

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Стасів Христина-Ольга Ярославівна

УДК: 618.177+616.697)-089.888.11:615.357:615.1:331(477)

**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО
ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ**

226 - фармація, промислова фармація

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ **Х.-О. Я. Стасів**

Науковий керівник: **Заліська Ольга Миколаївна**, доктор фармацевтичних наук,
професор

Львів – 2022

АНОТАЦІЯ

Стасів Х.-О.Я. Фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів, що використовуються для допоміжних репродуктивних технологій в Україні. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 «Охорона здоров'я»). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, Львів, 2022.

Дисертаційна робота присвячена опрацюванню нових методик фармакоеконімічного аналізу лікарських засобів, що використовуються у допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ–англ. Assisted Reproductive Technology) для лікування безпліддя, з урахуванням даних доказової медицини, розробці методик оцінки доступності схем ДРТ для населення та інформаційного забезпечення фахівців про раціональне використання інноваційних препаратів на основі методології «угоди керованого доступу» при впровадженні системи оцінки медичних технологій в Україні.

В Україні затверджено «Державну стратегію реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року», в якій вказано, що покращення доступності лікарських засобів є невід'ємною складовою охорони здоров'я для поліпшення якості життя пацієнтів. Доступ до інноваційних ліків є важливою соціально економічною складовою ефективного лікування безпліддя, показники поширеності якого зростають. В Україні з 2019 року активно впроваджується система оцінки медичних технологій для раціонального використання бюджетних коштів на ефективні за даними доказової медицини, та економічно вигідні лікарські засоби, тому необхідним є розробка інформаційного забезпечення про методологію «Угоди керованого доступу» для інноваційних ліків.

В Україні наявна належна законодавча база для проведення ДРТ, з 2004р. проводиться бюджетне фінансування допоміжних репродуктивних технологій для

певних категорій жінок, проте більшість отримують ДРТ у приватних медичних центрах.

Нами опрацьована комплексна методика аналізу доступності ДРТ в Україні, яка проведена за даними 1999-2018 років і включала такі складові: 1) динаміка і розподіл центрів допоміжних репродуктивних технологій за регіонами; 2) наявність центрів допоміжних репродуктивних технологій з державним фінансуванням; 3) динаміка циклів допоміжних репродуктивних технологій, їх структура та зміни; 4) витрати на цикли допоміжних репродуктивних технологій за даними центрів; 5) коефіцієнт доступності допоміжних репродуктивних технологій залежно від виду циклу.

Ми проаналізували динаміку розвитку центрів ДРТ за даними офіційних статистичних довідників за останні 20 років в Україні. Виявлено, що у 1999 році було лише 6 центрів, у 2005 - 17, у 2015 - 38, у 2018 - 46, тобто коефіцієнт приросту центрів ДРТ за цей період становить 7,7 разів. Проте економічна доступність ДРТ для населення не зросла, оскільки лише 5 центрів ДРТ мають державне фінансування.

Аналіз статистичних даних про кількість ДРТ циклів за останні 20 років показав, що з 1999 року кількість циклів зросла в 24,2 рази. Нами обчислено, що у 2018 році показник кількості ДРТ циклів становив 658 на 1 млн. населення (коли у 1999 році був лише 23), проте він є нижчим від нормативу, рекомендованого ВООЗ (1500 циклів на 1 млн населення на рік). Таким чином, показник кількості ДРТ циклів на 1 млн населення збільшився в 29,9 разів, що зумовлено збільшенням кількості ДРТ центрів, кількості проведених ДРТ циклів, також негативною демографічною ситуацією зменшення населення України.

Нами досліджено, що для проведення ДРТ циклів асортимент налічував 14 ЛЗ за МНН, які представлені 45 торговими назвами. Ця сукупність ЛЗ була об'єктом детального маркетингового аналізу. Виявлено, що основна питома вага припадає на препарати імпортного виробництва (91,1 %), а вітчизняного – лише 8,9 %, тому актуальним є впровадження з досліджуваної сукупності препаратів у вітчизняне виробництво для забезпечення зниження витрат на ДРТ.

Встановлено, що серед МНН, які використовуються у схемах ДРТ одноджерельними є такі ЛЗ: Пурегон®, Перговеріс®, Овітрел®, Клостилбегіт®, Оргалутран®, Цетротід®, тому доцільним є їх вітчизняне виробництво. Серед генеричних ЛЗ на ринку присутній лише Прогестерон, а з вітчизняних препаратів – Інжеста®, Прожестін-КР®, Летромара®, тобто асортимент є обмежений.

Виявлено, що в Україні 4 ТН ЛЗ естрадіол наявні у лікарській формі (ЛФ) гелю та таблеток. А у Великій Британії значно ширший асортимент – 14 найменувань у ЛФ: трансдермальні пластирі, гелі, таблетки. Кількість зареєстрованих трансдермальних патчів у БНФ (2017) становить 9 торгових назв, тобто 64,3% від сукупності. Тому доцільним є розширення українського ринку новими лікарськими формами як трансдермальні патчі екстрадіолу, які є зручними для використання у ДРТ.

Прогестерон у ДФЛЗ України (2018) представлений 14 ТН у таких ЛФ, як розчини для ін'єкцій, капсули, таблетки вагінальні, гелі вагінальні. У БНФ (2017) представлено лише 5 торгових назв (ЛФ: капсули, песарії, розчин для ін'єкцій, гель вагінальний).

Для визначення середніх витрат на ДРТ станом на 2020 рік було проведено вебметричний аналіз веб-сторінок ДРТ центрів в Україні. Слід відзначити, що з 46 ДРТ центрів лише 12 (26%) подають на своїх веб-сторінках інформацію про витрати на ДРТ цикли, що свідчить про необхідність наповнення веб-сторінок даними про вартість ДРТ циклів для належного інформаційного забезпечення пацієнтів. Результати аналізу показали, що витрати на ДРТ залежно від виду циклів ЕКЗ та ІКСІ за даними приватних центрів становлять 244259 - 30 516 грн (917,25-1010,57 Євро) залежно від виду циклу станом на 2020 рік.

Методом інформаційного пошуку у електронній бібліотеці Кокрейна за ключовим словом «assisted reproductive technology» нами було подано запит. Усього за нашими критеріями пошуку було подано 39 Кокрейнівських оглядів. З них 36 результатів віднесено до розділу «Репродуктивне та сексуальне здоров'я», інші було віднесено до розділів «Гінекологія», «Вагітність і пологи», «Здоров'я дитини».

Нами було встановлено, що в країнах Європи затверджено нормативні документи, що регулюють доступ пацієнтів до ДРТ та їх державне фінансування. В Україні у 2004 році було впроваджено державне фінансування ДРТ, а у 2020 році затверджена податкова пільга для забезпечення доступності до ДРТ.

За даними статистичної обробки даних встановлено, що наша модель розрахунку дозволяє достовірно та правильно прогнозувати значення кількості циклів, вагітностей, народжених дітей на 2021-2025 роки. Отримані результати свідчать про позитивну динаміку.

Розрахований коефіцієнт приросту кількості центрів ДРТ в Україні становить 7,7. Станом на 2018 рік в Україні функціонувало 46 (100%) центрів ДРТ, з яких лише 5 (10,8%) мають державне фінансування. Обчислений коефіцієнт адекватності платоспроможності для методики циклу ЕКЗ становить 703, що свідчить про низьку доступність для сімей, а коефіцієнт для методу ІКСІ становить 89, який свідчить про вищу доступність.

Проведений вебметричний аналіз за даними офіційних сторінок ДРТ центрів встановив, що лише 12 (26%) клінік висвітлюють інформацію про вартість на послуги з методів ДРТ. Розраховано, що середні витрати для циклу ЕКЗ становить 24425 тис.грн., для циклу ІКСІ-30516 тис. грн.

Нами створена методика для аналізу доступності ДРТ, яка передбачає розрахунок коефіцієнта доступності - КД). Він визначається як співвідношення витрат на ДРТ до середньої зарплати двох членів родини за формулою:
$$КД\ дрт = \frac{Витрати\ на\ ДРТ}{2} \times ЗП.$$
 Отримані розрахунки свідчать про те, що показник КД дрт для України становить на власні яйцеклітини 1,43-1,58; на донорські яйцеклітини 6,27-10,98, що свідчить про вищу доступність використання даних методів ДРТ для родини.

Проведений кейс-метод дослідження, який описав реальні економічні витрати для проведення методів ДРТ в Україні у м. Київ. Встановлено, що загальна сума прямих та непрямих витрат становить 80195,12 тис.грн, яка на 38%

перевищує середню вартість лікування за даними, представлених на веб-сторінках центрів ДРТ в Україні.

Для визначення тенденцій призначень високовартісних ЛЗ в ДРТ схемах проведений аналіз реальних даних методом ABC/VEN-аналізу карт призначень з двох приватних ДРТ центрів та одного державного ДРТ центру. Загальна вибірка налічувала 130 протоколів стимуляції (короткі і довгі протоколи). У результаті проведеного аналізу встановлено, що препаратами-лідерами за частотою призначень є Гонал Ф, Оргалутран, Меріонал, Цетротид, Пурегон, Перговеріс.

Враховуючи отримані результати, опрацьовано методику фармакоеконічного аналізу «мінімізація вартості» для трьох альтернативних препаратів антГнРГ, що застосовуються для стимуляції овуляції: Гонал/Пурегон та Гонал/Елонва. Препарати мають доведену ефективність за даними доказової медицини і є включені у Європейські та Міжнародні рекомендації з лікування. Результати аналізу показали, що витрати на препарат Гонал-Ф є більш раціональними у порівнянні з витратами на препарат Пурегон. Витрати на лікування препаратом Пурегон на одну пацієнтку становлять 19744,95 грн, а на лікування препаратом Гонал-Ф – 7673,43 грн. Отже, застосування препарату Гонал-Ф є економічно вигіднішим у 2,6 разів.

Результати аналізу для препарау Елонва є більш раціональними у порівнянні з витратами на препарат Пурегон. Витрати на лікування Пурегоном на одну пацієнтку становлять 19744,95 грн, а на лікування Елонва – 11909,27 грн. Отже, застосування препарату Елонва є економічно вигіднішим у 1,66 рази.

Враховуючи дані рандомізованих клінічних досліджень про ефективність препаратів Гонал-Ф і Пурегон обчислено коефіцієнти «витрати-ефективність» для двох альтернативних препаратів станом на грудень 2020 року, враховуючи дані про показники ефективності у %. Для препарату Гонал-Ф коефіцієнт становить 223,06 грн/1 %, а для препарату Пурегон 862,22 грн/1 %, що є в 3,86 рази вищим. Тому на час дослідження більш економічно ефективним є препарат Гонал-Ф у порівнянні з препаратом Пурегон.

Проведено моделювання методом «дерево рішень», яке базується на наявності достовірної клінічної та фармацевтичної інформації. Визначено, що лікування методами ДРТ пройшло 6489 жінок- 80%, а відмовилось у лікуванні 1145 жінок (15%). За даними статистики, 14% безплідності становить трубний фактор-908 жінок, які не потребують стимуляції яєчників.

Опрацьована модель «аналіз впливу на бюджет» (англ. budget impact analysis) при використанні препаратів Елонва і Пурегон. Встановлено, що вартість стимуляції на 1 пацієнтку становить 11909,27 тис.грн для препарату Елонва, та 19744,95 тис. грн. для препарату Пурегон, що у 1,65 (7835,68 тис.грн) разів вище для препарату Пурегон. Вартість стимуляції на усіх пацієнтів для препарату Елонва становить 332 268 633 млн. грн., для препарату Пурегон 550 884 105 млн. грн., що аналогічно у 1,65 (218 615 472 млн.грн) разів перевищує для препарату Пурегон. За даними рандомізованого клінічного дослідження, ефективність препарату Елонва становить 38,9%, препарату Пурегон – 38,1%. Для забезпечення доступу до інноваційних препаратів використовуються методи оцінки медичних технологій, зокрема, угоди керованого доступу.

Проведений Системний аналіз даних міжнародних звітів, публікацій результати використання методу «Угоди керованого доступу» (УКД) у провідних країнах Європи – Бельгії, Німеччині, Угорщині, Франції. Основними об'єктами контент-аналізу були наукові статті, огляди фахівців Міжнародного товариства фармакоеконічних досліджень (ISPOR), Лондонської школи економіки (LSE) та інших публікацій у базі Pubmed. Методами узагальнення, системного аналізу були вивчені дані про включення інноваційних препаратів, зокрема для проведення ДРТ у законодавчо регламентовані "Угоди керованого доступу" в країнах Центральної та Східної Європи.

Нами узагальнено, що в країнах Європи законодавчо регулюються та використовують 6 основних методів УКД- це знижка на інноваційний ЛЗ, угоди цінового обсягу, безкоштовно ЛЗ на перший курс лікування, відшкодування витрат за даними звіту з оцінки медичних технологій (ОМТ), фінансування витрат після моніторингу результатів лікування, відшкодування витрат при умові

накопичення доказів про безпеку та ефективність. Нами проведено он-лайн лекторій про систему УКД для інноваційних ліків на сайті «Еженедельника Аптека» у 2019 році для поліпшення інформаційного забезпечення фахівців медицини і фармації. Підготовлений нами інформаційний лист у 2019 році був впроваджений у діяльність клінічних центрів з репродуктивної медицини та у роботу Департаменту ОМТ Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України, що було враховано при підготовці Департаментом ОМТ Постанови Кабінету Міністрів України від 27 січня 2021 року « Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1-2 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333» договір, що передбачає умови постачання оригінального (інноваційного) ЛЗ за кошти державного бюджету з метою забезпечення доступності такого ЛЗ для пацієнтів. Інформаційне забезпечення про УКД було враховано при опрацюванні Настанови з Державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів в Україні, СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021. У 2021 р. в Україні затверджено постанову щодо договорів керованого доступу введено в дію статтю 79 – «Договори керованого доступу», що сприятиме покращенню доступності ЛЗ, що закуповуються через бюджетні установи (Закону України № 531-ІХ від 17.03.2020).

Опрацьована методика проведення опитування шляхом анкетування про фармацевтичну допомогу при ДРТ. Загальна вибірка становила 186 провізорів, які навчались на передатестаційних циклах, циклах стажування та спеціалізації за спеціальністю «Організація і управління фармацією» та «Загальна фармація». Встановлено, що є потреба інформування про фармацевтичну складову схем протоколів стимуляції овуляції для настання вагітності для належного забезпечення доступу пацієнтам.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, фармацевтичне забезпечення, гормональні препарати, формуляр, оцінка медичних технологій, міні-ОМТ, інноваційні лікарські засоби, короткий протокол стимуляції; довгий протокол стимуляції; безпліддя.

SUMMARY

Stasiv Kh .-O.Ya. Pharmacoeconomic studies of medicines used for assisted reproductive technologies in Ukraine. —Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy, specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy» (22 «Health Care»). —Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2022.

The dissertation is devoted to the development of new methods of pharmacoeconomic analysis of medicines used in assisted reproductive technologies (ART) for infertility treatment, taking into account evidence-based medicine, development of methods for assessing the availability of ART schemes for the population and information on the rational use of innovative medicines on the basis of «managed access agreements» in the implementation of the medical technology assessment system in Ukraine.

Ukraine has approved the «State Strategy for the Implementation of the State Policy of Providing the Population with Medicines for the period up to 2025», which states that improving the availability of medicines is an integral part of health care to improve the quality of life of patients. The access to innovative medicines is an important socio-economic component of effective infertility treatment, the prevalence of which is increasing. Since 2019, Ukraine has been actively implementing medical technology assessment systems for the rational use of budget funds for effective evidence-based medicine and cost-effective medicines, so it is necessary to develop information support of the methodology «Controlled Access Agreement» for innovative medicines.

There is an appropriate legislation for ART in Ukraine, the budget funding for ART has been provided for certain categories of women since 2004, but most of them receive ART in private medical centers.

We have developed a comprehensive methodology for analyzing the availability of ART in Ukraine which was conducted on data obtained during 1999-2018 and

included the following components: 1) the dynamics and distribution of ART centers according to regions; 2) the availability of ART centers with state funding; 3) the dynamics of ART cycles, their structure and changes; 4) the cost of ART cycles according to ART centers; 5) the coefficient of availability of ART depending on the type of cycle.

We have analyzed the dynamics of development of ART centers according to official statistical directories during the last 20 years in Ukraine. It has been found out that there were only 6 centers in 1999, in 2005 there were 17, in 2015 – 38 and in 2018 – 46, i.e. the growth rate of ART centers during this period is 7.7 times. However, the economic accessibility of ART for the population has not increased, as only 5 ART centers have state funding.

The analysis of statistical data on the number of ART cycles during the last 20 years has shown that the number of cycles has increased in 24.2 times since 1999. We have estimated that the number of ART cycles in 2018 was 658 cycles per 1 million population (as compared to 23 in 1999), but it is lower than the norm recommended by the WHO (1500 cycles per 1 million population per year). Thus, the number of ART cycles per 1 million population has increased in 29.9 times, due to the increase in the number of ART centers, the number of conducted ART cycles as well as the negative demographic situation of Ukraine's population decline.

We have investigated that for conducting ART cycles the range included 14 medicines according to International non-patent Names (INN) which are represented by 45 trade names. This set of medicines was the subject of a detailed marketing analysis. It has been discovered that the main share (91.1%) falls on imported medicines and only 8.9% on the domestic ones, so it is important to introduce the studied set of medicines in the domestic production in order to reduce the cost of ART.

It has been established that the following medicines are single-source among INNs used in ART schemes: Puregon®, Pergoveris®, Ovitrel®, Clostilbegit®, Orgalutran®, Cetrotid®, so their domestic production is expedient. Among generic medicines, only Progesterone is present on the market and among domestic branded

medicines - Ingesta®, Progestin-KR®, Letromara® are available, i.e. the range is limited.

It has been found out that Estradiol is available in several trade names in Ukraine - 4 in the dosage form of gel, tablets, but in the UK it has a much wider range - 14 names in dosage forms: transdermal patches, gels, tablets. The number of registered transdermal patches in the BPF (2017) includes 9 trade names, i.e. 64.3% of the total. Therefore, it is advisable to expand the Ukrainian market with new dosage forms such as transdermal estradiol patches which are convenient for using in ART.

Progesterone in the State Formulary Drugs of Ukraine (2018) is represented by 14 trade names in the dosage form of solutions for injections, capsules, vaginal tablets, soft capsules, vaginal gels, in the BPF (2017) only 5 trade names (dosage forms: capsules, pessaries, solution for other injections, vaginal gel). The introduction of pessaries with progesterone into domestic production, which are presented in the BPF (2017) is relevant.

To determine the average cost of ART as of 2020, a webometric analysis of the web pages of ART centers in Ukraine has been conducted. It should be noted that only 12 out of 46 ART centers (26%) provide information on the costs of ART cycles on their web pages, which indicates the need to fill web pages with data on the cost of ART cycles for informing patients. The results of the analysis showed that the costs of ART depending on the type of IVF and ICSI cycles according to private centers are 244259 - 30 516 UAH (917.25-1010.57 Euro) depending on the type of cycle as of 2020.

Using the information search method for the keyword «assisted reproductive technology», a search query was submitted to the Cochrane Electronic Library. 39 Cochrane reviews were found according to our search criteria, 36 of them were assigned to the section «Reproductive and sexual health», the rest – to the sections «Gynecology», «Pregnancy and childbirth», «Child health».

At the time of conducting research, it was discovered that legislative documents that regulate patients' access to ART and their public funding were approved in European countries. The state funding for ART was introduced in Ukraine in 2004 and the tax benefit was approved in 2020 to ensure accessibility to ART.

According to statistical data processing, it has been established that our calculation model allows predicting the value of the cycle number, pregnancies, children born in 2021-2025 accurately and correctly. The obtained results have indicated a positive dynamics.

The calculated growth rate of ART centers in Ukraine is 7.7. There are 46 (100%) ART centers in Ukraine as of 2018, only 5 of them (10.8%) have state funding. The calculated solvency adequacy ratio for in vitro fertilization (IVF) is 703 which indicates low availability for families and the ratio for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is 89, testifying higher availability.

The webometric analysis based on the official website of ART centers showed that only 12 clinics (26%) include the information on the cost of services using ART methods. It has been estimated that the average cost for the IVF cycle is 24425 thousand UAH, for the ICSI cycle -30516 thousand UAH.

We have calculated a method for analyzing the availability of ART (coefficient of availability of CD), which is the ratio of the cost of ART to the average salary of two family members according to the formula: $CD_{ART} = \text{costs on ART} : 2 \times \text{salary}$. The received results testify that the indicator of CD of ART for Ukraine on own egg cells is 1,43-1,58; on donor egg cells is 6.27-10.98, which indicates a higher availability for a family.

The conducted case study method helped to describe the real economic costs of ART methods in Kyiv, Ukraine. It has been established that the total amount of direct and indirect costs is 80195.12 thousand UAH, which is 38% higher than the average cost of treatment according to the web pages of ART centers in Ukraine.

To determine the trends in prescribing expensive drugs in ART schemes, the analysis of real data by ABC / VEN-analysis of prescriptions from two private ART centers and one state ART center was conducted. The total sample consisted of 130 stimulation protocols (short and long protocols). As a result of the analysis, it has been found out that the leading drugs in terms of frequency of prescription are Gonal F, Orgalutran, Merional, Cetrotide, Puregon, Pergoveris.

Taking these results into account, the method of pharmacoeconomic analysis «minimization cost» has been developed for three alternative antGnRH drugs used to stimulate ovulation: Gonal / Puregon and Gonal / Elonva. The drugs are proven effective in evidence-based medicine and are included in the European and International treatment recommendations. The results of the analysis showed that the cost of Gonal-F is more rational than the cost of Puregon. The cost of treatment with Puregon per patient is UAH 19,744.9 and with Gonal-F – UAH 7,673.43. Thus, the use of Gonal-F is 2.6 times more cost-effective.

The results of the analysis for Elonva drugs are more rational as compared to the costs for Puregon. The cost of treatment with Puregon per patient is UAH 19,744.95 and with Elonva – UAH 11,909.27. Thus, the use of Elonva is 1.66 times more cost-effective.

Taking the data of randomized studies on the effectiveness of Gonal and Puregon into account as well as performance indicators data in %, the «cost-effectiveness» ratios have been calculated for two alternative drugs as of December 2020. As to Gonal the coefficient is UAH 223.06/1% and as to Puregon – UAH 862.22/1% which is 3.86 times higher. Therefore, at the time of the study, the drug Gonal is more cost-effective as compared to Puregon.

The analysis of «decision tree model», based on the availability of reliable clinical and pharmaceutical information was conducted. It was determined that 80% of women (6489) received ART treatment and 15% of women (1145) turned it down. According to statistics, 14% of infertility is a tubular factor in women (908) who do not need ovarian stimulation.

The model «budget impact analysis» by using drugs Elonva and Puregon has been processed. It has been established that the cost of stimulation per 1 patient is 11909.27 thousand UAH for the drug Elonva and 19744.95 thousand UAH for the drug Puregon which is 1.65 (7835.68 thousand UAH) times higher than the drug Puregon. The cost of stimulation for all patients for the drug Elonva is 332,268,633 million UAH, for the drug Puregon – 550,884,105 million UAH which is similarly 1.65 (218,615,472 million UAH) times higher than the drug Puregon. According to a randomized clinical

trial, the effectiveness of Elonva is 38.9%, Puregon - 38.1%. To ensure access to innovative drugs, medical technology assessment methods are used, the controlled access agreements in particular.

The systematic analysis of data from international reports and publications based on the results of using the IEA method in the leading European countries - Belgium, Germany, Hungary, France was conducted. The main objects of content analysis were scientific articles, reviews of experts from the International Society for Pharmacoeconomic Research (ISPOR), the London School of Economics (LSE) and other publications in the Pubmed database. Methods of generalization and system analysis were used to study the data on the inclusion of innovative drugs, for ART in particular in the legally regulated «Controlled Access Agreements» in Central and Eastern Europe.

We have summarized that 6 main methods of MEA are legally regulated and used in European countries – it is a discount on innovative drugs, price agreements, free drugs for the first course of treatment, reimbursement according to HTA-report, financing costs after monitoring treatment results, reimbursement of costs subject to the accumulation of evidence of safety and efficacy.

We have conducted online lectures on the system of controlled access agreement for innovative drugs in «Weekly Pharmacy» in 2019 to improve the information support of medical and pharmaceutical professionals. The prepared information sheet in 2019 was implemented in the activities of clinical centers for reproductive medicine and in the work of the Department Medical Technology Evaluation of the State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine, which was taken into account in the preparation of the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of January 27, 2021 on «Some issues concerning controlled access agreements and suspension of the first paragraph of clause 1.2. of the Resolution No.333 of the Cabinet of Ministers of Ukraine as of March 25, 2009», the contract that provides conditions of delivery of original (innovative) drug at the expense of the state budget for the purpose of ensuring availability of such drug for patients.

The information support on controlled access agreements (contracts) was taken into account on approval of the guidelines 42-9.1:2021 of Ministry of Health of Ukraine «On State Assessment of Medical Technologies for Medicines in Ukraine». In 2021 Ukraine approved the resolution on controlled access agreements and introduced Article 79 - «Controlled Access Agreements», which will improve the availability of medicines purchased through budget institutions (Law of Ukraine No. 531-IX of March 17, 2020).

The methodology of conducting a survey and questionnaire on pharmaceutical care in ART has been developed. The total sample consisted of 186 pharmacists who studied in pre-certification cycles, internship and specialization cycles in specialty «Organization and Management of Pharmacy» and «General Pharmacy». It has been established that there is a need to inform about the pharmaceutical component of ovulation stimulation protocol schemes for pregnancy in order to ensure adequate access to patients.

Key words: assisted reproductive technologies, pharmaceutical supply, hormonal drugs, assessment of medical technologies, mini medical technology assessment, innovative medicines, short protocol of stimulation; long protocol of stimulation; infertility.

Список публікацій здобувача:

Статті у наукових фахових виданнях:

1. Pharmaceutical system in Ukraine: Implementation of external reference pricing, reimbursement programs and health technology assessment / Piniashko O., Zaliska O., Pylk R., Stasiv Kh.-O. Pharmacia. 2018. Vol. 65, № 2. P. 28–39. *(Особистий внесок: проведено аналіз фінансування препаратів державної програми «Репродуктивне здоров'я» з позиції оцінки медичних технологій, підготовка статті до друку).*
2. The trends of assisted reproductive technologies and cost for ovarian stimulation protocols in Ukraine / Zaliska O., Stasiv K., Maksymovych N., Hrynkiv Ya. Pharmacia. 2020. № 4. P. 269. *(Особистий внесок: аналіз протоколів стимуляції, узагальнення статистичних даних щодо кількості проведених циклів ДРТ, підготовка статті до друку).*

3. Заліська О. М., Горбачевська Х.-О. Я., Гуз В.С. Фармакоєкономічні підходи до оцінки допоміжних репродуктивних технологій. Фармацевтичний часопис. 2012. № 2. С.142-144. *(Особистий внесок: аналіз даних доказової медицини про ефективність препаратів «фолітронін альфа» та «фолітронін бета», підготовка статті до друку).*
4. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Аналіз витрат та результатів допоміжних репродуктивних технологій в світі та Україні. Фармацевтичний журнал. 2018. №1-2. С.32-41. *(Особистий внесок: аналіз стану забезпечення ДРТ у країнах світу, визначення середніх витрат на цикли ДРТ за даними приватних клінік в Україні., підготовка статті до друку).*
5. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Аналіз системи фармацевтичного забезпечення при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні та світі. Соціальна фармація. 2018. № 4. С. 28-35. *(Особистий внесок: проведення аналізу асортименту зареєстрованих ЛЗ в Україні, які застосовуються у схемах ДРТ, проведення маркетингового аналізу ЛЗ за ММН, підготовка статті до друку).*
6. Заліська О.М., Стасів Х.-О. Я. Науково-методичне обґрунтування та використання методології «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів у системі оцінки медичних технологій в Україні. Фармацевтичний журнал. 2019. №4. С.32-40 *(Особистий внесок: проведення системного аналізу літератури про міні ОМТ та УКД, підготовка статті до друку).*
7. Стасів Х.-О. Я., Заліська О.М. Максимович Н.М. Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів у протоколов стимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. Фармацевтичний часопис. 2019. № 3. С. 83–91. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10405> *(Особистий внесок: проведення ABC, VEN - аналізу та інтегрованого частотного / ABC, VEN-аналізу, узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*
8. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н.М. Оцінка доступності допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі. Фармацевтичний

журнал. 2020. №4. С. 49-59. *(Особистий внесок: аналіз стану і динаміки ДРТ циклів в Україні за 1999–2019 рр, опрацювання методики оцінки коефіцієнта доступності ДРТ, підготовка статті до друку).*

Публікації в інших виданнях:

9.Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу до інновацій у системі оцінки медичних технологій: досвід використання у Європі. [Електронний ресурс] *Еженед. Аптека.* 2019. № 4. URL: <https://www.apteka.ua/article/487849>. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел про УКД у країнах Європи, узагальненні одержаних даних та підготовка статті до друку).*

10.Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу для забезпечення доступності інноваційних препаратів для пацієнтів у країнах Центральної та Східної Європи [Електронний ресурс] *Еженед. Аптека.* 2019. № 7. URL: <https://www.apteka.ua/article/4902521>. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел про доступність ЛЗ, обробка й узагальнення одержаних даних та підготовка статті до друку).*

11.Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для забезпечення доступності препаратів у країнах Європи. [Електронний ресурс] *Еженед. Аптека.* 2019. №17\18 (1188\1189). URL: <https://www.apteka.ua/article/500494>. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, обробка й узагальнення одержаних даних та підготовка статті до друку).*

12. *Управління спільною оцінкою медичних технологій, державними закупівлями та справедливе ціноутворення — конференція ISPOR у Варшаві* / Заліська О., Піняжко О., Ілік Р., Стасів Х.-О. , Іринчина І., Добрава В. [Електронний ресурс] *Еженед. Аптека.* 2019. № 14. URL: <https://www.apteka.ua/article/498012> (дата звернення: 15.04.2021) *(Особистий внесок: обробка й узагальнення результатів конгресу та підготовка статті до друку).*

13. *Нові перспективи для покращення охорони здоров'я — провідна тема 21-го Європейського конгресу ISPOR у Барселоні / Піняжко О., Заліська О., Ващенко О., Добрава В., Максимович Н., Стасів Х.-О. [Електронний ресурс] Еженед. Аптека. 2018. № 49. URL: <https://www.apteka.ua/article/481899> (Особистий внесок: обробка й узагальнення результатів конгресу та підготовка статті до друку).*

Інформаційний лист:

14. Заліська О.М., Стасів Х.-О.Я. Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій. Інформаційний лист № 125-2019. Київ: Укрмедпатентінформ, 2019. 3 с. (Особистий внесок: опрацьовано метод УКД для визначення обсягів фінансування на інноваційні ЛЗ, підготовка до друку).

