від МПД невідкладно вимагається вживання корегувальних дій, наприклад, впровадження поглибленого контролю шляхом додаткової перевірки занесених до ІРФ даних. В межах здійснення моніторингу спонсор, отримуючи інформацію про перевищен-

ня коефіцієнтом помилок критичного значення у даному МПД, може ініціювати візит монітора на клінічну базу, проведення 100% верифікації даних, занесених на той час до ІРФ, перегляд СОПів та перевірку їх знання та виконання персоналом, здійснення додаткового тренінгу із заповнення ІРФ тощо.

За допомогою запропонованої прогнозової моделі нами також було проведено оцінку можливих економічних наслідків ситуації, коли коефіцієнт помилок перевищує встановлену допустиму межу ( $k_n > 5$ ), ймовірність реалізації якої становить 0,026. З метою визначення вихідних даних для здійснення розрахунків та моделювання за участі вузької групи експертів – спеціалістів з КВ було здійснено попередню оцінку часу, який витрачається на виправлення помилок у ІРФ, та фінансових втрат внаслідок ініціювання незапланованих робіт з додаткового контролю та корегування невідповідностей. За думкою ек-

пертів кожне збільшення коефіцієнта помилок на 0,5 зверх недопустимого значення (більше ніж 5) потребуватиме подовження терміну виконання процесу оперування даними від 1 до 2 днів, а збільшення витрат КВ – на 0,5%-2%. Враховуючи ці дані, ми побудували моделі, які відображають імовірність подовження терміну виконання КВ та імовірність збільшення витрат на дослідження (рис. 4, 5).

Відповідно до результатів моделювання, представлених на рис. 4, із загальних 2,6% випадків, у яких коефіцієнт помилок перевищує 5, ймовірність подовження термінів виконання КВ до 1 дня складає 0,009, від 1 до 2 днів складає 0,004, від 2 до 3 днів – 0,003, від 3 до 4 днів – 0,003, більше, ніж на 4 дні – 0,007. На наш погляд ризиком зростання витрат КВ більше, ніж на 4 дні можна знехтувати, враховуючи дуже низьку ймовірність (0,007).

