

АНОТАЦІЯ

Колодєзна Т.Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена науковому обґрунтуванню методичних підходів до менеджменту якості клінічних випробувань (КВ) лікарських засобів (ЛЗ) шляхом дослідження сучасного стану впровадження систем управління якістю (СУЯ) у КВ ЛЗ в Україні, впровадження практичної методики управління ризиками щодо якості дослідження з використанням інструменту САРА-планування, розробки методичного підґрунтя для роботи з удосконалення проведення процедури отримання інформованої згоди (ІЗ), визначення перешкод у комунікативних процесах, що супроводжують організацію та проведення КВ та розробки інструментів для їх подолання.

Фармацевтичні компанії у всьому світі прагнуть зменшити витрати на випуск нового ЛЗ на ринок, які невпинно зростають із розвитком фармацевтичних і біомедичних технологій, і одночасно прискорити вихід досліджуваних препаратів на світовий ринок. Кінцевим етапом створення ЛЗ є КВ, для яких навіть потенційна можливість втрати якості може стати критичною для багаторічної роботи процесу розробки та дослідження нового препарату. Тому існує постійна необхідність дослідження стану практичного провадження систем управління якістю (СУЯ) в роботу організацій галузі організації та проведення КВ ЛЗ та їх сертифікації, що обумовлена потребою

в безперервному контролі за станом роботи таких систем і розробкою нових інструментів щодо роботи з менеджменту якості КВ.

Важливим елементом управління КВ є документування всіх процесів та процедур, а складність та розгалуженість систем документообігу КВ вимагають постійного пошуку рішень для забезпечення належного рівня контролю та зменшення витрат. Все більша частка регуляторних органів різних країн та компаній-виробників надають перевагу переходу до менеджменту КВ з використанням систем електронного документообігу. Проведені вітчизняні та світові дослідження показали, що складність інформації щодо майбутнього дослідження дуже часто є незрозумілою для досліджуваних, що може впливати на якість комунікативних процесів під час отримання ІЗ, а отже і на ступінь їх захищеності. Впровадження кращих світових практик та підходів щодо забезпечення належного рівня інформування і захисту досліджуваних на сьогодні включає в себе розробку такого інструменту, як електронна форма ІЗ. А визначення перешкод у комунікативних процесах при організації та проведенні КВ дозволить вдосконалити їх та розробити інструменти їх подолання.

В першому розділі висвітлено результати дослідження сучасного стану світового та вітчизняного ринку КВ ЛЗ, визначено коло актуальних проблем менеджменту якості КВ і наявних шляхів їх вирішення. Було проаналізовано наукові дослідження і досвід закордонних та вітчизняних науковців з аспектів розробки та впровадження в практичну діяльність підходів до менеджменту якості КВ. В результаті проведених досліджень теоретико-прикладних аспектів впровадження методології менеджменту електронного документообігу у КВ ЛЗ було визначено безумовні переваги використання електронних документів перед паперовими, в тому числі для забезпечення належного рівня захищеності досліджуваних при отриманні ІЗ.

В другому розділі було обґрунтовано та сформульовано загальні напрямки дисертаційного дослідження, мету, визначено об'єкти, етапи, методику та методи дослідження.

В третьому розділі розкрито результати проведеного систематичного пошуку та мета-аналізу наукових публікацій щодо основних рекомендацій відносно менеджменту якості КВ ЛЗ. Дослідження стану практичного використання інструментів менеджменту якості у вітчизняної галузі КВ проведено за допомогою розроблених нами анкет та опитування фахівців різних організацій, які залучаються до цих випробувань. Встановлено, що за думкою опитаних фахівців найбільш часто використовуваними інструментами щодо забезпечення якості КВ ЛЗ є проведення моніторингів/ аудитів (48,4 %) та рутинний внутрішній контроль якості (47,5 %). Системний підхід у забезпеченні якості процесів організації та проведення КВ застосовують лише 42,4 % опитаних спеціалістів. Крім того, нами було встановлено, що не усі впроваджені в цих організаціях СУЯ є сертифікованими. Такі результати проведеного аналізу стану впровадження СУЯ в роботу організацій, які залучаються до управління та проведення КВ ЛЗ, дозволили зробити висновок про недостатній рівень розповсюдження практичного використання СУЯ, що може вплинути на цілісність і достовірність отриманих даних, а також на безпеку досліджуваних. Проведене оцінювання рівня знань у працівників сфери КВ щодо використання інструментів менеджменту якості КВ показало їх невисокий рівень знань для забезпечення належного проведення менеджменту якості випробування на достатньому рівні.