Тези доповідей:

15. Заліська О.М., Штейн Т.Ю., Горбачевська Х.-О.Я. Соціально-економічні аспекти витрат на допоміжні репродуктивні технології. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. Міжнар. наук.-практичн інтернет-конф. м.Харків, 17-20 березня 2014 р. Харків, 2014. С.392-393. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

16. Horbachevska K., Zaliska O., Maksymovych N. Cost Study of Assisted Reproductive Technologies in Ukraine. *Value in Health*. 2015. Vol 18, № 7. P.734. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

17. Cost Study of Ovarian Stimulation for Art in Ukraine 2015 / Piniashko O., Horbachevska K., Zaliska O., Ferenc M. *Value in Health*. 2016. Vol. 19, Iss. 3. P.176. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

18. Horbachevska K. Cost comparison of short protocol of stimulation and Japanese protocol (Teramoto's protocol) of ART in Ukraine. *Value in Health*. 2017. Vol , №20 . P. A284. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, написання тез).

19. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Дослідження стану забезпечення допоміжними репродуктивними технологіями в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 28-29 березня. Харків, 2018. Т. 2. С. 273. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
20. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Аналіз використання допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матер. II Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю м. Харків, 27 квітня. Харків. 2018. С. 310. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
21. Stasiv K, Zaliska O, Maksymovych N. Analysis of cost for ART cycles in Ukraine. *Value in Health*. 2018. Vol. 21. P.S125. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
22. Analysis of assisted reproductive technologies in Ukraine, Japan and USA / Stasiv K., Zaliska O., Maksymovych N., Piniashko O. *Value in Health*. 2018. Vol. 21. P.S61. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).
23. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Маркетинговий аналіз ЛЗ, які застосовуються у циклах ДРТ в Україні. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матер. VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С.234–235. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).
24. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Аналіз призначень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матер. III Міжн. наук.-практ. конф. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 252. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
25. Практичні аспекти впровадження системи оцінки медичних технологій в Україні / Заліська О. М., Бабак Н. В., Максимович Н. М., Стасів Х.-О. Я.

Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матер. наук.-практ. Internet-конференції, м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. Харків, 2019. С.110–114. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

26. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Максимович Н. М. Аналіз призначень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. III Міжн. наук.-практ. конф. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 252. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

27. Дослідження питань доступності лікарських засобів в Україні / Максимович Н. М., Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Гуз В. С. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матер. V міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 11-12 березня 2021 р. С.526–527. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

28. Analysis of the list of medicines for treatment of hypertension in pregnancy in Ukraine / Maksymovych N., Zaliska O., Stasiv K., Brezden O. *Value in Health*. 2020. Vol. 22. P. S135. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

29. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Дослідження динаміки та результатів використання допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків, 2020. С. 202–203. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

30. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Вивчення інформаційного забезпечення провізорів щодо обізнаності про лікарські засоби при допоміжних репродуктивних технологіях. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків, 2020. С. 210. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

31. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Максимович Н. М. Впровадження методології «Угоди керованого доступу» для інновацій при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції м. Харків, 23-24 квітня 2020 р. Харків, 2020. С. 214–216. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
32. Аналіз тенденцій та частоти призначень гормональних лікарських засобів у протоколах допоміжних репродуктивних технологій у період пандемії в Україні / Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Максимович Н. М., Гудзяк В. В. *Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку* : матер. XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 травня 2021 р. Харків, 2021. С. 79–80. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
33. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Методика фармакоєкономічного аналізу «мінімізація вартості» для гормональних засобів у допоміжних репродуктивних технологіях. *Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку* : матер. XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 травня 2021 р. Харків, 2021. С. 104–105. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
34. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Оцінка доступу до допоміжних репродуктивних технологій в Україні в умовах пандемії Covid-19. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матер. III Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квітня 2021 р. Харків. 2021. С. 221. (Особистий внесок :формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	29
ВСТУП.....	32
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У СВІТІ ТА В УКРАЇНІ.....	39
1.1. Вивчення впровадження допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя у світі.....	39
1.2. Динаміка поширеності безпліддя та розвиток допоміжних репродуктивних технологій в Україні.....	48
1.3. Аналіз організаційно-економічних та фармакоекономічних досліджень в тому числі і при допоміжних репродуктивних технологіях.....	58
Висновки до розділу 1.....	64
РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	66
2.1. Вибір об'єктів і методичних підходів фармакоекономічних досліджень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях.....	66
2.2. Методи дисертаційного дослідження.....	71
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ, З УРАХУВАННЯМ ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ.....	77
3.1. Вивчення фармацевтичної складової медичних протоколів допоміжних репродуктивних технологій в Україні.....	77
3.2. Аналіз лікарських засобів, що використовуються при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні.....	80
3.3. Порівняльний аналіз номенклатури лікарських засобів для допоміжних репродуктивних технологій у Національному формулярі лікарських засобів України та Британському національному формулярі	87

3.4. Аналіз доказових даних про гормональні препарати для допоміжних репродуктивних технологій.....	94
Висновки до розділу 3.....	101
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ФІНАНСУВАННЯ ВИТРАТ НА ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ОЦІНКА ЇХ ДОСТУПНОСТІ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ.....	103
4.1. Дослідження системи фінансування витрат на допоміжні репродуктивні технології у провідних країнах світу та в Україні.....	103
4.2. Аналіз динаміки кількості циклів допоміжних репродуктивних технологій та моделювання показників в Україні.....	112
4.3. Оцінка доступності допоміжних репродуктивних технологій в Україні за останні 20 років.....	120
Висновки до розділу 4.....	128
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ РЕАЛЬНИХ ДАНИХ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЯХ. ОПРАЦЮВАННЯ МЕТОДИК ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ГОРМОНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ.....	131
5.1. Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів у протоколах стимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні.....	131
5.2. Розробка методик фармакоеконічного аналізу «мінізація вартості» та «вартість-ефективність» для гормональних препаратів з урахуванням даних доказової медицини.....	144
Висновки до розділу 5.....	153
РОЗДІЛ 6. ОБГРУНТУВАННЯ НАПРЯМІВ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРО ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ.....	155

6.1. Систематизація даних про сучасні методи оцінки медичних технологій та міні-оцінки медичних технологій для поліпшення доступності інноваційних лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях.....	155
6.2. Опрацювання методології угоди керованого доступу для поліпшення доступності гормональних препаратів для бюджетних закупівель.....	157
6.3. Дослідження та оптимізація інформаційного забезпечення провізорів доказовою інформацією про лікування безпліддя, удосконалення післядипломної і неперервної освіти провізорів.....	167
Висновки до розділу 6	174
ВИСНОВКИ.....	177
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	180
ДОДАТКИ.....	208

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АГнРГ – агоністи гонадотропін-релізинг гормонів
- ант-ГнРГ – антагоністи гонадотропін-релізинг гормону
- АТХ-класифікація – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація
- БНФ – Британський національний формуляр
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів
- ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
- ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів України
- ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
- ЄС – Європейський Союз
- КД – коефіцієнт доступності
- КСЯ – контрольована стимуляція яєчників
- ЛЗ – лікарські засоби
- лМГ – менопаузальний гонадотропін людини
- ЛНМУ імені Данила Галицького – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- МНН – міжнародна непатентована назва
- МФФ – Міжнародна фармацевтична федерація
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
- НАП – Належна аптечна практика
- ОЗ – охорона здоров'я
- ОМТ – оцінка медичних технологій (англ. Health technology assessment, HTA)
- РД – реальні дані (англ. real world evidence)
- рЛГ – рекомбінантний лютеїнізуючий гормон
- рФСГ – рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон
- рХГ – рекомбінантний хоріонічний гонадотропін
- ТН – торгова назва
- ТОЗ – технологія охорони здоров'я
- УАРМ – Українська асоціація репродуктивної медицини

УКД – угоди керованого доступу

ФЕА – фармакоеконічний аналіз

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ХГ – хоріонічний гонадотропін

ART – Assisted Reproductive Technology

ANARA – Африканська мережа та реєстр допоміжних репродуктивних технологій (англ. African Network and Registry for Assisted Reproductive Technology)

ANZARD – Австралійська і новозеландська база даних (англ. Australian and New Zealand Assisted Reproduction Database)

ASRM – американське товариство репродуктивної медицини (англ. American Society for Reproductive Medicine)

ASPIRE – Азіатсько-Тихоокеанське товариство з репродукції людини (англ. Asia Pacific Initiative on Reproduction)

BELRAP – Бельгійський реєстр репродуктивного продовження роду (англ. Belgian Register for Assisted Procreation)

CFAS – Канадське товариство фертильності та андрології (англ. Canadian Fertility & Anrology Society)

ESHRE – Європейське товариство з питань репродукції людини і ембріології (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology)

FIGO – міжнародною федерацією гінекології та акушерства (англ.- International Federation of Gynecology and Obstetrics)

ICMART – Міжнародний комітет з моніторингу ДРТ (англ. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology)

ICSI – інтраплазматичне введення сперматозоїда (англ. Intra Cytoplasmic Sperm Injection)

ISPOR – Міжнародне товариство фармакоеконічних досліджень та досліджень результатів (англ. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)

LAR – Латиноамериканський реєстр ДРТ (англ. the Latin American Registry of ART)

NICE - Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги (англ. National Institute for Health and Care Excellence)

RHR– Департамент репродуктивного здоров'я та досліджень (англ. Department of Reproductive Health and Research)

ВСТУП

Актуальність теми. В Україні у 2018 році затверджено «Державну стратегію реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами (ЛЗ) на період до 2025 року», у якій зазначено, що покращення доступності ЛЗ є невід’ємною складовою охорони здоров’я для поліпшення якості життя пацієнтів. Доступ до інноваційних ліків є важливою соціально економічною складовою ефективного лікування безпліддя.

Безпліддя в Україні за даними офіційної статистики є невисоким – 3,8 % на 1 тис. жінок фертильного віку і 0,90 % – чоловічого. Водночас соціологічні дослідження вказують, що безпліддя стосується 6,8% сімей України, тобто близько 1 млн подружніх пар.

Сучасні схеми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) (англ. Assisted Reproductive Technology – ART) все ширше застосовуються для лікування безпліддя. За оціночними даними, близько 20% хворих на безпліддя потребують лікування з застосуванням методів ДРТ.

Відповідно до наказу МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» в нашій державі проводиться безкоштовне фінансування ДРТ для певних категорій, проте для інших груп населення витрати на ДРТ є досить високими.

Організаційні, інформаційні та фармакоеконімічні дослідження фармацевтичної допомоги при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні проводять вчені: О.М. Борис, Ф.В. Дахно, О.М. Заліська, О.М. Юзько, Т.А. Юзько, Н.В. Чепурнова, О.Г. Бойчук, О.М. Макаруч, С.Г. Лесовська, Н. Г. Яцишин, проте системних фармакоеконімічних та інформаційних досліджень при використанні методів ДРТ в Україні не проводилося.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової роботи кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоеконіміки ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Обґрунтування і впровадження нових напрямів оптимізації фармацевтичної допомоги для

реалізації Концепції розвитку фармацевтичного сектору до 2020 року» (номер реєстрації 0116U004504 шифр: ІН.10.01.0001.16).

Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою фармацевтичного факультету (від 23 листопада 2017 р., протокол №3).

Комісією з питань біоетичної експертизи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №2 від 26 лютого 2018 р. та протокол №8 від 18 жовтня 2021 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні дисертаційної роботи не виявлено.

Мета роботи. Метою дисертаційної роботи є опрацювання нових методик фармакоеконімічного аналізу (ФЕА) ЛЗ, що використовуються у ДРТ для лікування безпліддя, з урахуванням даних доказової медицини; розробка методик оцінки доступності схем ДРТ для населення; опрацювання інформаційного забезпечення фахівців про раціональне використання інноваційних препаратів на основі методології УКД при впровадженні ОМТ в Україні.

Для досягнення вказаної мети необхідно було вирішити такі задачі:

1. Вивчити та проаналізувати арсенал профільних ЛЗ, які використовуються для ДРТ;
2. Визначити тенденції впровадження нових схем лікування ДРТ;
3. Провести системний аналіз даних фармакоеконімічних досліджень при ДРТ у провідних країнах світу;
4. Визначити основні категорії витрат, що характерні для ДРТ;
5. Систематизувати доказові дані про ефективність, безпеку застосування ЛЗ, які використовуютьс у схемах ДРТ;
6. Провести інтегрований частотний/АВС/VEN-аналіз структури призначень ЛЗ, з урахуванням їх маркетингових характеристик, які використовуються у циклах ДРТ;
7. Опрацювати та апробувати методики ФЕА «мінімізація вартості», «аналіз впливу на бюджет», «вартість-ефективність» для гормональних ЛЗ, які використовуються у протоколах ДРТ.

8. Опрацювати методику проведення опитування шляхом анкетування провізорів про фармацевтичну допомогу при ДРТ;
9. Провести системний аналіз даних міжнародних звітів, публікацій про результати використання методу УКД у провідних країнах Європи.

Предмет дослідження: асортимент гормональних ЛЗ при ДРТ у Державному формулярі лікарських засобів України (ДФЛЗ), Британському національному формулярі (БНФ), Державному реєстрі лікарських засобів (ДРЛЗ) на фармацевтичному ринку України; публікації з доказової медицини і фармакоелекономіки, міжнародні директиви, затверджені протоколи ДРТ, офіційні інструкції для медичного застосування ЛЗ; картки призначень.

Методи дослідження: При проведенні дисертаційного дослідження ми застосовували методи аналізу з різних наукових дисциплін: організації і економіки фармації, менеджменту і маркетингу у фармації, фармакоелекономіки, охорони здоров'я, соціології, статистики та інших. Зокрема, нами були використані такі методи:

- маркетинговий аналіз – для вивчення фармацевтичного ринку профільних препаратів, які використовуються при ДРТ;
- ретроспективний, інтегрований частотний ABC/VEN аналіз – для вивчення структури призначень, показників споживання ЛЗ та витрат при ДРТ;
- методи ФЕА «мінімізація вартості», «вартість-ефективність», «аналіз впливу на бюджет»– для визначення економічно ефективних ЛЗ при ДРТ;
- статистичний аналіз даних – для обробки результатів;
- анкетування, інтерв'ювання – для визначення ефективності та попиту на профільні ЛЗ при ДРТ.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше систематизовано дані доказової медицини про ЛЗ, які використовуються у протоколах ДРТ; опрацьовано три методики ФЕА для гормональних препаратів, які використовуються у протоколах ДРТ. Систематизовано дані міжнародних звітів, публікацій про результати використання методу угоди керованого доступу.

Уперше опрацьовано:

- методику систематизації даних про ЛЗ, які використовуються у протоколах ДРТ за даними доказової медицини та фармакоекономіки;
- методики ФЕА «мінімізація вартості» «вартість-ефективність», «аналіз впливу на бюджет» для визначення економічно доступних, безпечних гормональних ЛЗ, які використовуються у протоколах ДРТ при створенні формулярних переліків ЛЗ у лікувально-профілактичних закладах;

Удосконалено:

- методику аналізу реальних даних (РД-англ. Real world evidence) призначень ЛЗ за електронними картами призначень для визначення потреби та раціоналізації витрат на фармакотерапію;

Набули подальшого розвитку:

- Підготовлений інформаційний лист у 2019 році був впроваджений у роботу Департаменту «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», що було враховано при підготовці Департаментом Постанови Кабінету Міністрів України від 27 січня 2021 року «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1-2 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333»

Практичне значення одержаних результатів. Підготовлено інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій», який затверджено Укрмедпатентінформом МОЗ України і впроваджено:

а) у практичну роботу фармацевтичної компанії «ТОВ «Торговий Дім «Новофарм Біосинтез» (акт впровадження від 03.09.2019р.), аптеки ПП «Жіноча аптека» при ПП «Інтерсоно Medicover Group» (акт впровадження від 05.05.2021р.)

б) у науково-освітній процес Інституту підвищення кваліфікації НФаУ кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ НФаУ (акт впровадження від 02.12.2019р.); Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний

експертний центр МОЗ України» Департаменту оцінки медичних технологій (акт впровадження від 09.09.2019р.); Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика кафедри організації і економіки фармації (акт впровадження від 12.02.2021р.); Національного фармацевтичного університету кафедри соціальної фармації (акт впровадження від 01.06.2020р.).

Проведено он-лайн лекторій про систему УКД для інноваційних ліків на сайті «Щотижневик Аптека» у 2019 році для покращення інформаційного забезпечення фахівців медицини і фармації. Інформаційне забезпечення про УКД було враховано при опрацюванні Настанови з Державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів в Україні, СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021. У 2021 р. в Україні затверджено постанову щодо договорів керованого доступу введено в дію статтю 79 – «Договори керованого доступу», що сприятиме покращенню доступності ЛЗ, що закуповуються через бюджетні установи (Закон України № 531-IX від 17.03.2020).

Результати ФЕА гормональних ЛЗ, які використовуються у протоколах ДРТ бути використані при перегляді та включенні ЛЗ у регіональні, локальні формуляри, при впровадженні програм медичного страхування, для удосконалення надання фармацевтичної допомоги безплідним жінкам. Подальше впровадження результатів дисертаційного дослідження у вигляді основних пропозицій, рекомендацій, опрацьованих автором, дозволить оптимізувати прийняття рішень щодо вибору економічно ефективних ЛЗ для безпечного використання їх у протоколах ДРТ, у практиці роботи лікувально-профілактичних закладів, формулярних комісій, сприятиме удосконаленню фармацевтичної допомоги при ДРТ.

Особистий внесок здобувача. Усі наукові результати, що подані у дисертації, отримані автором особисто. Дисертантом проаналізовано асортимент ЛЗ з урахуванням вимог міжнародних даних доказової медицини та вітчизняних наказів про використання методів ДРТ; удосконалено методику маркетингового аналізу; проведено статистичну обробку результатів; апробовано методику аналізу РД призначень ЛЗ із використанням інтегрованого частотного ABC/VEN-

аналізу за електронними протоколами пацієнток; опрацьовано та апробовано методики ФЕА «мінімізація вартості» вартість-ефективність», «аналіз впливу на бюджет», проведено системний аналіз даних міжнародних звітів, публікацій про результати використання методу УКД у Європі; проведено опитування та анкетування провізорів. Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (О. М. Заліська, Н.М. Максимович, О. Б. Піняжко, Р.Р. Ілик, В.С. Гуз, О.Є. Матвійчук, Т.Ю.Штейн, О.В. Брездень, Я.О. Гриньків, В.В. Гудзяк) працях вказується у анотації дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення, практичні результати дисертації висвітлювались автором на багатьох національних та міжнародних конгресах, науково-практичних конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» м. Луганськ(2012 р); Науково-практичній конференції «Фармакоєкономіка в Україні» м. Харків (2021 р.); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи» м. Харків, (2013, 2021 р); Національному конгресі «Люди та ліки-Україна» (2014 р), Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» м.Харків (2014,2020 р), Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»м.Харків (2018, 2019 р); II Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» м. Харків (2018 р); VII Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» м. Тернопіль (2018 р), Науково-практичній Internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» м. Харків (2019 р), XII науково-практична INTERNET-конференція «Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» м. Харків (2020р), 16, 18, 19-му Європейських конгресах ISPOR (Дублін,2013 ; Мілан, 2015; Відень, 2016), Азіатсько-Тихоокеанському

конгресі ISPOR (Токіо,2018), 23-й, 24-й Світовій зустрічі ISPOR (Балтімор, 2018,2019).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 34 публікації , в тому числі 2 статті – у Scopus виданнях, 6 статей - у науковому фахових виданнях, 5 статей –в інших наукових журналах, 6 тез англійською мовою у науковому журналі «Value in Health» та 14 тез українською мовою у матеріалах науково-практичних конференцій і видано 1 інформаційний лист.

Структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 6 додатків. Повний обсяг роботи складає 226 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 29 рисунками та 41 таблицею. Список літератури містить 237 джерел, із них іноземних – 109.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У СВІТІ ТА В УКРАЇНІ

В Україні було прийнято наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) від 30 травня 2013р. № 455 «Про затвердження настанови «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг» [1], який регламентує вимоги відповідно до основоположного документа Міжнародною фармацевтичною федерацією (МФФ)/ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з Належної аптечної практики (НАП) (англ. Good Pharmacy Practice- GPP) для забезпечення раціонального використання лікарських засобів (ЛЗ) , що є особливо актуальним для вагітних жінок, оскільки це впливає на збереження здоров'я матерів та дітей [1]. Провідним завданням сучасної фармацевтичної допомоги є забезпечення та інформування щодо правильного прийому ліків для сприяння суспільній охороні здоров'я, що набуває важливого значення у період вагітності для профілактики небажаних реакцій внаслідок прийому та їх негативного впливу на плід і здоров'я майбутніх дітей.

1.1 Вивчення впровадження допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя у світі

Лікування безпліддя є глобальною проблемою у провідних країнах світу, особливо у країнах Європи. У молодих і здорових пар ймовірність настання вагітності протягом місячного репродуктивного циклу коливається в межах від 20% до 25%, а протягом року вона досягає приблизно 90% [2]. За даними досліджень Schummers Z. та ін. частота настання вагітності різко знижується у жінок, старших 35 років [3].

На думку авторів Sun H. та ін. , пацієнтки повідомляли про безпліддя у випадках, коли вагітність відсутня після шести місяців незахищеного акту. Поширеність безпліддя становить 10% -15% (кожна сьома пара) населення репродуктивного віку в країнах, що розвиваються, і 9% у всьому світі. У Європі поширеність безпліддя становить 10%, у США - 8-15%, в Австралії 15,4% [4]. Майже 45% випадків спричинені репродуктивними розладами у жінок (жіночий

фактор), 40% у чоловіків (чоловічий фактор) та 15% в обох партнерів, а 20% пар є безплідними, хоча етіологія не діагностується [5].

У кінці ХХ століття були впроваджені ДРТ для лікування безпліддя завдяки досягненням в ембріології. Так, у 1978 році у Великій Британії після штучного запліднення народилася перша дитина – Луїза Браун внаслідок ДРТ [6].

У світі було затверджено низку документів, які регулюють репродуктивні права та охорону репродуктивного здоров'я, зокрема це:

- Декларація Міжнародної конференції з прав людини (Тегеран, 1968)[7];
- Конвенція ООН про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок (Генеральна Асамблея ООН (1979) [8];
- Конвенція про права дитини (1990) [9];
- Матеріали Міжнародних конференцій ООН з народонаселення і розвитку (Бухарест, 1974; Мехіко, 1984; Каїр, 1994) [10];
- Пекінська Платформа Дій, IV Всесвітньої конференції зі становища жінок (Пекін, 1995) [11];
- Декларація Тисячоліття ООН, прийнята на Саміті Тисячоліття (Нью Йорк, 2000) [12].

Таким чином, була створена законодавча база для забезпечення репродуктивних прав людини та доступу до інноваційних технологій, якими є ДРТ для народження дітей.

За визначенням ВООЗ, ДРТ – це всі методи лікування або процедури, що включають в себе обробку ооцитами та спермою, або ембріонами, з метою настання вагітності. Сюди належить методи запліднення *in vitro*, перенесення внутрішньофаллопієвий трансфер гамет, перенесення зиготи еінтрафаллопії, трансплантація каналців ембріона, гамет та ембріокріоконсервація, донорство яйцеклітин і ембріонів та гестаційна сурогатія. ДРТ не включає допоміжне осіменіння (штучне осіменіння) з використанням сперми партнера жінки або донора сперми. Таке визначення ВООЗ було прийняте у 2009 році [13]. А у 2010 році, враховуючи високу технологічність наукової розробки способів штучного запліднення для лікування безпліддя методом екстракорпорального запліднення

(ЕКЗ), який було розроблено британським вченим Робертом Едвардсом, авторотримав Нобелівську премію «За розвиток терапії запліднення людини *in vitro*» [14].

Пріоритетним напрямком ВООЗ у XXI столітті є збереження репродуктивного здоров'я населення. При ВООЗ діє спеціальний Департамент репродуктивного здоров'я та досліджень (англ. Department of Reproductive Health and Research – RHR), який забезпечує як спеціалістів, так і населення інформацією, даними про результати важливих досліджень у галузі лікування безпліддя, працями, систематизує дані опитувань про новітні технології лікування безпліддя, у тому числі за допомогою ДРТ [14].

За визначенням ВООЗ (2016), безпліддям вважається захворювання репродуктивної системи, яке характеризується ненастанням клінічної вагітності після 12 місяців незахищеного статевого акту [15].

ВООЗ у 2012 році опублікувала результати аналізу 277 звітів про поширеність безпліддя у країнах світу, яке показало, що 1,9% жінок, які у віці 20–44 років, не змогли народити першу дитину (первинне безпліддя; довірчий інтервал 95% - 1,7%, 2,2%) та 10,5% жінок, які мали одну дитину не змогли народити другу дитину (вторинне безпліддя; довірчий інтервал 9,5%, 11,7%). Таким чином більше 12,4% жінок не змогли народити бажану дитину і страждають на безпліддя. За даними цього звіту ВООЗ рівні безпліддя були аналогічними у 1990 та 2010 роках. Отже, ВООЗ приділяє значну увагу моніторингу показників безпліддя у країнах світу [16].

У світі діють численні організації, які систематизують інформацію про кількість і результати ДРТ. Найбільш провідною є Міжнародний комітет з моніторингу ДРТ (англ. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology– ICMART) – це всесвітня організація, яка діє з 1989 року і розробляє стратегію та узагальнює глобальні звіти про стан ДРТ багатьох держав різних континентів. Збір даних про ДРТ відбувається на різних рівнях: міжнародному, національному та регіональному реєстрах ДРТ, міжнародних

програмах збору даних, або приватних клінік, які самостійно надають інформацію щодо кількості проведених циклів та їх успішності [17].

Слід відзначити, що ICMART проводить значну роботу та узагальнює дані про ДРТ у світі, при цьому результати такого об'ємного статистичного аналізу про кількість циклів, вагітностей та народжених дітей, які проведені у провідних країнах світу у 2011 році, були опубліковані у науковій мережі ScienceDirect лише в листопаді 2018 року [18]. Так, за цією публікацією 2018 року у провідному журналі «Fertility and Sterility» ICMART узагальнило дані ДРТ за 2011 рік з 65 країн світу та з 2560 ДРТ клінік. Глобальні результати показали, що всього за 2011 рік було зареєстровано 1115272 циклів ДРТ, проте якщо враховувати дані з клінік, що не звітували, то їх кількість становила 1643912 ДРТ циклів, не враховуючи даних з Китайської народної республіки, де проводиться приблизно 2 млн циклів у рік [18].

