

Сбор данных в клинических испытаниях

Введение

Во время разработки дизайна клинического испытания важно запланировать способ сбора и регистрации данных в ходе испытаний.

В этой статье описывается процесс ведения документации клинического испытания, в том числе:

- место регистрации данных исследователем;
- способы сбора данных;
- процесс отбора всех документов, созданных в рамках исследования, для возможной проверки компетентными уполномоченными органами в исследовательских центрах исследователя и спонсора.

Способы сбора данных в клинических испытаниях

Формирование и сбор данных в клиническом испытании проводят:

- исследователь;
- персонал, участвующий в исследовании;
- непосредственно сами пациенты – так называемые «исходы, сообщаемые пациентом» (ИСП).

Этот процесс может осуществляться традиционно – на бумаге (например, индивидуальные регистрационные карты (ИРК), дневники пациентов или опросники) или в электронном виде (например, электронные ИРК [эИРК] или с помощью портативных средств, таких как мобильные телефоны или планшеты, предназначенные для сбора данных непосредственно у пациентов

[ЭИСП])). Другим методом сбора данных является так называемый «метод непосредственной регистрации данных» (НРД). При НРД данные непосредственно генерируются электронным устройством и вводятся в базу данных

Бумажные индивидуальные регистрационные карты (ИРК)

Бумажные ИРК предназначены для данных, написанных от руки. Они дешевы в изготовлении и позволяют делать копии оригинала и отправлять информацию по факсу. Новые технологии, такие как оптическое распознавание символов (ОРС), позволяют компьютерам «считывать» данные, записанные персоналом исследовательского центра, и автоматически вводить их в базу данных.

Преимущества:

- Персонал исследовательского центра может переносить ИРК туда, где она необходима.
- Персоналу исследовательского центра не нужно беспокоиться о доступе к компьютерам и паролям.
- Во время исследования можно относительно легко вносить правки, если необходимо что-то изменить.

Недостатки:

- Большой объем бумажных документов, требующих хранения.
- Недостаточное количество места и ограничения, касающиеся внесения исправлений, на самом бланке.
- В отличие от электронных записей нет автоматического выделения неправильных введенных данных для пользователя.
- А поскольку сведения впоследствии вводятся в базу данных, это создает еще одну возможность для появления ошибок.

Электронные индивидуальные регистрационные карты (эИРК)

Электронные ИРК (эИРК) становятся все более популярными. Однако их создание связано со значительно большими сложностями, а применение требует строгого соблюдения требований нормативных документов, принятых в Европе и Соединенных Штатах Америки. Необходимо подтвердить надежность компьютерных программ или программного обеспечения, также должна быть возможность отслеживать все исправления введенных данных. Необходимо обеспечить доступ к программе и данным только для уполномоченных лиц. Должны автоматически и регулярно создаваться резервные копии.

Использование эИРК в рамках исследования требует наличия достаточного и надежного доступа к компьютерам и интернету во всех исследовательских центрах. Кроме того, это требует усиленной подготовки персонала исследовательского центра к применению эИРК, что часто требует содействия службы технической поддержки.

Нормативные требования сходятся в том, что эИРК должны соответствовать:

- в Европе: Международная конференция по гармонизации (ICH) – Надлежащая клиническая практика (GCP) E-6, раздел 5.5.3¹;
- в США: Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) – Свод федеральных правил 21 (21CFR), часть 11, и Руководство для отрасли – Компьютеризированные системы, которые используются в клинических испытаниях (Guidance for Industry – Computerised Systems used in Clinical Trials)².

Подтверждение надежности системы

Обязательно следует подтверждать надежность электронных систем. Система должна:

- иметь контрольный журнал, позволяющий регистрировать в электронном виде и отслеживать любое изменение;
- быть защищенной от несанкционированного доступа;
- регулярно создавать резервные копии, чтобы данные регулярно копировались на другой диск, сервер или компьютер, доступ к которым возможен в течение всего периода существования продукта.

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) разработало очень подробные и строгие правила, в которых обозначены условия, при которых допускается электронная регистрация данных.

Руководство для отрасли

Если для создания, изменения, поддержания, хранения, считывания или передачи данных будет использоваться компьютеризованная система, рекомендуется обязательно указать это в протоколе.

Документация для всего используемого программного и аппаратного обеспечения должна храниться вместе с записями исследования.

Преимущества:

- Сразу видно ошибки при вводе данных.
- Контроль допустимых значений и контрольное редактирование сводят к минимуму количество ошибок при вводе данных и отклонений от протокола.
- Данные доступны спонсору сразу после их введения в исследовательском центре.
- Можно быстрее обрабатывать запросы.

Недостатки:

- Преимущества становятся очевидными только в долгосрочной перспективе.
- Данные вводятся персоналом исследовательского центра.

- Существует остаточное сопротивление электронной регистрации данных.
- Могут возникать технические проблемы.
- Могут возникать проблемы с защитой данных.

Примеры непосредственной регистрации данных (НРД) :

- лабораторные данные;
- показатели электрокардиограммы (ЭКГ);
- результаты центральной обработки изображений (результаты магнитно-резонансной томографии [МРТ]);
- электронные опросники/дневники пациента.