Водночас, проведене опитування фахівців дозволило визначити перешкоди у комунікаціях, що виникають при практичній роботі в галузі КВ, їх причини, а також етапи, на котрих вони виникають. В результаті наших

дисертаційних досліджень було створено модель процесів комунікацій між сторонами-учасниками організації, управління та виконання КВ ЛЗ.

Проведені в четвертому розділі дослідження дозволили визначити необхідність розробки практичних методик для роботи спеціалістів з ризик-орієнтованими інструментами менеджменту якості дослідження, проведення постійного підвищення рівня знань працівників сфери КВ щодо можливостей та практичного застосування таких інструментів, а також більш широкого впровадження СУЯ в організації та їх сертифікацію. Такі результати обґрунтували вибір методу менеджменту ризиків шляхом усунення та попередження виникнення невідповідностей при організації та проведенні КВ. За результатами проведеного опитування практичних спеціалістів галузі організації та проведення КВ ЛЗ було визначено наявність перешкод у процесах комунікацій між сторонами-учасниками організації та проведення КВ ЛЗ, виділено можливі фактори, що впливають на виникнення перешкод у процесах взаємодії сторін при організації та проведенні КВ, а також встановлено необхідність додаткового більш глибокого дослідження проблем взаємодії сторін-учасників процесів організації та проведення КВ ЛЗ та шляхів їх вирішення, а також розробки рекомендацій та інструментів менеджменту якості щодо ефективного подолання перешкод, що існують.

Було визначено переваги використання методу САРА-планування, проаналізовано рівень нормативного регулювання використання цього методу, що показало недостатню урегульованість аспектів практичної роботи з цим методом. Проведено класифікацію невідповідностей за ступенем серйозності загрози процесу проведення КВ. Досліджені сучасні підходи до практичного використання інструменту «САРА-планування» дозволило визначити найбільш зручну форму документування проведення цього процесу. Під час дисертаційного дослідження було розроблено методичні

підходи до застосування методу САРА-планування у менеджменті якості КВ ЛЗ для чого було створено алгоритм роботи фахівців з цим інструментом.

На основі проведених в дисертаційній роботі теоретичних досліджень було розроблено практичну методику складання САРА-плану для усунення та попередження ризиків щодо якості дослідження та алгоритм практичної роботи з міжфункціональним процесом усунення та попередження виникнення невідповідностей в ході організації та проведення КВ ЛЗ. Для стандартизації процесу роботи було створено СОП для роботи персоналу місця проведення випробувань щодо менеджменту ризиків шляхом застосування методу САРА-планування.

Визначення ефективності провадження в практичну роботу розробленої СОП показало зменшення витрат часу на складання САРА-плану після отримання зауважень від сторони, що проводила перевірку, а також на проведення заходів, що передбачені САРА-планом, і кількість проведених узгоджень між сторонами-учасниками.

Проведений аналіз взаємодії сторін, що залучені до роботи з процесом САРА-планування в ході усунення та запобігання виникненню невідповідностей в КВ, дозволив визначити можливі перешкоди належного проведення усього циклу етапів роботи з методом САРА-планування та запропонувати практичні заходи з підвищення ефективності здійснення комунікацій в процесі усунення та попередження невідповідностей за допомогою методу САРА-планування.

