

Системи управління якістю в міжнародних клінічних випробуваннях які базуються на оцінці ризиків

Полад Енвер Абрахов

Cromospharma, проектний менеджер

Навчально-науковий Інститут магістерської підготовки та післядипломної освіти Кафедра управління проектами і процесами, ВНЗ «Університет економіки та права «КРОК», Київ, Україна

Клінічні випробування нових препаратів на людях протягом багатьох десятиліть проводяться відповідно до світового гармонізованого стандарту належної клінічної практики (далі ICH GCP), одним з найвищих пріоритетів якого є безпека протестованих пацієнтів, а також наукова цілісність отриманих даних. Традиційна методологія моніторингу за ходом клінічних випробувань базувалася на 100% перевірці даних, внесених дослідниками в загальну систему для подальшої обробки даних. Такий моніторинг здійснюють фахівці, клінічні монітори-які здійснюють моніторингові візити до дослідницьких центрів з частотою, зазначеною в Моніторинговому Плані дослідження.

Останнє велике оновлення ICH E6(R2) 2016 році вперше вводить поняття «ризик-орієнтований підхід» (далі RBA-risk-based approach): «Система управління якістю повинна використовувати підхід, заснований на ризиках», говориться в стандарті.

Разом с тім, кожне дослідження є унікальним та ставить перед собою різні первинні та вторинні цілі, такі як вивчення безпечності, ефективності, фармакодинамічних та фармакокінетичних параметрів нової молекули. Що це означає для розробників препарату, як використовувати новий інструмент для підвищення якості дослідження, постійно підвищуючи безпеку пацієнтів?

Слід зазначити, що галузь не відразу відреагувала на нововведення, потрібен був час, щоб подолати «інерцію», щоб змістити фокус, направити ресурси на виявлення ризиків, системні відхилення з подальшою роботою над помилками, впровадження системи тренінгів в науково-дослідних центрах. Компанії-розробниці нових фармацевтичних препаратів, які першими використовували RBA, швидко зрозуміли, що такий підхід дійсно здатний показати так звані «сірі зони ризику», які традиційний моніторинг не виявив, або виявив занадто пізно.

Почали з'являтися різні моделі, від найпростіших до «просунутих», використовуючи окремі аналітичні структури, які є досить ресурсоемкими. Прості моделі RBA, засновані на простих алгоритмах, прописаних в Моніторинговому Плані, що є керівництвом для клінічного монітора.

Нижче пропонуються дві розробки RBA моделі для окремого центру та для великого багатоцентрового міжнародного дослідження.

Розробка RBA для окремого центра-в дослідницькому центрі лікується 20 пацієнтів, які відвідують центр з частотою один раз на місяць

Традиційний моніторинг-Для того, щоб перевірити правильність введення даних, проведення процедур і супровід побічних явищ для всіх 20 пацієнтів за

традиційною моделлю, монітору потрібно проводити кілька днів в одному центрі і так щомісяця. При цьому основна увага буде більш спрямованою на виконання задачі, дотримання певної метрики-перевірка 100% даних. Як правило, часу на роботу над аналізом виявлених відхилень і поліпшення якості не залишається.

Модель RBA зміщує акцент на якість-немає необхідності перевіряти дані для всіх 20 пацієнтів-досить перевірити, наприклад, кожен п'ятий (001, 006, 011, 016). Але при виявленні відхилення, зразок розширюється до наступного пацієнта. Якщо є помилка, то монітор «риється» далі, тому виявляється системне відхилення. Решту часу монітор використовує для з'ясування причин системного відхилення (найчастіше дослідники неправильно, або не до кінця розуміють якусь процедуру), з подальшою роботою по усуненні причин, включаючи підготовку дослідницької групи.

Модель RBA в багаточентровом дослідженні-дослідження проводилося в 20 країнах, 200 науково-дослідних центрах, де лікувалися 4000 пацієнтів. Вводиться окреме відділення, так званій «Централізований моніторинг» (*далі CM-Centralized Monitoring*)-це професійні статистики, які мають віддалений доступ до електронних систем, в яких відображається прогрес дослідження для кожного пацієнта без доступу, однак, до персональних даних пацієнта. Тобто вони бачать номер пацієнта, зміни параметрів лабораторних даних, дозування препарату, життєво важливі ознаки, такі як тиск, пульс, температура, частота серцевих скорочень, частота відвідування пацієнтом медичної установи, та інші дані введені дослідниками. Централізований моніторинг буде використовувати аналітичні інструменти так званих «гнучких методологій», в даному випадку Lean/6Sigma.

Команда CM періодично завантажує зрізи даних за різними показниками і виявляє відхилення. Ці відхилення «опускаються» до клінічного монітора. Клінічний монітор відвідує клінічний центр з готовим відхиленням, та більшу частину часу візиту використовує для виявлення причин і виправлення помилок, тренування команди.

Таким чином, впровадження моделі RBA в клінічні випробування нових препаратів на людях стало своєрідною революцією в забезпеченні якості дослідження, підвищенні безпеки пацієнтів. Такий підхід дозволяє вчасно виявляти ризики, швидко на них реагувати. Звичайно, RBA швидше застосовується на завершальних фазах, в найбільш ресурсоємких дослідженнях з великою кількістю залучених пацієнтів. Разом з тим, ефект вже очевидний сьогодні, коли фармацевтичні компанії приділяють все більше уваги розробці нових, більш просунутих моделей RBA.

Ключові слова: клінічні випробування, моніторинг, ризики.

Список використаних джерел

1. ICH E6 (R2) Good clinical practice-<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>