ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професорки Мнушко Зої Миколаївни на дисертаційну роботу Колодєзної Тетяни Юріївни за темою «Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів», представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.020 Національного фармацевтичного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 - Фармація, галузь знань 22 - Охорона здоров'я

Ступінь актуальності обраної теми дисертації. Україна має значний досвід та належну законодавчу й нормативно-правову базу щодо проведення клінічних досліджень лікарських препаратів, яка значною мірою відповідає міжнародним стандартам. У той же час клінічне вивчення (КВ) нового лікарського засобу (ЛЗ) залишається складним, відповідальним і витратним процесом, від успішності й ефективності якого залежить подальше впровадження, позиціонування, сприйняття споживачами лікарського препарату. Незважаючи на те, що окремі етапи управління клінічними дослідженнями ЛЗ, їх фармакоекономічні та маркетингові аспекти були опрацьовані й удосконалені низкою науковців, подальшого розвитку потребують питання удосконалення менеджменту якості різних аспектів КВ ЛЗ; зниження ризиків при проведенні КВ, пов'язані з забезпеченням належної захищеності здорових добровольців/ пацієнтів, які беруть участь у дослідженні, та взаємодії з ними; нагляду і контролю за виконанням окремих процесів з використанням сучасних ефективних інструментів та методик.

Виходячи з викладеного, тема дисертаційної роботи Колодєзної Т.Ю. є актуальною, мета та виконані завдання мають належну теоретичну, практичну, в цілому вагому соціально-економічну значимість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Організація та проведення клінічних досліджень та вивчення біоеквівалентності» (номер

державної реєстрації НДР 0114U00618). Тема дисертаційної роботи була затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 5 від 27.01.2017 р.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна. Наукові положення, висновки та рекомендацій, викладені у дисертації, грунтуються на використанні достатнього інформаційного, дослідницького та експериментального матеріалу. Дисертаційні дослідження виконані на належному науковому рівні з застосуванням сучасних методів та статистичної обробки даних.

При виконанні досліджень дисертанткою використані такі наукові методи: аналіз, синтез, абстрагування, логічного узагальнення, формалізації та моделювання; графічні методи; мета-аналіз; анкетне опитування; методи статистичного аналізу – описова статистика, аналіз таблиць спряженості з розрахунком критерію Фішера або χ^2.

Дисертаційна робота має загальноприйняту структуру і складається з анотації, списку публікацій здобувача список, переліку умовних скорочень, вступу, п’яти розділів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків.

Вступ має стандартне викладення: обґрунтовано актуальність напрямку дослідження, визначені мета і завдання, об’єкти, предмет і методи досліджень, наукова новизна одержаних результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувача, відображена апробація результатів дисертації, публікації, структура та обсяг дисертації.

Перший розділ дисертаційної роботи Колодєзної Т.Ю. присвячено огляду сучасного стану управління якістю та ефективністю клінічних випробувань ЛЗ. Показано, що складність і відповідальність етапу КВ ЛЗ зумовлює необхідність впровадження в світовій та вітчизняній практиках системи управління якістю (СУЯ) та інструментів для її менеджменту. Зокрема, серед напрямків розвитку менеджменту якості КВ вказуться на значимість застосуванням ризик-орієнтованих інструментів управління якістю, скорочення терміну активації КВ нового ЛЗ або технології лікування, способу проведення КВ.

Дисертанткою представлені результати огляду закордонних та вітчизняних досліджень стосовно впровадження у практичну діяльність сфери КВ різних методів та інструментів управління якістю. Виявлені проблемні завдання для подальших досліджень і розробок. Дисертанткою звернено увагу на важливість впровадження, менеджменту електронного документообігу у КВ ЛЗ, наведені завдання, що можуть бути вирішені з впровадженням систем електронного документообігу, визначені переваги систем електронного документообігу перед паперовою документацією. У той же час зазначено, що такі системи до цього часу мають обмежене застосування. Показаний вплив пандемії захворювання COVID-19 на посилення уваги лікарів, дослідників і регуляторних органів різних країн у сфері охорони здоров'я до використання електронних рішень у КВ та засобів телемедицини.

Досить великий обсяг роботи виконано з аналізу та систематизації публікацій бази даних PubMed,

У другому розділі дисертаційної роботи висвітлені питання щодо актуальності напрямків дослідження, методології, загальної методики та використаних методів.

Третій розділ містить результати аналізу світового та вітчизняного досвіду використання менеджменту якістю у КВ ЛЗ. Представлено перелік стандартів, окремих міжнародних та національних правових документів регулювання даної сфери.

