

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу  
Ратушної Ксенії Леонтіївни  
на тему «Науково-методичні підходи до управління даними при клінічних  
дослідженнях лікарських засобів»  
представлену у спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02  
при Національному фармацевтичному університеті  
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук  
за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків,  
організація фармацевтичної справи та судова фармація

**Актуальність теми.** Світовий досвід підтверджує, що у провідних країнах за експертизу матеріалів клінічних випробувань лікарських засобів та їх контроль відповідає єдина установа, зокрема, у США – це FDA, в ЄС – це ЕМА, в Японії – це PMDA. За оцінками експертів ринок клінічних випробувань України щодо можливості проведення клінічних випробувань використовується лише на 10-15%. До важливих переваг для розміщення в Україні проектів клінічних випробувань належить наявність централізованої системи охорони здоров'я та можливість залучати пацієнтів з рідкісними захворюваннями. За даними літератури найбільш часто проводяться клінічні випробування лікарських засобів для лікування захворювань в психіатрії, неврології, онкології, пульмонології, ревматології.

В Україні створена нормативно-правова база щодо клінічних випробувань лікарських засобів (КВ ЛЗ), яка відповідає, в основному, міжнародним підходам ЄС, вимогам Настанови з Належної клінічної практики, що підтверджується даними у чисельних публікаціях проф. І. А. Зупанця та його наукової школи, проф.В.Є.Добрової, проф.С.Б.Попова та інших. Проте проведення комплексних теоретичних і практично орієнтованих досліджень щодо науково-методичного забезпечення управління даними в КВ ЛЗ для забезпечення об'єктивності та достовірності їх висновків є необхідним і дисертаційне дослідження К.Л.Ратушної є актуальним.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету на тему «Організація і проведення клінічних досліджень та вивчення біоеквівалентності» (номер державної реєстрації 0114U006186).

**Наукова новизна та теоретичне значення результатів дослідження.** У виконаній дисертаційній роботі уперше проведено інтегральні дослідження, спрямовані на розробку науково-методичного забезпечення належного управління клінічними даними на місці проведення дослідження ЛЗ.

Дисертант Ратушна К.Л. вперше розробила структуру системи інформаційних потоків даних у КВ, яка включає організаційну та функціональну взаємодію між зацікавленими учасниками КВ ЛЗ. Обґрунтовано процесну модель управління клінічними даними в системі управління якістю на місці проведення дослідження (МПД) та розроблено організаційні засади забезпечення належної діяльності персоналу відповідно до цієї моделі.

Уперше розроблено модель процесу управління ризиками для забезпечення якості в системі управління клінічними даними та організаційні засади належної діяльності персоналу відповідно до запропонованої моделі. Систематизовано фактори й типи ризиків для якості клінічних даних при КВ ЛЗ. На основі міжнародних стандартів з управління якістю та положень проектного менеджменту вперше запропоновано модель управління ризиками для якості даних, а також розроблено методичні підходи до їх оцінки та прогнозування на МПД ЛЗ.

Ратушною К.Л. удосконалено трактування терміну «клінічні дані», подано їх структурну модель та науково-методичне забезпечення належного управління клінічними даними на місці проведення дослідження ЛЗ. Обґрунтовано структуру системи управління КВ ЛЗ шляхом інтеграції

методик планування якості, управління ризиками та процесних технологій, також запропоновано удосконалити методичні підходи до створення стандартних операційних процедур (СОП) на місці проведення дослідження.

**Практичне значення роботи.** Отримані результати дисертаційної роботи Ратушною К.Л. є науково-методичною основою для належного управління клінічними даними в КВ ЛЗ в межах забезпечення якості його висновків і впровадження системи управління якістю.

Подальше впровадження результатів дисертації сприятиме підвищенню ефективності роботи організаторів КВ та місць проведення дослідження, щоб забезпечити якість висновків щодо ефективності та безпеки досліджуваних ЛЗ, в межах створення системи управління якістю цілого циклу обігу лікарських засобів.

