

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора фармацевтичних наук, професора Убогова Сергія Геннадійовича  
на дисертаційну роботу **Колодєзної Тетяни Юріївни**  
на тему: *«Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення  
менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів»*,  
яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.020  
при Національному фармацевтичному університеті,  
що утворена наказом МОН від 30.04.2021 № 494  
для розгляду та проведення разового захисту дисертації  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 226 «Фармація»  
галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

**Актуальність теми.** Безпека та ефективність лікарських засобів (ЛЗ) є головними вимогами, що висуваються до них Законом України «Про лікарські засоби» та іншими нормативно-правовими актами у сфері охорони здоров'я. Інструментом встановлення або підтвердження ефективності і нешкідливості ЛЗ та важливим елементом системи забезпечення їх якості є клінічні випробування (КВ), що проводяться в умовах лікувально-профілактичних закладів. Обсяг КВ та кількість їх учасників, зокрема, у нашій країні щорічно зростає. Зазначене вимагає постійного пошуку підходів щодо забезпечення належного рівня організації та постійного поліпшення процесів планування і проведення КВ та, зокрема, запобігання ризикам щодо їх якості.

Всесвітньо визнаним механізмом забезпечення якості та ефективності процесів у будь-якій галузі діяльності є впровадження дієвих систем управління якістю (СУЯ), що мають базуватися на ризик-орієнтованому мисленні та принципах управління якістю, визначених у міжнародному стандарті ISO 9001.

Таким чином, дисертаційне дослідження Колодєзної Тетяни Юріївни, присвячене обґрунтуванню науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості КВ ЛЗ, беззаперечно є актуальним та важливим у науково-практичному плані завданням, що потребує свого вирішення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Організація та проведення клінічних досліджень та вивчення біоеквівалентності» (номер державної реєстрації НДР 0114U00618). Тему дисертаційної роботи було затверджено на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 5 від 27.01.2017 р.).

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає в обґрунтуванні науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості КВ ЛЗ в Україні.

Авторкою уперше розроблено алгоритм практичної роботи персоналу організації щодо проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей у КВ, розроблено модель комунікативних процесів сторін-учасників процесу усунення та попередження невідповідностей, обґрунтовано необхідність створення додаткових інструментів для підвищення якості проведення процесу отримання інформованої згоди (ІЗ) майбутніх досліджуваних шляхом розроблення додаткових інструментів для підвищення розуміння інформації стосовно КВ здоровими добровольцями/пацієнтами.

За результатами роботи створено модель взаємодії зацікавлених сторін на різних етапах життєвого циклу інформованої згоди, сформульовано основні критерії та вимоги до системи електронної ІЗ, визначено переваги під час роботи з використанням такого продукту, створено модель комунікацій зацікавлених сторін упродовж життєвого циклу ІЗ у КВ.

Крім того, авторкою удосконалено методичні підходи до менеджменту якості КВ ЛЗ з використанням ризик-орієнтованих підходів до якості, а також теоретичні та практичні рекомендації щодо проведення процедури отримання ІЗ від майбутніх досліджуваних. Набуло подальшого розвитку впровадження в практичну діяльність додаткових ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості КВ ЛЗ, підходи до підвищення рівня захищеності пацієнтів/здорових добровольців за участі у КВ ЛЗ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Дисертанткою опрацьовано стандартну операційну процедуру (СОП) щодо проведення корекції та попередження виникнення невідповідностей шляхом використання методу САРА-планування для роботи у Клініко-діагностичному центрі НФаУ. Розроблено підходи до впровадження системи електронної ІЗ в Україні, визначено вимоги та компоненти такої системи.

Результати дисертаційного дослідження знайшли своє застосування у практичній діяльності ТОВ «Біонорика», АТ «Фармак» та навчальному процесі кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія», що підтверджено відповідними актами впровадження.

За результатами дослідження видано інформаційний лист № 333-2018 «Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду» та методичні рекомендації 128.16/215.16 «Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Представлена дисертаційна робота Колодєзної Т. Ю. має належне теоретичне обґрунтування, виконана на високому науковому рівні, характеризується логічним і послідовним викладенням матеріалу.

Авторкою чітко визначено мету, напрями та об'єкти дисертаційного дослідження, описано етапи і загальну методику дисертаційної роботи, а також використані на кожному етапі дослідження наукові методи.