Дисертанткою звернено увагу на застосування одного з методичних інструментів в сучасних СУЯ, у тому числі і в КВ, - методу CAPA-планування. Проведено також аналіз наукових публікацій і діючих нормативно-правових документів з метою визначення найбільш прийнятних та сучасних методів для усунення й попередження ризиків щодо якості при організації та проведенні КВ, а також систематизовано загальні вимоги, яким повинні відповідати методики і способи проведення робіт з усунення та попередження виникнення невідповідностей в ході організації й проведення КВ.

Внаслідок обробки та систематизації даних стосовно розвитку сфери менеджменту якості КВ ЛЗ у світі показана висока зацікавленість FDA, EMA та регуляторних органів Канади, Німеччини, Бразилії, Китаю, Мексики, Південної Кореї і Японії у розвитку й гармонізації сфери менеджменту якості КВ. Визначені та наведені причини необхідності впровадження стандартизованої системи менеджменту якості КВ з позиції регуляторних органів.

Дисертанткою також вивчено сучасний стан впровадження систем управління якістю в сфері КВ ЛЗ в Україні, наголошено на активному розвитку наукових досліджень з даного напрямку, виявлено необхідність розробки та використання ризик-орієнтованих методик управління якістю досліджень та дослідження взаємодії сторін-учасників, що залучені до процесів планування, організації й проведення КВ ЛЗ в Україні.

Завершується третій розділ дисертації результатами аналізу анкетного опитування респондентів стосовно необхідності розробки та впровадження в практичну діяльність додаткових інструментів для поліпшення менеджменту якості КВ ЛЗ.

Проведена оцінка стану впровадження та сертифікації СУЯ компаніями в сфері організації та проведення КВ в Україні.

Показана також складність процесів комунікацій при організації та проведенні КВ і розроблена модель комунікації сторін-учасників. За результатами опитування респондентів визначено, що домінують складнощі у комунікаціях на етапах планування (43,3 %) та організації (41 %) КВ ЛЗ, а основні перешкоди на цих етапах виникають під час взаємодії з регуляторними органами та спонсором/ КДО.

Дисертанткою було проведено аналіз комунікативних процесів, що відбуваються між сторонами-учасниками на прикладі роботи з процедурою підготовки та видачі досліджуваного ЛЗ здоровим добровольцям/ пацієнтам на різних етапах організації й проведення КВ ЛЗ на базі КДЦ НФаУ.

За результатами опитування респондентів визначені існуючі проблеми в процесах взаємодії зі сторонами-учасниками КВ, показана необхідність розробки і впровадження додаткових форм або процедур.

У підсумку систематизація та узагальнення відповідей респондентів дозволили дисертантці сформувати загальний перелік факторів, що були визначені як вірогідні причини порушення комунікацій між сторонами-учасниками процесів організації та проведення КВ ЛЗ.

Четвертий розділ роботи Колодєзної Т.Ю. присвячений науковому обґрунтуванню та розробці підходів до попередження й усунення ризиків для якості клінічного випробування. Дисертанткою визначено, що в міжнародних нормативних документах стосовно якості вказується на доцільність впровадження ефективних заходів та інструментів з ідентифікації й управління ризиками, серед яких аналіз небезпеки та критичних контрольних точок, попередній аналіз небезпек, планування коригуючих та попереджувальних дій тощо. Наведена оцінка переваг та недоліків ризик-орієнтованих інструментів управління якістю.

За результатами проведеного дисертанткою анкетування спеціалістів вітчизняної сфери КВ з метою визначення стану та зручності практичного використання інструментів менеджменту якості встановлено, що найбільш часто використовуваними інструментами дотримання належного рівня якості при організації та проведенні КВ ЛЗ є проведення моніторингів/ аудитів (48,4 %) та рутиний внутрішній контроль якості (47,5 %). Встановлено, що обмежена частина респондентів використовують на практиці ризик-орієнтовані методи та метод CAPA-планування, на опрацюванні й впровадженні яких дисертанткою в подальшому робиться наголос. До того ж, більшість респондентів (45,6 %) вбачають перешкодою відсутність методики складання CAPA-плану, а 32,3 % - відсутність загальної методики процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей. Показово, що необхідність стандартизації процесів роботи щодо попередження виникнення невідповідностей з використанням методики CAPA-планування відмітили 64 % опитаних

спеціалістів сфери КВ ЛЗ. У той же час проведений дисертанткою аналіз нормативних документів, що регламентують СУЯ в фармації, засвідчив, що форми роботи за методом CAPA-планування нерегламентовані. Наведена порівняльна характеристика різних форм документування CAPA-планів, визначені їх переваги та недоліки. Як наслідок, запропоновано алгоритм практичної роботи щодо усунення та попередження виникнення невідповідностей за допомогою методу CAPA-планування. Науково-практичне значення має те, що розроблено СОП для роботи співробітників КДЦ НФаУ, який складається з опису дій персоналу при роботі з усунення та попередження виникнення невідповідностей з використанням інструменту CAPA-планування, форми документування проведеного процесу, а також роз'яснення щодо градації невідповідностей за ступенем серйозності загрози процесу організації та проведення КВ. Позитивним є те, що представлена оцінка ефективності впровадження СОП щодо роботи з усунення та попередження виникнення невідповідностей.