Імовірність виникнення додаткових витрат на проведен-

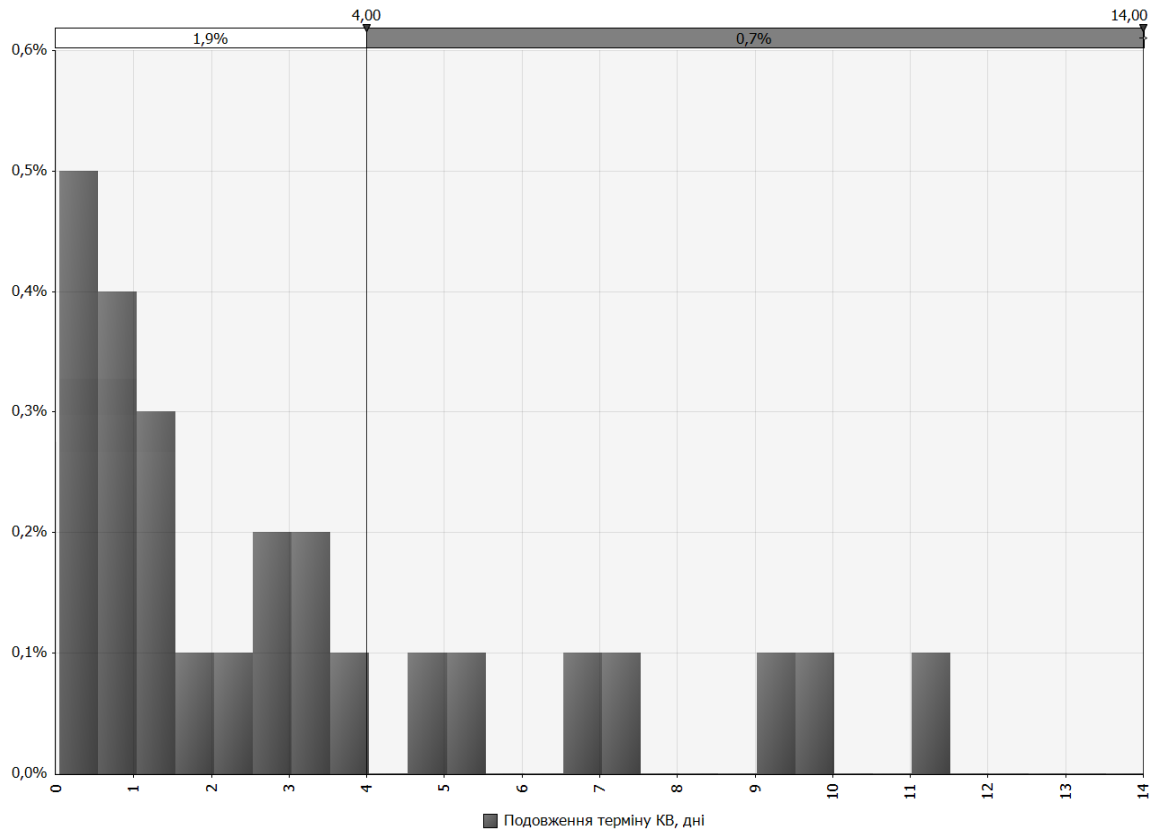


Рис. 4. Моделювання подовження терміну виконання проекту КВ (при  $k_n > 5$ )

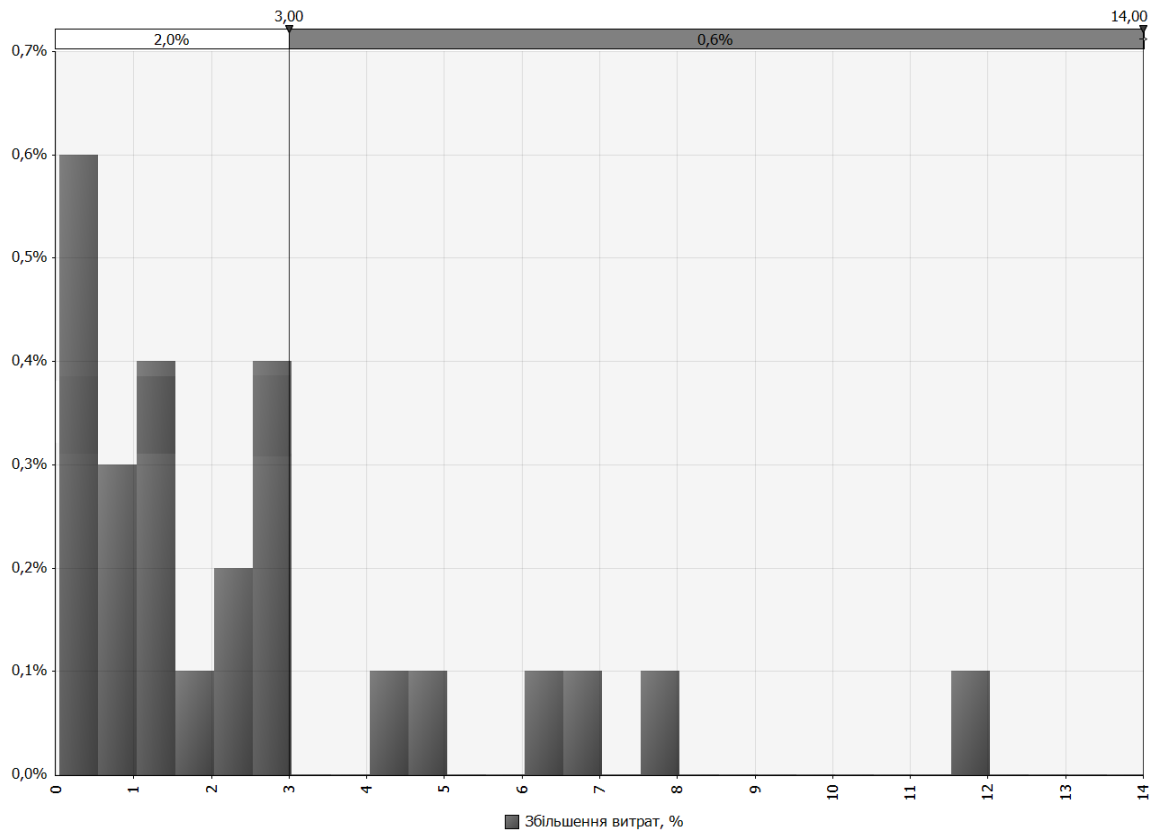


Рис. 5. Моделювання збільшення витрат КВ (при  $k_n > 5$ )

ня КВ у розмірі до 1% від загального кошторису складати-ме 0,009, від 1% до 2% – 0,005, від 2% до 3% – 0,006, більше, ніж на 3% – 0,006. На наш погляд ризиком зростання витрат КВ більше, ніж на 3% можна знехтувати, враховуючи дуже низьку ймовірність (0,006).

Спираючись на результати моделювання наслідків для термінів проекту та фінансових наслідків, до яких може призвести відхилення від встановлених вимог щодо якості заповнення ІРФ, можна підбити підсумок, що ймовірність подовження проекту на термін до 4 днів складає 0,019, виникнення додаткових витрат у розмірі до 3% від основного кошторису випробування складає 0,02.

