

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Піняжко Орести Богданівни
на тему: **«ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»**,
представлену до спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02
при Львівському національному медичному університеті
імені Данила Галицького
за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків,
організація фармацевтичної справи та судова фармація
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Проблематика жіночого здоров'я є пріоритетною темою директив ВООЗ, міжнародних організацій. У нашій державі триває процес реформування та запровадження гармонізованих з ЄС рекомендацій щодо забезпечення населення України ефективними, безпечними, якісними та економічно доступними лікарськими засобами. Тому комплексна оцінка технологій охорони здоров'я (ОТОЗ) та фармакоеконічний аналіз схем лікування при поширених гінекологічних захворюваннях в Україні є необхідними для вирішення наукового завдання з оптимізації фармацевтичної допомоги жіночому населенню, що і визначає актуальність дисертаційного дослідження .

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Обґрунтування і впровадження нових напрямів оптимізації фармацевтичної допомоги для реалізації Концепції розвитку фармацевтичного сектору до 2020 року» (державна реєстрація №0116U004504, шифр теми ІН.10.01.0001.16) та виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України та програми з розробки Національної політики забезпечення лікарськими засобами МОЗ України щодо відбору основних лікарських засобів у 2016 році, в якому автор брала безпосередню участь.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки та рекомендації, що отримані О.Б.Піняжко у дисертації, базуються на достатній кількості експериментального матеріалу. Автор використовувала численні інформаційні бази, джерела: міжнародні клінічні керівництва та рекомендації, накази МОЗ України, які регламентують надання допомоги при гінекологічних захворюваннях, Державний реєстр лікарських засобів України (ДРЛЗ), Державний формуляр ЛЗ України (ДФЛЗ), Британський національний формуляр, клінічні керівництва Кокрейнівської бібліотеки, NICE, WES, ESHRE, SOGC, електронні довідкові бази даних з доказової медицини та фармакоекономічних досліджень, дані і звіти з ОТОЗ, методології мультикритеріального аналізу рішень (МКАР).

О.Б. Піняжко інтегрально застосувала такі методи дисертаційного дослідження: системний аналіз, контент-аналіз, маркетинговий, ретроспективний аналіз, методики фармакоекономічного аналізу «вартість-користь», «розподіл ризику», «вартість захворювання», «мінімізація вартості», моделювання, статистичний аналіз даних при проведенні частотного ABC/VEN-аналізу.

Позитивно, що експериментальні дані були оброблені за допомогою програмного пакету Microsoft Office 2013. Слід відзначити, що у дослідженні використано комп'ютерне програмне забезпечення для опрацювання результатів із застосуванням нової методології МКАР – ZRx MCDM. Положення та результати, загальні висновки коректно сформульовано, логічно погоджуються з основною метою та завданням дослідження, і переконують у своїй достовірності.

Дисертація викладена на 208 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 7 додатків (34 с.). Робота ілюстрована 22 рисунками (9 с.) та 23 таблицями (10 с.). Список літератури містить 292 джерел, з яких 143 – іноземні.

Вступ має традиційне викладення: обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначені мета та завдання, об'єкти, предмет та методи досліджень, наукова новизна одержаних результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувача, відображена апробація результатів дисертації, публікації, структура та обсяг дисертації.

Перший розділ дисертації присвячено огляду наукової літератури, в якому проведено ґрунтовний аналіз міжнародної практики у вивченні проблематики жіночого здоров'я, економічних аспекти інвестицій у даний напрям ОЗ, систему надання медичної та фармацевтичної допомоги при поширених гінекологічних захворюваннях – запальних захворюваннях органів малого тазу у жінок (ЗЗОМТ), ендометріозі та лейоміомі в Україні.

Науково обґрунтовано дисертант аналізує інтегральний показник тягаря захворювань DALY – роки життя, скориговані за інвалідністю, для визначення основних об'єктів дослідження, який використовується такими міжнародними організаціями як ВООЗ, Світовий банк, експертами в охороні здоров'я для пріоритизації хвороб та станів. Виявлено, що значним тягарем для популяції жіночого населення є ендометріоз та лейоміома, показники становлять 161,6 DALY та 88,3 DALY у структурі гінекологічних захворювань, тому обґрунтовано ці патології були обрані як об'єкти досліджень.