Такі глобальні звіти ICMART забезпечують постійний міжнародний моніторинг практики та результатів ДРТ та мають важливе значення для кількісної оцінки рівнів використання ДРТ, моніторингу ефективності лікування та безпеки застосування. ICMART розробив нову електронну платформу, яка пришвидшить збір, перевірку та аналіз даних та скоротить час до публікації майбутніх звітів [18].

У Європі діє Європейське товариство з питань репродукції людини і ембріології (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), яке було створено ще у вересні 1984 року і щорічно веде реєстр даних по ДРТ у країнах Європи, в тому числі отримує дані з України. ESHRE поширює наукові та клінічні дослідження з ембріології та репродуктивного здоров'я людини. ESHRE надає вказівки, які підвищують безпеку та забезпечують високу якість проведення як лабораторних, так і клінічних процедур з ДРТ [19].

Згідно з даними звіту міжнародного товариства ESHRE за 2015 рік (публікація результатів була проведена у 2020 році) у країнах світу, які надали результати через національні реєстри або на добровільній основі клініками чи професійними товариствами, кількість розпочатих циклів ДРТ становила 556831.

У 2015 році країнами лідерами серед розпочатих циклів була Росія, Німеччина, Франція, Італія, Іспанія. Найнижчу кількість розпочатих циклів була у маленьких європейських країнах - Мальті, у Боснії та Герцеговині та Албанії (табл.1.1.).

Таблиця 1.1.

Аналіз даних про кількість розпочатих циклів ДРТ у країнах світу

Країна	Кількість розпочатих циклів ДРТ, абсолютна	Країна	Кількість розпочатих циклів ДРТ, абсолютна
Албанія	112	Молдова	857
Австрія	9101	Нідерланди	14114
Бельгія	20050	Німеччина	73286
Білорусь	2731	Норвегія	6456
Болгарія	7557	Польща	15432
Боснія та Герцеговина	105	Португалія	6176
Великобританія	44913	Росія	75634
Вірменія	796	Румунія	2837
Греція	16794	Сербія	465
Данія	12455	Словенія	3341
Естонія	1864	Угорщина	5638
Іспанія	53679	Україна	10887
Італія	55329	Фінляндія	4629
Казахстан	3617	Франція	68258
Кіпр	1099	Чехія	13228
Латвія	1141	Чорногорія	4418
Македонія	1919	Швейцарія	5551
Мальта	231	Швеція	12131

За даними міжнародного звіту товариства ESHRE за 2015 рік (публікація 2020 року) у 13 з 21 країни (Австрія, Бельгія, Болгарія, Кіпр, Чехія, Данія, Фінляндія, Франція, Угорщина, Італія, Румунія, Нідерланди, Велика Британія), що мають Національний реєстр на рівні країни, звітування до Національного реєстру

є юридичним зобов'язанням, тоді як у 8 країнах (Німеччина, Іспанія, Ірландія, Латвія, Люксембург, Мальта) це є добровільним. Водночас в 4 країнах (Болгарія, Кіпр, Румунія, Фінляндія) існує більше як один Національний реєстр ДРТ і діє система добровільної та обов'язкової звітності в країні [20].

Причиною є те, що спочатку була організована добровільна система збору даних про ДРТ певним медичним товариством для моніторингу проведення циклів ДРТ, та відповідно до ЄС Директив, Національний реєстр був організований ві уповноваженим органом і ці обидві системи продовжували працювати. Нами систематизовано дані про ведення Реєстру ДРТ у деяких країнах Європи:

— для Болгарії Національний реєстр є обов'язковим, він організований Болгарським Агентством з трансплантації. Існує також Національний реєстр на громадських засадах, організований С. Куркчіфом, який використовується для збору даних у другому робочому пакеті цього звіту (EIM). Також у Болгарії діє Центр з репродуктивних технологій, який підпорядкований МОЗ Болгарії. Метою центру є контроль медичних установ у яких застосовують методи ДРТ та проведуть інформаційну політику з питань ДРТ [21].

— для Данії існує Національний та місцевий реєстри, які є обов'язковими та діють відповідно компетентним органом та Датським товариством з фертильності [22].

— у Німеччині діє Національний реєстр «Deutsches Register IVF» Він організовується медичною спілкою лікарів «Arztekammer». [23].

—для Ірландії Національний реєстр організовується Ірландським товариством фертильності на громадських засадах [24];

—У Бельгії створено та працює Бельгійський реєстр репродуктивного продовження роду (Belgian Register for Assisted Procreation (BELRAP) [25].

— на Кіпрі існує Національний реєстр на громадських засадах, організований МОЗ[21].

— Для Румунії існує Національний реєстр на громадських засадах, організований Румунською асоціацією ембріології (AER) та Національний реєстр за юридичним зобов'язанням, починаючи з 2008 року [21].

- в Латвії існує реєстр, де усі приватні клініки надсилають інформацію, про пацієнтів із проблемами безпліддя. На рівні держави такого реєстру не існує [21].
- в Іспанії Національний реєстр впроваджено Іспанським товариством народжуваності [21].
- Для Фінляндії існує Національний реєстр на добровільних засадах та обов'язковий державний реєстр ДРТ [21].
- в Словенії не існує Національного реєстру. Місцевий реєстр вже є встановлений на законному зобов'язанні компетентним органом. ДРТ-центри повинні організувати свої власні реєстри та передавати особисті клінічні дані для кожного циклу (пов'язані з контролем якості) в режимі он-лайн до Медичної палати та надавати звіти з програм ДРТ МОЗ (щороку) [21].
- для Литви не організовано Національного реєстру, лише місцеві реєстри для лікування існують на добровільних засадах (місцева реєстрація в ДРТ клініках) [21].
- Естонія не має ні місцевого, ні Національного реєстру, також немає таких ДРТ реєстрів у Польщі та Словаччині [21].

В Україні діє Українська асоціація репродуктивної медицини (УАРМ). Це неприбуткова, некомерційна організація, яка займається поширенням медичних знань, впровадженням міжнародних стандартів якості, а також інформаційною підтримкою як фахівців, так і пацієнтів. Асоціація об'єднує таких фахівців, що займаються проблемами репродукції людини: акушерів-гінекологів, репродуктологів, ембріологів. [26].

Слід відзначити, що в умовах пандемії у 2020 році ESHRE оперативно підготувало рекомендації діяльності ДРТ центрів в умовах поширення COVID-19. Згідно даних рекомендацій встановлено, що ДРТ клініки у Європі повинні обережно відновлювати роботу, та радить «помірне повернення» до ДРТ. Наприклад, як державні, так і приватні клініки ДРТ в Данії дозволили відновити свої звичайні методи лікування, включаючи донорство, з 20 квітня 2020 року. Деякі приватні клініки були повністю закриті, тоді як державні центри продовжували лише нагляд за збереженням вагітності. Необхідно дотримуватися

запобіжних заходів, рекомендованих ESHRE, особливо щодо питання зараження на ранніх термінах вагітності та мінімізації особистого контакту. Підписується письмова згода, яка повинна включати визнання того, що на даний час мало відомо про вплив інфекції COVID-19 на вагітність, і будь-які прийняті рішення повинні відповідати більш широким рекомендаціям щодо коронавірусу [27,28].

Узагальнюючи можна констатувати, що на даний час у світі діє система, що включає відповідні глобальні, континентальні та державні організації, які відповідальні за проведення збору, узагальнення та моніторингу даних про ДРТ, кількість циклів залежно від виду, кількість вагітностей та народження дітей. Слід відзначити, що дані літератури свідчать, проте що інформація про ДРТ, яку систематизують ці організації, не є уніфікованою, що спричиняє тривалу обробку даних та публікації глобальних чи європейських даних.

У країнах Азії функціонує Азіатсько-Тихоокеанське товариство з репродукції людини (англ. Asia Pacific Initiative on Reproduction – ASPIRE). Метою якого є розвивати послуги ДРТ в Азії, покращувати якість послуг з обслуговування пацієнтів, мотивувати пацієнтів виліковувати безпліддя та інше. Щорічно проводяться міжнародні конгреси та заходи, на яких обговорюють та представляють останні наукові дослідження у сфері ДРТ [29].

У країнах Африки функціонує Африканська мережа та реєстр допоміжних репродуктивних технологій (англ. African Network and Registry for Assisted Reproductive Technology – ANARA), яка збирає та поширює наукові дані про доступність використання ДРТ на континенті. Мережа створена на основі Латиноамериканського реєстру ДРТ (англ. the Latin American Registry of ART). Дані про проведення ДРТ збираються по кожному конкретному випадку, а не за підсумками ретроспективного аналізу [30].

Блок–схему системи організаційного забезпечення проведення ДРТ та збору інформації про ДРТ у світі ми представили на рис. 1.1

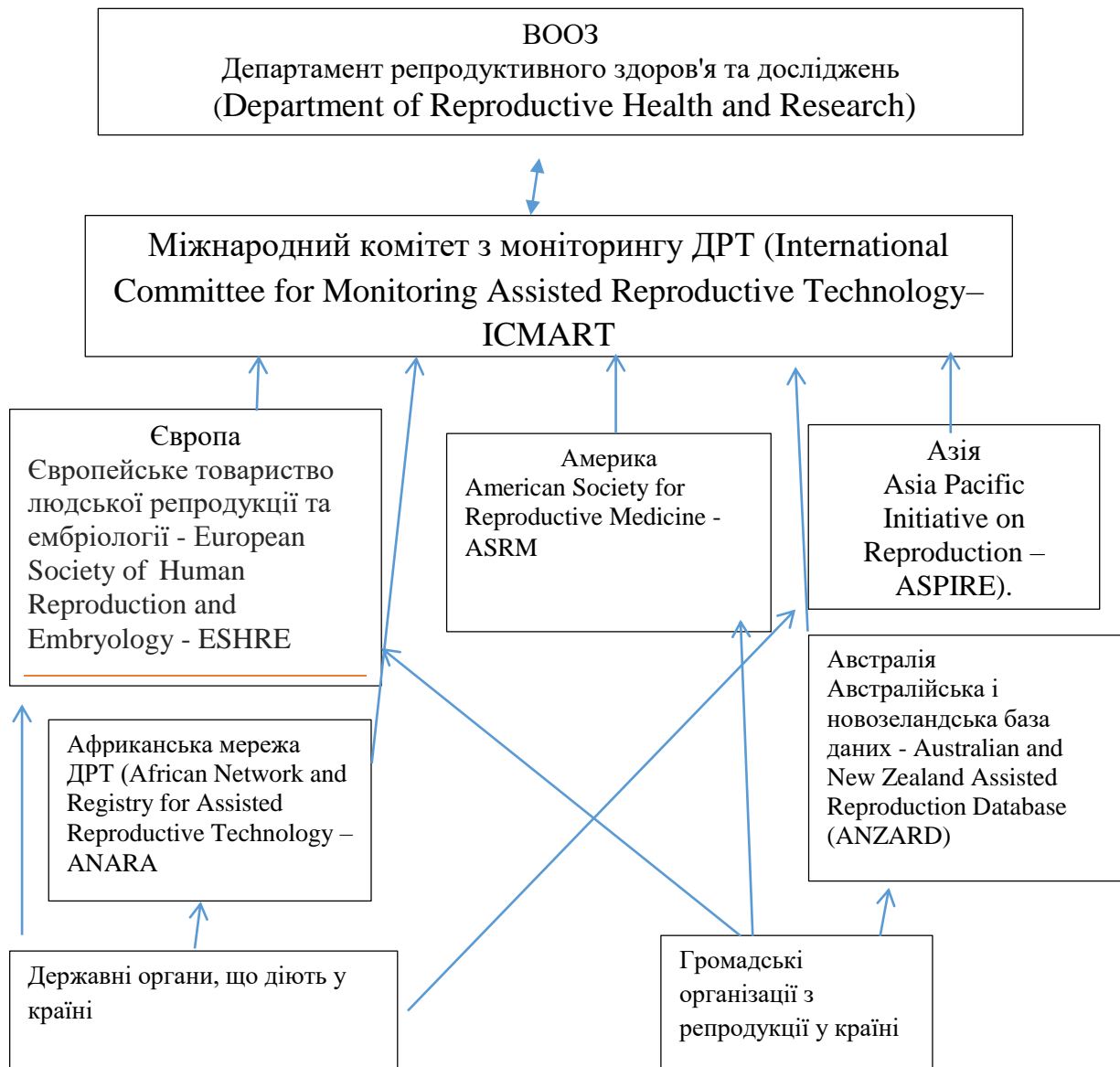


Рис.1.1. Організаційна структура системи забезпечення ДРТ у світі

У 2017 році такими організаціями, як ICMART, ESHRE, американським товариством репродуктивної медицини (англ. American Society for Reproductive Medicine – ASRM), міжнародною федерацією гінекології та акушерства (англ.- International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) та іншими організаціями було створено і затверджено єдиний міжнародний глосарій з питань безпліддя та фертильності (англ. International Glossary on Infertility and Fertility Care) [31].

За визначенням цього глосарію, ДРТ – це способи лікування або процедури, які включають у себе запліднення як людських яйцеклітин, так і сперми або ембріонів з метою настання вагітності [31].

Так, у 2004 році у Канаді було прийнято Закон про сприяння репродукції людини (англ. the Assisted Human Reproduction Act), який захищає права та обов'язки громадян, які хочуть застосовувати або були народжені за допомогою методів ДРТ. Закон встановлює заборону на ризики, які можуть бути небезпечними для громадян їхньої країни. Також закон забороняє дії, які суперечать етично неприйнятним цінностям [32].

Канадське товариство фертильності та андрології (англ. Canadian Fertility & Anrology Society – CFAS) надає засновані на доказах рекомендації щодо лікування безпліддя, включаючи усі доступні методи ДРТ. Метою товариства є популяризувати репродуктологію та методи ДРТ в Канаді шляхом досліджень та настанов для лікарів та пацієнтів [33].

База даних Reprotox, заснована у 1994 році американським вченим Сергіо Фабло (Sergio Fabio MD, PhD) охоплює інформацію про дію хімічних речовин, фізичних агентів та хімічних препаратів на вагітність, розвиток та лактацію. [34].

Відповідно до звітів WISE GUY – одного з найбільших у світі Центрів досліджень ринку, опубліковано звіт "Допоміжні репродуктивні технології – глобальний аналіз ринку, розмір, частка, зростання та тенденції на 2019-2022 роки" (англ. Assisted Reproductive Technology Market Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2019-2022) у якому представлено детальний прогноз світового ринку, з висвітленням основних технологій проведення ДРТ, часток ринку (фактичний та прогнозований) споживачів та прогнози ринку ДРТ в цілому [35]

1.2. Динаміка поширеності безпліддя та розвиток допоміжних репродуктивних технологій в Україні

В Україні показники народжуваності стабільно знижуються, більшість родин (7,2 млн.) виховують лише одну дитину. Лише 2,2 млн сімей мають двох дітей, і лише півмільйона – трьох дітей. Кількість сімей, де виховується четверо та більше дітей низька. Відомо, що для підтримки сталої кількості населення кожна

пара має народити принаймні двох дітей. А в Україні на одну жінку в сільській місцевості припадає 1,3-1,4 дитини, в місті – лише 0,9 [36].

За даними Юзько О. М., Дахно Ф. В. (2013) частоту безпліддя, що складає від 10-15% до 18-20%, можна розглядати як прямі репродуктивні втрати [37].

Хоч поширеність безпліддя в Україні за даними офіційної статистики є невисокою – 3,8 % на 1 тис. жінок фертильного віку і 0,90 % – чоловічого. Проте за даними соціологічних досліджень встановлено, що небажане безпліддя мають 6,8 % сімей в Україні, тобто близько 1 млн. подружніх пар є безплідними [38].

Станом на 2017 рік в Україні було зареєстровано 38168 випадків жіночого безпліддя і 10945 випадків чоловічого безпліддя. Випадки безпліддя в Україні найчастіше реєструвались у Запорізькій області. Низькі показники безпліддя в Україні зафіксовано у Харківській, Чернівецькій та Рівненських областях [38].

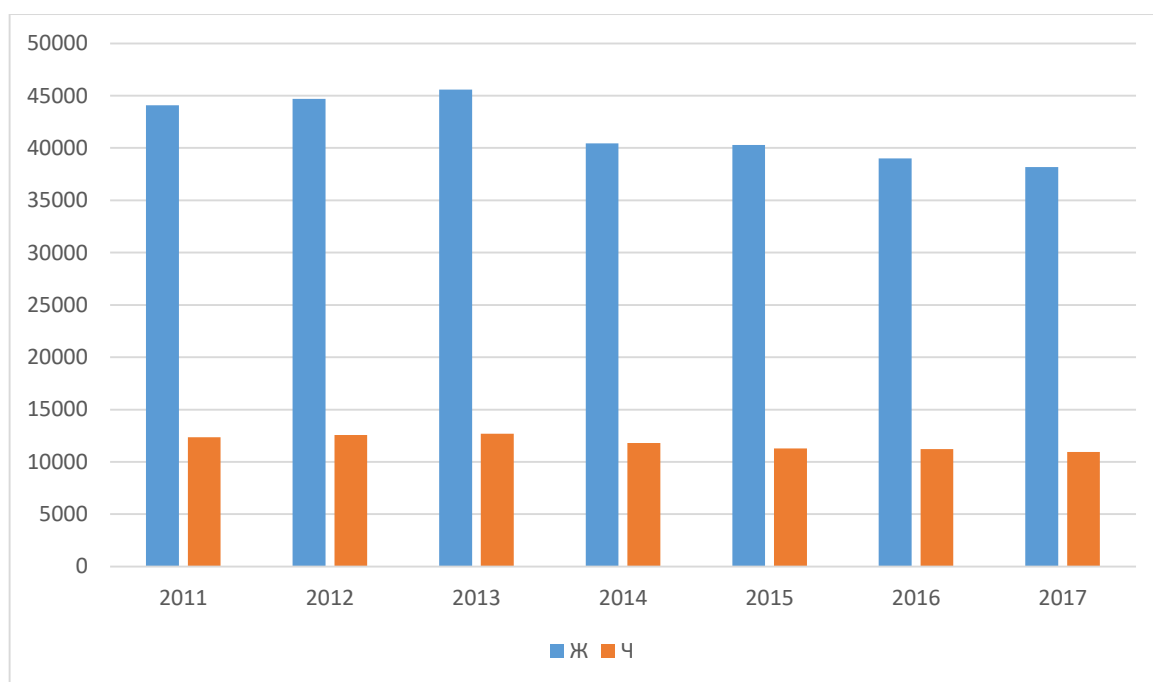


Рис.1.2. Динаміка чоловічого та жіночого безпліддя в Україні за 2011-2017 роки.

За даними рисунку 1.2. встановлена позитивна динаміка спаду реєстрації жіночого та чоловічого безпліддя в Україні. Найвищий показник реєстрації жіночого та чоловічого безпліддя був у 2013 році, який становив 45573 та 12 704 випадків відповідно [38].

Серед причин безпліддя за даними Національного реєстру ДРТ в Україні найчастіше реєструють та виділяють: сполучені чинники, тільки трубний чинник, тільки жіночий чинник, тільки чоловічий чинник та ідіопатичне безпліддя [38]. Жіноче безпліддя пов'язане лише з порушеннями функціонування репродуктивної системи жінки - ановуляція, порушення прохідності маткових труб, порушення рецептивності ендометрія, ендометріоз, міома матки, аномалії розвитку і анатомічні дефекти статевих органів, хромосомні аномалії, полікістоз яєчників, передчасне «виснаження» яєчників.

Чоловіче безпліддя викликане тільки порушенням діяльності репродуктивної системи чоловіка (зниження концентрації сперматозоїдів, зменшення їх рухливості, порушення форм, хромосомні аномалії, аномалії розвитку). Поєднане безпліддя складає приблизно 25% випадків і зумовлене патологією репродуктивної функції як чоловіків так і жінок [38].

Використання ДРТ за бюджетні кошти в Україні вперше було затверджено з 2004 року, так Наказ МОЗ від 29.11.2004 N 579 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти», передбачав фінансування витрат на перший курс лікування безплідності методами ДРТ жінкам у віці 19-40 років. Абсолютними показаннями для цього були: безплідність трубного походження нормогонадотропна: відсутність або повна непрохідність обох маткових труб; а також сурогатне материнство, якщо у хворої безплідність маткового походження, пов'язана з відсутністю матки, аномаліями розвитку матки, синехіями у порожнині матки (Наказ МОЗ № 362 (z1148-06)). Лікування повинно було здійснюватись за рішенням комісії МОЗ України щодо проведення відбору пацієнток з абсолютними показаннями для проведення першого курсу лікування безпліддя методами ДРТ за бюджетні кошти.

У нашій державі було розроблено Проєкт Концепції Загальнодержавної програми «Репродуктивне та статеве здоров'я нації на 2017–2021 роки». Метою Концепції Загальнодержавної програми є збереження репродуктивного та

статевого здоров'я з дотриманням репродуктивних прав для досягнення благополуччя кожної людини, відтворення населення і сталого розвитку України. У Проекті Концепції показано значимість використання ДРТ для лікування безпліддя. Також, у Концепції вказано, що за даними міжнародних звітів, потреба у застосуванні ДРТ обчислюється з розрахунку 1500 циклів на 1 млн. населення [39].

В Україні була прийнята Державна програма «Про затвердження Державної програми Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року», яка затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2006 р. № 1849, метою якої було покращення стану репродуктивного здоров'я населення, показників демографічної ситуації [40].

Наказом МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» в Україні проводиться безкоштовне фінансування ДРТ для певних категорій населення, але для інших груп витрати на ДРТ є достатньо високими [41]. Відповідно до цього наказу основними методиками ДРТ є екстракорпоральне запліднення ЕКЗ (англ. IVF – in vitro fertilization) – процес, в ході якого яйцеклітини запліднюються спермою поза межами організму або ІКСІ, проводиться в цитоплазму ооцита за допомогою інвертованого мікроскопа, обладнаного мікроманіпуляторами, з використанням спеціальних мікроінструментів та живильних середовищ [41].

Серед методів запліднення за допомогою ДРТ виділяють також:

–внутрішньоматкову інсемінацію ВМІ – ведення попередньо відібраних сперматозоїдів чоловіка або донора в порожнину матки [41];

– Індукцію овуляції –стимуляція яєчників для нормального росту і розвитку фолікула з яйцеклітиною, головною умовою ефективності даного методу лікування безпліддя є прохідність маткових труб та нормальні показники спермограми, тобто можливість природного запліднення [41];

–Донацію статевих клітин (сперматозоїдів та яйцеклітин) та ембріонів. Вона передбачає добровільне поінформоване надання донорами своїх статевих клітин чи ембріонів іншим особам для використання в лікуванні безпліддя [41].

Відповідно до частини сьомої ст. 281 Цивільного кодексу України від 16 січня 2003 року № 435-IV із змінами та доповненнями повнолітня жінка або чоловік мають право за медичними показаннями на проведення щодо них лікувальних програм ДРТ згідно з порядком та умовами, встановленими законодавством [42].

У 2018 році у Верховну Раду України було подано до розгляду законопроект ВР України від 19.07.2018 року №8629 «Про допоміжні репродуктивні технології». У ньому представлені доповнення до термінології, яка використовується у ДРТ ("безпліддя", "ембріон", "донор" та ін.), описано подальше використання репродуктивних клітин, задекларована відсутність законодавчо закріпленого граничного віку для жінок, щодо яких можуть бути застосовані методики ДРТ. Завданням законопроекту є закріплення прав та обов'язків осіб щодо яких застосовується ДРТ, донорів, а також народжених дітей в результаті застосування ДРТ [43].

В Україні діє Національний Реєстр ДРТ, у якому узагальнено дані статистичних звітів медичних закладів МОЗ України та приватних установ. Щорічно видається «Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні». З 2011 року доступні та систематизовані усі дані з кількості клінічних вагітностей, кількості розпочатих лікувальних циклів, кількості завершених циклів [38].

У нашій державі у 2018 році було розпочато 27654 циклів (стимульованих або не стимульованих), протягом яких передбачалося проведення лікування безпліддя методами ДРТ, і моніторинг росту фолікулів. Порівняно з 1999 роком кількість розпочатих лікувальних циклів за методами ДРТ у 2017 році зросло у 22,5 разів. [38].

Структура розпочатих циклів у 2018 р. зображена на рисунку 1.3. Як видно з даних рис.1.3.переважає метод ІКСІ, ЕКЗ, MESATESE (запліднення сперматозоїдами, одержаними шляхом біопсії яєчка).

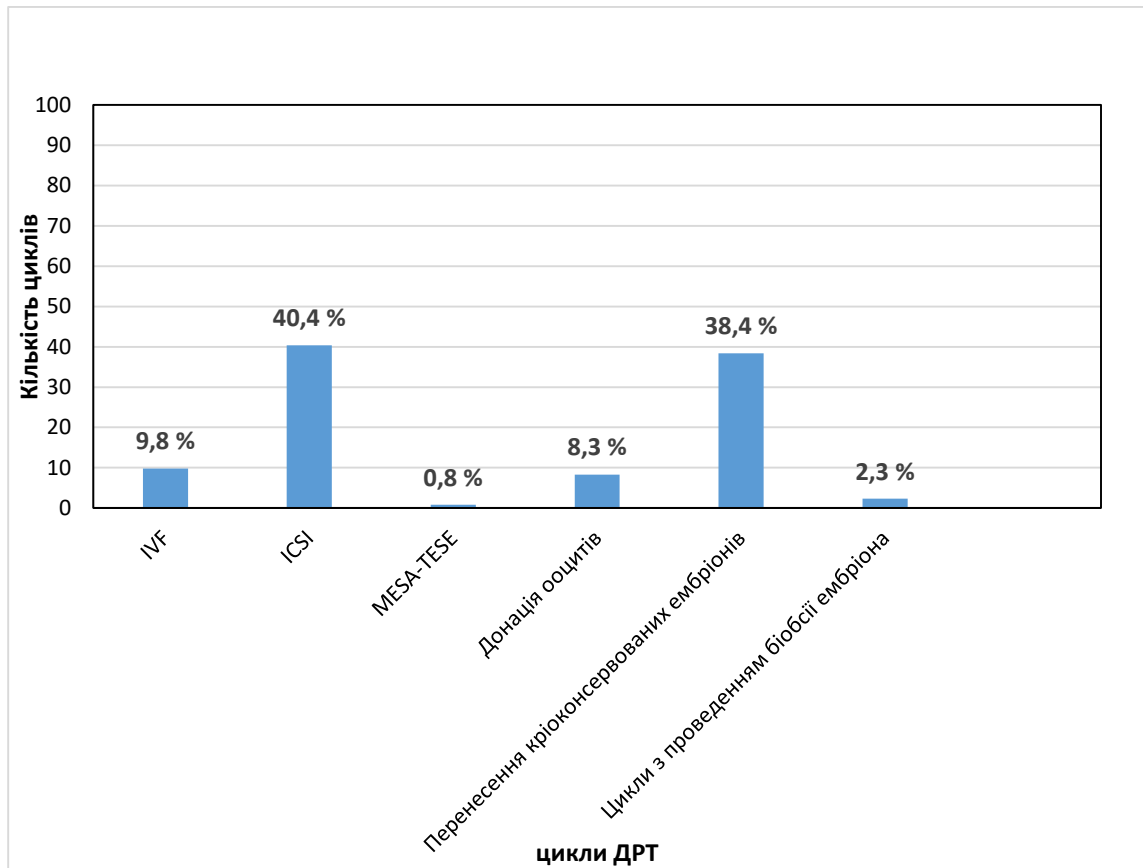


Рис. 1.3. Структура розпочатих циклів у 2018 році.

Динаміка розпочатих циклів за методами ДРТ в Україні зростає. У порівнянні з 2010 роком, у 2018 році було проведено на 16510 циклів більше. У відсотковому співвідношенні приріст становить 148,51%. Даний показник є важливим, адже це свідчить про збільшення кількості проведення успішних циклів ДРТ – відповідно збільшення настання випадків клінічних вагітностей, що зображено на рисунку 1.4.[38].