Надалі представлено комплекс досліджень і розробок, спрямованих на створення моделі комунікативних процесів, що супроводжують усунення й попередження виникнення невідповідностей з використанням методу CAPA-планування. Зокрема, виділено ключові етапи, на яких можливе виникнення порушення комунікацій між сторонами-учасниками процесів КВ, проведено групування етапів за напрямками комунікативної взаємодії між сторонами-учасниками; проаналізовано процес усунення та попередження невідповідностей в КВ ЛЗ.

У підсумку запропонована модель здійснення комунікацій в процесі усунення та попередження невідповідностей за допомогою методу CAPA-планування та описані причини появи перешкод на кожному із етапів.

У п'ятому розділі дисертанткою представлені науково-практичні підходи до імплементації менеджменту якості електронного документообігу у КВ ЛЗ. За результатами аналізу особливостей управління документами у КВ ЛЗ здійснено розподіл документації КВ на групи відповідно до моментів свого створення та

подальшого використання. Побудована модель взаємодії зацікавлених сторін на різних етапах КВ у менеджменту документообігу; визначені етапи життєвого циклу відповідних документів. Наголошено на необхідності спрощення виконання робіт із залученням систем електронного документообігу.

Дисертанткою представлена загальна модель складу програмних компонентів систем менеджменту електронного документообігу КВ ЛЗ різних сторін-учасників. Проаналізовано низку законодавчих та нормативно-правових актів щодо регулювання роботи з електронним документообігом в сфері організації та проведення КВ ЛЗ.

Зазначено, що не знайшов широкого впровадження в практичну діяльність такий інструмент у КВ ЛЗ як електронна ІЗ. Показані переваги системи електронної ІЗ для різних сторін, залучених до організації та проведення КВ ЛЗ, та підкреслено, що за допомогою впровадження в практичну роботу системи електронної форми ІЗ є можливість попередити виникнення ризиків при розробці, використанні та моніторингу/аудиті форми ІЗ. Визначені основні вимоги та окремі умови підготовки й ефективного функціонування системи електронної ІЗ.

Доцільність даних розробок підтверджена результатами опитування думки вітчизняних спеціалістів сфери організації та проведення КВ ЛЗ з впровадження системи електронної ІЗ в Україні: більшість респондентів (43,8 %) вбачають необхідність впровадження системи електронної ІЗ. Одночасно визначена низка перешкод для впровадження в Україні системи електронної ІЗ, відзначена респондентами. Як узагальнення представлені етапи розробки та впровадження системи електронної ІЗ в Україні із зазначенням сторін-учасників процесів.

Зважаючи на те, що процес створення ІЗ передбачає взаємодію багатьох сторін і має забезпечувати належний рівень захисту прав, здоров'я та благополуччя добровольців/ пацієнтів, а також проведення КВ за затвердженим протоколом й у відповідні строки, дисертанткою розроблена модель комунікацій зацікавлених сторін впродовж життєвого циклу ІЗ у КВ.

Висновки по дисертаційній роботі сформульовані на основі достовірних матеріалів й загалом відображають одержані результати досліджень.

Оцінюючи в цілому зміст дисертаційної роботи Козєнцевої Т.Ю. варто зазначити, що робота представлена з належним науково-прикладним обґрунтуванням кожного етапу дослідження. Надані розробки та результати мають необхідні пояснення й не викликають сумніву в їх обґрунтованості та достовірності. Методи та обсяг наукових досліджень релевантні поставленим завданням. Достовірність отриманих результатів також підтверджена репрезентативністю вихідних даних, використанням сучасного інструментарію досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в обґрунтуванні науково-методичних підходів до вдосконалення окремих етапів та складових менеджменту якості КВ ЛЗ в Україні з метою підвищення його ефективності.

Уперше:

- розроблено алгоритм практичної роботи персоналу організації щодо проведення процесу усунення та попередження в майбутньому виникнення невідповідностей у КВ ЛЗ;
- розроблено модель комунікативних процесів сторін-учасників у ході усунення та попередження невідповідностей;
- обґрунтовано доцільність створення додаткових інструментів для підвищення якості проведення процесу отримання інформованої згоди (ІЗ);
- запропоновано модель взаємодії зацікавлених сторін на різних етапах життєвого циклу ІЗ;
- сформульовано основні критерії та вимоги до системи електронної ІЗ, визначено її переваги;
- розроблено модель комунікацій зацікавлених сторін на етапах життєвого циклу ІЗ у КВ ЛЗ.