Результати, представлені здобувачкою на офіційний захист, отримані на підставі вивчення цілком достатнього обсягу первинної інформації й статистично опрацьовані. Це дало підстави для формулювання висновків, науково-методичних положень та практичних рекомендацій, які є достовірними і науково-обґрунтованими.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертаційної роботи було опубліковано 40 наукових праць, з них: 7 статей у наукових фахових виданнях, з яких 2 у наукових виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та 31 теза доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота Колодєзної Т. Ю. представлена на 255 сторінках, має традиційну структуру та складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту становить 170 сторінок. Робота містить 11 таблиць та 47 рисунків. Список використаних джерел включає 220 позицій, з яких 106 є іноземними.

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на багатьох міжнародних науково-практичних конференціях, що проходили протягом 2012–2020 років.

У *вступі* показано актуальність теми дисертації, охарактеризовано зв'язок роботи з науковими програмами, зазначено мету, завдання, предмет та об'єкти дослідження, розкрито наукову новизну одержаних результатів, зазначено особистий внесок дисертанта та ступінь апробації одержаних результатів.

*Перший розділ* висвітлює результати дослідження сучасного стану світового і вітчизняного ринку КВ ЛЗ за даними актуальних наукових джерел, визначено коло нагальних проблем менеджменту якості КВ і шляхів їх вирішення. Дисертанткою проаналізовано наукові дослідження та досвід зарубіжних і вітчизняних науковців у сфері 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 показано безумовні переваги використання електронних документів перед паперовими, в тому числі для забезпечення належного рівня захищеності досліджуваних при отриманні ІЗ.

У *другому розділі* авторкою обґрунтовано та сформульовано мету, загальні напрями дисертаційного дослідження, визначено об'єкти, етапи, методiku і методи дослідження.

У *третьому розділі* розкрито результати проведеного при виконанні дисертаційного дослідження систематичного пошуку та мета-аналізу наукових публікацій щодо основних рекомендацій з менеджменту якості КВ ЛЗ. Дослідження стану практичного використання інструментів менеджменту якості у вітчизняну сферу КВ було проведено за допомогою методу анкетного опитування фахівців різних організацій, які залучаються до КВ. За результатами дослідження було визначено найбільш часто використовувані інструменти щодо забезпечення якості КВ ЛЗ. Крім того, було встановлено, що не усі впроваджені в організаціях сфери КВ СУЯ є сертифікованими, що дозволило зробити висновок про недостатній рівень поширення практичного використання СУЯ в сфері КВ та окреслено можливість впливу цього чинника на цілісність і достовірність отриманих даних, а також на безпеку досліджуваних.

Проведене дисертанткою опитування фахівців дозволило констатувати наявність перешкод у комунікаціях, що виникають при роботі в сфері КВ, їх причини, а також етапи, на яких вони виникають. У результаті досліджень було створено модель процесів комунікацій між сторонами-учасниками організації, управління та виконання КВ ЛЗ.

У *четвертому розділі* авторкою визначено необхідність розробки практичних методик для роботи спеціалістів з ризик-орієнтованими інструментами менеджменту якості КВ, 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. На підставі результатів проведеного опитування спеціалістів сфери організації та проведення КВ ЛЗ було визначено наявність перешкод у процесах комунікацій між сторонами-учасниками КВ ЛЗ, виділено можливі чинники,

що впливають на виникнення перешкод у цих процесах, а також встановлено необхідність додаткового більш глибокого дослідження проблем взаємодії та шляхів їх вирішення.

При виконанні дисертаційного дослідження було визначено переваги використання методу САРА-планування, проаналізовано рівень нормативного регулювання використання цього методу. Проведено класифікацію невідповідностей за ступенем серйозності загрози процесу проведення КВ. Досліджено підходи щодо використання інструменту «САРА-планування», що дозволило констатувати найбільш зручну форму документування проведення даного процесу. Під час дисертаційного дослідження було розроблено методичні підходи до застосування методу САРА-планування у менеджменті якості КВ ЛЗ, створено алгоритм роботи фахівців з цим інструментом.

На основі проведених в дисертаційній роботі теоретичних досліджень було розроблено практичну методику складання САРА-плану та алгоритм практичної роботи з процесом усунення та попередження виникнення невідповідностей під час організації і проведення КВ ЛЗ. Для стандартизації процесу роботи було створено СОП для роботи персоналу місця проведення випробувань із застосування методу САРА-планування. Визначення ефективності провадження в роботу розробленої СОП показало зменшення витрат часу на складання САРА-плану після отримання зауважень, а також на проведення заходів, що передбачені САРА-планом.