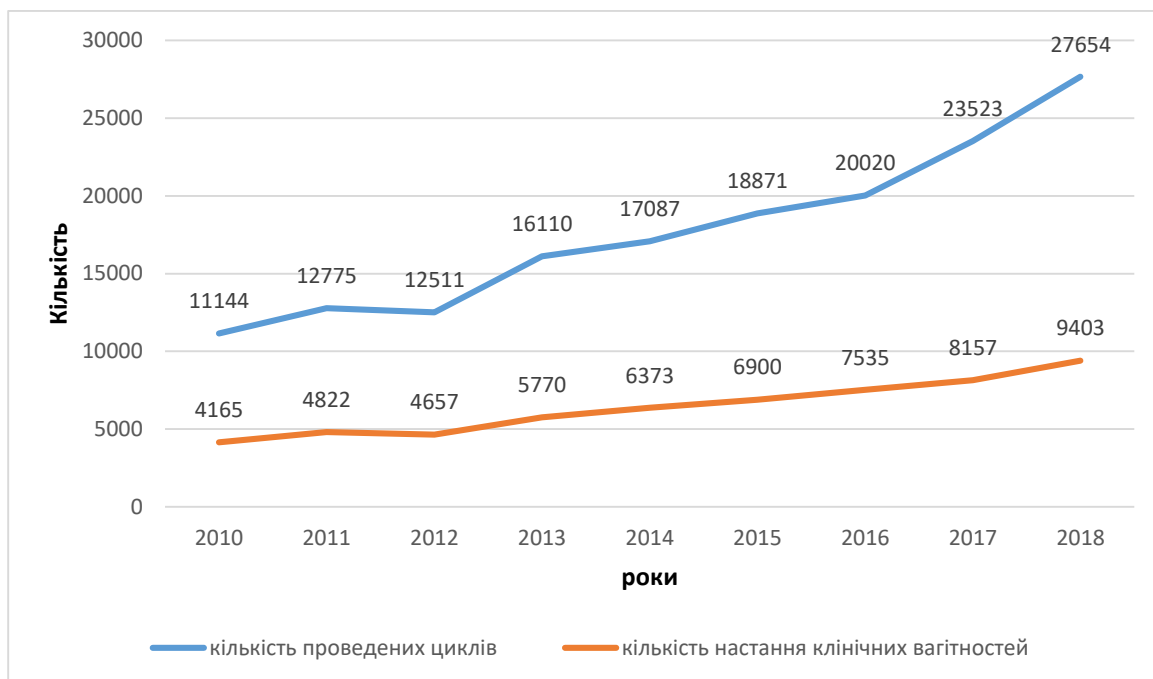


Рис.1.4. Динаміка росту застосування ДРТ

Важливим аспектом є ефективність застосування ДРТ, яка визначається як частота настання вагітності та кількість живонароджених дітей. За даними УАРМ у нашій державі у порівнянні з країнами Європи достатньо висока результативність застосування ДРТ і за останні роки вона має тенденцію до зростання. Частота настання клінічної вагітності від розпочатих лікувальних циклів ДРТ в Україні у 2015 році становила 36,56 % у порівнянні з 33,53 % у 2006 році, у Європі цей показник у 2014 р. становив 33,2 % [26].

В Україні державою фінансується близько 600 циклів на рік, що становить менше 1% від загальної потреби в ДРТ. Існуюча ситуація фактично знижує доступність для сімейних пар реалізувати право на батьківство [41].

Наказом МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 "Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні" затверджено основні методики ДРТ, обов'язкові та додаткові обстеження жінки та чоловіка, групи ЛЗ, які застосовуються при ДРТ, вимоги до проведення контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ). Встановлено, що для КСЯ застосовуються лише зареєстровані ЛЗ і лише лікар, враховуючи індивідуальні особливості пацієнтки, результати клінічних та ультразвукових обстежень, може обрати схему стимуляції, ЛЗ та їх дози. Це такі ЛЗ: менопаузальний гонадотропін людини,

фолікулостимулюючий гормон, рекомбінантний ФСГ-ЛГ, хоріонічний гонадотропін (ХГ), агоністи гонадотропін-релізінг-гормона(ГнРГ), антагоністи гонадотропін-релізінг-гормона, кломіфен цитрат, нестероїдні інгібітори ароматази [41].

Наказом МОЗ України від 02.04.2014 р. № 232 " Про затвердження Порядку контрольованої стимуляції яєчників при заплідненні ЕКЗ у жінок із безпліддям" затверджено застосування КСЯ, групи ЛЗ та протоколи стимуляції овуляції у жінок, які отримують ДРТ [44].

Найбільш важливими гормонами при проведенні циклів ДРТ є гонадотропіни - гормони передньої долі гіпофізу та плаценти. Фізіологічною функцією даних гормонів є регуляція роботи статевих залоз [45].

Гонадотропіни поділяють на:

—фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) - це пептидний гормон передньої долі гіпофіза, який у жінок стимулює синтез гранульозними клітинами естрадіола, бере участь у стимуляції росту та дозріванні фолікулів до досягнення їхньої зрілості та готовності до овуляції. Регуляція секреції ФСГ здійснюється гонадоліберином гіпоталамуса, статевими стероїдами й інгібінами. Зростання вмісту естрадіола у дозріваючих фолікулах знижує секрецію ФСГ за механізмом негативного зворотнього зв'язку. Пік концентрації ФСГ спостерігається в середині менструального циклу, одночасно з овуляторним піком лютеїнізуючого гормону (ЛГ). [46].

—ЛГ - гормон, що виробляється передньою часткою гіпофізу. У жінок він стимулює ріст фолікул яєчника та ініціює овуляцію, у чоловіків — стимулює вироблення тестостерону. Як у чоловіків, так і у жінок ЛГ необхідний для нормального функціонування репродуктивної системи. У жінок в процесі менструального циклу ФСГ стимулює ріст фолікулів і викликає диференціювання і проліферацію клітин зернистого шару. Під дією ФСГ дозріваючі фолікули яєчника секретують зростаючу кількість естрогенів, серед яких найбільше значення має естрадіол, а також на їх клітинах експресуються і рецептори до ЛГ [46].

—хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) - це гормон, який виробляється в організмі жінки під час вагітності. За рівнем ХГЛ можна уточнити, чи вагітна жінка, а також дізнатися термін вагітності, або виявлення можливих уроджених дефектів у дитини [46].

Рівень ХГЛ в крові починає підвищуватися вже в перші дні після запліднення яйцеклітини. ХГЛ виробляється клітинами синцитіотрофобласту плаценти під час вагітності. Аналіз на ХГЛ проводиться для встановлення вагітності або виявлення можливих уроджених дефектів у дитини [46].

В Україні відповідно до наказу МОЗ України від 02.04.2014 року № 232 «Про затвердження Порядку контрольованої стимуляції яєчників при заплідненні «ін вітро» у жінок із безпліддям» при проведенні КСЯ можуть використовувати такі 9 груп препаратів [44]:

1. Гонадотропіни (менопаузальний гонадотропін людини (ЛМГ),
2. Фолікулостимулюючий гормон (- ФСГ),
3. Рекombінантний фолікулостимулюючий гормон (- рФСГ),
4. Корифолітропін альфа, рекombінантний лютеїнізуючий гормон(- рЛГ),
5. Хоріонічний гонадотропін ХГ),
6. Рекombінантний хоріонічний гонадотропін (рХГ),
7. Агоністи гонадотропін-релізинг гормону (а-ГнРГ),
8. Антагоністи гонадотропін-релізинг гормону (ант-ГнРГ),
9. Селективні модулятори рецепторів естрогенів - кломіфен цитрат) [54].

Відповідно до цього Наказу при появі на фармацевтичному ринку України нових груп препаратів вони можуть використовуватися при КСЯ.

Залежно від моменту початку призначення а-ГнРГ та тривалості застосування використовують клінічні протоколи КСЯ, які наведені в таблиці 1.2. [44].

Таблиця 1.2.

Протоколи стимуляції овуляції

Протоколи КСЯ	Спосіб застосування а-ГнРГ (підшкірно, інтраназально)	Початок застосування а-ГнРГ (день циклу)	Тривалість застосування
Ультракороткий	багаторазово, п/ш, і/н	2, 3-4, 5	3 доби

Короткий	багаторазово, п/ш, і/н	2, 3 до дня ХГ/рХГ	8-12 днів
Довгий фолікулярний	багаторазово, п/ш, і/н	2 до дня ХГ/рХГ	28-35 днів
Довгий лютеїновий	багаторазово, п/ш, і/н	за 6-10 днів до прогнозованої менструації до дня ХГ/рХГ	21-28 днів
«Стоп»-протокол	багаторазово, п/ш, і/н	за 6-10 днів до прогнозованої менструації до початку менструації	7-12 днів
Протокол з відміною а-ГнРГ в ранню фолікулінову фазу	багаторазово, п/ш, і/н	за 6-10 днів до прогнозованої менструації до 6-7 дня введення ФСГ	13-20 днів
Довгий фолікулярний (депо)	одноразово, п/ш, депо	2	одноразово
Довгий лютеїновий (депо)	одноразово, п/ш, депо	за 6-10 днів до прогнозованої менструації	одноразово
Ультрадодовгий	багаторазово, п/ш, депо	2 або за 6-10 днів до прогнозованої менструації	8-12 тижнів, 2-3 ін'єкції депо

Як видно з даних таблиці 1.2. можливе застосування а-ГнРГ у формі депо у варіанті щоденних підшкірних ін'єкцій та у формі назального аерозолу. Ефективність клінічних протоколів із застосуванням депонованих форм, щоденних ін'єкцій та назального введення а-ГнРГ не відрізняється щодо кількості та якості отриманих ооцитів, частоти настання вагітності, частоти невиношування вагітності, частоти багатопліддя, частоти синдрому гіперстимуляції яєчників (далі - ГСЯ). Дози а-ГнРГ, що рекомендовано до застосування: депо - 3,75 мг, щоденні ін'єкції 0,1-0,05 мг або назальний аерозоль по 600 мкг/добу. У протоколах, де застосовують депо-форми а-ГнРГ, збільшується загальна кількість ФСГ/рФСГ/лМГ або ФСГ/рФСГ та рЛГ і загальна тривалість стимуляції [47].

Таким чином, саме цих 9 груп препаратів, призначених для проведення КСЯ, які відрізняються за ефективністю, ціновими характеристиками, були об'єктами фармакоеконімічних досліджень у нашій дисертаційній роботі.

1.3. Аналіз організаційно-еконімічних та фармакоеконімічних досліджень зокрема і при допоміжних репродуктивних технологіях

Питання еконімічно раціонального використання ЛЗ при різних захворюваннях, особливо для лікування безпліддя, є актуальними і розглядаються у численних вітчизняних і закордонних дослідженнях. Проблематика ОМТ та формування відповідної законодавчої бази в Україні щодо подання звітів про еконімічну ефективність основних ЛЗ є актуальними на даний час. Триває реалізація положень Національної політики в галузі ліків, зокрема при включенні до Національного переліку основних ЛЗ [48].

В Україні працює державне підприємство "Державний Експертний Центр МОЗ України", де впроваджено систему доклінічного вивчення, клінічних випробувань та державної реєстрації ЛЗ [49], які визначені законами України "Про лікарські засоби" [50] та "Про захист населення від інфекційних хвороб" [51].

На базі Державного Експертного Центру МОЗ України у січні 2019 року було створено Департамент оцінки медичних технологій (ОМТ), з метою оцінки медичних технологій в Україні на національному рівні [49].

Важливість еконімічного аналізу в охороні здоров'я та фармацевтичному забезпеченні хворих була обґрунтована провідними вченими у працях М. Drummond, А. McGuire (2001) [52], М. Drummond зі співавтор. (2015) [53], R. Lopert (2015) [54].

Вперше методика фармакоеконімічного аналізу (ФЕА) в Україні була обґрунтована проф. О.М. Заліською у 2000-2003 роках [55]. Теоретичні й практичні аспекти фармакоеконімічних досліджень груп ЛЗ для лікування безпліддя за допомогою ДРТ опрацьовуються у працях вітчизняних і зарубіжних вчених, зокрема, Мендрік О. А. (2013) [56].

Проте специфіка діяльності на фармацевтичному ринку і особливості ЛЗ як товару потребують адаптації підходів і маркетингових інструментів щодо формування і посилення ринкового потенціалу ЛЗ і потенціалу ринку, що зумовило інтерес вітчизняних вчених у даному напрямку.

Нові методики ФЕА були опрацьовані під керівництвом проф Заліської О. М., зокрема для лікування хронічного обструктивного захворювання легень – Толубаєвим В. В.(2015) [57], при онкологічних захворюваннях Мендрік О. А.(2013) [58], при хіміотерапії хворих нанегоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології О. Я. Дзюблик та ін. [59], при раку молочної залози Мужичук О. В., Бездітко Н. В.(2021) [60], при поширених гінекологічних захворюваннях у жінок, зокрема ендометріозі – Піняжко О.Б.(2016) [61], при госрому малому ішемічному інсульті- Левицька О. Р [62,63,64].

Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа були опрацьовані науковцем Бушуєвою І. В. [65].

Вивчення джерел літератури свідчить, що на даний час проводяться маркетингові дослідження нейропротекторних препаратів [66], антибактеріальних засобів [67,68]. Деякі медичні аспекти при ДРТ представлені у публікаціях Дахно Ф. В., Юзько О. М. [37], Лесовською С. Г. [69], Яцишин Н. Г [70], Палиги І.Є. [71], фармакоєкономічні аспекти окремих схем при ДРТ досліджували Заліська О.М., Борис О.М., проте системних фармакоєкономічних, маркетингових досліджень ЛЗ при ДРТ не проводилося.

Слід відзначити, що у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького розглядалися ґрунтовно питання лікарського забезпечення таких хвороб, як: цукровий діабет другого типу, бронхіальна астма, епілепсія, онкогематологічні захворювання, хронічні обструктивні захворювання легень, гінекологічні захворювання, захворювання у вагітних жінок [72-85].

Деякі аспекти фармацевтичного забезпечення та ФЕА та призначень ЛЗ, їх споживання досліджуються науковцями кафедр Національного фармацевтичного університету (м. Харків) під керівництвом професорів Дмитрієвського Д.І. [86], Зупанця І. А., Немченко А. С. , Котвіцької А. А., Толочка В. М., Пімінова О. Ф.,

Яковлевої Л. В. та ін. [87],. Як об'єкти ФЕА були схеми лікування виразкової хвороби, артеріальної гіпертензії – Яковлева Л.В. і співав. [88].

Питання ФЕА лікування і профілактики грипу досліджено у публікаціях Немченко А.С., Сімонян Л.С. (2011) [89], при тиреоїдному раку – Яковлевої Л.В. та Бездітко Н.В. (2015) [90].

Грунтовні фармакоеконімічні дослідження при гострих порушеннях мозкового кровообігу проведено Левицькою О.Р.[91].

Деякі аспекти ФЕА схем для ДРТ були проведені проф. Заліською О.М. та Борис О.М. [78]. Основи мультикритеріального аналізу рішень опрацьовано Піняжко О. Б. та Заліською О.М. (2015) [94,95]. Впровадження ОМТ в Україні опрацьовано авторами Піняжко О. Б., Заліською О.М, Іликом Р.Р., Стасів Х.-О.Я., Олещук О., Лебега О., Немет Б., Кало З. [93,96].

Актуальний ФЕА при н. рупогі асоційованому хронічному гастриті для військовослужбовців було проаналізовано науковцями Шматенко О. П., Осьодло В. В., Тахтауловою Н. О. (2019) [92].

Проте системних наукових досліджень схем ДРТ в Україні не проводилося.

Закордонні автори проводять фармакоеконімічні дослідження з ДРТ. Так, J. Dik F. Nabwema зазначають, що середні затрати на лікування для не-донора допоміжних репродуктивних технологій склали 32 903\$ (коливання від 24 809\$ для жінок менше 30 років до 97 884\$ для жінок старше 40 років). Вартість народження дитини для жінки старшої за 42 роки складала 182 794\$. Середня вартість лікування нового циклу становила 6940\$, у порівнянні з 1937\$ для перехідного циклу замороженого ембріона. Це підтверджує, що цикл ДРТ є менш фінансово ефективним серед старших жінок [97].

Georgina M Chambers, Elizabeth A Sullivan and Maria зазначають, що цикл штучного запліднення повинен коливатися від 50\$ до 75\$, аби бути кандидатом на включення в страховий пакет. Оскільки у країнах з низьким доходом висока вартість на ДРТ може призвести до величезних витрат на охорону здоров'я, підхід до визначення доступності ЕКЗ повинен бути доступним та дешевим для усіх верств населення[98].

Зокрема, методом «вартість-ефективність» у схемах ДРТ оцінено людський високоочищений менопаузальний гонадотропін та рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон. Встановлено, що, витрати на ці ЛЗ у загальній структурі витрат у циклах стимуляції, становлять близько 25%, а найбільшу вагу займають витрати на послуги лікаря та клініки (Connolly M., 2010) [99].

Марк Коннолі (Connolly M), доктор філософії Гронінгенського університету у Нідерландах, описав витрати, які є пов'язані з лікуванням при ДРТ. Відповідно, витрати поділяються на прямі (віднесені до самого лікування) та непрямі витрати, які (виникають внаслідок лікування) [99].

Прямі витрати включають у себе:

- ✓ консультацію лікаря,
- ✓ ЛЗ для стимуляції овуляції,
- ✓ лабораторні та ембріологічні послуги,
- ✓ ультразвукове дослідження,
- ✓ медичні процедури- отримання ооцитів і перенесення ембріонів,
- ✓ лікарняні витрати,
- ✓ послуги догляду за пацієнтом
- ✓ адміністративні витрати.

Непрямі витрати включають у себе:

- ✓ витрати на багатоплідну вагітність та її наслідки,
- ✓ перинатальні патології.

Коефіцієнт економічної ефективності для лікування ДРТ зазвичай виражають як середні прямі витрати на лікування за живою дитиною (Марк Коннолі, 2010). Це співвідношення обчислюється як загальна вартість лікування ДРТ, поділена на кількість пологів живих народжень [99]. Коефіцієнт відображає як економічну вартість, так і ефективність лікування.

У США у 2015 році було зареєстровано 499 клінік у яких використовували методи ДРТ, проте дані щодо народження та кількості проведених циклів надали тільки 464 клініки. У цьому ж році у Америці шляхом ДРТ було поведено 231964 циклів, з яких народилося 59344 дітей. У національному масштабі країни

кількість процедур ДРТ, які були проведені на 1 мільйон жінок репродуктивного віку- показник використання ДРТ становив 2832 [100].

У Нідерландах було проведено фармакоеконімічну оцінку препаратів трьох класів гонадотропінів – Gonal-F®, Fostimon® та Menopur®. Науковцями було створено фармакоеконімічну модель, яка охоплювала всі етапи протоколу запліднення, було включено послуги страхування та охоплено три цикли запліднення, які відшкодовує країна згідно державної програми. У ході аналізу було встановлено, що використання препарату Gonal-F® є рентабельнішим на 72,5% порівняно з іншими досліджуваними ЛЗ [101].

Дослідниками було проведено економічний аналіз впливу стимуляції яєчників такими ЛЗ, як корифолітропін альфа та гонадотропіни. За основу для розрахунку економічної оцінки для одної міжнародної одиниці дози (1 МО) ЛЗ було взято ціну виробника. Витрати на ЛЗ становили: 0,83€ – 1МО корифолітропіну альфа, 0,38€ – 1МО рекомбінантний ФСГ та 0,27€ – 1МО менотропіну. Також було розраховано середні витрати на медичну допомогу, у яку входили витрати на ЛЗ та їх маніпуляції (в тому числі збір яйцеклітин) і витрати на персонал. На табл.1.3. представлено результати економічного дослідження [102].

Таблиця 1.3

Економічний аналіз впливу стимуляції яєчників різними ЛЗ

Витрати, €	Корифолітропін альфа	Рекомбінантний ФСГ	Менотропін
Вартість гонадотропіну	887,3	618,8	602,5
Витрати на персонал	154,9	264,3	264,3
Загальна вартість ЛЗ	1239,4	929,7	940,8
Вартість усього лікування	1394,3	1194	1205,1

Авторами Хюзер К. (Huysen C.) та Бойд Л. (Boyd L.) розраховано, що потреба циклів ДРТ становить 1,8 мільйони на африканське населення, яке налічує 1,2 мільярди осіб (2013). Згідно з опублікованими даними, лише 1,5% населення має доступ до ДРТ. Встановлено, що у приватних центрах африканських країн значні витрати припадають на послуги клініки, консультації лікарів та лабораторні методи, і лише 28% (для IVF) та 23% (для ICSI) становлять витрати на ЛЗ, що зображено на табл.1.4 [103].

Таблиця 1.4.

Ранжування витрат на IVF та ICSI, у %

Складові витрат	IVF	ICSI
Послуги клініки	8%	6%
Витрати на ЛЗ	28%	23%
Консультація лікарів	29%	23%
Лабораторні методи аналізу	35%	48%

Канадськими науковцями було побудовано модель економічної ефективності впливу на бюджет ДРТ у провінції Альберта. Вона була розроблена на основі клініко-економічних та місцевих статистичних даних. Було встановлено, що державне фінансування для ДРТ може покращити доступність до лікування методами ДРТ та зменшити витрати на охорону здоров'я. [104].

Основні результати розділу були опубліковані у наших працях та представлені на науково-практичних конференціях [105-108]

Висновки до розділу 1

1. Проведений аналіз сучасної демографічної ситуації у нашій державі протягом останніх років свідчить про глибоку економічну кризу. За прогнозами Організації Об'єднаних Націй, якщо в Україні і надалі збережеться дана динаміка, то у 2030 році у нашій країні проживатиме 39 млн населення, а це є загрозою демографічної катастрофи.
2. Вивчено досвід розвинених країн світу щодо сучасних підходів до регулювання ДРТ на рівні держав. У світі затверджено низку документів, які регулюють репродуктивні права людини, що забезпечує доступ до інноваційних технологій для народження дітей. В Україні створена та діє Українська асоціація репродуктивної медицини, метою якої є поширення медичних знань, впровадження міжнародних стандартів якості та ведення реєстру ДРТ в Україні.
3. Встановлено, що в Україні використання ДРТ за держані кошти розпочалось з 2004 року. Затверджено низку наказів МОЗ України, які регулюють порядок направлення жінок на лікування безпліддя методами ДРТ, безкоштовне фінансування циклів ДРТ для певних категорій населення, основні методи лікування, обов'язкові та додаткові обстеження жінки та чоловіка, групи препаратів, які застосовуються при ДРТ та вимоги до проведення контрольованої стимуляції яєчників.
4. Аналіз наукової літератури встановив, що системних методик досліджень ФЕА при ДРТ в Україні проведено недостатньо.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Дослідження стану забезпечення допоміжними репродуктивними технологіями в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, дата. Харків, 2018. Т. 2. С. 273.
2. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Аналіз використання допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матер. II Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю м. Харків, дата.. Харків. 2018. С. 310.

3.Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Дослідження динаміки та результатів використання допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків, 2020. С. 202–203.

4. Analysis of assisted reproductive technologies in Ukraine, Japan and USA / Stasiv K., Zaliska O., Maksymovych N., Piniashko O. *Value in Health*. 2018. Vol. 21. P.S61.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Вибір об'єктів і методичних підходів фармакоеконімічних досліджень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях

Однією з складових державної політики охорони здоров'я України є забезпечення населення ЛЗ та збільшення їх доступності. Воно спрямоване на створення системи, яка є орієнтована на пацієнта як це впроваджено у розвинутих країнах ЄС.

В Україні затверджено Державну стратегію реалізації державної політики забезпечення населення ЛЗ на період до 2025 року. Документ розроблений на основі рекомендацій ВООЗ та спрямований на вирішення проблем у сфері забезпечення пацієнтів клінічно-ефективними, якісними та безпечними ліками [109-111].

Основними напрямками Державної стратегії є:

-забезпечити належний відбір основних ЛЗ (шляхом правильного формування Національного переліку базуючись на методах ОМТ);

-забезпечення доступності ЛЗ (удосконалення системи державного регулювання цін на ЛЗ, удосконалення державної програми «Доступні ліки», запровадити доступність до швидкого імпорту ЛЗ);

-належне фінансування системи забезпечення населення ЛЗ (раціональне використання бюджетних коштів, оптимізація публічних закупівель ЛЗ);

-удосконалення системи постачання ЛЗ (запровадження стандартів належної аптечної практики (англ. Good Pharmaceutical Practice-GPP) належної практики зберігання фармацевтичної продукції (англ. Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals- GSP);

-удосконалення державного регулювання та забезпечення якості ЛЗ (поширення інформації про рівень доказової терапевтичної еквівалентності ЛЗ, дотримання державного контролю перевірки ЛЗ);

-підвищення рівня раціонального використання ЛЗ (обовязкове призначення раціональних ЛЗ для пацієнтів, відпуск ЛЗ для самолікування лише згідно з інструкцією для медичного застосування).

Аналіз міжнародних наукових систематичних оглядів (СО) свідчить про те, що у світі пріоритетним напрямком є жіноче здоров'я, зокрема, можливість жінок завагітніти та народити здорову дитину.

В Україні проблема безпліддя є поширеною. Кожна 5 пара стикається з даною проблемою. За статистичними даними, вважається, що 20% пар є безплідними, отже використання ДРТ в Україні посідає велику роль. Показники безпліддя у нашій державі перевищують можливість медичної сфери у наданні безоплатної допомоги при лікуванні методами ДРТ. Кількість проведених лікувальних циклів методами ДРТ в Україні у 2018 році була 27654, а у 2019 році зросла до 36984. З кожним роком також зростає кількість клінік, у яких надають послуги з ДРТ.

При розробці методичних підходів дисертаційного дослідження нами використано діючі нормативно-правові акти, документи з медичного і фармацевтичного забезпечення населення, керуючись державними програмами, затвердженими постановами Кабінету Міністрів України, наказами МОЗ України, клінічними протоколами, методичними рекомендаціями, які регламентують надання медичної допомоги при використанні методів ДРТ. Оскільки організаційна, медична і фармацевтична складова використання методів ДРТ обрана об'єктом нашого дослідження, першочерговим завданням було визначити основні групи гормональних ЛЗ для детального аналізу.

Основні підходи до фармацевтичного забезпечення на державному рівні відповідно до впровадження реформ охорони здоров'я, було розглянуто у розділі 4, як узагальнення нормативних, стратегічних та матеріально-технічних об'єктів. Як об'єкти аналізу системи надання медичної допомоги на організаційному та індивідуальному рівні було обрано Прикарпатський центр репродукції людини» у м. Івано-Франківськ.

До загальних доказових інформаційних джерел, що впливають на фармацевтичну складову ДРТ належать:

- інструкції для медичного застосування ЛЗ;
- наукові публікації (систематичні огляди, мета-аналізи, рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, когортні дослідження, дослідження окремих випадків, експертна думка);
- стандарти і керівництва з лікування та фармацевтичного забезпечення (клінічні керівництва та гайдлайни міжнародних профільних організацій);
- клінічні протоколи лікування;
- формуляри ЛЗ.

Об'єктами досліджень надання допомоги пацієнткам які використовують ДРТ, що розглянуті в огляді літератури та розділі 1, були:

- показники захворюваності і поширеності ДРТ в Україні та світі;
- стратегії та звіти ВООЗ із питання ДРТ;
- Національна політика щодо забезпечення ЛЗ до 2025 року;
- Принципи використання ДРТ Європейського товариства репродуктології та ембріології (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), Товариства акушерів та гінекологів Канади (англ. The Society of obstetricians and gynaecologists of Canada, SOGC);
- Аналіз наукової літератури використання методів ДРТ (Міжнародне товариство фармакоєкономічних досліджень та досліджень результатів лікування ISPOR (англ. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)
- Вітчизняний та міжнародний сегмент ринку ЛЗ при ДРТ;

Об'єктами детального дослідження гормональних ЛЗ, які використовуються при ДРТ на організаційному та індивідуальному рівнях були:

- ДРЛЗ України, ЛЗ що використовуються при ДРТ;
- Формулярні статті Розділу 11 «Акушерство, гінекологія. Лікарські засоби», ДФЛЗ (12 випуск);

- Формулярні статті Розділу 6 «Ендокринна система» та Розділу 7 «Акушерство, гінекологія та розлади сечовивідних шляхів» БНФ (67,79 випуски);
- Базовий перелік основних ЛЗ ВООЗ (21 видання): Розділ 22 «Препарати для репродуктивного здоров'я та перинатальної допомоги»;
- Інструкції для медичного застосування ЛЗ;
- Інформаційні доказові дані (наукові публікації із високим рівнем доказовості щодо ефективності ЛЗ при ДРТ із бази даних PubMed; систематичні огляди Кокрейнівської бібліотеки (Cochrane));
- Електронні медичні карти пацієток, які проходили спитуляцію овуляції у циклі ДРТ: «Прикарпатський центр репродукції людини»-17 протоколів); «Інтерсоно Medicover Group» -73 протоколи; Медичний центр «Мати та дитина» - 60 протоколів
- інструкції для медичного застосування ЛЗ із груп G03G, G03C, G03D, L02A, L02B та H01C ;
- Анкетування на платформі SurveyMonkeey -50 провізорів;
- Опитування провізорів оф-лайн-16 провізорів;
- Опитування провізорів на платформі Google form -186 провізорів;
- Міжнародні стандарти і керівництва із ОМТ, УКД.