#### ВИСНОВКИ

Згідно з принципами управління якістю та управління ризиками для якості нами було досліджено процес реєстрації даних у ІРФ, який становить собою одну з найважливіших складових СУД КВ, невід'ємну ланку побудови системи якості КВ та критично важливий процес для забезпечення достовірності та цілісності даних. Для кількісного оцінювання, контролю та моделювання ризику, асоційованого з даним процесом, було розроблено КПР коефіцієнт помилок  $k_n$ , який характеризує якість заповнення ІРФ. Використовуючи дані, отримані в результаті аналізу ІРФ у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного уні-

верситету (КДЦ НФаУ), було здійснено прогнозування зміни коефіцієнта помилок. На основі створеної прогнозовної моделі були проаналізовані подальші фінансові наслідки проблем, пов'язаних із помилками при реєстрації даних, а також їх вплив на відповідність вимогам щодо термінів здійснення процесів випробування.

Результати дослідження дозволяють зробити висновок, що ймовірність перевищення значенням коефіцієнта помилок максимально допустимої величини складає загалом 2,6%. Вважаємо цю величину, яка знаходиться в межах допустимої похибки (до 5%), достатньо низькою, що свідчить про високий рівень якості здійснення процесу внесення даних у ІРФ у КДЦ НФаУ. За результатами досліджень було ініційовано додаткове навчання персоналу, перегляд СОПів та їх удосконалення. Крім того, створені методичні рекомендації з розробки СОПів та заплановані дії з подальшого оцінювання ризиків.

Оцінка економічних наслідків реалізації цих ризиків, а також наслідків щодо дотримання термінів КВ дозволяє вважати їх прийнятними. Перевищення коефіцієнтом помилок допустимого значення може спричинити подовження КВ до 4 днів, що складає 0,019, ризик виникнення додаткових витрат у розмірі до 3% від основного кошторису випробування складає 0,02. Кількісний показник «коефіці-

єнт помилок», запропонований у даному дослідженні, має стати складовою єдиної системи КПР, що дозволить вимірювати ризики для кожного процесу, критично важливого для якості даних, і стане незамінним засобом для здійснення багатьох видів контролю роботи МПД.

Здійснюючи віддалений моніторинг із використанням системи попередньо розроблених КПР, спонсор може оцінювати ризики на МПД в режимі «реального часу», що дозволяє швидко реагувати та застосовувати відповідні запобіжні дії. Саме такий підхід забезпечує зосередження на найбільш імовірних та значущих ризиках, які стосуються процесів, критично важливих для якості даних. До того ж, врахування КПР дає спонсору змогу розробляти план моніторингу, направлений на найбільш важливі ризики, та визначати частоту, обсяг та зміст моніторингу відповідно до результатів оцінювання ризиків.

Використання специфічних КПР під час самоконтролю на МПД або підготовки до моніторингу, інспекції чи аудиту забезпечить безперервне покращення процесів КВ на МПД завдяки реалізації принципу «зворотного зв'язку».

Також запропонована методика розрахунку та прогнозування коефіцієнта помилок може бути рекомендована для використання під час планування та проведення інспекцій МПД регуляторними органами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2011. – №3 (17). – С. 17-22.
2. Добрава В.Є., Зупанець І.А., Мороз А.М. та ін. *Методологічні принципи організації системи управління даними у клінічних випробуваннях: Метод. рекомен.* – Х.: ФОП Петров В.В., 2012. – 36 с.
3. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. та ін. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2013. – №5 (31). – С. 16-23.
4. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Клінічна фармація*. – 2014. – Т. 18, №1. – С. 4-10.
5. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.И.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова и др.* – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К., 2009. – 67 с.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості. – К., 2011. – 26 с.
9. Паньгина Н.Н., Паньгин А.А. // Компьютерные инструменты в образовании. – 2002. – №5. – С. 30-43.
10. Alemayehu D., Alvir J., Chappell P.B. et al. // Applied Clinical Trials. – 2012. – Vol. 5. – P. 15-16.
11. Assuring Data Quality and Validity in Clinical Trials for Regulatory Decision Making; Workshop Report / Davis J.R., Nolan V.P., Woodcock J., Estabrook R.W. – Roundtable on Research and Development of Drugs, Biologics, and Medical Devices, Institute of Medicine. – Режим доступу: <http://www.nap.edu/catalog/9623.html>
12. Brosteanu O., Houben P., Ihrig K. et al. // Clinical Trials. – 2009. – Vol. 6. – P. 585-596.
13. Djali S., Janssens S., Yper S. // Drug Information J. – 2010. – Vol. 44. – P. 359-373.
14. European Medicine Agency. Reflection paper on risk based management in clinical trials. – Режим доступу: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500110059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf)
15. Gregg H. Claycamp // Drug Information J. – 2007. – Vol. 41. – P. 353-367.
16. MRC/DH/MHRA joint project; Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal. – Режим доступу: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Clinicaltrials/index.html>
17. Robinson M., Cook S. Clinical Trial Risk Management. – Boca Raton: Francis and Taylor, 2006. – 211 p.
18. Rosenberg M.J. // Therapeutic Innovation and Regulatory Sci. – №48 (4). – P. 428-435.
19. Sax A., Keegan M., White D. et al. // J. for Clinical Studies. – 2012. – Vol. 4 (5). – P. 26-33.