Піняжко О.Б. представлено сучасні підходи у прийнятті рішень, які діють у міжнародній практиці для визначення переліку ліків для реімбурсації, це методи МКАР та застосування конфіденційних угод по ціноутворенню на високовартісні ЛЗ при гінекологічних захворюваннях.

Дисертантом систематизовано результати основних ФЕА досліджень в Україні та світі і обґрунтовано потребу у комплексному використанні ОТОЗ у прийнятті рішень щодо вибору ЛЗ для їх фінансування та реімбурсації, включення ЛЗ до регуляторних переліків, програм з медичного страхування, формулярів, також у забезпеченні доказової політики при впровадженні

міжнародних рекомендацій та вимог. Матеріал розташований системно, наведені літературні джерела охоплюють, в більшості, останні 10 років.

Представлений в огляді аналіз наукових джерел обґрунтовує актуальність теми досліджень, вибудовує логіку, мету та шляхи реалізації наукових досліджень за допомогою обраних методів аналізу.

У другому розділі автор подає поетапну програмно-цільову структуру дисертаційного дослідження, яка включала системне узагальнення літературних даних та опрацювання методик фармакоеконічного аналізу «вартість-користь», «розподіл ризику», «мінімізація вартості», «вартість захворювання» та напрями застосування кожного методу фармакоеконічного аналізу при проведенні власних організаційних та експериментальних досліджень. Проаналізовано систему надання фармацевтичної та медичної допомоги пацієнтам гінекологічного профілю.

Слід відзначити, що вперше дисертантом опрацьовано та апробовано нову методологію – мультикритеріальний аналіз рішень при ОТОЗ, що дозволяє врахувати такі важливі критерії, як: соціальні, етичні, організаційні аспекти що інтегровані з даними фармакоеконічного аналізу – витратами та ефективністю.

Третій розділ дисертації присвячений проведенню маркетингового аналізу ринку лікарських засобів для лікування гінекологічних захворювань, в якому О.Б. Піняжко обґрунтовує методику маркетингового аналізу ЛЗ. Методика включала вивчення асортименту зареєстрованих ЛЗ у ДРЛЗ України з груп G01, G03, L02, порівняльний аналіз ЛЗ у Державному формулярі ЛЗ України (ДФЛЗ) та Британському національному формулярі (БНФ), аналіз Базового переліку ВООЗ. Проведено аналіз вимог міжнародних і вітчизняних рекомендацій, клінічних протоколів, даних доказової медицини для лікування гінекологічних захворювань, зокрема ендометріозу. Комплексно вивчено практичний арсенал аптек та попит на досліджувані гормональні ЛЗ.

Аналіз сегменту ринку за виробниками показав, що більша кількість ЛЗ виготовлені за кордоном, а лише 31,9% із групи G01 – в Україні

вітчизняними фармацевтичними компаніями Фармекс Груп, Монфарм та Лекхім-Харків.

О.Б. Піняжко досліджено динаміку ринку профільних препаратів для лікування ендометріозу за 2013-2016 роки, визначено структуру виробників і постачальників та перспективи розвитку даного сегменту. Результати аналізу динаміки даного сегменту ЛЗ за 2013-2016 рр. показали, що відбулося скорочення асортименту на 15,4% за МНН та на 22,0% за ТН, внаслідок відсутності реєстрації ряду імпортованих ЛЗ. У сегменті ЛЗ для лікування ендометріозу вітчизняні препарати займають лише 11,1-21,4%. Тому важливим є розширення асортименту ЛЗ для гінекологічної практики та їх впровадження у вітчизняне виробництво.

Порівняльний аналіз асортименту ЛЗ із БНФ дозволив встановити перспективні для пацієнтів ЛЗ для реєстрації в Україні, які мають належну доказову базу і забезпечують вищий комплаєнс у лікуванні, а саме: бусерелін (Супрекур), нафарелін (Синарел), а також такі лікарські форми – таблетки медроксипрогестерону (Провера), гель з молочною кислотою (Баланс актив, Релактагель).