Програмно-цільова структура дисертаційного дослідження представлена на рис. 2.1.

№	Зміст етапу						
I	Аналіз стану показників безпліддя та напрями використання допоміжних репродуктивних технологій у світі та в Україні						
	Економічні та епідеміологічні показники у світі: глобальні дослідження ООН, ВООЗ				Нормативно-правове забезпечення медичної допомоги в Україні		
	Економічні та епідеміологічні показники в Україні:				Медико-фармацевтичне забезпечення допоміжних репродуктивних технологій в Україні:		
	- медична статистики МОЗ України		- показники кількості ДРТ циклів, вагітностей та народжених дітей		- медико-технологічні документи МОЗ		- державні програми
II	Обґрунтування методології дисертаційного дослідження						
	12 завдань				5 етапів		
III	Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів для допоміжних репродуктивних технологій						
	ДРЛЗ	ДФЛЗ 2014 /ДФЛЗ 2020	БНФ 2014/БНФ 2020	Базовий перелік ВООЗ	Анкетування провізорів		Аналіз даних доказової медицини
	13 МНН	10 МНН/11 МНН	13 МНН /13 МНН	3 МНН	186 респондентів	24 запитання	Cochrane, NICE, ESHRE, ISPOR
IV	Інтегрований частотний ABC/VEN аналіз і апробація методики «угоди керованого доступу» в Україні						
	Методика аналізу реальних даних, інтегрований частотний/ABC/VEN-аналіз						
	3 медичні заклади			130 протоколів стимуляції: 117 коротких –з антагоністами гонадотропін- релізинг-гормону 13 довгих з -агоністами гонадотропін-релізинг- гормону		1198 лікарських призначень	
	Апробація методик фармакоеконічного аналізу різних гормональних лікарських засобів для ДРТ						
	Аналіз впливу на бюджет			«вартість захворювання»		«мінімізація вартості»	
	Моделювання «дерево рішень»						
V	Наукове обґрунтування методології угоди керованого доступу та інформаційне забезпечення провізорів і фахівців та практичне застосування						
	3 Онлайн-лекторії						

Рис. 2.1. Програмно-цільова структура дисертаційного дослідження

2.2 Методи дисертаційного дослідження

При проведенні дисертаційного дослідження ми застосовували методи аналізу з різних наукових дисциплін: організації і економіки фармації, менеджменту і маркетингу у фармації, фармакоекономіки, охорони здоров'я, соціології, статистики та інших. Зокрема, нами були використані такі методи:

- маркетинговий аналіз – для вивчення фармацевтичного ринку профільних препаратів, які використовуються при ДРТ;
- ретроспективний, інтегрований частотний ABC/VEN аналіз – для вивчення структури призначень, показників споживання ЛЗ та витрат при ДРТ;
- методи ФЕА «мінімізація вартості», «вартість-ефективність», «аналіз впливу на бюджет»– для визначення економічно ефективних ЛЗ при ДРТ;
- статистичний аналіз даних – для обробки результатів;
- анкетування, інтерв'ювання – для визначення ефективності та попиту на профільні ЛЗ при ДРТ.

Систематичний огляд літератури є різновидом наукового дослідження результатів клінічних випробувань, який включає ретельний пошук та відбір серед проведених у світі випробувань із досліджуваної теми за набором певних критеріїв, статистичну обробку та критичну оцінку результатів за стандартизованою методикою.

На основі рекомендації Кокрейнівського товариства, нами проведено систематичний пошук літератури із використанням стратегії пошуку PICO (The Cochrane Handbook, Chapter 10, Version 5.1.0):

- P-population – досліджувана популяція населення,
- I-intervention – технологія, яка вивчається,
- C-comparator – альтернативна технологія,
- O-outcomes – результати лікування.

Маркетинговий аналіз охоплює не лише аналіз зареєстрованих ЛЗ згідно з ДРЛЗ, але й аналіз препаратів, що є внесеними до рекомендаційних джерел (ДФЛЗ, БНФ, Базового переліку основних ЛЗ ВООЗ, що були сформовані на принципах

доказовості). При цьому аналіз асортименту проводився за міжнародними та торговельними назвами та виробниками, також лікарськими формами.

Для оцінки процесу формування фармацевтичного ринку необхідно проводити його дослідження у динаміці (в часовому проміжку 1-3 роки). Для визначення перспектив розвитку сегменту ринку згідно з міжнародними тенденціями введення інновацій та загального напрямлення та розширення ринку, проводиться порівняльний маркетинговий аналіз ДФЛЗ (2014,2020) із доказовими керівництвами інших країн для ЛЗ, що використовуються при ДРТ. Нами обрано БНФ, керівництва NICE із фармацевтичного забезпечення для порівняння із ДФЛЗ та аналізом потенційно можливих змін згідно із міжнародними настановами, що надають рекомендації із загального об'єму сегменту ринку, та ЛЗ, що є доцільними для відшкодування за державний кошт.

Метод ретроспективного аналізу було використано для досліджень, що включали аналіз реальних даних (РД) електронних медичних карт пацієнток, зображено на рисунку 2.2..

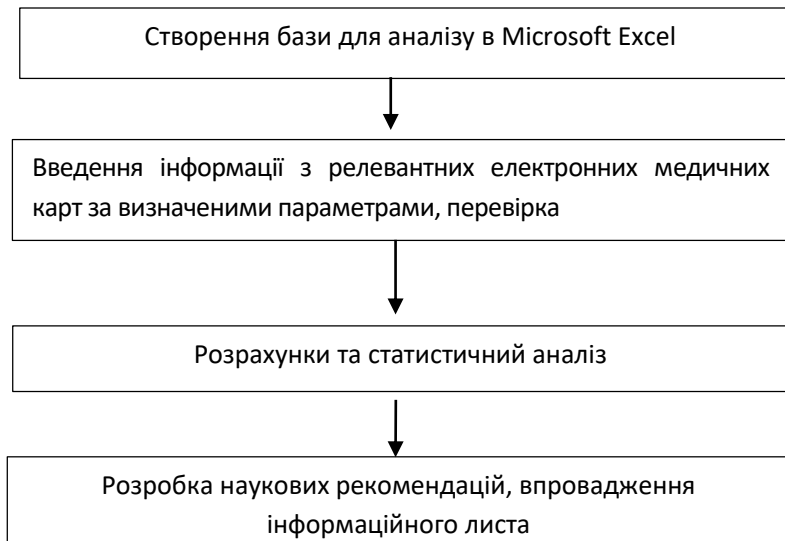


Рис.2.2. Блок-схема аналізу реальних даних

Інтегрований частотний VEN/ABC-аналіз включає три пов'язаних між собою види аналізу, необхідні для повної ретроспективної оцінки лікарського забезпечення. Він є найбільш інформативним для оцінки реальної клінічної практики використання ЛЗ. Частотний аналіз – це розподіл ЛЗ за часткою їх

призначення в загальній кількості призначень від найбільш до найменш часто призначуваних за певний період. VEN-аналіз – це розподіл призначених ЛЗ на три категорії (V-життєво необхідні, E-важливі, N-другорядні) за ступенем їх важливості для терапії певного захворювання. ABC-аналіз – метод розподілу ЛЗ за трьома групами за часткою витрат у загальній структурі витрат на фармакотерапію від найбільш до найменш витратних відповідно до їх фактичного використання за певний період: група А (найбільш витратні) ЛЗ (80% обсяг коштів); група В (середньо витратні) ЛЗ (15-20% коштів); група С (найменш витратні) ЛЗ (5% коштів). Він базується на принципі Парето – «контроль за 20% сукупності предметів, що закупаються, дозволяє контролювати 80% витрат».

Нами проведено ретроспективний аналіз та інтегрований частотний ABC/VEN -аналіз для визначення практики призначень ЛЗ при ДРТ, що представлено у розділі 5. Джерелом інформації були електронна база даних медичних амбулаторних карт у програмному забезпеченні Доктор Еlex приватних медичних закладів «Інтерсоно Medicover Group» (73 документи), «Мати та дитина» (40 протоколів) та державного медичного закладу Прикарпатського центру репродукції людини (17 протоколів).

Нами проведено методику для аналізу доступності ДРТ, яка включала у себе співвідношення витрат на ДРТ до середньої зарплати двох членів родини. Дана методика дала можливість визначити коефіцієнт доступності ДРТ циклів.

Для проведення статистичних обрахунків, які представлені у розділі 4 нами було використано програмне забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4., зображено на рисунку 2.3.

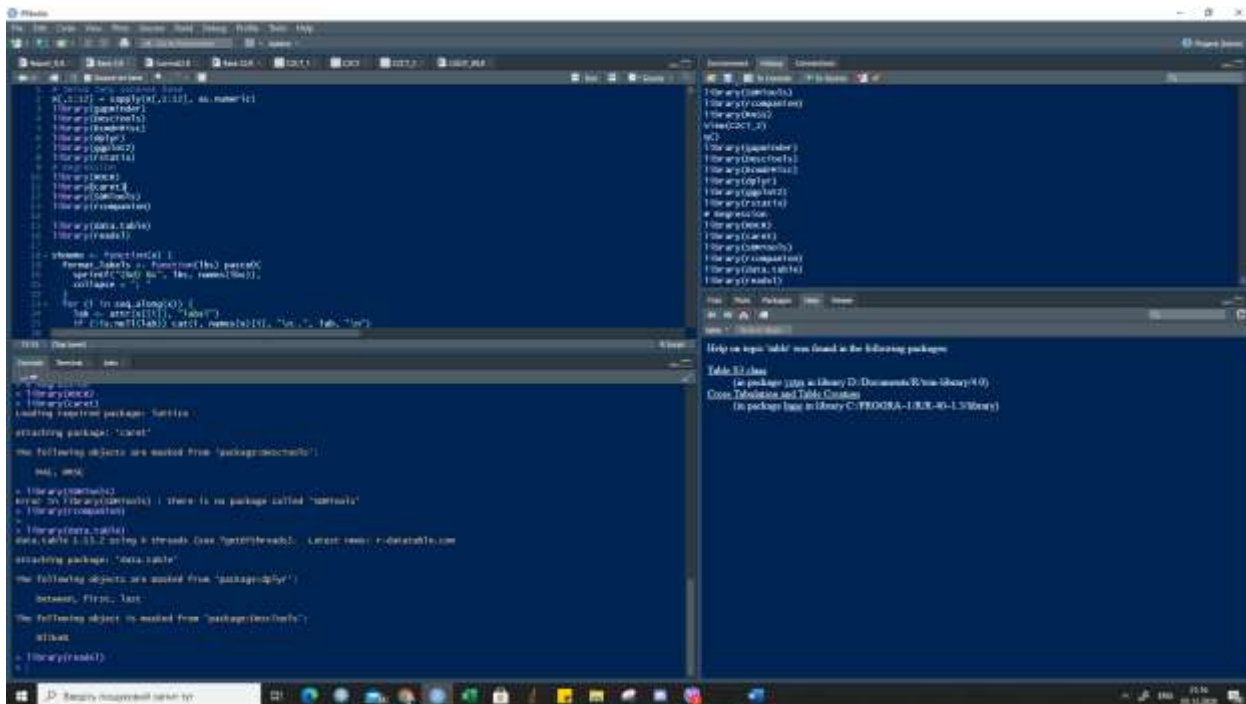


Рис.2.3.Інтерфейс комп'ютерного програмного забезпечення RStudio

Описовими характеристиками були: мінімальне та максимальне значення, середнє значення, медіана, стандартне відхилення. Більш комплексні статистичні методи було обрано в залежності від мети дослідження та характеристик досліджуваних даних.

Статистичний аналіз включав:

1. Описову статистику: у випадку гаусівського розподілу результати наводились у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm SD$), а у випадку негаусівського розподілу – у вигляді медіани, 25-ого та 75-ого перцентилів: $Me (25\%; 75\%)$.
2. Розрахунок парних коефіцієнтів кореляції за методом Пірсона.
3. Множинну регресію. Достовірність отриманих коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою методу Фішера. Оптимальною вважалась та модель, яка мала найменшу суму залишків (різниці між фактичним та прогнозованим значенням). Також для кожної моделі здійснено розрахунок коефіцієнта детермінації R^2 , значення якого вказує ту частку дисперсії досліджуваної ознаки, яку можна пояснити за допомогою включених у модель чинників.

Аналіз кореляції дозволяє виміряти лінійну залежність між двома змінними. Значення коефіцієнту кореляції при цьому знаходиться між -1 та +1. Коефіцієнт кореляції +1 означає, що ці дві змінні мають абсолютно лінійну позитивну кореляцію, а коефіцієнт кореляції рівний -1 – абсолютно лінійну негативну кореляцію. Значення коефіцієнту кореляції 0 означає, що лінійна кореляція між даними відсутня. Найбільш часто вживаним коефіцієнтом кореляції є коефіцієнт кореляції Пірсона (r), що показує силу лінійного зв'язку між двома змінними. Якщо $0,3 \leq r \leq 0,5$, то зв'язок вважається слабким; якщо $0,5 < r \leq 0,7$, то зв'язок вважається середнім; $0,7 < r \leq 1$, то зв'язок вважається сильним.

У 6 розділі нами опрацьовано та обґрунтовано нову методологію у фармацевтичному забезпеченні пацієнтів – це угоди керованого доступу (англ. Managed Entry Agreements—МЕА). Це угоди між фармацевтичним виробником, постачальником та платником медичних послуг (державою, страховим фондом), які застосовуються з метою забезпечення доступу пацієнтів до інноваційних медичних технологій — схем діагностики, профілактики, лікування. Укладаються вони в разі, коли у зв'язку з коротким терміном виведення на ринок препарату ще не накопичено достатньо доказів про його доведену ефективність, клінічні переваги, немає оцінок впливу на якість життя тощо.

Такі угоди використовують для забезпечення більш швидкого доступу до нових потенційно вигідних технологій охорони здоров'я, для отримання найкращого показника «витрати–ефективність» та забезпечення доступності для більшої когорти пацієнтів високовартісних і високотехнологічних препаратів.

Методи УКД доцільно застосовувати у системі ОМТ при оцінці витрат на схеми лікування, враховуючи декілька показників. Наприклад, показник про ефективність, результати лікування, вплив на якість життя, а також вплив на бюджет країни при впровадженні інноваційного препарату для економії витрат у системі охорони здоров'я на перспективу. Аналіз літератури показав, що не існує єдиного підходу до формування УКД для ЛЗ. Так, кожна країна визначає власну політику проведення УКД та оприлюднення даних для фахівців охорони здоров'я.

Метод опитування шляхом анкетування – це процес збору експертної думки шляхом письмових чи електронних відповідей респондентів. Відмінність у методі анкетування полягає у тому, що зазвичай цей підхід застосовується для кількісного визначення дослідницького питання, тобто включає у дослідження значно більшу кількість респондентів із нижчим експертним рівнем. Цей метод може застосовуватись для визначення певного питання серед обраної популяції із забезпеченням репрезентативності вибірки. Нами використано метод онлайн-анкетування на платформі SurveyMonkey та опитування на платформі Google form для оцінки попиту на ЛЗ у маркетинговому дослідженні, який проводиться для аналізу та отримання окремих даних для планування з використанням представленого алгоритму:

1. обґрунтування дизайну анкетування;
2. розробка анкети;
3. апробація анкети дослідження;
4. проведення онлайн опитування;
5. аналіз результатів.

Ми використовували метод для визначення думки 186 провізорів на передатестаційних циклах за спеціальністю «Організація і управління фармацією», «Загальна фармація», які працюють в аптеках Львівської, Тернопільської, Чернівецької та Волинської областей, щодо оцінки попиту на досліджувані ЛЗ серед пацієнтів.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ, З УРАХУВАННЯМ ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

За останні роки, особливо у 2020 році у зв'язку з пандемією коронавірусної інфекції, фармацевтичний сегмент ринку займає значне місце в економіці України, бо є важливою складовою національного ринку, на якому виробництво вітчизняних ЛЗ становить близько 2,5% ВВП. Обсяг роздрібного сегменту ринку ЛЗ в Україні за 2020 рік реалізації лікарських засобів та інших категорій товарів становили 114 млрд грн, або 4,2 млрд у доларовому еквіваленті, що становить 1,7 млрд упаковок. У фінансових показниках у 2020 році обсяги продажів зросли порівняно з 2019 роком на 9,7% в гривневому, в доларовому вираженні обсяги продажу збільшилися на 4,7% , і лише на 2,2% в упаковках. Нашим завданням було провести комплексне маркетингове дослідження асортименту ЛЗ, які використовуються у протоколах ДРТ з урахуванням даних доказової медицини, для подальшого використання результатів при опрацюванні методик ФЕА.

3.1. Вивчення фармацевтичної складової медичних протоколів допоміжних репродуктивних технологій в Україні

На першому етапі ми вважали за необхідне розглянути фармацевтичну складову медичних протоколів, які регламентують використання ДРТ в Україні. Так, один з перших наказів МОЗ України від 02.04.2014 р. № 232 " Про затвердження Порядку контрольованої стимуляції яєчників при заплідненні ЕКЗ у жінок із безпліддям", який регулює застосування контрольованої стимуляції яєчників, групи ЛЗ та протоколи стимуляції овуляції у жінок, які отримують ДРТ. [112].

Види протоколів ЕКЗ розрізняються залежно від спектру використовуваних ЛЗ та загальної тривалості етапу.

Короткий протокол (з агоністом ГнРГ) зазвичай збігається з тривалістю менструального циклу жінки, а сама програма починається відразу з

стимулюючого етапу, що припадає на 3 день місячного циклу [113,114]. На табл.3.1. зображено основні етапи короткого протоколу:

Таблиця 3.1

Основні етапи короткого протоколу (з агоністом ГнРГ)

№п/п	Етап	Основна характеристика
I	Стимуляція овуляції	Розпочинається на третій день циклу, стимулюючі препарати вводять на протязі 2-2,5 тижнів.
II	Пункція яєчників і забір яйцеклітин	Після дозрівання фолікул вводять тригер овуляції- ХГ або ГнРГ, проводять пункцію яєчників і отримують яйцеклітину (процедуру повторюють на 15-20 день циклу).
III	Інкубація ембріонів	Культивацію ембріонів проводять у спеціально живильному середовищі, після цього їх переносять в матку.
IV	Переніс ембріона в матку	Після культивування ембріонів, оцінюють їх розвиток та якість.

Довгий протокол (з антагоністом ГнРГ) починається з 21 дня поточного циклу і відрізняється від короткого тим, що протягом 2-3 тижнів яєчники жінки піддаються потужній гормональній стимуляції, в результаті чого в одному місячному циклі дозріває відразу кілька яйцеклітин, що зображено на табл.3.2. [114,115]. Для цього природну продукцію статевих гормонів яєчниками припиняють, а всі гормональні процеси контролюються за допомогою препаратів. На штучно створеному гормональному фоні можна повністю контролювати дозрівання фолікулів. Довгий протокол рекомендують проводити жінкам з низьким оваріальним резервом, якщо у жінки високий оваріальний резерв, то існує вищий ризик синдрому гіперстимуляції яєчників. Також перевагою довгого протоколу є його застосування у жінок з такими захворюваннями як ендометріоз та міома матки.

Таблиця 3.2

Основні етапи довгого протоколу (з антагоністом ГнРГ)

№п/п	Етап	Основна характеристика
I	Відключення власного гормонального фону	У лютеїнову фазу менструального циклу (20-22-й день) призначають препарати-ГнРГ, які зупиняють продукцію гормонів яєчниками.
II	Стимуляція овуляції	Рочинається на 1-3 день наступного менструального циклу. Зростання фолікулів стимулюють за допомогою призначення препарату фолікулостимулюючого гормону.
III	Пункція яєчників і забір яйцеклітин	Перед пункцією призначають ін'єкцію ХГ- як тригера овуляції. Пункцію для отримання яйцеклітин зазвичай проводять з 15 по 22 день циклу.
IV	Переніс ембріона в матку	Після перенесення ембріона призначаються гормональні препарати для підтримки ранніх термінів вагітності. Через 2 тижні проводять аналіз для підтвердження настання вагітності.

Контент-аналіз положень Наказу МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 показав, що у наказі представлено основні вимоги до проведення КСЯ, схеми ДРТ та групи ЛЗ [41]. Виявлено, що для КСЯ застосовуються лише зареєстровані ЛЗ і лише лікар, враховуючи індивідуальні особливості пацієнтки, результати клінічних та ультразвукових обстежень може обрати схему стимуляції, ЛЗ та їх дози. Це такі групи:

- менопаузальний гонадотропін людини,
- фолікулостимулювальний гормон,
- рекомбінантний ФСГ-ЛГ,
- хоріонічний гонадотропін,
- агоністи гонадотропін-релізинг-гормона,
- антагоністи гонадотропін-релізинг-гормона,
- кломіфен цитрат,
- нестероїдні інгібітори ароматази,

Саме ці групи ЛЗ і були об'єктами нашого детального маркетингового аналізу.

За даними наукових публікацій короткі протоколи з використанням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону є значно безпечнішими, оскільки їх використання суттєво знижує частоту виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників за рахунок можливості маневрування при виборі тригера. Такі протоколи є комфортними для пацієнток через короткий курс та нижчу вартість стимуляції овуляції. Також вони є ефективними у жінок із поганою (бідною) відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників та наявністю синдрому полікістозних яєчників. А при використанні довгих протоколів з агоністами ГнРГ спостерігали вищу частоту настання вагітності [116].

3.2. Аналіз лікарських засобів, що використовуються при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні

Одним із завдань нашого дослідження було провести аналіз гормональних ЛЗ, які використовуються при ДРТ.

Нами розраховано питому вагу ЛЗ кожної групи за АТХ класифікацією, які належать до груп: гонадотропіни та інші стимулятори овуляції (G03G) – 57,14%, естрогени (G03C) – 7,14%, гестагени (G03D) – 7,14%, антагоністи гормонів та аналогічні засоби (L02B) – 14,28%, гормони та споріднені речовини (L02A) – 7,14% гіпоталамічні гормони (H01C) – 7,14% на момент дослідження та представлено на рисунку. 3.3.

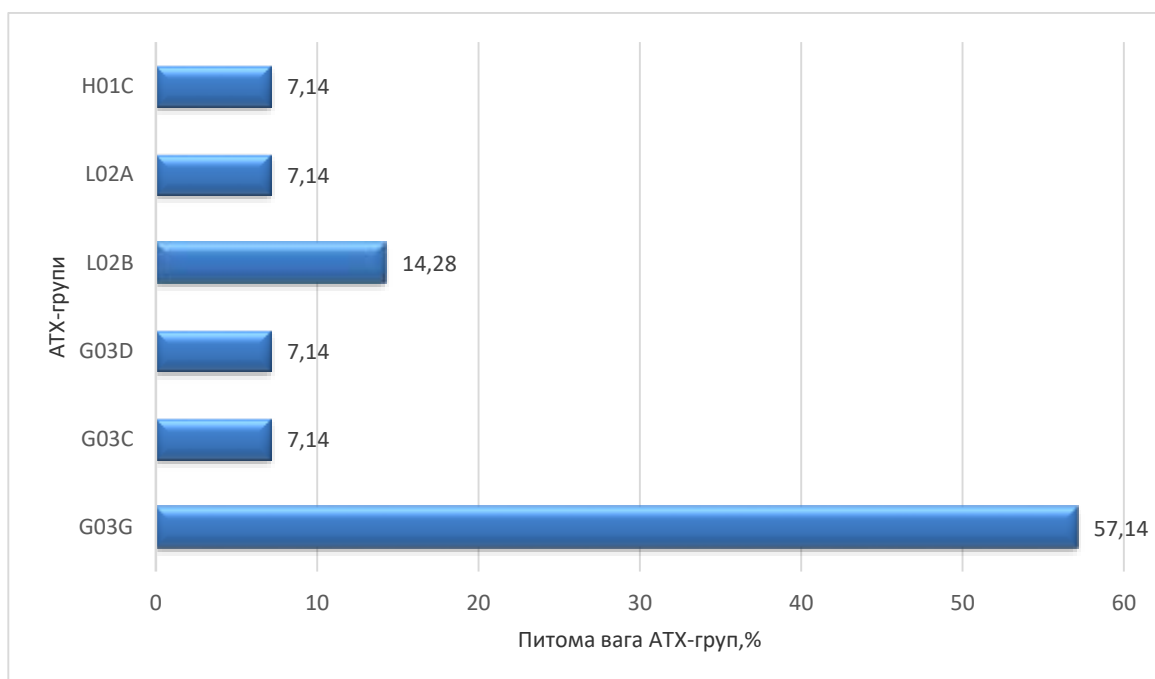


Рис. 3.1. Структура номенклатури зареєстрованих засобів при ДРТ за АТХ-класифікацією у 2020 р.

На табл. 3.3. показано, що за досліджуваними нами препаратами до групи гонадотропіни та інші стимулятори овуляції G03G включено 14 торгових назв ЛЗ, які представлені 8 МНН. У ході аналізу було встановлено, що це такі препарати групи G03G: Human menopausal gonadotrophin (Меріонал®, Менопур, Хумог-75 В.О., Меногон); Follitropin beta (Пурегон®); Follitropin alfa (Гонал Ф®, Фоліграф); Follitropin alfa/Lutropin alpha (Перговеріс®); Chorionic gonadotrophin (Хорагон, Прегніл®, Хоріомон); Choriogonadotropin alfa (Овітрел®); Clomifen (Клостилбегіт®) та Corifollitropin alfa (Елонва).

У групі антагоністи гормонів та аналогічні засоби L02B зареєстровано два препарати: Letrozole (Летромара®, Фемара®, Летрозол КРКА, Летрозол-Віста, Летеро, Аралет, Летрозол-Тева, Лезра, Етрузил) та Ganirelix (Оргалутран®).

Встановлено, що серед МНН, які використовуються у схемах ДРТ одноджерельними є такі ЛЗ як Пурегон®, Перговеріс®, Овітрел®, Клостилбегіт®, Оргалутран®, Цетротід® та Елонва.

Таблиця.3.3.

Одноджерельні ЛЗ які використовуються у схемах ДРТ

МНН	Торгова назва	Виробник, країна	Форма випуску, дозування
Follitropin beta	Пурегон®	Н.В. Органон, Нідерланди	р-н д/ін., 150 МО/ 300 МО/ 600 МО
Follitropin alfa/ <u>Lutropin alpha</u>	Перговеріс®	Мерк Сероно С.п.А., Італія	пор. д/р-ну д/ін. 150 МЕ + 75 МЕ
Choriogonadotropin alfa	Овітрел®	Мерк Сероно С.п.А., Італія	р-н д/ін., 250 мкг
Clomifen	Клостилбегіт®	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина	таб. 50 мг
Ganirelix	Оргалутран®	Н.В. Органон, Нідерланди	р-н д/ін., 0,25 мг/ 0,5 мл
Cetrorelix	Цетротід®	Н.В. Органон, Нідерланди	р-н д/ін., 0,25
Corifollitropin alfa	Елонва	Н.В. Органон, Нідерланди	р-н д/ін., 100 мкг/0,5 мл

Нами проведено аналіз Державного реєстру ЛЗ України та визначено асортимент зареєстрованих ЛЗ відповідно до МНН [117].

Встановлено, що у схемах ДРТ та для підтримки вагітності використовується 45 ТН ЛЗ. Слід відзначити, що Наказ № 787 не містить інформації про препарати для підтримки вагітності: препарати прогестерону, естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну. Результати аналізу переліку ЛЗ, які використовуються у схемах ДРТ за ЛФ, дозуванням та країнами виробниками подано у табл.3.4.

Таблиця.3.4.