Обґрунтована дисертантом процесна модель системи управління даними була застосована при розробці, впровадженні та сертифікації СУЯ (сертифікат ДСТУ ISO 9001:2009 №UA 2.003.08997-15) та впроваджена у роботу Клініко-діагностичного центру (КДЦ) Національного фармацевтичного університету (м.Харків). На основі цієї моделі та обґрунтованих в дисертаційному дослідженні методичних підходів було розроблено кілька СОП, впроваджених у діяльність вказаного центру НФаУ.

Позитивно, що Ратушною К.Л. розроблено процедури управління якістю «Управління клінічними даними» (ПЯ 20/01/2014) та «Управління ризиками» (ПЯ 22/01/2014), які знайшли практичне застосування. Опрацьовані методичні рекомендації та інформаційний лист були впроваджені у роботу провідних вітчизняних фармацевтичних виробників - Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Фармак, Київмедпрепарат, Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України, КДЦ НФаУ, Науково-практичного медичного центру Харківського національного медичного університету. Також вказані наукові розробки впроваджені у навчальний

процес кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

**Повнота викладу основних результатів в наукових фахових виданнях.** Слід відзначити, що зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертаційної роботи та відображає обсяг, новизну і практичне значення проведених автором досліджень. За результатами усіх розділів дисертації опубліковано 38 друкованих праць, з них 11 наукових статей, з яких 10 – у фахових виданнях (у тому числі одна одноосібна), дві – в наукових міжнародних журналах, 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та 25 тез доповідей на з'їздах, конгресах та конференціях. Основні положення дисертації повністю відображені в опублікованих працях.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та практичних рекомендацій.** Наукові положення та висновки, які сформульовані у дисертаційній роботі, були експериментально обґрунтовані та отримані відповідні результати базуються на достатньому за обсягом матеріалі. Наукові рекомендації належним чином обґрунтовані на теоретичних дослідженнях, інформаційній, законодавчій і методичній базі України та інших країн.

У сукупності такий підхід дав можливість одержати обґрунтовані та достовірні результати, на яких базуються основні наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані К.Л.Ратушною.

**Структура, зміст і оформлення дисертації.** Дисертаційна робота Ратушної К.Л. складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, додатків і переліку використаних джерел, обсяг основного тексту складає 176 сторінок. Робота проілюстрована 12 таблицями, 55 рисунками. Список використаних джерел містить 190 позиції, з яких 80 джерел – закордонні.

У першому розділі «Науково-теоретичні основи управління та забезпечення якості клінічних випробувань лікарських засобів» проведено огляд літератури і досліджено особливості проведення та підходи до управління КВ ЛЗ у світі та в Україні, проведено аналіз підходів до забезпечення їх якості. Детально проведено аналіз європейських підходів до КВ ЛЗ, Дисертантом узагальнено теоретичні аспекти управління ризиками в КВ ЛЗ. Визначена необхідність розробки та імплементації науково-методичного підґрунтя для належного управління даними в КВ ЛЗ в системі управління якістю та впровадженні ефективних методів управління у відповідності до вимог регуляторних нормативів щодо організації та проведення КВ ЛЗ та положень Належної клінічної практики (GCP).

Доведено, що особливого практичного значення набувають питання належного управління даними на місці проведення дослідження (МПД) як ключової ланки проведення КВ ЛЗ, де відбуваються найбільш вагомі, трудомісткі та тривалі процеси оперування даними.

У другому розділі «Обґрунтування напряму, загальної методики та методів дисертаційного дослідження» Ратушною К.Л. наведено обґрунтування загальної методології дослідження, послідовність і структура проведення дисертаційного дослідження відповідно до визначених етапів, напрямків та результатів.

Для виконання поставлених завдань дисертаційного дослідження Ратушною К.Л. використовувалися методи історичного, системного, математичного, ситуаційного, статистичного та контент-аналізу, експертної оцінки, методи моделювання тощо. Проведено системну інтеграцію регуляторних вимог до організації КВ і концептуальних положень проектного менеджменту та управління ризиками з урахуванням вимог міжнародного стандарту з управління якістю.