Проведено анкетування провізорів для визначення попиту 35 досліджуваних ЛЗ у маркетинговому аналізі ринку для 164 респондентів та встановлено найвищий попит, який представлено у ранжованому ряді на гормональні ЛЗ: Дуфастон, Ярина, Жанін і Утрожестан.

У четвертому розділі дисертантом представлено адаптацію Базової моделі з ОТОЗ, на основі європейської НТА Core Model[®] на прикладі лікування ендометріозу, подано структуру із 9 основних інформаційних блоків, показано можливості та перспективи переносу міжнародних даних для ФЕА в складі звіту з ОТОЗ.

Слід відзначити, що О.Б. Піняжко опрацьовано методику аналізу реальних даних на основі 205 електронних медичних карт пацієнок гінекологічного профілю у Львівському обласному центрі репродуктивного здоров'я населення. Визначено структуру захворювань за 10 діагнозами,

встановлено, що середній вік пацієток 35,1 рік ($\sigma \pm 9,67$). Проведено аналіз 593 лікарських призначень та інтегрований частотний/ABC/VEN-аналіз для визначення раціональності витрат на фармакотерапію. Встановлено, що витрати на основні ЛЗ є суттєво нижчими порівняно з другорядними – лише 28-34% у групі А. Найбільша питома вага витрат при гормонозалежних гінекологічних захворюваннях припадає на БАД, що свідчить про потребу в стандартизації схем лікування, оптимізації призначень основних ЛЗ та витрат з перспективи пацієнта.

Особливої актуальності для практичного застосування набуває запропонований автором Стандарт консолідованої звітності для представлення результатів ФЕА – CHEERS, в складі економічної частини звіту з ОТОЗ на включення ЛЗ до регуляторних переліків. Дисертантом О.Б. Піняжко вперше апробовано методикау ФЕА «вартість-користь» інноваційного препарату уліпристалу для лікування лейоміоми. Результати розрахунків додаткових витрат на одиницю ефективності лікування ICER, при діючій ціні на уліпристал, яку оплачує пацієнт, показують, що витрати перевищують на 30% рекомендований граничний поріг ВООЗ у 3 ВВП на душу населення. В Україні на законодавчому рівні досі відсутній офіційний граничний поріг, на основі якого відбувається формальне прийняття рішень щодо фінансування нових ЛЗ у розвинених країнах світу. Обґрунтовано роль ФЕА та перспективи досліджень з позиції аналізу «розподіл ризику» та застосування конфіденційних угод для встановлення цін на інноваційні ЛЗ.

П'ятий розділ дисертації присвячено науковому обґрунтуванню методології мультикритеріального аналізу рішень для оцінки технологій охорони здоров'я. Дисертантом вперше обґрунтовано та апробовано алгоритм методології МКАР для визначення економічно ефективної схеми лікування ендометріозу, лейоміоми та раку шийки матки. О.Б. Піняжко вперше введено в науковий обіг поняття «мультикритеріальний аналіз рішень у фармакоеконічному дослідженні».

Дисертантом ґрунтовно вивчено критерії прийняття рішень про відшкодування ліків на основі 29 звітів з МКАР та науково обґрунтовано і запропоновано базові критерії при відборі ліків, які важливі для країн Центральної та Східної Європи, а саме: ефективність лікування, економічні фактори, соціальні та етичні аспекти, особливості та опис захворювання.

Слід особливо відзначити, що цей фрагмент дослідження щодо базових критеріїв для МКАР було проведено спільно із науковцями угорського дослідного інституту «Surgeon» та отримано відзнаку-номінацію за кращу стендову презентацію під час 19-ого Європейського конгресу ISPOR у м. Відні у 2016 році.

Модель МКАР апробовано на прикладі вибору ЛЗ при лейоміомі. Встановлено, що загальна цінність для левоноргестрелу становить 0,68, порівняно з медроксипрогестероном – 0,65, що свідчить про пріоритетність застосування вказаної технології. Тому для раціонального використання коштів державного і місцевих бюджетів при відборі ЛЗ під час перегляду переліків, формулярів ЛЗ в Україні автором показано доцільність застосування методології МКАР, враховуючи виданий та впроваджений дисертантом інформаційний лист на дану тематику в контексті проведення ОТОЗ.