Гормональні ЛЗ, які використовуються у схемах ДРТ

МНН	Торгова назва	Виробник, країна	Форма випуску, дозування
-----	---------------	------------------	--------------------------

Human menopausal gonadotrophin (Menotropin)	Меріонал®	ІБСА Інститут Біохімік С.А., Швейцарія.	пор. д/р-ну д/ін. 150 МО
	Менопур	Феррінг ГмбХ, Німеччина	пор. д/р-ну д/ін. 75 МО ФСГ +75 МО ЛГ
	Хумог-75 В.О.	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед, Індія	ліоф. д/р-ну д/ін'єк.75 МО
	Меногон	Феррінг ГмбХ, Німеччина	пор. д/р-ну д/ін. 75 МО ФСГ +75 МО ЛГ
Follitropin beta	Пурегон ®	Н.В. Органон, Нідерланди	р-н д/ін., 150 МО/ 300 МО/ 600 МО
Follitropin alfa	Гонал Ф ®	Мерк Сероно С.п.А., Італія	пор. д/р-ну д/ін. 75 МО
	Фоліграф	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед, Індія	ліоф. д/р-ну д/ін'єк.75 МО
Follitropin alfa/ <u>Lutropin alpha</u>	Перговеріс ®	Мерк Сероно С.п.А., Італія	пор. д/р-ну д/ін. 150 МЕ + 75 МЕ
Chorionic gonadotrophin	Хорагон	Феррінг ГмбХ, Німеччина	р-н д/ін., 5000 МО
	Прегніл ®	Н.В. Органон, Нідерланди	пор. д/р-ну д/ін 1500 МО
	Хоріомон	ІБСА Інститут Біохімік С.А., Швейцарія	ліоф. д/р-ну д/ін'єк. 5000 МО
Choriogonadotropin alfa	Овітрел®	Мерк Сероно С.п.А., Італія	р-н д/ін., 250 мкг
Estradiol	Прогінова	Дельфарм Лілль С.А.С, Франція	таб., в/плів. обол.,2 мг
	Дивигель	Оріон Корпорейшн , Фінляндія	гель 0.1%
	Естрамон 50	Гексал АГ, Німеччина	пл. трансд, 50 мкг
	Естрожель	Безен Меньюфекчурінг Белджіум СА, Бельгія	гель д/місц. заст 0,6 мг/г
Progesteron	Прогестерон	<i>ПрАТ "БІОФАРМА", Україна</i>	р-н д/ін., 2,5%
	Утрожестан®	Безен Меньюфекчурінг Белджіум СА, Бельгія	капс. 100 мг/200мг
	Ендомерин	Феррінг ГмбХ, Німеччина	таб. ваг. по 100 мг

	Ендомерин	Бен-Шимон Флоріс Лтд., Ізраїль	таб. ваг. по 100 мг
	Лютеїна	Адамед Зп, Польща	таб. ваг. по 50 мг/ 100мг /200мг
	Гинпрогест	Лабораторіос Леон Фарма, С.А. , Іспанія	капс. 100/200мл
	Інжеста®	<i>ПАТ "Фармак", Україна</i>	р-н д/ін., 1%/2,5%
	Прожестожел ь®	Безен Меньюфекчурінг Белджіум СА, Бельгія	гель, 10 мг/г
	Кринон гель	Арес Трейдінг С.А., Швейцарія	гель ваг. 8 %
	Прогинорм геста	Лабораторіос Леон Фарма, С.А. , Іспанія	капс.100 мг
	Прогінонр ово	Лабораторіос Леон Фарма, С.А. , Іспанія	капс.200 мг
	Пролютекс	ІБСА Інститут Біохімік С.А., Швейцарія	р-н д/ін., 25 мг/мл
	Прожестін- КР®	<i>ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна</i>	гель, 10 мг/г
Clomifen	Клостилбегіт ®	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина	таб. 50 мг
Triptorelin	Диферелін®	Іпсен Фарма Біотек, Франція	пор. д/п сусп. 0,1
	Декапептил®	Феррінг ГмбХ, Німеччина	р-н д/ін., 0,1 мг
	Декапептил депо	Феррінг ГмбХ, Німеччина	пор. д/п сусп. 3,75 мг
Letrozole	Летромара®	<i>ПАТ "Фармак", м.Київ, Україна</i>	таб. в/плів.об. 2,5 мг
	Фемара®	Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія	таб. в/плів.об. 2,5 мг
	Летрозол КРКА	КРКА, д.д., Ново место, Словенія	таб. в/плів.об. 2,5 мг
	Летрозол- Віста	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Велика Британія	таб. в/плів.об. 2,5 мг
	Летеро	Гетеро Лабз Лімітед, Індія	таб. в/плів.об. 2,5 мг

	Аралет	Генефарм СА, Греція	таб. в/плів.об. 2,5 мг
	Летрозол- Тева	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль	таб. в/плів.об. 2,5 мг
	Лезра	Актавіс груп АТ, Ісландія	таб. в/плів.об. 2,5 мг
	Етрузил	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина	таб. в/плів.об. 2,5 мг
Ganirelix	Оргалутран®	Н.В. Органон, Нідерланди	р-н д/ін., 0,25 мг/ 0,5 мл
Cetrorelix	Цетротід®	Н.В. Органон, Нідерланди	р-н д/ін., 0,25
Corifollitropin alfa	Елонва	Н.В. Органон, Нідерланди	р-н д/ін., 100 мкг/0,5 мл

З інструкцій для медичного застосування ЛЗ із груп G03G, G03C, G03D, L02A, L02B та H01C за АТХ-класифікацією нами було визначено наступну інформацію:

- МНН та торгову назви;
- код АТХ;
- виробник;
- лікарська форма.

Аналіз за ЛФ показав, що основна питома вага – це ін'єкційні ЛФ, яка становить 46,8 % від сукупності всіх препаратів. На рисунку 3.1. показано, що серед зареєстрованих ЛЗ таблетки становлять 23,9%, а такі ЛФ як гелі, капсули, таблетки вагінальні та трансдермальні пластирі сумарно становлять –29,3%.

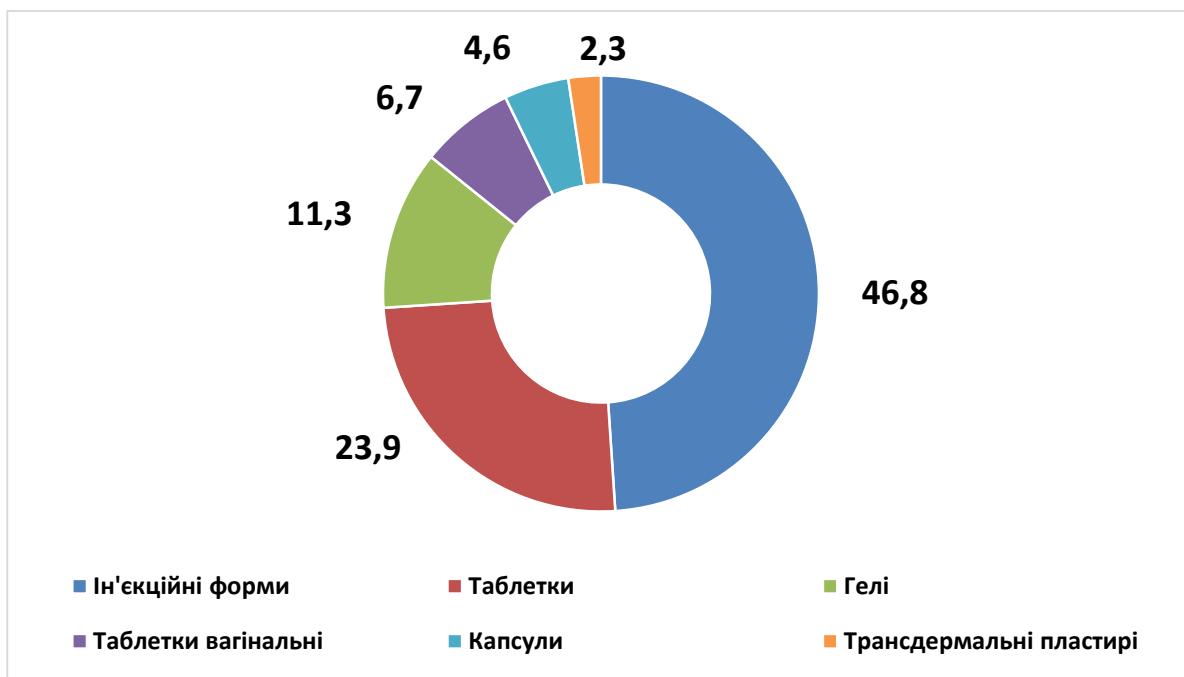


Рис. 3.1. Розподіл досліджуваних гормональних ЛЗ за ЛФ, у %

При окремому вивченні лікарських форм препаратів прогестерону встановлено, що усі вони представлені різними лікарськими формами для зовнішнього та внутрішнього застосування. Результати подані на рисунку 3.2.

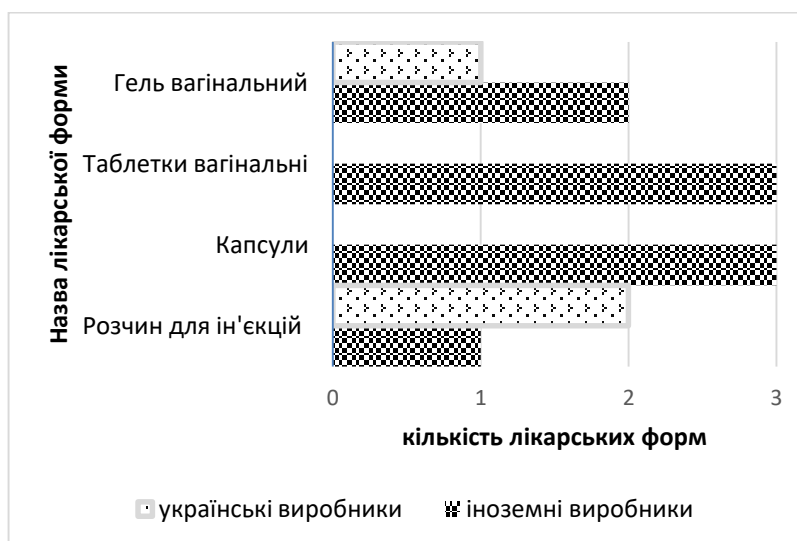


Рис 3.2. Лікарські форми прогестерону на фармацевтичному ринку, 2020

Серед вітчизняних генеричних ЛЗ на ринку присутній лише Прогестерон, а з вітчизняних брендів ЛЗ - Інжеста®, Прожестін-КР®, Летромара®.

Маркетинговий аналіз виробників ЛЗ встановив, що лише 8,9% ЛЗ є представлені українськими компаніями, 60,1% – компаніями країн Західної та Центральної Європи, 6,7%-компаніями країн північної Європи; 13,1%- компаніями країн Східної Європи; 6,7% – Індії, 4,5%– Ізраїлю (рисунок 3.3.).

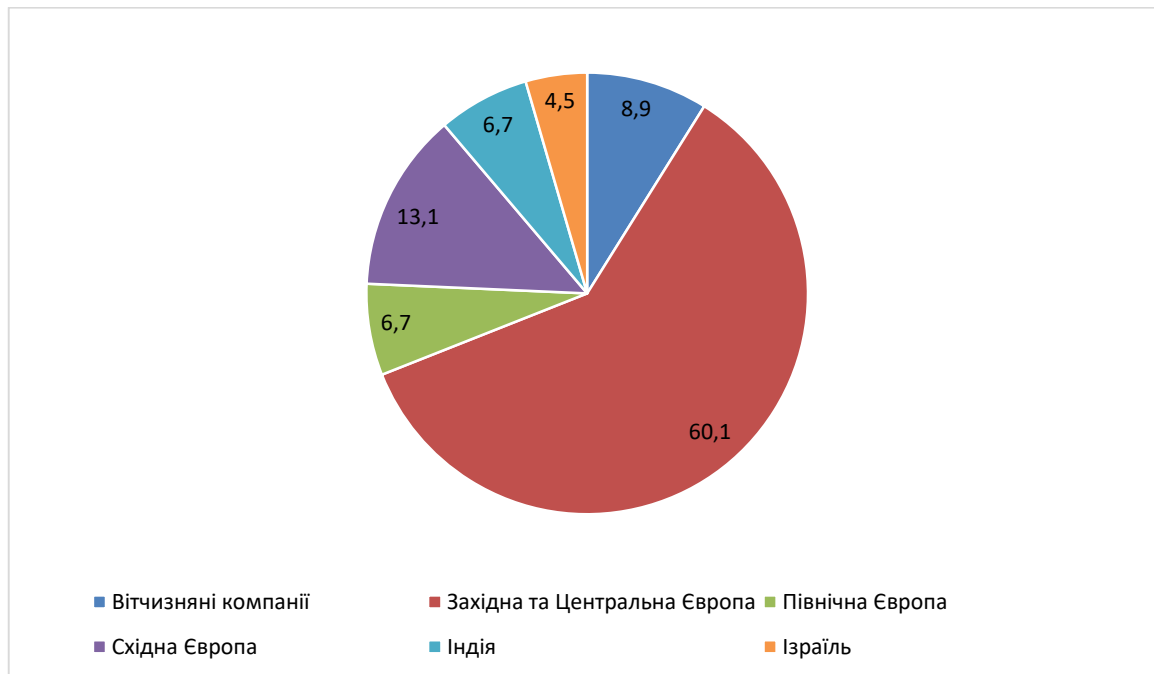


Рис. 3.3. Структура сегменту лікарських засобів за виробниками, у %
Вітчизняними виступають такі компанії: ПАТ «Фармак», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», ПрАТ «Біофарма».

Основна питома вага припадає на препарати імпортного виробника 91,1%, вітчизняного - лише 8,9 %, тому дуже актуальним є впровадження вищевказаних МНН у вітчизняне виробництво для забезпечення доступності ДРТ.

3.3. Порівняльний аналіз номенклатури лікарських засобів для допоміжних репродуктивних технологій у Національному формулярі лікарських засобів України та у Британському національному формулярі

Асортимент ЛЗ для ДРТ постійно розвивається та поповнюється новими препаратами, тому актуальним є аналіз ЛЗ, які включені у регулюючі переліки в Україні та у Великій Британії, оскільки саме за результатами ОМТ входять до Британського національного формуляра, який є світовим зразком для забезпечення за бюджетні страхові кошти.

Завданням нашого дослідження було провести аналіз наявності гормональних ЛЗ, які використовуються в ДРТ і представлені у таких джерелах інформації:

- у Базовому переліку основних ЛЗ ВООЗ (2020),
- Британському національному формулярі (англ. British National Formulary-BNF) – БНФ (2014, 2020)
- у Державному формулярі лікарських засобів – ДФЛЗ (2014, 2020), який затверджений наказом МОЗ України та розміщений на сайті ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Особливість нашої методики аналізу полягала у тому, що ми провели порівняльний аналіз включених ЛЗ у динаміці за 2014 -2020 роки.

Базовий перелік основних ЛЗ ВООЗ включає ЛЗ, які призначені для мінімальних потреб базової системи охорони здоров'я. Сюди включено найбезпечніші та найефективніші з огляду на витрати ЛЗ, призначені для лікування пріоритетних патологічних захворювань. Перелік поділений на основні і додаткові ЛЗ. Основними ЛЗ вважаються найбільш економічно ефективні для основних медичних проблем ліки, використання яких є можливим з невеликою кількістю додаткових ресурсів охорони здоров'я. Додатковими ЛЗ вважаються ліки, які потребують спеціально навчений медичний персонал та обладнання для діагностики [118].

В результаті проведеного аналізу ЛЗ, які застосовуються при ДРТ серед досліджуваних 14 МНН встановлено, що лише 21,42% МНН включено до Базового переліку основних ЛЗ ВООЗ.

У Базовому переліку основних ЛЗ ВООЗ нами проаналізовано групу гормональних ЛЗ, які є основними у лікуванні при ДРТ, та внесені у Розділ 22 «Препарати для репродуктивного здоров'я та перинатальної допомоги» а саме: контрацептиви, ін'єкційні контрацептиви, бар'єрні методи, естрогени, стимулятори овуляції (кломіфен), прогестагени (медроксипрогестерон ацетат), інтравагінальні контрацептиви (прогестеронове вагінальне кільце).

Серед досліджуваних нами гормональних препаратів, які застосовуються при ДРТ, у Базовий перелік включено тільки 3 МНН: прогестерон, естрадіол, та кломіфен. Нами було встановлено, що ЛЗ прогестерону у формі вагінального кільця, яке містить 2,074г мікронізованого прогестерону, на час дослідження на фармацевтичному ринку в Україні не зареєстрований.

На наступному етапі ми порівняли перелік гормональних ЛЗ, які наявні у ДФЛЗ, що розроблений відповідно до рекомендацій ВООЗ з 2009 року, станом на 2020 рік є 12 випуск. який включає лише ефективні, якісні, безпечні, економічно вигідні ЛЗ, які зареєстровані в Україні та підтверджені даними доказової медицини.

Дванадцятий випуск ДФЛЗ (2020) включає 21 розділ та 8 додатків. У формулярі оновлено усі розділи, вилучено ЛЗ, які не були зареєстровані в Україні станом на 01.09.2019 [119]. У додатках Державного формуляра міститься інформація про правила виписування рецептів, особливості застосування ЛЗ у пацієнтів, взаємодію ЛЗ, інформація з фармацевтичної опіки та інше.

У Державний реєстр ЛЗ України, який є нормативним документом, що включає відомості про ЛЗ, дозволені до застосування у медичній практиці в Україні [117]. Цей Реєстр системно оновлює Державне підприємство "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України" (Київ).

Ми провели порівняльний аналіз ЛЗ з досліджуваної сукупності гормональних препаратів, які є включені у ДФЛЗ та у Державний реєстр ЛЗ України. Нами було встановлено, що до Державного реєстру ЛЗ включено 92,8% досліджуваних ЛЗ, а до ДФЛЗ (2020)-78,6%. Дані зображено на табл.3.5.

Таблиця 3.5.

Порівняльний аналіз МНН, які включено до ДФЛЗ та Державного реєстру ЛЗ України

№ п/п	МНН	ДФЛЗ 2020	ДРЛЗ України
1	Cetrorelix	+	+
2	Choriogonadotropin alfa	-	+
3	Chorionic gonadotrophin	+	+

4	Clomifene	+	+
5	Corifollitropin alfa	-	+
6	Estradiol	+	+
7	Follitropin alfa	+	+
8	Follitropin alfa / Lutropin alpha	-	-
9	Follitropin beta	+	+
10	Ganirelix	+	+
11	Human menopausal gonadotrophin (Menotropin)	+	+
12	Letrozole	+	+
13	Progesteron	+	+
14	Triptorelin	+	+

БНФ- це єдиний у світі довідник ЛЗ, який містить інформацію про показання, протипоказання, побічні дії, дозування, назви та доступні ціни на запатентовані препарати. Дані про ЛЗ розробляються та публікуються лише після проходження усіх рівнів акредитації від Британської медичної асоціації та Королівським фармацевтичним товариством. БНФ це керівництво, яке використовується фармацевтами, провізорами та лікарями, як посилення на правильне призначення ЛЗ. Він відображає лише сучасну та найкращу практику застосування ЛЗ, юридичні та професійні рекомендації, щодо використання ЛЗ.

Випуск 79 БНФ (березень-вересень 2020 р.) включає у себе 16 основних розділів: Шлунково-кишкова система; Серцево-судинна система; Дихальна система; Нервова система; Інфекції; Ендокринна система; Сечостатево-сечовидільна система; Імунна система та злоякісні хвороби; Кров і харчування; Кістково-м'язова система; Око; Вуха, ніс та ротоглотка; Шкіра; Вакцини; Знеболювання; Екстрене лікування отруєнь.

У інших розділах та додатках БНФ надається інформація щодо призначення, контролю, відпуску та введення препаратів. Ми вивчали розділ «Ендокринна система, який містить препарати гормональні для стимуляції».

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз у динаміці асортименту ЛЗ для ДРТ в ДФЛЗ та у БНФ. Результати представлено у табл. 3.6. де показано кількості зареєстрованих ТН ЛЗ у ДФЛЗ та БНФ у динаміці.

Таблиця 3.6

Порівняльний аналіз кількості ТН ЛЗ для ДРТ у ДФЛЗ та у БНФ

№ п/п	МНН	Кількість включених торгових назв			
		ДФЛЗ 2014	ДФЛЗ 2020	БНФ 2014	БНФ 2020
1	Cetrorelix	–	1	1	1
2	Choriogonadotropin alfa	–	-	1	1
3	Chorionic gonadotrophin	2	2	2	2
4	Clomifene	1	1	2	2
5	Corifollitropin alfa	–	-	1	-
6	Estradiol	4	5	18	12
7	Follitropin alfa	1	2	1	3
8	Follitropin alfa / Lutropin alpha	–	-	–	1
9	Follitropin beta	1	1	1	1
10	Ganirelix	1	1	1	1
11	Human menopausal gonadotrophin (Menotropin)	4	2	7	2
12	Letrozole	9	9	1	1
13	Progesteron	8	11	3	5
14	Triptorelin	3	1	1	3
	Всього	33	36	39	35

У 2020 р. у ДРЛЗ України було додатково включено 2 ТН прогестерону, як свідчать дані табл. 3.6 станом на 2014 р. до ДФЛЗ було включено 33 МНН та ТН, а у 2020 р. - 36 МНН, тобто їх кількість збільшилась. Встановлено, що до ДФЛЗ 2014 року включено лише 71,43 % досліджуваних МНН, у ДФЛЗ 2020 року – 78,58% МНН.

Встановлено, що до БНФ у 2014 році було включено 39 МНН та ТН, а у 2020 році - 35 МНН та ТН. З БНФ 2020 року було виключено декілька ТН естрадіолу, людського менопаузального гонадотропіну, проте включено 2 ТН фолітропіну альфа та 2 ТН триптореліну. У БНФ 2014 року зареєстровано 13 МНН, що становить 92,8% від загальної кількості, не включено лише одну МНН – Follitropin alfa / Lutropin alpha. Проте БНФ, 79 2020 року містить 13 МНН з досліджуваної нами сукупності, що становить 92,8%.

Дані табл. 3.6. свідчать, що у БНФ 2020 року наявні 3 гормональні ЛЗ, які відсутні в ДФЛЗ 2020 року, це такі препарати, як Choriogonadotropin alfa (ТН Ovitrelle®), фіксована комбінація Follitropin alfa / Lutropin alpha (ТН Pergoveris 150 /75 ®) та Corifollitropin alfa (Елонва), які мають доведену ефективність, тому доцільним є розширення в ДФЛЗ переліку гормональних ЛЗ.

Нами було визначено, що 85,7% досліджуваних МНН представлені у шостому розділі «Ендокринна система» у БНФ 2020 року. Даний розділ включає у себе такі основні підрозділи: порушення функції антидіуретичного гормону; кортикостероїди; Цукровий діабет та гіпоглікемія; Порушення кісткового метаболізму; Умови, що реагують на дофамін; Умови, що реагують на гонадотропін; Гіпоталамус і передня частка гіпофізу та розлади, пов'язані з гормонами; Умови, що реагують на статеві гормони; Порушення роботи щитовидної залози.

Також встановлено, що одна МНН (Letrozole) відноситься до розділу 8 «Імунна система та злоякісні хвороби».

Слід відзначити, що ЛЗ естрадіол, який широко призначається у схемах ДРТ, є представлений лише чотирма ТН в Україні у таких ЛФ, як гель і таблетки, а у Великій Британії включено 12 ТН (табл.3.7.). Це трансдермальні системи, гелі, вагінальні таблетки, щоб забезпечити індивідуальний підбір дози для жінки.

Таблиця 3.7.

Торгові назви та лікарські форми естрадіолу, які включено до Британського Національного формуляру (випуск 79)

№	Торгова назва	Виробник	Лікарська форма
1	Bedol ®	ReSource Medical UK Ltd	табл. 2мг
2	Elleste solo ® мх	Mylan	трансдермальна система, 40мкг/80мкг.
3	Elleste-solo ® 1-mg/ 2-mg	Mylan	табл. 1мг/2мг.
4	Estraderm mx ®	Merus Labs Luxco II S.a R.L.	трансдермальна система, 25мкг/50мкг/75мкг/100мкг.
5	Estradot ®	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd	трансдермальна система, 25мкг/37,5мкг/50мкг/75мкг/100мкг.
6	Evorel ®	Janssen-Cilag Ltd	трансдермальна система 25 мкг
7	Femseven ®	Theramex HQ UK Ltd	трансдермальна система

			50мкг/75мкг/100мкг.
8	Oestrogel ®	Besins Healthcare (UK) Ltd	гель для місцевого застосування 600мкг/1г
9	Progynova ®	Bayer Plc	табл. 1мг/2мг.
10	Progynova ® ts	Bayer Plc	трансдермальна система 50мкг/100мкг.
11	Sandrena ®	Orion Pharma (UK) Ltd	гель для місцевого застосування 500 мкг/1мг
12	Zumenon ®	Mylan	табл. 1мг/2мг.

Останнім часом трансдермальні системи набувають великого значення. На фармацевтичному ринку у світі представлено безліч ЛЗ, формою випуску яких є трансдермальні пластирі та патчі [120]. Трансдермальні системи доставки ЛЗ мають ряд переваг: забезпечують швидшу дію діючих речовин; мінімізують ефект першопрохідності печінки і шлункового метаболізму та багато інших.

Кількість зареєстрованих трансдермальних пластирів у БНФ 2020 року становить 6 ТН - 64,3% від загальної кількості зареєстрованих ЛФ з естрадіолом. Тому доцільним є розширення українського ринку такими трансдермальними ЛФ, оскільки вони містять ряд переваг і створюють новий рівень можливості проникнення діючих речовин в організм.

Таблиця 3.8

**Торгові назви та лікарські форми прогестерону, які включено до
Британського Національного формуляру (випуск 79)**

№	Торгова назва	Виробник	Лікарська форма
1	CRINONE ®	Merck Serono Ltd	Гель вагінальний, 80мг
2	CYCLOGEST ®	L.D. Collins & Co. Ltd	Песарії, 200мг/400мг
3	Lutigest	Ferring Pharmaceuticals Ltd	Песарії, 200мг
4	Utrogestan	Besins Healthcare (UK) Ltd	Капсули 100мг/200мг

Прогестерон у ДФЛЗ 2020 є широко представлений 11 ТН (ЛФ: розчини для ін'єкцій, капсули, таблетки вагінальні, гелі вагінальні), коли в БФ 2020 наявно лише 4 ТН (ЛФ: капсули, песарії, розчин для ін'єкцій, гель вагінальний). Дані зображено у таблиці 3.8.

Порівняння номенклатури ЛЗ у формулярах свідчить про те, що у ДФЛЗ охоплено більшу кількість ЛЗ як за МНН так і ТН, оскільки представлено як оригінальні так і генеричні ЛЗ, на відміну від БНФ.

Також нами проаналізовано включення досліджуваних ЛЗ до Національного переліку основних ЛЗ, який затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 13.12.2017 року. Встановлено, що серед досліджуваних 14 МНН ЛЗ, до Національного Переліку включено лише 5 МНН- Clomifene (Клостилбегіт), Follitropin alfa (Гонал), Human menopausal gonadotrophin (Menotropin)(Меріонал, Менопур) та Triptorelin (Диферелін, Декапептил). Тобто від загальної сукупності (14 МНН) до переліку включено лише 35.71%. Доцільним є доповнення Національного Переліку даними МНН.

3.4. Аналіз доказових даних про гормональні препарати для допоміжних репродуктивних технологій

На наступному етапі дослідження нашим завданням було узагальнити дані літератури - доказової медицини про ефективність та безпеку гормональних ЛЗ, які використовуються у схемах ДРТ. Наша методика аналізу включала пошук інформації у таких базах: Кокрейна, Pubmed, бази даних MEDLINE та EMBASE за ключовим словом “assisted reproductive technology”.

Однією з найбільш відомих баз даних доказової медицини є міжнародна електронна база даних медичних публікацій PubMed, яку створено на основі розділу «Біотехнологія» Національної медичної бібліотеки США (NLM). Нами встановлено, що у цій базі є 51046 повідомлень за запитом “assisted reproductive technology” за період 2001 – 2021 рр. [121].

Нами проведено аналіз динаміки публікацій про ДРТ в базі PubMed за цей період, результати якого наведені на рис.3.4.