Исходы, сообщаемые пациентом (ИСП), и электронная регистрация ИСП (эИСП)

Термин «исход, сообщаемый пациентом» (ИСП), применяется для всех данных, которые предоставляются непосредственно пациентами. К ним относятся все типы опросников и дневников. Они могут регистрироваться на бумаге или с помощью электронных систем. Сейчас активно усовершенствуются технические средства, которые могут использоваться для эффективного получения таких данных удобным для пациента способом. Если используются электронные портативные системы, такие как планшет или текстовые сообщения (СМС), применяется термин эИСП. Обычно эти электронные данные имеют вид дневников, ежедневно заполняемых пациентом дома, или опросников для оценки качества жизни (КЖ), которые заполняются на визитах в исследовательский центр.

Преимущества:

Предложение пациентам предоставлять свои данные в электронном виде имеет много преимуществ: более высокое качество данных; кроме того, такие системы позволяют персоналу исследовательского центра постоянно быть в курсе состояния пациента, а также знать, являются ли введенные данные

достоверными. При использовании бумажных дневников это становится очевидным только на следующем визите пациента, когда он приносит дневник в исследовательский центр. Кроме того, ЭИСП уменьшает загруженность персонала исследовательского центра, связанную с введением данных исследования.

Более высокое качество данных:

- С помощью автоматического контрольного редактирования часто обеспечивается 100 % качество данных ЭИСП, что означает отсутствие необходимости в значительной очистке данных.
- За счет предупреждающих сигналов и определяемого контекстом дизайна электронных дневников значительно улучшается соблюдение требований протокола.
- Более высокое качество данных может означать меньшее количество пациентов, необходимое для исследования.
- В случае возникновения проблем или отклонений можно принять неотложные меры.
- Позволяет клиницистам сконцентрироваться на лечении своих пациентов, а не на введении данных.

Недостатки:

Одновременно существует ряд недостатков, которые необходимо учитывать при включении ЭИСП в клиническое испытание. Статистические показатели демонстрируют все больше преимуществ, потому что количество исследований, предусматривающих использование ЭИСП, быстро растет.

- Более сложное техническое обеспечение, что делает этот метод более дорогим по сравнению с использованием бумаги.
- Не все пациенты хорошо знакомы с современными технологиями.
- Как и при использовании любых электронных средств, возможны неисправности и сбои в работе.

- Персоналу исследовательского центра требуется больше времени, чтобы объяснить пациенту, как пользоваться системой.
- Необходимость доступа к телефонной линии или беспроводной сети.

Участие пациентов

- ИСП предоставляют спонсорам средство, с помощью которого можно узнать о реальных ситуациях, с которыми участники сталкиваются в ходе испытаний.
- Оценка качества жизни, в том числе способности участника решать повседневные бытовые задачи (например, те, которые в других случаях могут казаться сложно выполнимыми), может предоставить важную информацию о жизни участника во время испытания. Эти данные о реальной жизни участников часто становятся важными для принятия решения во время получения регистрационного свидетельства для продукта и изучения продукта органами Медицинско-технологической оценки (МТО).
- По этой причине, для того чтобы определить данные (о качестве жизни или другие данные пациента), предназначенные для сбора, требуется участие экспертов по работе с пациентами (ассоциации пациентов или представители пациентов). Это дает пациентам возможность играть более важную роль.

Выводы: важность высококачественных данных

Таким образом, поскольку в клиническом испытании проводится регистрация и обработка данных, эти данные должны быть как можно лучшего качества. Согласно критериям, данные считаются высококачественными, если они:

- поддаются оценке и анализу;
- позволяют сделать надежные выводы;

- являются полными и точными;
- не требуют дополнительных запросов;
- согласуются с данными других пациентов и исследовательских центров;
- внесены во все поля ИРК;
- разборчивы и легко понятны;
- логичны;
- представлены в правильных единицах измерения;
- дают возможность лучше разобраться в субъективных оценках.

[glossary_exclude]Дополнительные ИСТОЧНИКИ

1. Европейское агентство по лекарственным средствам опубликовало пояснительную записку, обобщающую информацию о том, что инспекторы по Надлежащей клинической практике (Н КП) считают приемлемой электронной регистрацией данных: Европейское агентство по лекарственным средствам (2010). *EMA/INS/GCP/454280/2010 Пояснительная записка о требованиях к электронным первичным данным и данным, зарегистрированным с помощью электронных средств сбора данных в ходе клинических испытаний (EMA/INS/GCP/454280/2010 Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials)*. Источник по состоянию на 7 сентября 2015
г.:https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf
2. S. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (2003). *Руководство для отрасли. Часть 11, Электронные записи; электронные подписи – область действия и применение (Guidance for*

industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application). Источник по состоянию на 7 сентября 2015 г.: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

3. S. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (2009). *Руководство для отрасли. Показатели исходов, сообщаемых пациентами: использование при разработке медицинского продукта с целью поддержки свойств, заявляемых в инструкции по применению (Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims)*. Источник по состоянию на 7 сентября 2015 г.: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>
4. Инициатива Comet включает исследователей, которые заинтересованы в разработке и применении согласованных стандартизированных наборов исходов: «core outcome set» (основной набор исходов). С дополнительной информацией можно ознакомиться на сайтах <http://www.comet-initiative.org/about/overview> и [http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

Справочная литература

1. International Conference on Harmonisation (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (pp. 23). Geneva: ICH. Retrieved 5 July, 2021 from https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Retrieved 7 September, 2015, from

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

Приложения

- Презентация: Варианты сбора данных и регистрации исходов, сообщаемых пациентами (ИСП)

Size: 633,727 bytes, Format: .pptx

В презентации рассматриваются различные способы сбора данных в клинических испытаниях.

A2-4.28-v1.1