В п'ятому розділі було проведено дослідження сучасних міжнародних і вітчизняних підходів і тенденцій використання електронного документообігу в галузі організації та проведення КВ ЛЗ, яке показало, що фармацевтичні компанії, регуляторні органи, контрактно-дослідницькі організації (КДО) та дослідники прагнуть до більш широкого використання в практичній діяльності

електронних рішень для управління процесами організації та проведення КВ. Визначено безумовні переваги систем електронного документообігу для усіх сторін-учасників планування, організації та проведення КВ ЛЗ.

В ході дисертаційного дослідження тенденцій щодо підвищення захисту здорових добровольців/ пацієнтів при участі у КВ за даними наукових джерел було обґрунтовано необхідність розробки електронного інструменту підвищення якості проведення процедури підписання ІЗ в Україні. Розроблено критерії, яким має відповідати система електронної ІЗ, визначено переваги використання такої системи та зацікавлені сторони при використанні в практичній діяльності. Визначено етапи розробки та впровадження системи електронної ІЗ в Україні із зазначенням сторін-учасників процесів, а також місце системи електронної ІЗ для забезпечення належного рівня захищеності прав, здоров'я та благополуччя здорових добровольців/ пацієнтів, що беруть участь у КВ ЛЗ.

Аналіз комунікативних процесів між сторонами-учасниками організації та проведення КВ ЛЗ впродовж життєвого циклу ІЗ дозволив створити модель цих процесів між зацікавленими сторонами на різних етапах роботи щодо отримання ІЗ та сформульовано теоретичні аспекти вдосконалення таких процесів.

В ході виконання дисертаційної роботи було удосконалено методичні підходи до менеджменту якості КВ ЛЗ з використанням ризик-орієнтованих підходів до якості, теоретичні та практичні рекомендації стосовно проведення процедури отримання ІЗ від майбутніх досліджуваних. А також набуло подальшого розвитку впровадження в практичну діяльність додаткових ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості КВ ЛЗ, удосконалення підходів до підвищення рівня захищеності пацієнтів/ здорових добровольців при участі у КВ ЛЗ та визначення сучасного стану використання СУЯ в

практичній діяльності організацій сфери організації та проведення КВ ЛЗ в Україні.

Ключові слова: менеджмент якості клінічних випробувань, клінічні випробування, електронний документообіг, інформована згода, комунікації в клінічних випробуваннях, ризик-орієнтований менеджмент якості, САРА-планування.

Список публікацій здобувача

1. Dobrova V.Y., Zupanets K.O., Kolodyezna T.Y., Timchenko Y.V. (2017). Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(12), 238-241. (Особистий внесок – брала участь у розробці моделі, написанні статті)
2. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16. (Особистий внесок – брала участь в аналізі практичних підходів до роботи щодо усунення та попередження невідповідностей, міжнародних та вітчизняних регуляторних документів, настанов та керівництв, написанні статті)
3. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye., Zupanets K.O., Liapunova O.O. (2018). Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials. *Клінічна фармація*, 22 (4), 4-11. (Особистий внесок – брала участь в розробці алгоритму роботи з процесом щодо усунення та попередження невідповідностей, написанні статті)

4. Колодєзна Т.Ю., Попов О.С., Дєбровє В.Є. (2020). Аналіз сучасного стану впровадження інструментів управління якістю в клінічні випробування лікарських засобів в Україні. *Клінічна фармація*, 24 (1), 46-55. (Особистий внесок – брала участь в розробці опитувальників, анкетуванні спеціалістів, обробці та узагальненні результатів, написанні статті)

5. Зупанець К.О., Дєбровє В.Є., Колодєзна Т.Ю. (2016). Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. *Запорожський медичинський журнал*, 2 (95), 93-98. (Особистий внесок – брала участь в узагальненні та обговоренні результатів, написанні статті)

6. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2016). Assesment of the quality of life of healthy volunteers – participants in clinical trials. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8 (4), 1414-1422. (Особистий внесок – брала участь в обробці результатів, написанні статті)

7. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2015). The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (11), 756-762. (Особистий внесок – брала участь в обробці результатів анкетування, написанні статті)

8. Зупанець І.А., Дєбровє В. Є., Зупанець К. О., Андрєєвє О.О., Ковтун Л.І., Жуковє Н.О., Колодєзна Т.Ю. (2016). Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування: метод. рек. (128.16/215.16). К. : Укрмедпатентінформ, 23 с.