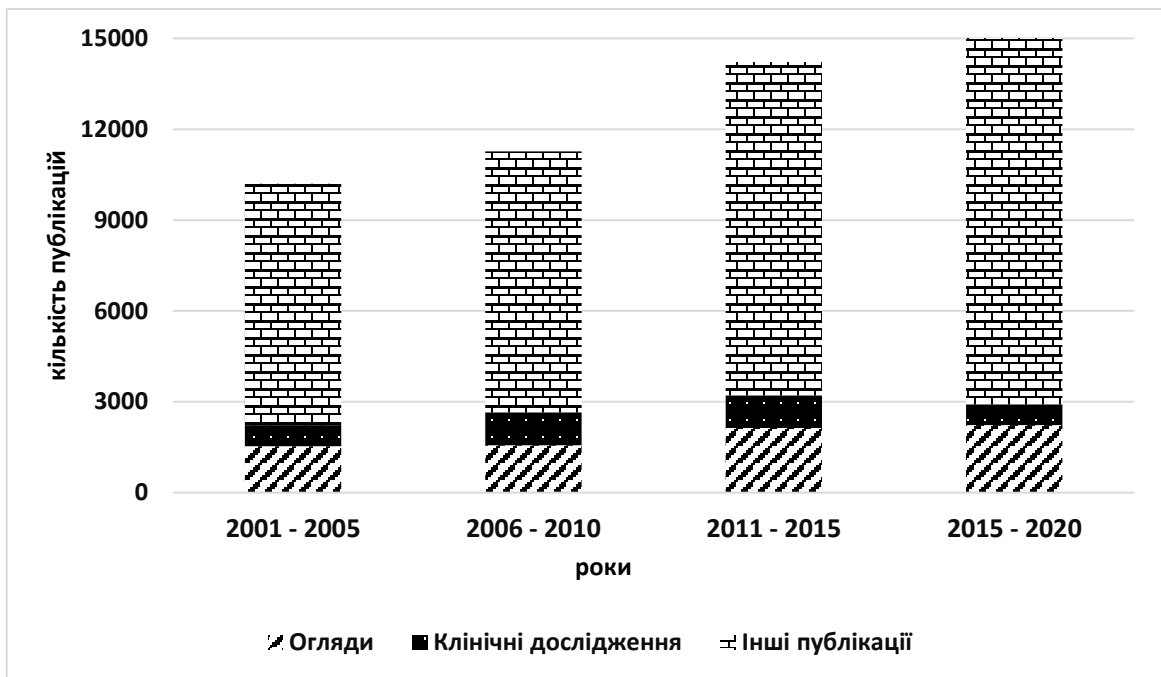


Рис.3.4. Розподіл публікацій про ДРТ у базі-даних PubMed

Дані, наведені на рисунку 3.4. свідчать про зростання проведення клінічних досліджень, оглядів та інших наукових публікацій по актуальній темі ДРТ. Нами встановлено, що у 2001-2005 рр. було розміщено 10200 публікацій про ДРТ, проте у 2015-2020 рр. їх кількість становила вже 15350, що у 1,5 рази вище за попередній період. Ця динаміка також показує, що попит на використання ДРТ стрімко зростає.

Нами проведено інформаційний пошук в електронній бібліотеці Кокрейна (Cochrane). Це міжнародна база даних систематичних оглядів наукових статей, мета аналізів та оглядів, які узагальнюють результати медичних досліджень [122].

Для більш точного та детального аналізу нами було обрано систематичні огляди з розділу «Cochrane Reviews» (Кокрейнівські докази) Кокрейнівської бібліотеки за період 2006-2021 рр. За ключовим словом «assisted reproductive technology» нами було подано запит у пошуку у Кокрейнівській бібліотеці. Усього за критеріями нашого пошуку було подано 39 КО. З яких 36 результатів віднесено до розділу «Репродуктивне та сексуальне здоров'я», інші було віднесено до розділів «Гінекологія», «Вагітність і пологи», «Здоров'я дитини».

Нами вивчено динаміку публікацій КО про ДРТ за період 2010-2021рр, результати якого наведено на рис. 3.5.

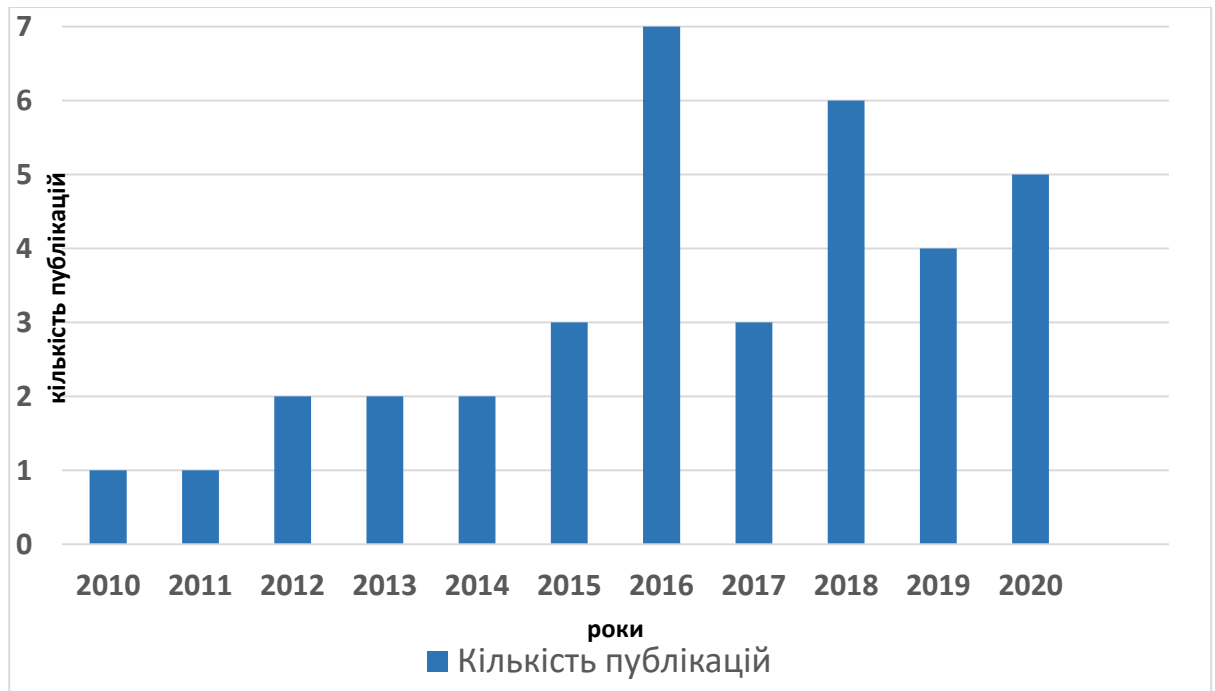


Рис.3.5. Розподіл СО у Базі Кокрейна

Нами встановлено, що найбільша кількість публікацій була у 2016 році-7, у 2020 році їх кількість становить 5 оглядів. Огляди відносяться до розділу «Репродуктивне та сексуальне здоров'я».

Нами проаналізовано наукову літературу з бази даних Кокрейна та встановлено наступні результати досліджень:

-Відповідно до керівних принципів Базы даних Кокрейна вченими з Канади був проведений комплексний СО з вивчення ефективності та безпеки запліднення *in vitro* та інтрацитоплазматичного введення сперматозоїда (ICSI). Було проаналізовано 33 СО та 3 первинні дослідження. У ході дослідження було встановлено, що показник ефективності ДРТ включає у себе: індикатори успішності циклу (кількість отриманих ооцитів, імплантація); вагітність, викидень, живонародження; багаторазові вагітності/множинні пологи. Також встановлено, що після проходження одного циклу штучного запліднення шанси досягнення клінічної вагітності були більшими у 3 рази, ніж без лікування. Лише 4% пар з нез'ясованим безпліддям досягли вагітності лише через 3-6 місяців без

лікування, а половина пар з нез'ясованим безпліддям досягла вагітності одразу після одного циклу ЕКЗ.

У 2017 році було проведено мета-аналіз на основі СО Кокрейнівської бібліотеки станом на липень 2016 року. Було встановлено, що у комбінації фолікулстимулюючого гормону (Меріонал, Менопур, Гонал) + людським гонадотропіном (Хорагон, Прегніл, Хоріомон) збільшується частота настання вагітності приблизно у 1,2 рази. Також зазначено, що частота вагітності була значно вищою, коли комбінацію гормонів використовували у короткому протоколі з агоністом ГнРГ. У довгому протоколі з антагоністом ГнРГ частота настання вагітності не відзначалась [123].

- науковцями Hesham G Al-Inany, Mohamed A Youssef, Reuben Olugbenga Ayeleke, Julie Brown, Wai Sun Lam, Frank J Broekmans було узагальнено 73 рандомізовані контрольовані дослідження, у якому брало участь 12212 жінок. Дослідження оцінило ефективність та безпеку антагоністів GnRH порівняно з більш широко використовуваними агоністами (ГнРГ). Було встановлено, що антагоністи GnRH суттєво знижують ризик виникнення СГЯ, при тому не знижуючи рівень живонародження. При використанні агоніста (ГнРГ) настання вагітності становить 30%, а при використанні антагоністів (ГнРГ) настання вагітності становить від 27% до 30%. За опублікованими даними дослідження, яке включало 8125 жінок, було встановлено, що рівень живонародження після лікування лише rFSH_{rco} становить 17%. Встановлено, що ймовірність вагітності, яка настає після використання ФСГ становить 21%, а при використанні схеми rFSH та ФСГ ймовірність буде становити від 21% до 27% [124].

З точки зору Іранської національної служби охорони здоров'я лікування Corifolotropin alfa є кращим при стимуляції яєчників, ніж Follitropin alfa, через покращення рівня народжуваності та зниження вартості витрат [125].

Контрольована гіперстимуляція яєчників у поєднанні із заплідненням *in vitro* (ЕКЗ) або внутрішньоцитоплазматичним введенням сперми (ІКСІ) є інноваційною методикою лікування безпліддя у сучасних умовах.

Науковцями з Бельгії проведено мета-аналіз, який включив 16 досліджень, у яких брали участь 4040 тис. пацієнтів. Було опрацьовано рандомізовані контрольовані дослідження стимуляції яєчників. Дослідження були ідентифіковані у реєстрах Кокрейнівської бібліотеки, бази даних MEDLINE та EMBASE. Дослідження базувались на визначенні кількості ооцитів - як найбільш релевантну кінцеву точку, яка напряду виникає у результаті стимуляції яєчників. Даний мета-аналіз порівнює два гормони: менопаузальний гонадотропін людини та фолікулостимулюючий гормон. Цей мета-аналіз є найбільшим опублікованим на даний час по порівнянню менопаузального гонадотропіну людини та фолікулостимулюючого гормону. Було встановлено, що у ході лікування менопаузальним гонадотропіном у людини виробляється менша кількість ооцитів. Також авторами зазначено, що необхідно використовувати більшу загальну дозу препарату. У загальному показники вагітності були подібними, на відміну від висновків, які базувались на попередніх мета-аналізів [126].

На світовому ринку був впроваджений новий інноваційний ЛЗ корифолітропін альфа (Corifollitropin alfa) під торговою назвою Елонва. Одна ін'єкція корифолітропіну альфа може замінити сім щоденних ін'єкцій фолітропіну бета протягом першого тижня стимуляції яєчників. Схема лікування препаратом є гнучкою, завдяки чому її можна коригувати для індивідуального лікування протягом семи днів. [127]. Корифолітропін альфа має більш тривалий період напіввиведення та збільшений час до пікових рівнів, ніж рФСГ. Було встановлено, що фолітропін бета (дозування 300 МО/день) був економічно вигіднішим, ніж корифолітропін альфа (дозування 150 мкг) у жінок у віці від 35 до 42 років із масою тіла до 50 кг під час запліднення *in vitro* [128-130].

У проспективному, рандомізованому, відкритому клінічному випробуванні, де взяли участь 79 жінок, було замінено високу добову дозу фолітропіну бета (450 МО) протягом перших 7 днів стимуляції на корифолітропін альфа. Використана доза корифолітропіну альфа виявилася рівною по ефективності до добової дози фолітропіну бета [131].

Дослідниками з Іспанії було проведено мета-аналіз, який включав у себе 6 досліджень. Метою було оцінити ефективність та безпеку стимуляції яєчників фолітропіном альфа. Було встановлено, що середня доза фолітропіну альфа на одного пацієнта складала 230,29 МО. Дослідники вказали, що фолітропін альфа вимагає меншої дози протягом коротшого періоду для отримання більшої кількості ооцитів [132].

Було проведено комбінований аналіз трьох перспективних, багатоцентрових, рандомізованих, порівняльних досліджень у якому взяло участь 1160 жінок. З яких 697 жінок застосовували фолітропін альфа (Гонал) та 463 жінки- фолітропін бета (Пурегон). Було встановлено, що настання вагітності при використанні фолітропіну альфа (Гонал) становило 22,9% та 17,9% при використанні фолітропіну бета (Пурегон). Також на основі досліджень визначено, що після лікування фолітропіном бета спостерігалися вищі показники тривалості вагітності [133].

Рандомізовані контрольовані дослідження та мета-аналізи вказують на те, що суттєва різниця вагітностей не відзначалась у жінок, які пройшли стимуляцію яєчників корифолітропіном альфа або фолітропіном бета. Встановлено, що оптимальна доза корифолітропіну альфа на 1 тиждень становить від 60 мкг до 180 мкг, враховуючи недостатю на надмірну стимуляцію.

Науковцями проведено велике порівняльне рандомізоване подвійне сліпе дослідження у якому взяло участь 1390 жінок у віці 35-42 роки. Дослідження мало на меті підтвердити неповноцінність показників вагітності для корифолітропіну альфа порівняно з рекомбінантним ФСГ у протоколі стимуляції яєчників. Рівень живонародженості за розпочатий цикл становив 21,3% у групі корифолітропіну альфа та 23,4% у групі рекомбінантного ФСГ. Частота серйозних побічних явищ становила 0,4% проти 2,7% у групах корифолітропіну альфа та рекомбінантних ФСГ відповідно, а виникнення СГЯ становив 1,7% в обох групах. Було встановлено, що показники використання корифолітропіну альфа рівноцінні рекомбінантному ФСГ [134-138].

Систематизація доказових даних наведена у табл.3.9.

Таблиця 3.9.

Систематизація даних доказової медицини щодо гормональних ЛЗ, які використовуються у циклах ДРТ

Назва ЛЗ	Вид доказового джерела (КО, СО чи МА), автори, рік	К-сть досліджень та учасників, (n)
антагоністи GnRH (Ганірелікс, Оргалутран, Цетротид)/ агоністи GnRH (Диферелін, Декапептил)	CO-Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology / Al-Inany H. G., Youssef M. A., Ayeleke R. O. et al. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2016.	73 РКД, n=12212
Встановлено, що антагоністи GnRH суттєво знижують ризик виникнення СГЯ, при тому не знижуючи рівень живонародження. При використанні агоніста GnRH настання вагітності становить 30%, а при використанні антагоністів GnRH настання вагітності становить від 27% до 30%.		
Рекомбінантний фолікулстимулюючий гормон(Гонал)+лютенізуючий гормон	CO-Mochtar MH 1 , Danhof NA 1 , Ayeleke RO 2 , Van der Veen F 1 , van Wely M 1 . Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017	36 РКД, n=125
Рівень живонародження після лікування лише рФСГ становить 17%. Встановлено, що ймовірність вагітності, яка настає після використання ФСГ становить 21%, а при використанні схеми рФСГ та ФСГ ймовірність буде становити від 21% до 27%.		
корифолітропін альфа (Елонва)	КО- Andersen AN, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B. Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. <i>Hum Reprod</i> 2011	n= 442
Одна ін'єкція корифолітропіну альфа може замінити сім щоденних ін'єкцій фолітропіну бета протягом першого тижня стимуляції яєчників. . Схема лікування препаратом є гнучкою, завдяки чому її можна коригувати для індивідуального лікування протягом семи днів		

Таким чином, систематизація опублікованих даних доказової медицини показала, що такі ЛЗ як Фолітопін альфа, фолітропін бета, Людський менопаузальний гонадотропін, рекомбінантний стимулюючий гормон мають доведену ефективність і безпеку і тому були об'єктами при опрацюванні методик ФЕА.

Основні результати розділу були опубліковані у наших працях та представлені на науково-практичних конференціях [139,140].

Висновки до розділу 3

1. За результатами проведеного аналізу ЛЗ для ДРТ встановлено, що найбільший асортимент ЛЗ становить група третього рівня за АТХ-класифікацією -гонадотропіни та інші стимулятори овуляції (G03G) – 57,14% у яку включено 14 ТН, які представлені 8 МНН. Аналіз цих ЛЗ за виробниками ЛЗ показав, що українськими компаніями- представлено 8,9% ЛЗ, а компаніями Європи, Індії та Ізраїлю-91,1 %. Вітчизняними є компанії: ПАТ «Фармак», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», ПрАТ «Біофарма».
2. Було проведено аналіз наявності 14 МНН гормональних препаратів у Базовому переліку основних ЛЗ ВООЗ (2020), Британському національному формулярі БНФ (2014, 2020), Державному формулярі лікарських засобів України – (2014, 2020) було встановлено: до Базового переліку основних ЛЗ ВООЗ включено 21,4% сукупності МНН, до ДФЛЗ, 2014 включено лише 71,4 % досліджуваних МНН, у ДФЛЗ 2020–78,6% МНН, проте у БНФ, 2014 БНФ, 2020 включено 92,8% сукупності МНН, тобто гормональні препарати для ДРТ більше представлені у БНФ. Порівняно з 2014 роком, у 2018 році до ДФЛЗ України включено препарати з МНН – Цетрорелікс. У БНФ, 2007 та 2014 років внесено 13 МНН, що становить 92,8% від загальної кількості, не включено лише одну МНН– Фолітропін альфа/Лутропін альфа. Таким чином, БНФ у 2017 році містить усі 14 МНН, які включені у досліджувану сукупність, тому актуальним є розширення переліку цих МНН в ДФЛЗ України.
3. Виявлено, в Україні наявно 4 ТН естрадіолу у вигляді таких ЛФ як гель і таблетки, а у Великій Британії асортимент ТН значно ширший – 14 найменувань у ЛФ: трансдермальні пластирі, гелі і таблетки. Кількість зареєстрованих трансдермальних патчів у БНФ, 2017 становить 9 торгових назв, тобто 64,3% від сукупності. Тому доцільним є розширення українського

ринку новими лікарськими формами як трансдермальні патчі екстрадіолу, які є зручними для використання у ДРТ.

4. Проведено аналіз бази даних Кокрейну. Нами було обрано СО з розділу «Cochrane Reviews» (Кокрейнівські докази) Кокрейнівської бібліотеки за період 2006-2021 рр. За ключовим словом «assisted reproductive technology» нами було подано запит у пошуку у Кокрейнівській бібліотеці. Усього за критеріями нашого пошуку було подано 39 СО. З яких 36 результатів віднесено до розділу «Репродуктивне та сексуальне здоров'я», інші було віднесено до розділів «Гінекологія», «Вагітність і пологи», «Здоров'я дитини».

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Маркетинговий аналіз ЛЗ, які застосовуються у циклах ДРТ в Україні. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матер. VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С.234–235.
2. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Аналіз системи фармацевтичного забезпечення при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні та світі. *Соціальна фармація*. 2018. № 4. С. 28–35.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ФІНАНСУВАННЯ ВИТРАТ НА ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ОЦІНКА ДОСТУПНОСТІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

Методи лікування безпліддя з використанням ДРТ вимагають значних фінансових ресурсів. За останні 30 років використання ДРТ кожна країна використовує різні заходи стимулювання народжуваності та фінансування витрат на ДРТ. Нашим завданням було узагальнити дані літератури та показати, які методи забезпечення доступності ДРТ діють у провідних країнах світу та оцінити доступність на рівні нашої країни.

4.1. Дослідження системи фінансування витрат на допоміжні репродуктивні технології у провідних країнах світу та в Україні

Фінансове забезпечення ДРТ у провідних країнах світу має значні відмінності. Кожна країна має своє фінансове забезпечення ДРТ та використовуються три моделі фінансування ДРТ:

1. Повне державне забезпечення лікування безпліддя за показами.
2. Часткове фінансування для певних категорій пацієнтів.
3. Оплата ДРТ за власні кошти пацієнтів (Chambers G. M., 2014).

Встановлено, що в країнах ЄС прийнято відповідні нормативні документи, що регулюють доступ пацієнтів до ДРТ та вказані критерії застосування ДРТ, у т.ч. бюджетне забезпечення (табл. 4.1.).

Таблиця 4.1.

Медичні та правові норми до використання ДРТ у деяких країнах Європи

Країна	Фінансування	К-сть циклів	Жінки(вік)	Чоловіки(вік)	Медичні показання
Австрія	частково	4	Менше 40 років	Менше 50 років	+
Бельгія	повністю	6	Менше 40 років	Менше 40 років	+
Данія	частково	3	Менше 40 років	Менше 40 років	-

			років			
Фінляндія	частково	варіює	-	-	-	-
Франція	повністю	4	Менше 43 років	Менше 43 років		+
Німеччина	частково	3	Менше 40 років	Менше 50 років		+
Греція	частково	варіює	Менше 50 років	Менше 50 років		+
Італія	частково	варіює	Дітородний вік	Дітородний вік		+
Нідерланди	повністю	3	Менше 45 років	Менше 45 років		+
Португалія	частково	варіює	-	-		+
Іспанія	частково	3	Дітородний вік	Дітородний вік		+
Швеція	повністю	варіює	-	-		+
Велика Британія	частково	варіює	Менше 40 років	Менше 40 років		+

Як свідчать дані табл. 4.1, в різних країнах встановлені обмежуючі вікові рамки, так для жінок - до 40 років у п'яти країнах (Австрія, Бельгія, Данія, Велика Британія), до 45 р. – у Нідерландах , до 50 років – у Греції. У країнах, які не мають фіксованого вікового обмеження, критерії віку можуть відрізнятися залежно від регіону, також списку, черги на ДРТ або встановлених центром окремих вимог [141].

Політика фінансування для кількості циклів ДТР значно відрізняються у країнах. У Бельгії, Франції, Нідерландах, Швеції здійснюється повне покриття для прийнятних пар або окремих осіб відповідно до законодавства. "Повне покриття" визначається як 100% оплата щонайменше одного циклу на національному рівні. У Швеції "повне покриття" ДРТ доступне лише в державних клініках [142]. Країни, які надають часткове державне фінансування - це Данія, Фінляндія та Португалія. В Австрії діє спеціальний фонд, який є поза системою охорони здоров'я, та забезпечує покриття 70% витрат на ЕКЗ.

Європейський консорціум із спостереження за ДРТ – ESHRE, розробив опитування, яке показало реальні дані щодо відшкодування ДРТ у Європі станом на 31 грудня 2018 року [143]. Дане дослідження включало інформацію про лікування

(терапію) та доступність – фінансування. Результати опитування показали наступне:

- доступ до лікування: у 11 з 43 країн доступ до використання ДРТ для гетеросексуальних пар є обмеженим (Чехія, Франція, Італія, Польща, Словаччина, Словенія, Швейцарія, Туреччина та Франція). Законодавчо-регульований вік при використанні ДРТ є обмежений у 34 з 43 країн. З 2021 року у Чехії, Данії, Греції, Португалії, Іспанії, Швеції, Великобританії чоловіки та жінки повинні бути старше 18 років. Максимальний віковий бар'єр обмежений у 18 країнах та становить не більше 45 років (Данія, Бельгія), 51 рік у Болгарії та 49 років у Нідерландах. Вікові обмеження відсутні у Фінляндії, Німеччині та Норвегії. У Франції законодавством встановлено "жіночу верхню межу", а у Іспанії "вік менопаузи"[143];
- лікування: донорська сперма для ДРТ дозволена в усіх Європейських країнах. Донорство яйцеклітин є забороненим у Німеччині, Норвегії, Швейцарії та Туреччині. Для донорів сперми у більшості країн встановлено вікові обмеження від 18 до 40 років[143];
- державне фінансування з 43 країн лише чотири не надають фінансування для пацієнтів. Державні схеми фінансування вважаються задовільними для пацієнтів у Данії, Франції, Швеції, Нідерландах, Бельгії, Чехії та Словенії. У державних центрах для здійснення ДРТ особам необхідно пройти тривалий час очікування - від 1 до 2 років (Італія, Іспанія, Україна, Португалія) [143];

Було встановлено, що у деяких країнах Європи для ДРТ діє податкова знижка – можливість знизити річний загальний оподаткований дохід, одержаний особою у вигляді заробітної плати на суму коштів, витрачених на ДРТ та повернути зайво утриманий податок. Можливість отримання податкової знижки є частиною фінансової допомоги від держави. Встановлено що у Німеччині та Ірландії податкова знижка становить 20%, у Італії- 19%, у Росії- 13%, а у Латвії відшкодовують 250 Є. Податкова знижка також є у Австрії, Швейцарії. [143].

Ірландія та Люксембург - це країни, у яких не має законодавчих вимог щодо ДРТ. Крім того, штучне запліднення не фінансується національною системою

охорони здоров'я, відповідно ці країни не надають статистичних даних про ЕКЗ до міжнародної бази [143].

У таких країнах як Австрія, Німеччина та Італія встановлені особливі обмеження до лікування парам з діагностованим безпліддям. А у Франції, Нідерландах, Португалії та Швеції законодавчо дозволено використовувати ЕКЗ, щоб уникнути передачі серйозних захворювань, таких як вірус імунодефіциту людини або генетичні розлади. У Бельгії, Данії, Фінляндії, Греції, Іспанії та Великій Британії не вимагається медичної діагностики безпліддя для доступу до лікування ЕКЗ [143].

В Ізраїлі державне забезпечення ДРТ включено у нормативні акти охорони здоров'я, які дають право кожній жінці у віці 18-45 років на необмежене фінансування. Бюджетні кошти жінка одержує протягом повного лікування і аж до народження двох здорових дітей. Витрати на ДРТ в Ізраїлі становлять 2% від бюджету країни на охорону здоров'я. Третина циклів ДРТ припадає на жінок старше 40 років [144].

У США регулювання ДРТ відбувається на федеральному та державному рівні. На федеральному рівні ДРТ контролюються Центром контролю та профілактики захворювань (англ. Centers for Disease Control and Prevention-CDC), Управлінням з контролю за продуктами та лікарськими засобами (англ. the Food and Drug Administration-FDA) та медичними центрами. Також існує єдиний закон, який регулює концепцію про ДРТ - Закон Вайдена (англ. Wyden Law). Він призначений для оприлюднення точної інформації про показники успішності народжуваності у клініках[145].

У США діють дві організації з регулювання вимог та допомоги при ДРТ – це Американська асоціація репродуктивної медицини (англ. American Society of Reproductive Medicine -ASRM) та Асоціація ДРТ (англ. Society for Assisted Reproductive Technology-SAR), які саморегулюють використання методів ДРТ за допомогою рекомендацій та кодексів поведінки. Основним регулюючим документом для них є висновки Комітету з питань звітності та практики (англ.

ASRM and SART Practice Committee), а також Комітету з питань етики (англ. ASRM Ethics Committee) [146].

Американська асоціація репродуктивної медицини ASRM заснована ще у 1944 році. ASRM є національним та міжнародним лідером у галузі мультидисциплінарної інформації, освіти, юриспруденції та стандартів у галузі репродуктивної медицини та науки. Основною метою ASRM є забезпечення доступної, етичної та якісної репродуктивної допомоги для кожної людини. Щорічно ASRM проводить міжнародні конгреси та семінари. У 2014 році ASRM стала асоційованою неурядовою організацією з ВООЗ [147].

Асоціація ДРТ SAR в Америці встановлює норми та стандарти надання лікування при ДРТ, щоб пацієнти одержали найвищий можливий рівень допомоги та лікування. У SAR включено більшість клінік ДРТ у США, які відповідають найвищим стандартам якості, безпеки та догляду за пацієнтами. Усі клініки-члени SAR зобов'язані точно надавати інформацію про результати роботи, щоб пацієнти безперешкодно могли довіряти своїй клініці та своєму лікарю, якого обрали. Також, усі клініки-члени співпрацюють лише з національно-акредитованими лабораторіями [148].

Таким чином у США законодавчо встановлені усі вимоги до проведення ДРТ та фінансові витрати:

- діють обмеження у фінансуванні ДРТ циклів за бюджетні кошти,
- діють вікові обмеження для пар,
- регламентується кількість ДРТ циклів за бюджетні кошти
- чіткі медичні покази до проведення ДРТ.

Україна була першою країною серед держав СНД, в якій з 2004 року вперше було запроваджене державне фінансування ДРТ (Наказ МОЗ України від 29.11.2004 р. № 579) Вперше спроба ДРТ була проведена в Україні у місті Харкові у 1986 році і «дитиною з пробірки» стала Олена Донцова, з міста Красний Луч Луганської області, яка народилася в клініці Наукового центру акушерства, гінекології та перинатології 1986 року.

В Україні для покращення доступності ДРТ внесено суму витрат на оплату ДРТ – не більше ніж сума, що дорівнює 1/3 доходу у вигляді заробітної плати за звітний податковий рік. Відповідно, до податкової знижки для ДРТ включають фактично здійснені протягом звітного податкового року платником податку витрати, підтверджені відповідними платіжними, розрахунковими документами, зокрема, квитанціями, фіскальними або товарними чеками, прибутковими касовими ордерами, що ідентифікують продавця товарів (робіт, послуг) і особу, яка звертається за податковою знижкою (їх покупця (отримувача), а також копіями договорів за їх наявності, в яких обов'язково повинно бути відображено вартість таких товарів (робіт, послуг) і строк оплати за такі товари (роботи, послуги) (п.п. 166.2.1 п. 166.2 ст. 166 в редакції Закону №466-IX від 16.01.2020) [149].