Проведений дисертанткою аналіз взаємодії зацікавлених сторін під час роботи з процесом САРА-планування в ході усунення та запобігання виникненню невідповідностей в КВ, дозволив визначити можливі перешкоди проведення усього циклу етапів роботи з методом САРА-планування та запропонувати практичні заходи з підвищення ефективності здійснення комунікацій.

У *п'ятому розділі* проведено дослідження сучасних міжнародних і вітчизняних підходів використання електронного документообігу в сфері організації та проведення КВ ЛЗ. Було показано прагнення різних сторін до

більш широкого використання в практичній діяльності електронних систем для управління процесами КВ. Визначено безумовні переваги систем електронного документообігу для зацікавлених сторін сфери КВ ЛЗ.

У дослідженні тенденцій щодо підвищення захисту здорових добровольців/пацієнтів при участі у КВ 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. 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 досліджуваних.

На підставі аналізу комунікативних процесів між сторонами-учасниками організації та проведення КВ ЛЗ протягом життєвого циклу ІЗ дисертанткою було створено модель цих процесів й сформульовано теоретичні аспекти їх вдосконалення.

В *додатках* містяться додаткові і допоміжні таблиці, форми опитувальних анкет. Включення цих матеріалів до дисертації забезпечує більш повне сприйняття одержаних результатів дослідження. До додатків також долучені копії актів впровадження, що підтверджує впровадження результатів дисертаційного дослідження у практичну діяльність.

Текст дисертаційної роботи викладено державною мовою, грамотно, з дотриманням норм наукового стилю та вимог до оформлення дисертацій, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 (зі змінами 31.05.2019 № 759).

**Зауваження щодо змісту дисертації.** Не дивлячись на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Колодезної Т.Ю., у процесі ознайомлення з нею виникло кілька дискусійних питань, побажань та зауважень:

1. У дисертації регуляторним органом у сфері клінічних випробувань лікарських засобів названо ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

(ДЕЦ). Проте, ДЕЦ є спеціалізованою експертною організацією у сфері доклінічного вивчення, клінічних випробувань, державної реєстрації та фармаконагляду лікарських засобів, що належить до сфери управління МОЗ України. Тому коректніше говорити, що регуляторним органом у сфері клінічних випробувань лікарських засобів, який має повноваження приймати регуляторні акти, є МОЗ України.

2. На мою думку, при розробці підходів до попередження та усунення ризиків щодо якості клінічних випробувань лікарських засобів поряд із стандартом ISO 9001, настановами з належних фармацевтичних практик (GxP) та настановами з якості (ICH Q8/Q9/Q10) бажано було би враховувати також рекомендації стандартів з управління ризиками серії ISO 31000.

3. За результатами дисертаційного дослідження було розроблено стандартну операційну процедуру «Порядок роботи щодо проведення корекції та попередження виникнення невідповідностей шляхом використання методу САРА-планування». Водночас, цей локальний нормативний документ не було включено до додатків дисертації. Якщо не було змоги розмістити в дисертації увесь цей нормативний документ, то бажано було би дати загальний опис його структури та змісту.

4. У тексті дисертації зустрічаються орфографічні помилки.

Разом з тим, у цілому вищенаведені зауваження не мають принципового характеру та жодним чином не зменшують наукової і практичної цінності представленої дисертаційної роботи.

**Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів».** Дисертаційна робота Колодезної Тетяни Юріївни на тему: «Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів» на здобуття наукового ступеня доктора філософії є самостійно виконаною, завершеною науковою кваліфікаційною працею, в якій з достатньою повнотою представлено авторський підхід до вирішення наукового завдання щодо обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості КВ ЛЗ

через упровадження способів застосування додаткових інструментів для запобігання та усунення невідповідностей, а також розробки інструментів впровадження менеджменту електронного документообігу КВ.

Таким чином, за актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значущістю, результатами впровадження у практику та повнотою викладу результатів роботи у наукових фахових виданнях дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 № 167, а її авторка, **Колодєзна Тетяна Юріївна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри контролю якості і  
стандартизації лікарських засобів  
Національного університету охорони  
здоров'я України імені П. Л. Шупика;  
доктор фармацевтичних наук, професор



Убогов С. Г.