9. Жулай Т.С., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Колодєзна Т.Ю. (2018). Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового

назального спрею на основі енісаміуму йодиду: інформ. лист № 333-2018. К.: Укрмедпатентінформ., 4 с.

10. Kolodeznaya T., Dobrova V. (2012). Analysis of survey results of healthy volunteers to participate Phase I clinical trials and bioequivalence study. *Proc. of 5th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors (25-26.05.2012)*, 16-17.

11. Kolodeznaya T., Dobrova V. (2012). Analysis of survey results of healthy volunteers to participate Phase I clinical trials and bioequivalence study. *Proc. of The First Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine (20-23.09.2012), Varna, Bulgaria*, 15-16.

12. Колодєзна Т., Старченко М. (2012). Аналіз результатів анкетування здорових добровольців щодо участі в клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. Мат. XVI міжнар. мед. конгресу студ. та молод. вч. *Тернопіль: Укрмедкнига*, 268.

13. Колодєзна Т.Ю., Старченко М.Г., Доброва В.Є. (2012). Використання методів непараметричного аналізу для оцінки результатів анкетування учасників клінічних досліджень. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молод. вчених (19-20.04.2011 р.)*, Х.: Вид-во НФаУ, 475.

14. Kolodeznaya T.Yu., Ratushnaya K.L., Dobrova V.Ye. (2015). The analysis of compliance of bioethical norms of signing the informed consent during organizing clinical trial of drugs. *Topical issues of new drugs development: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (23.04.2015 р.)*, Х.: Вид-во НФаУ, 381.

15. Kolodeznaya T.Yu., Zupanets K. O., Ratushnaya K.L., Dobrova V.Ye. (2015). The procedure of signing the informed consent as a key factor of bioethical norms guarantee during clinical trials of drugs. *Proc. of the 8th International*

Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, 26–27.

16. Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Ратушна К.Л., Андрєєва О.О. (2015). Інформована згода як один з ключових факторів управління ризиками щодо захисту добровольців при організації та проведенні клінічних випробувань. *Клінічні випробування лікарських засобів в Україні: матеріали V Науково-практичної конф. з міжнародною участю, Україна, м.Київ, 19-20 листопада 2015 р., 20-21.*

17. Колодєзна Т.Ю., Бездуна М. М., Зупнець К. О., Доброва В. Є. (2015). Аналіз результатів опитування здорових добровольців щодо якості життя при участі в клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. VIII науково-практичної конф., м.Харків, 26-27 листопада 2015р., 14.*

18. Колодєзна Т.Ю. (2016). Виявлення перешкод на шляху ефективного функціонування комісій з питань етики в Україні. *Медицина третього тисячоліття: мат. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м. Харків, 19 січня 2016 року, 32.*

19. Kolodyezna T.Yu. (2016). The study of the trial subjects' protection aspects during organizing and holding clinical trials in Ukraine. *Topical issues of new drugs development: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (21.04.2016), 131.*

20. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye. (2016). The analysis of the Ukrainian RECs work as a part of the trial subject protection system. *Proc. of IX International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students "Actual problems of clinical and theoretical medicine" (20.05.2016), 29-30.*

21. Добрава В.Є., Пахарина С.В., Распутняк С.С., Колодєзна Т.Ю. (2016). Професійна підготовка членів комісій з питань етики як фактор забезпечення якості захисту суб'єктів клінічних випробувань. *Мат. X наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Управління якістю в фармації» (20.05.2016)*, 66.

22. Kolodyezna T. (2016). The key issues of the trial subjects' protection during first in human and bioequivalence studies. *Proc. student & professional poster abstracts DIA 2016 (June, 26-30) Philadelphia, PA, the USA, 2016*, 8-9.

23. Колодєзна Т.Ю., Зупанець К.О., Добрава В.Є. (2017). Рациональність вибору методів для попередження та усунення ризиків у клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. IX науково-практичної конф., (23.03.2017)*, 223.

24. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2017). Обґрунтування необхідності впровадження системи електронної інформованої згоди у клінічні випробування лікарських засобів в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. IX науково-практичної конф., (23.03.2017)*, 47-53.

25. Kolodyezna T.Yu., Zupanets K.O., Ratushna K.L. (2017). Study of needs in clinical trials quality management approaches improvement. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (20.04. 2017) in 2 vol., Vol. 2.*, 135-136.

26. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю., Ратушна К.Л. (2017). Застосування методу САРА-планування для підвищення якості клінічних випробувань лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат XI наук.-практ. конф. (19.05.2017)*, 54.

27. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2017). Використання системи електронної інформованої згоди комісіями з питань

етики для підвищення рівня захищеності суб'єктів клінічних досліджень. 25 років діяльності Державного експертного центру: уроки минулого, погляд у майбутнє: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяч.. 25-річчю діяльності ДЕЦ МОЗ України, (5-6.10.2017), 17-18.

28. Kolodyezna T.Yu., Zupanets K.O., Ratushna K.L. (2018). Analysis of approaches to preventive and corrective action plan design in clinical trials of drugs quality management. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 18-20, 2018) in 2 vol., Vol. 2*, 313-314.

29. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2018). Досвід використання електронного документообігу при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: мат. II Міжнар. наук.-практ. конф. (28-29.03.2018 р.) у 2-х т., Т. 2*, 108.

30. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Зупанець К.О. (2018). Мета-аналіз щодо необхідності впровадження гармонізованої системи менеджменту якості клінічних випробувань. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. X науково-практичної конф., (21.05.2018)*, 42-43.

31. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Зупанець К.О. (2018). Аналіз регуляторних документів щодо використання методу САРА-планування при організації та проведенні клінічних випробувань лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат. XII наук.-практ. конф., (18.05.2018)*, 95.

32. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2018). Аналіз регуляторних вимог щодо проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей при організації та проведенні клінічних випробувань. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики: мат. VI міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., (25-26.10.2018)*, 125-126.

33. Komarova A.P., Kolodezna T.Y., Zupanets K.O. (2018). Mapping in clinical trial: contemporary demands of the conventional processes. *Advances of science: proc. of articles the international scientific cinference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, (21.12.2018)*, 88-91.

34. Добрава В.Є., Місюрьова С.В., Свід Н.О., Колодєзна Т.Ю., Дарасєлія Т.Б. (2019). Лабораторні підходи до проведення лікарського моніторингу антиепілептичних засобів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: мат. III Міжнар. наук.-практ. конф. (14-15.03.2019 р.) у 2-х т., Т. 2.*, 84-85.

35. Darasselia T.B., Kolodyezna T.Yu., Svid N.O. (2019). The rationale of economic perception of the therapeutic drug monitoring use in healthcare system. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 10-12, 2019) in 2 vol., Vol. 2.*, 304-305.

36. Kolodyezna T.Yu. (2019). Necessity of identifying barriers in interaction between the parties participating in clinical trials of drugs in the quality management systems context. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 10-12, 2019) in 2 vol., Vol. 2.*, 310-311.

37. Колодєзна Т.Ю., Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. (2019). Необхідність створення шляхів вдосконалення систем управління якістю, що застосовуються у клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат. XIII наук.-практ. конф., (17.05.2019)*, 68.

38. Bezugla N., Kolodyezna T., Popov O., Tymchenko Yu. (2019). Implementation of generic drugs classification as a tool for reasonable medication choice. *Proc. of International Conference “Pharmaceutical Drug Discovery &*

Advanced Drug Delivery Systems”, Amsterdam, Netherlands, August 22-23, 2019, 15.

39. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Ратушна К.Л. (2019). Огляд сучасних світових підходів до управління клінічними дослідженнями. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. / у 2-х т., Т. 2*, 309-310.

40. Kolodyezna T.Yu. (2020). Evaluation of the state of risk-based quality management tools Implementation in clinical trials of drugs in Ukraine. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVII International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 8-10, 2020)*, 275-277.