Третій розділ «Обґрунтування наукових підходів до управління даними у клінічних випробуваннях лікарських засобів» присвячений обґрунтуванню

наукових підходів до управління даними у КВ ЛЗ з урахуванням сучасних вимог до їх організації та міжнародних стандартів з управління якістю. Автором проаналізовано впровадження наукових засобів управління КВ ЛЗ у світовій практиці, та за його результатами опрацьовано структуру інтегрованої системи управління цими дослідженнями на базі методології планування якості, управління ризиками і процесних технологій. Обґрунтовано теоретичне значення системи управління клінічними даними в загальній структурі управління КВ ЛЗ. Запропоновано модель інтегрованої системи управління КВ, яка поєднує вимоги міжнародного стандарту ISO 9001:2008, Настанови ICH GCP, положення проектного управління та управління ризиками. При проведенні КВ ЛЗ створюється складна система інформаційних потоків, різноманітними за характером та спрямованістю, тому важливо врахувати особливості взаємодії між сторонами, залученими до КВ, визначити шляхи передачі даних та критичні етапи можливої втрати їхньої якості, а також забезпечити їх належну координацію.

Автором розроблено процесну модель управління клінічними даними як структурну складову системи управління якістю на місці проведення дослідження ЛЗ, надано опис процесів моделі та проаналізовано їх взаємозв'язки.

Позитивно, що проведено апробацію цієї процесної моделі під час побудови, впровадження та сертифікації системи управління якістю 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.

Четвертий розділ «Наукове обґрунтування та розробка методики управління ризиками в системі управління клінічними даними на місці проведення дослідження» логічно присвячений обґрунтуванню моделі

управління ризиками в системі управління даними на МПД, визначені фактори ризику для якості клінічних даних та досліджено ступінь їх впливу.

Автором було виділено та проаналізовано базові фактори ризику, які можуть вплинути на достовірність, точність клінічних даних, проведено їх деталізацію та за допомогою експертного оцінювання визначено ступінь їх загрози. Було встановлено, що найбільш значущими базовими факторами ризику є дотримання алгоритму дій у випадку виникнення побічних реакцій чи явищ, підготовча робота монітора на МПД та професійний рівень персоналу МПД. 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 їх виникнення кожного з ризиків

Запропоновано методику оцінювання ризиків в системі управління клінічними даними на місці проведення дослідження з використанням методу аналізу причин та наслідків відмов – FMEA. Обґрунтовано інтегровану методику оцінювання та контролю її роботи за допомогою ключових показників ризику, які враховують базові аспекти забезпечення якості даних та інтерпретації значень ключових показників ризику.

На основі матеріалів 12-ти клінічних досліджень біоеквівалентності (292 ІРФ), проведених у КДЦ НФаУ, автором проведено оцінювання процесу заповнення ІРФ та розраховано ключовий показник ризику «Коефіцієнт помилок у ІРФ». На підставі отриманих результатів було сформульовано методичні рекомендації щодо можливих шляхів поліпшення та контролю здійснення процесу заповнення ІРФ. 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.

Розроблено методичні підходи до прогнозування ризиків шляхом імітаційного моделювання, а також проаналізовані наслідки їх впливу на обсяг витрат клінічного випробування ЛЗ і терміни виконання дослідження, визначено підходи до реалізації алгоритму оцінки та реагування на прогнозну модель ключового показника ризику.

П'ятий розділ «Розробка науково-практичних підходів до регламентації та забезпечення якості процесів управління клінічними даними на місці проведення дослідження лікарського засобу» присвячений розробці науково-практичних підходів до регламентації та забезпечення якості процесів управління даними на місці проведення дослідження ЛЗ.

Автором здійснено аналіз рівня знань спеціалістів у сфері КВ стосовно основних аспектів забезпечення якості клінічного дослідження ЛЗ, в результаті якого встановлено недостатній рівень знань стосовно базових аспектів організації та проведення КВ серед опитуваних спеціалістів. Доведено, що для забезпечення належного виконання персоналом процесів клінічного випробування необхідною є ініціація навчальних заходів та створення чіткої системи регламентації процесів та процедур КВ ЛЗ, розробка деяких документованих процедур.