Слід відзначити, що Піняжко О.Б. започатковано системний освітній лекторій у форматі циклу статей у виданні «Еженедельник Аптека» для інформаційного забезпечення потреб спеціалістів ОЗ – провізорів та лікарів, в яких представлені сучасні теоретичні, практичні та освітні напрями ОТОЗ, МКАР з використанням європейських підходів. Дисертантом проведено анкетування 164 слухачів передатестаційних циклів за спеціальністю «Організація і управління фармацією», «Загальна фармація» щодо актуальності навчання з ОТОЗ, та встановлено, що 100% респондентів мають інформаційну потребу у навчанні з ФЕА та ОТОЗ у системі післядипломної освіти провізорів.

Наукова новизна і теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає в обґрунтуванні науково-методичних підходів щодо

мультикритеріального аналізу рішень для комплексної оцінки ЛЗ для науково обґрунтованого відбору препаратів до регуляторних переліків, програм реімбурсації та медичного страхування, удосконалено методичні підходи фармакоеконічного аналізу препаратів, що застосовуються при поширених гінекологічних захворюваннях.

Дисертант О.Б. Піняжко *уперше*:

- опрацювала методологію мультикритеріального аналізу рішень для вибору економічно ефективних ЛЗ до Національного переліку основних лікарських засобів, обґрунтувала та ввела в науковий обіг поняття «мультикритеріальний аналіз рішень у фармакоеконічному дослідженні»;
- адаптувала алгоритм і методику Базової моделі ОТОЗ на прикладі лікування ендометріозу в Україні, опрацьовано методику ФЕА «вартість-користь» для оцінки витрат на лікування лейоміоми з перспективи держави, методику ФЕА «розподіл ризику», яка апробована для інноваційного препарату уліпристал з метою збільшення доступу пацієнтів до сучасного лікування, методики ФЕА «мінімізація вартості», «вартість захворювання» при ендометріозі.

Удосконалено методику аналізу реальних даних споживання ЛЗ за електронними медичними картами пацієнок Львівського обласного центру репродуктивного здоров'я населення для визначення потреби у ЛЗ та раціональності витрат.

Набуло подальшого розвитку використання методик маркетингового аналізу сегменту ЛЗ, його динаміки для лікування поширених гінекологічних захворювань, інформаційне забезпечення провізорів і лікарів про методологію МКАР, ОТОЗ та ФЕА ЛЗ в гінекологічній практиці набули подальшого розвитку.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що у сукупності вони формують наукові підходи щодо фармакоеконічного аналізу «вартість-користь», «розподіл ризику» при ендометріозі, лейоміомі,

поширених запальних захворюваннях репродуктивної системи та мають практичне значення для:

- оптимізації прийняття рішень при включенні ЛЗ у переліки програм державних закупівель, регуляторні переліки;
- впровадженні реімбурсації та програм медичного страхування;
- при розробці локальних формулярів лікувально-профілактичних закладів;
- для удосконалення надання фармацевтичної допомоги жіночому населенню України.

Для впровадження у практику результатів підготовлено інформаційний лист «Методологія мультикритеріального аналізу рішень для проведення оцінки технологій охорони здоров'я (схем фармакотерапії) в Україні» №382-2015, який затверджений Укрмедпатентінформ МОЗ України та впроваджено в практичну діяльність профільних установ національного та регіонального рівнів в Україні: Державний експертний центр МОЗ України (м. Київ), Департамент охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації (м. Київ), Департамент охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації (м. Львів), КЗ ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення» (м. Львів), Львівська обласна клінічна лікарня (м. Львів) та Чернівецький обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики, інженерно-технічного та фармацевтичного супроводу діяльності закладів охорони здоров'я області, а також у навчальний процес та наукову діяльність кафедр вищих навчальних медичних закладів, що підтверджують 13 актів впровадження, які наведені у дисертаційній роботі. Позитивними є результати міжнародної співпраці та впровадження методичного підходу МКАР у роботу наукової установи «Ask Academics» м. Гронінген, Нідерланди, участь у робочій групі рецензентів при підготовці 2 звітів з методології МКАР, які опубліковано за результатами дослідницького проекту ISPOR в іноземному фаховому виданні «Value in Health» (2016) та 3 форумні англомовні доповіді та презентації з наукових