#### **ВИКОРИСТАННЯ ІМІТАЦІЙНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ РЕЄСТРАЦІЄЮ ДАНИХ У КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННІ**

**К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна, В.Є.Доброва, О.О.Андрєєва**

**Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: клінічне випробування; управління ризиками; ключовий показник ризику; якість даних; індивідуальна реєстраційна форма

Важливим аспектом якості клінічних випробувань (КВ) є належна реєстрація даних, однією із складових якої є правильні та точні дані, внесені до індивідуальної реєстраційної форми (ІРФ) пацієнта/добровольця. Представлені результати оцінювання та моделювання ризиків для процесу внесення даних до ІРФ на місці проведення дослідження (МПД). У ході дослідження проаналізовані 292 ІРФ та вивчені журнали помилок та виправлень у ІРФ з 12 КВ, проведених у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ). Для оцінювання частоти помилок та виправлень у ІРФ запропоновано використання ключового показника ризику – коефіцієнта помилок ( $k_n$ ) та встановлені характеристичні інтервали його значень: оптимальний (0-3); загрозовий (3,1-5); недопустимий (більше 5). Використовуючи метод Монте-Карло побудовано прогнозну модель зміни коефіцієнта помилок, за якою визначено, що ймовірність перевищення межі загрозового інтервалу складає лише 0,026. Для цієї ситуації створено модель економічних наслідків з використанням даних стосовно можливого подовження терміну КВ та збільшення витрат, отриманих шляхом експертної оцінки. Ймовірність подовження проекту на максимальний термін до 4 днів складає 0,019, виникнення додаткових витрат у розмірі до 3% від основного кошторису випробування складає 0,02. Отримані результати свідчать про високий рівень якості процесу внесення даних у ІРФ у КДЦ НФаУ. Запропонована методика може бути рекомендована для здійснення моніторингу з боку спонсора, самоконтролю МПД та використана при підготовці до візитів монітора, інспекцій чи аудитів, а також для планування та проведення інспекцій МПД регуляторними органами.

#### **ПРИМЕНЕНИЕ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОЦЕНИВАНИЯ РИСКОВ, СВЯЗАННЫХ С РЕГИСТРАЦИЕЙ ДАННЫХ В КЛИНИЧЕСКОМ ИСПЫТАНИИ**

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

**Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: клиническое исследование; управление рисками; ключевой показатель риска; качество данных; индивидуальная регистрационная форма

Важным аспектом качества клинических исследований (КИ) является надлежащая регистрация данных, которая предполагает внесение в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента/добровольца правильных и точных данных. Изложены результаты оценки и моделирования рисков для процесса внесения данных в ИРК в исследовательском центре (ИЦ). В ходе работы был проведен анализ 292 ИРК и изучены журналы ошибок



*и исправлений в ИРК для 12 КИ, которые проводились в Клинико-диагностическом центре Национального фармацевтического университета (КДЦ НФаУ). Для оценки частоты ошибок, допущенных в ИРК, было предложено использование ключевого показателя риска – коэффициента ошибок ( $k_n$ ) и установлены характеристические интервалы его значений: оптимальный (0-3); угрожающий (3,1-5); недопустимый (больше 5). Используя метод Монте-Карло, мы построили прогнозную модель изменения коэффициента ошибок, с помощью которой было установлено, что вероятность превышения коэффициентом ошибок границы угрожающего интервала составляет всего 0,026. Для этой ситуации была создана модель экономических последствий с использованием данных относительно возможного удлинения КИ и увеличения расходов, полученных путем экспертной оценки. Вероятность удлинения сроков проекта исследования на максимальный срок до 4 дней составила 0,019, а вероятность возникновения дополнительных затрат в максимальном размере до 3% от основного бюджета составила 0,02. Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне качества процесса внесения данных в ИРК в КДЦ НФаУ. Предложенная методика может быть рекомендована для осуществления спонсором мониторинга, самоконтроля ИЦ при подготовке к визитам монитора, к инспекциям или аудитам, а также для планирования и проведения инспекций ИЦ регуляторными органами.*

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: dobrova\_vika@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.09.2014 р.