Розроблено методичні підходи до створення СОП на місці проведення дослідження ЛЗ. 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.

Автором запропонована функціональна модель діяльності персоналу, яка визначає сфери відповідальності в системі управління клінічними



даними, а також побудована структурна модель забезпечення належного рівня кваліфікації персоналу, яка включає чотири напрямки: знання протоколу дослідження; документації системи управління якістю, вимог Належної клінічної практики (GCP) та підвищення професійно-кваліфікаційного рівня відповідно до спеціалізації.

**Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження.** Результати досліджень є доцільним використовувати для процесів планування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів. Впровадження теоретичних та науково-методичних підходів, запропонованих дисертантом, сприятиме поліпшенню ефективності роботи на місці проведення клінічного дослідження ЛЗ, досягненню цілей з якості даних та функціонування системи управління якістю клінічного випробування.

Також опрацьовані алгоритми можуть бути впроваджені для оцінки та контролю здійснення процесів координування даними, що має практичне значення у забезпеченні якості результатів клінічного вивчення ЛЗ.

Представлена дисертаційна робота К.Л.Ратушної написана науково грамотно, українською мовою, має традиційну структуру, складається із вступу, огляду літератури і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень та результатів, загальних висновків, списку використаної літератури та додатків. В якості зауважень можна відзначити наступне:

1. На нашу думку, дисертантові необхідно було ширше впровадити свої наукові розробки у навчальний та науковий процес інших профільних кафедр фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів України.

2. На стор. 15 дисертації рис. 1.1. «Розподіл кількості зареєстрованих клінічних випробувань за регіонами світу» доцільно було зробити рисунок значно меншого розміру та позначити регіони різним штрихуванням для кращого сприйняття матеріалу.

3. У розділі 1.2. «Управління клінічними випробуваннями лікарських засобів: сучасні проблеми, вимоги та роль забезпечення якості даними» доцільно було навести коротко основну законодавчу базу: Накази МОЗ України, постанови КМУ, які регламентують власне вимоги до проведення КВ ЛЗ в Україні.

4. У розділі 2 «Обґрунтування напряму, загальної методики та методів дисертаційного дослідження», на наш погляд, більш доцільно було подати основні використані методи у дисертації, зокрема, метод аналізу причин та наслідків відмов - FMEA, метод ключові показники ризику (КПР) та інші.

5. У розділі 4.3.3. автором детально наводяться оглядові дані літератури про застосування, зокрема, методу ключові показники ризику - КПР на стор.123-125, що, на нашу думку, більш доцільно було представити у 2 розділі дисертації.

6. У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі стилістичні помилки, опечатки, невдалі вирази на стр. 6, 43, 44, 124.

Проте наведені зауваження не впливають на наукову цінність та практичне значення дисертаційної роботи.

**Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника».** Дисертаційна робота Ратушної Ксенії Леонтіївни на тему «Науково-методичні підходи до управління даними при клінічних дослідженнях лікарських засобів» на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, опрацьовані сучасні науково-методичні підходи 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. Інтегрально підготовлено належне інформаційне

забезпечення (методичні рекомендації, інформаційний лист) для спеціалістів охорони здоров'я, що є суттєвим для удосконалення системи проведення КВ ЛЗ в Україні.

За актуальністю обраної теми, об'ємом виконаних досліджень, новизною, методичним рівнем та науково-практичним значенням отриманих результатів, кількістю публікацій дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р., а її автор – Ратушна Ксенія Леонтіївна – заслугоує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри  
організації і економіки фармації,  
технології ліків та фармакоекономіки ФПДО  
Львівського національного  
медичного університету ім. Данила Галицького  
доктор фармацевтичних наук

проф.О.М.Заліська

Підпис *проф. Заліської О.М.*  
ЗАСВІДЧУЮ  
помічник ректора з кадрових питань  
Львівського національного  
медичного університету  
ім. Данила Галицького