аспектів МКАР та його використання в Україні на 18-ому та 19-ому Європейських конгресах Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR в Італії, Мілан, в Австрії, Відень, а також на 21-й Світовій зустрічі ISPOR у США, Вашингтон.

Слід відзначити, що автором створено та опубліковано цикл статей у формі лекторію з тематики ОТОЗ та МКАР, який представлено на сторінках спеціалізованого видання «Еженедельник Аптека» для забезпечення післядипломної освіти провізорів та набуття спеціалістами охорони здоров'я знань і вмінь з нового методичноЛОТОЗ.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За результатами усіх розділів дисертації опубліковано 58 праць, зокрема, у наукових фахових виданнях – 7 статей, у т.ч. 3 – в англійських журналах, в інших виданнях – 12 статей, інформаційний лист – 1, розділ в навчальному посібнику з грифом МОЗ і МОН України – 1, тез доповідей – 37, в т.ч. 20 – в англійських виданнях. Основні положення дисертації повністю відображені в опублікованих працях.

Слід відзначити, що результати досліджень були апробовані на численних міжнародних профільних конгресах ISPOR у провідних європейських країнах.

Вагомою науковою працею є участь Піняжко О.Б. у робочій групі рецензентів при підготовці 2 звітів з методології МКАР за результатами дослідницького проекту ISPOR, що опубліковано в англійському журналі «Value in Health» з високим імпаکت-фактором (3,824).

Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Результати досліджень широко апробовані на науково–практичних заходах різного рівня.

Зміст автореферату й основних положень дисертації є ідентичним.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності роботи в цілому. При загальній позитивній оцінці

дисертаційної роботи необхідно висловити певні зауваження та питання для дискусії:

- Перелік ЛЗ у таблицях 3.1, 3.2, 3.6 у розділі 3 доцільно було подати в алфавітному порядку для кращого сприйняття матеріалу та інформації.
- У розділі 4 автором проведено інтегрований частотний ABC/VEN-аналіз призначень лікарських засобів при гінекологічних захворюваннях, що доцільно було би подати у вигляді зведеної таблиці у підрозділі 4.2.
- У розділі 4 в структурі Базової моделі з ОТОЗ у табл. 4.1, доцільно було включити також людський ресурс до кожного з етапів запропонованої моделі, як це представлено автором у 5-му розділі дисертації у табл. 5.4 при обґрунтуванні та адаптації методики мультикритеріального аналізу в Україні.
- Автором у підрозділі 5.5 подано аббревіатури англійською мовою НТА, які доцільно було навести і українською мовою.

Наведені зауваження не є суттєвими для загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, її наукової та практичної цінності, а носять, скоріше, редакційний характер.

- ***Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.*** Результати дослідження слід впровадити у лікувально-профілактичні заклади МОЗ України при розробці регіональних і локальних формулярів ЛЗ, а також у науково-педагогічний процес при викладанні професійно-орієнтованих дисциплін для студентів, провізорів-інтернів, провізорів-спеціалістів у вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладах МОЗ України.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Піняжко Орести Богданівни на тему: «Фармакоєкономічні дослідження лікарських засобів для лікування гінекологічних захворювань» є самостійною завершеною кваліфікаційною

науковою працею, яка розв'язує конкретне наукове завдання щодо оптимізації фармацевтичної допомоги жіночому населенню та раціонального відбору ліків до регуляторних переліків, і за обсягом виконаних досліджень, своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, повнотою викладення в опублікованих працях повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а її автор, Піняжко Ореста Богданівна, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент

Професор кафедри організації і економіки фармації
 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
 Заслужений працівник освіти України,
 доктор фармацевтичних наук, професор

В.В. Трохимчук