Удосконалено:

- використання ризик-орієнтованих підходів у менеджменті якості КВ ЛЗ;

- теоретичні та практичні рекомендації стосовно проведення процедури отримання ІЗ від майбутніх досліджуваних.

Набуло подальшого розвитку:

- впровадження в практичну діяльність додаткових ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості КВ ЛЗ;
- використання заходів посилення рівня захищеності пацієнтів/ здорових добровольців при участі у КВ ЛЗ;
- визначення сучасного стану використання СУЯ в практичній діяльності організацій сфери проведення КВ ЛЗ.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці та впровадженні комплексу засобів з усунення та попередження ризиків в КВ ЛЗ, удосконалення процесів комунікацій між сторонами-учасниками організації та проведення КВ на етапах життєвого циклу ІЗ та при управлінні ризиками з використанням методу CAPA-планування, а також запровадження системи електронної інформованої згоди в Україні.

Розробки та пропозиції дисертантки у вигляді науково-методичних рекомендацій, розділу СОП, наукових публікацій впроваджені в діяльність Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету, АТ «Фармак», ТОВ «Біонорика» та в освітній процес Рівненської медичної академії. Інформаційний лист було направлено до Вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів МОЗ України, науково-дослідних установ МОЗ України, науково-дослідних установ НАМН та НАН України, структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської міської державних адміністрацій, Державних управлінь справами, наукових медичних бібліотек.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій у наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Дисертанткою за матеріалами та результатами дисертаційних досліджень опубліковано 40 наукових праць, із них 4 статті у наукових фахових виданнях України, 2 - у закордонних виданнях, що індексуються у наукометричній базі

Scopus та 1 – у закордонному виданні, 1 науково-методичні рекомендації, 1 інформаційний лист, 31 тез доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях, з'їздах та симпозіумах.

У публікаціях максимально й адекватно відображено результати, висновки й рекомендації, викладені в дисертації. Фрагменти роботи широко апробовані на різного рівня наукових заходах.

У подальшому варто розширити впровадження результатів досліджень та розробок в діяльність організацій, задіяних у проведенні КВ ЛЗ, та в освітній процес.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому. Дисертаційна робота Колодєзної Т. Ю. заслуговує на позитивну оцінку, однак слід відмітити деякі дискусійні положення, побажання та зауваження:

1. В анотації до дисертації в представленні наукової новизни не зроблено акцент на тому, що запропоновано вперше, більше мова йде про положення удосконалення й ті, що набули подальшого розвитку.
2. Занадто деталізоване обгрунтування значення впровадження системи менеджменту якості при КВ (р.1, 3), повторюються огляди наукових досліджень з питань її впровадження.
3. У тексті дисертації використовується некоректний переклад «CAPA» як метод планування запобіжних та попереджувальних дій для менеджменту якості КВ ЛЗ, бо фактично запобіжні та попереджувальні дії – це одне і те ж. Також часто використовується стосовно CAPA-планування – «усунення та попередження виникнення невідповідностей», теж сприймається некоректно, бо, як правило, попередження передує усуненню.
4. У підрозділі 4.2 говориться про те, що було розроблено СОП для роботи співробітників КДЦ НФаУ. Варто було навести у додатку відповідний фрагмент запропонованого СОП.

5. В роботі мають місце неузгодженість слів у реченні, повтори словосполучень та окремих слів у реченні, орфографічні та синтаксичні огріхи.

Однак наведені зауваження не мають принципового значення і не знижують загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Загалом результати дисертаційних досліджень викладені належною науковою мовою, матеріал представлений у логічній послідовності, дані експериментальних досліджень оформлені відповідним чином.

Розгляд дисертаційної роботи показав, що порушень академічної доброчесності виявлено не було.

Загальний висновок. Враховуючи актуальність, наукову новизну, та науково-практичну значущість отриманих результатів можна стверджувати, що дисертація на тему **«Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів»** відповідає чинним вимогам Постанови Кабінету міністрів України від 6.03.2019р. №167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979), а її авторка, **Колодєзна Тетяна Юріївна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 – «Фармація».

Офіційний опонент:

доктор фармацевтичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України,
професор кафедри менеджменту і економіки у
сімейній медицині Харківської медичної академії
післядипломної освіти **З. М. Мнушко**

Підпис засвідчую
Вчений секретар