Таким чином, можна констатувати, що в Україні є затверджена законодавством податкова пільга, яка дає можливість забезпечити доступність до проведення ДРТ. Проте актуальним є збільшення виділення коштів на ДРТ з держбюджету для забезпечення доступності ДРТ малозабезпеченим сім'ям для народження дітей.

Наступним етапом роботи було провести систематизацію законодавчих і нормативних документів, які регламентують проведення штучного запліднення в Україні. У 1997 р. було затверджено перший наказ, який регламентував умови та порядок проведення штучного запліднення (наказ від 04.02.1997 року № 24 «Про затвердження Умов та порядку застосування штучного запліднення та імплантації ембріона (ембріонів) та методів їх проведення»). Також у цьому ж році були прописані протоколи використання стимуляції яєчників, де чітко описана фармацевтична складова (схеми призначення) з врахуванням доз та терміну використання для стимуляції суперовуляції для досягнення множинного росту фолікулів (наказ, Порядок, Умови від 04.02.1997 № 24)

Враховуючи інтенсивний розвиток ДРТ МОЗ України затверджують нові накази у 2008 та 2013 роках. Нами проведено порівняльний аналіз вимог Наказів МОЗ України до ДРТ за 1997-2013 роки результати дослідження *наведено в Додатку А.*

Проведений порівняльний аналіз вимог Наказів МОЗ України до ДРТ за 1997-2013 роки показав, що враховуючи прогрес у розвитку ДРТ та впровадження нових препаратів для стимуляції овуляції та даних доказової медицини законодавчі документи з ДРТ містили такі зміни:

- розширено показання до застосування ДРТ,
- прописано схеми стимуляції овуляції,
- встановлюється ряд вимог до використання ДРТ,
- ведення документації
- прописано доз лікування.

Отже, дані вказують на розвиток ДРТ в Україні та контроль з нормативною базою ДРТ. Перегляд та затвердження нових наказів в Україні свідчить про постійний розвиток ДРТ для забезпечення сім'ям доступу в отриманні можливості спроб ДРТ за допомогою бюджетного фінансування.

За даними ВООЗ загальна потреба у ДРТ оцінюється з розрахунку 1500 циклів на 1 млн населення на рік та становить для України 70 000 циклів. На сьогодні державою фінансується 600 циклів на рік, що становить менше 1% від загальної потреби у ДРТ в Україні.

В Україні було розглянуто Пропозиції до номенклатури ЛЗ, що закуповуватимуться за бюджетні кошти у 2019 році за бюджетною програмою у частині «Закупівля медикаментів та дрібного лабораторного інвентарю для забезпечення проведення лікування безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій». До бюджетної програми включено такі 8 МНН: хоріонічний гонадотропін альфа, фолітропін-альфа 75 МО та 300 МО, фолітропіну бета, пропофол, трипторелін, менотропін та ганірелікс [150].

В Україні зростає закупівля ЛЗ за кошти Державного бюджету. Зокрема затверджено перелік ЛЗ для забезпечення проведення лікування безпліддя жінок методами ДРТ, який включає Фоліграф ТМ та Пропофол-Ново [151], «ХУМОГ - 75 В.О.» [152]. У 2019 р. затверджено розподіл ЛЗ за бюджетні кошти для Прегнілу (МНН-Хоріонічний гонадотропін альфа) у кількості 822 уп., Пурегону (МНН-Фолітропін бета)-330 уп. та Оргалутрану (МНН-Ганірелікс)-129 уп. Дані ЛЗ

розподілені були у такі державні заклади: Департамент охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини» Міністерства охорони здоров'я України, Одеський національний медичний університет (Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка)), Державний заклад «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України» та Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Український державний інститут репродуктології) [153].

У 2021 році доповнено закупівлю ЛЗ за рахунок державного бюджету - це Хоріонічний гонадотропін або хоріогонадотропін альфа, Фолітропін альфа 75 МО, Фолітропін альфа 300 МО, Фолітропін бета, Пропрофол, Трипторелін, Менотропін, Ганірелікс або Цетрорелікс . Дані представлено у табл.4.2.

Таблиця 4.2.

Номенклатура лікарських засобів, які використовуються при допоміжних репродуктивних технологіях та закуповуються за рахунок державного бюджету в Україні у 2021 році

МНН, дозування	Форма випуску	МНН, дозування	Форма випуску
Хоріонічний гонадотропін або хоріогонадотропін альфа, 5000 МО / 6500 МО	ампули, порошок для приготування розчину для ін'єкцій, розчин для ін'єкцій	Пропофол, 10 мг/мл, 20 мл	ампули, флакони, шприци
Фолітропін альфа, 75 МО	ампули, флакони, порошок для приготування розчину для ін'єкцій, розчин для ін'єкцій	Трипторелін, 3,75 мг	ампули, флакони, шприци, розчин для ін'єкцій, порошок ліофілізований для приготування суспензії, ліофілізат для приготування суспензії
Фолітропін альфа, 300 МО (22 мкг) / 0,5 мл	ампули, флакони, шприци, картриджі, порошок для приготування розчину	Менотропін, 75 МО	ампули, флакони, шприци, порошок для розчину, порошок ліофілізований для

	для ін'єкцій, розчин для ін'єкцій		приготування розчину для ін'єкцій, ліофілізат
Фолітропін бета, 833 МО/мл	ампули, флакони, шприци, картриджи, розчин для ін'єкцій у картриджах, розчин для ін'єкцій у флаконах	Ганірелікс або Цетрорелікс, 0,25 мг / 0,5 мл	ампули, флакони, шприци

«Прикарпатський центр репродукції людини» (ПЦРЛ) у м. Івано-Франківськ, провідний центр Західного Регіону України щотижня звітує про залишок ЛЗ, закуплених за кошти Державного бюджету України на своїй інтернет-сторінці [154]. Форма звіту включає у себе назву ЛЗ та кількість залишку одиниць ЛЗ. У таблиці 4.3. наведено залишки ЛЗ станом на 11.09.2020 р.

Таблиця 4.3.

**Залишок лікарських засобів, закуплених за кошти
Державного бюджету України для забезпечення проведення лікування
безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій, станом
на 11.09.2020 рік**

№п/п	Назва препаратів, форма випуску	Кількість, од
1.	Диферелін 3,75мг	3
2.	Оргалутран 0,25мг	232
3.	Фоліграф ТМ	-
4.	Пропофол-нова	60
5.	Пурегон 300 МО	19
6.	Декапептил-Депо 3.75мг	-
7.	Прегніл 5 тис.	64
8.	Гонал 300МО	233
9.	Меногон 75 МО	-
10.	Хумог 75 МО	9

Встановлено, що для забезпечення проведення фармацевтичної складової безплідності жінок з використанням ДРТ для 10 ЛЗ закупівля здійснюється за бюджетні кошти.

4.2. Аналіз динаміки кількості циклів допоміжних репродуктивних технологій та моделювання показників в Україні

В Україні відзначається позитивна динаміка використання ДРТ та живонародження. Також за останні роки встановлено, що кількість безплідних пар зменшується. Нами проведено обробку даних методами статистичного аналізу.

Першим етапом нашого дослідження був розрахунок кількості циклів на 1 млн населення. Нами було встановлено, що кількість циклів на 1 млн населення щороку збільшується [26].

Середнє значення за період спостереження (2000-2018 рр.) становило 237,75 (мін.-89,49; макс.-366,35) циклів на 1 млн населення. Мінімальне значення за період спостереження було у 2000 році – 23,27, а максимальне у 2018 році – 655,05 циклів на 1 млн населення. Дані зображено у табл.4.4.

Таблиця 4.4.

Кількість циклів на млн населення в Україні за 2000-2018 роки.

Роки	Показник	Роки	Показник
2000	23,27	2010	243,41
2001	30,76	2011	280,16
2002	37,13	2012	275,25
2003	50,52	2013	355,06
2004	72,40	2014	377,65
2005	106,58	2015	441,33
2006	115,85	2016	470,05
2007	167,54	2017	554,59
2008	237,75	2018	655,05
2009	228,92		

Другим етапом нашого дослідження було встановлення залежності між кількістю циклів і вагітністю. Регресійний аналіз показав, що кількість циклів має достовірний вплив на середнє значення кількості вагітностей. Значення отриманих коефіцієнтів регресії наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5.

Значення коефіцієнтів регресії при визначенні кількості вагітностей

за методом множинної регресії

Фактори	Значення коефіцієнта регресії
Кількість циклів	0,3615
Константа	-70,6770

Значення множинного коефіцієнта детермінації [155], яке становить 0,994 вказує, що наша модель на 99,4% дозволяє прогнозувати значення кількості вагітностей в залежності від кількості циклів. Решту 0,6% впливу обумовлено іншими параметрами, які не включались у регресійну модель.

Достовірність моделі перевірено за допомогою критерію Фішера [155], значення якого 3062,7 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$). Для прикладного розуміння отриманого рівняння можна навести наступний приклад: У 2013 році кількість циклів становила 16110. Підставивши дані в лінійне рівняння на основі встановлених коефіцієнтів регресії (табл. 4.5), отримуємо:

$$\begin{aligned} & \text{Очікуване значення кількостей вагітності} = \\ & = \text{К-сть циклів} * \text{К-сть циклів у 2013 році} - \text{Константа} = \\ & 0,3615 * 16110 - 70,6770 \approx 5753 \text{ вагітності у 2013 році.} \end{aligned}$$

Порівнявши отриманий результат з фактичними показниками 2013 року (кількість вагітностей становила 5770) бачимо, що різниця між прогнозованим та фактичним значенням становить 17 вагітностей, тобто відрізняється на 0,29 %.

Сума залишків щодо кількостей вагітностей (різниці між фактичними та прогнозованими значеннями) за період спостереження становить 0,00 (рис.4.1.), що свідчить про можливість практичного використання даної моделі.

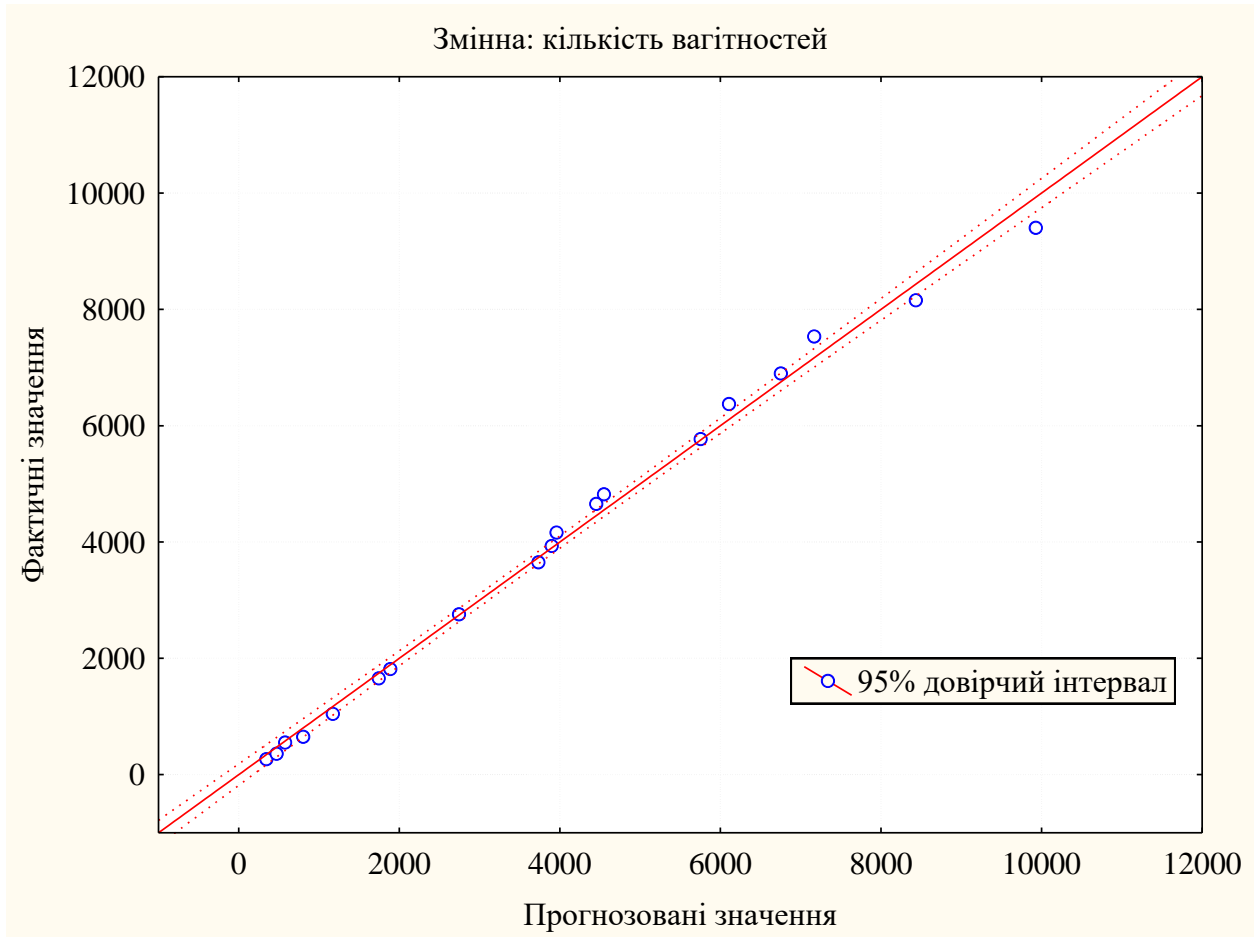


Рис. 4.1. Фактичні та прогнозовані значення кількостей вагітностей, визначені регресійним методом.

Наступним етапом нашого дослідження було встановлення залежності між кількістю вагітностей і кількістю народжених дітей. За допомогою регресійного аналізу встановлено, що кількість вагітностей має достовірний вплив на середнє значення кількості народжених дітей. Значення коефіцієнтів регресії наведено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

Значення коефіцієнтів регресії для визначення кількості народжених дітей за методом множинної регресії

Фактори	Значення коефіцієнта регресії
Кількість вагітностей	0,94589
Константа	24,61211

Значення множинного коефіцієнта детермінації, яке становить 0,995 вказує, що наша модель на 99,5% дозволяє прогнозувати значення кількості народжених

дітей в залежності від кількості вагітностей. Решту 0,5% впливу обумовлено іншими параметрами, які не включались у регресійну модель.

Достовірність моделі перевірено за допомогою критерію Фішера [155], значення якого 3602,7 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$). Сума залишків щодо кількостей новонароджених (різниці між фактичними та прогнозованими значеннями) за період спостереження становить 0,00.

Для прикладного розуміння отриманого рівняння можна навести наступний приклад: У 2011 році кількість вагітностей становила 4822. Підставивши дані в лінійне рівняння на основі встановлених коефіцієнтів регресії (табл. 4.6), отримуємо:

$$\begin{aligned} & \text{Очікуване значення кількостей народжених дітей} = \\ & = \text{К-сть вагітностей} * \text{К-сть вагітностей у 2011 році} + \text{Константа} = \\ & = 0,94589 * 4822 + 24,61211 \approx 4586 \text{ народжених дітей у 2011 році.} \end{aligned}$$

Порівнявши отриманий результат з фактичними показниками 2011 року (кількість народжених дітей становила 4568) бачимо, що різниця між прогнозованим та фактичним значенням становить 18 новонароджених, тобто відрізняється на 0,39%.

Також нами прораховано мінімальне, максимальне, середнє значення, медіану, стандартне відхилення.

Таблиця 4.7.

Результати статистичної обробки даних окремих показників ДРТ, середнього значення, медіани та стандартного відхилення

Показник	Середнє ± стандартне відхилення	Медіана (25 %; 75 %)	Мінімальне значення	Максимальне значення
Населення, тис. осіб	45852,1±2102,8	45963,4 (45309,3; 47271,3)	42216,8	49115,0
кількість циклів	11036,9±7911,9	10982,0 (4227,5; 16598,5)	1143,0	27654,0
кількість вагітностей	3919,6± 2868,4	3933,0 (1350,5; 6071,5)	268,0	9403,0
народилися	3732,2± 2719,6	4031,0 (1191,0; 5729,0)	260,0	8708,0

живими				
--------	--	--	--	--

Середня кількість населення становила $45,8 \pm 2,1$ млн осіб (мінімально 42,2 млн, а максимально 49,1 млн осіб).

Серединна кількість циклів становила 10982 (4227,5; 16598,5) циклів. Мінімальне значення було 1143, а максимальне – 27654.

Результати розрахунку коефіцієнтів регресії наведено в табл. 4.8.

Таблиця 4.8.

**Значення коефіцієнтів регресії для визначення кількості циклів
за методом множинної регресії**

Фактори	Значення коефіцієнта регресії
Рік	1015,99
Чисельність населення	-0,95
Константа	-1982795

$$Y = 1015,99 - 0,95$$

Значення множинного коефіцієнта детермінації [155], яке становить 0,964 вказує, що наша модель на 96,4% дозволяє прогнозувати значення кількості циклів. Решту 3,6% впливу обумовлено іншими параметрами, які не включались у регресійну модель. Достовірність моделі перевірено за допомогою критерію Фішера, значення якого 217,6 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$).

Для прогнозування кількості циклів, наприклад, у 2021 році слід підставити дані у формулу на основі визначених коефіцієнтів регресії.

$$\text{Кількість циклів} = 1015,99 * 2021 - 0,95 * 41539,9 - 1982795 \approx 31058.$$

Тобто, у 2021 році прогнозується 31058 циклів.

Прогнозовані значення з 2021 по 2025 роки наведено у табл. 4.9 та на рисунку 4.2.

Таблиця 4.9

**Прогнозовані значення кількості циклів, вагітностей, народжених дітей на 2021-
2025 роки**

Рік	Прогнозоване значення	Прогнозоване значення	Прогнозоване значення	Прогнозоване значення кількості
-----	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------------

	кількості циклів	кількості вагітностей	народжених дітей
2021	31058	10751	10006
2022	32277	11217	10441
2023	33491	11682	10875
2024	34703	12146	11308
2025	35917	12611	11742

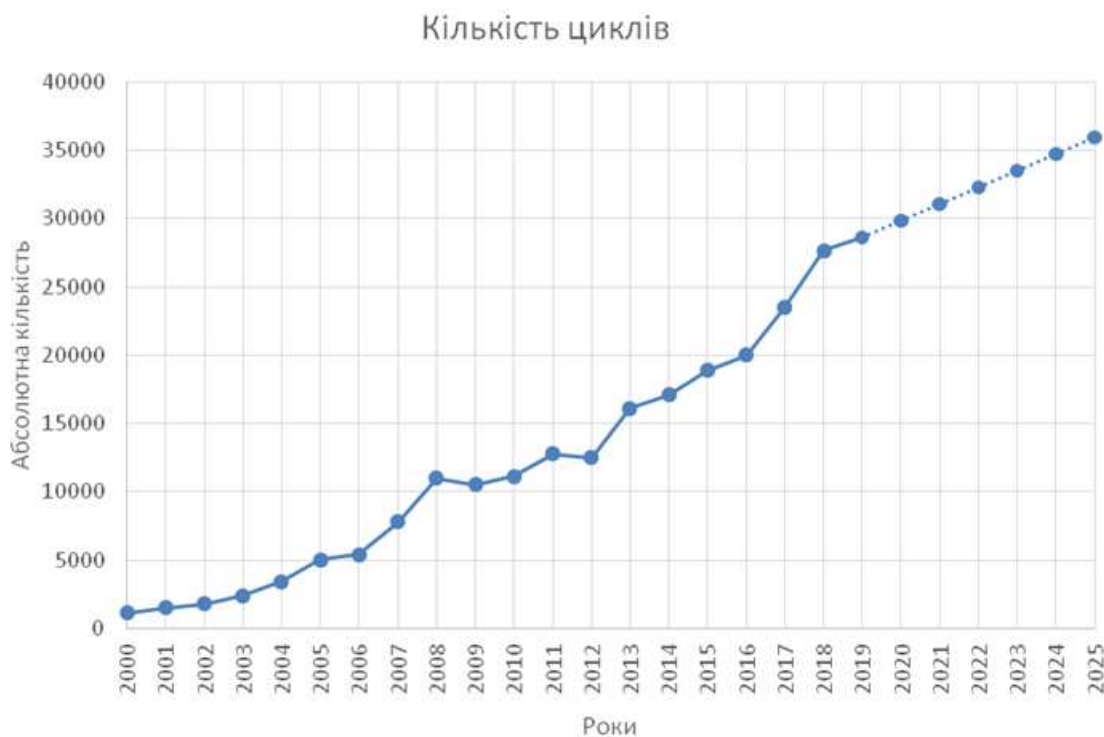


Рис.4.2 Фактичні та прогнозовані кількості циклів в Україні за 2000-2025 роки

Також, за допомогою регресійного аналізу нами встановлено, що кількість вагітностей залежить від попередніх щорічних показників (для цього в аналіз слід ввести значення календарного року) та від кількості населення. Значення отриманих коефіцієнтів регресії наведено в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10.

**Значення коефіцієнтів регресії для визначення кількості вагітностей
за методом множинної регресії**

Фактори	Значення коефіцієнта регресії
Рік	421,03
Чисельність населення	-0,21
Константа	-831427

Значення множинного коефіцієнта детермінації, яке становить 0,988 вказує, що наша модель на 98,8% дозволяє прогнозувати значення кількості циклів. Решту 1,2% впливу обумовлено іншими параметрами, які не включались у регресійну модель. Достовірність моделі перевірено за допомогою критерію Фішера, значення якого 342,6 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$).

Для прогнозування кількості вагітностей, наприклад, у 2021 році слід підставити дані у формулу на основі визначених коефіцієнтів регресії.

Кількість вагітностей = $\text{Рік} * 2021 - \text{Чисельність населення} *$

Кількість вагітностей = $421,03 * 2021 - 0,21 * 41539,9 - 831427 \approx 10751$.

Тобто, у 2021 році прогнозується 10751 вагітностей.

Прогнозовані значення з 2021 по 2025 роки наведено у таблиці 4.10 та на рис.4.3



Рис. 4.3 Фактичні та прогнозовані кількості вагітностей в Україні за 2000-2025 роки

За допомогою регресійного аналізу нами встановлено, що кількість народжених дітей залежить від попередніх щорічних показників (для цього в аналіз слід ввести значення календарного року) та від кількості населення. Значення отриманих коефіцієнтів регресії наведено в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Значення коефіцієнтів регресії для визначення кількості народжених дітей за методом множинної регресії

Фактори	Значення коефіцієнта регресії
Рік	383,88
Чисельність населення	-0,24
Константа	-755846

Значення множинного коефіцієнта детермінації, яке становить 0,984 вказує, що наша модель на 98,4% дозволяє прогнозувати значення кількості циклів. Решту 1,6% впливу обумовлено іншими параметрами, які не включались у регресійну модель. Достовірність моделі перевірено за допомогою критерію Фішера, значення якого 348,6 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$).

Для прогнозування кількості народжених дітей, наприклад, у 2021 році слід підставити дані у формулу на основі визначених коефіцієнтів регресії.

$$\text{Кількість циклів} = 383,88 \cdot 2021 - 0,24 \cdot 41539,9 - 755846 \approx 10006.$$

Тобто, у 2021 році прогнозується 10006 народжених дітей.

Прогнозовані значення кількості народжених дітей з 2021 по 2025 роки наведено у таблиці 4.10 та на рис.4.4

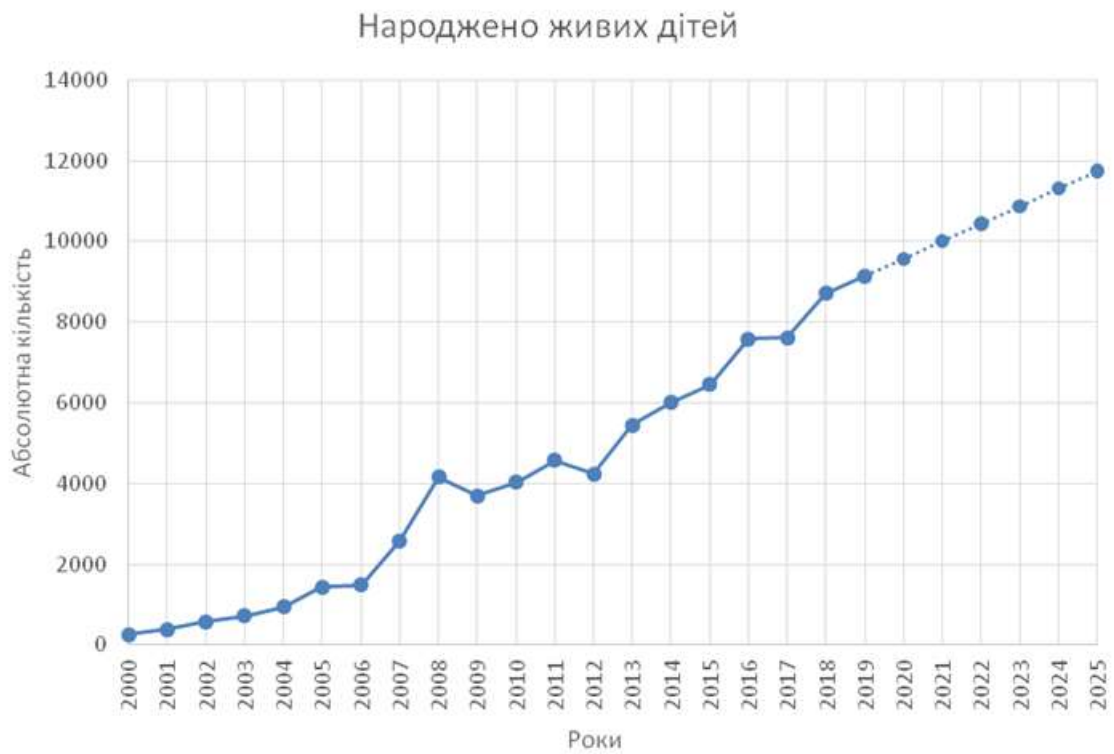


Рис.4.4 Фактичні та прогнозовані кількості народжених дітей в Україні за 2000-2025 роки

Отримані прогнозовані значення за кількістю циклів ДРТ, кількістю вагітностей та кількістю новонароджених дітей свідчать про значну позитивну динаміку, що вимагає відповідного забезпечення лікарськими засобами для проведення ДРТ в Україні. Потенціал використання в Україні ДРТ зростає, ефективність використання ДРТ відповідає світовим вимогам та показникам.

4.3. Оцінка доступності ДРТ в Україна за останні 20 років

Доступність у сфері охорони здоров'я включає забезпечення населення безпечними, доказово ефективними та економічно доступними ЛЗ [156]. ВООЗ постійно прикладає зусилля для покращення доступності схем лікування. Фахівцями ВООЗ вказано, що ЛЗ – це товар, який критично пов'язаний з доступністю, і якщо ціна на препарат є надто високою, а ще коли відсутнє державне фінансування - тоді це призводить до неможливості здійснення діагностики, профілактики, лікування для особи.

ВООЗ та Міжнародна організація охорони здоров'я (Health Action International) для визначення доступності ЛЗ використовують показник мінімальної заробітної плати, яку отримує особа, чи кількість днів, які необхідно

відпрацювати даній людині, щоб оплатити курс одного місяця лікування (хронічні захворювання) чи для тижневого курсу лікування (гострий стан) [157]. При визначенні доступності ЛЗ також використовуються показники як: вартість лікування, загальне населення країни, сукупний рівень доходу, частка загального доходу, отриманого у різних групах однієї країни [159-162].

У 2016 р. була створена цільова група керівниками установ з лікарських засобів (The Heads of Medicines Agencies (HMA) з Європейським агентством з лікарських засобів (EMA), яка має на меті покращувати доступність ЛЗ для осіб. Встановлено, що країн-учасники ЄС та Великобританія створили відповідні органи, що контролюватимуть доступність ЛЗ для пацієнтів.) [163].

Методи ДРТ забезпечують доступність до лікування безпліддя [99]. Доступність ДРТ циклів суттєво відрізняється у країнах світу. У 2015 році вартість циклів у Європі становила в середньому 4000-5000 євро, в США - 124000 доларів [145]. Тому фінансова доступність є одним з факторів, яка впливає на медичну допомогу при безплідді.

В європейських країнах виконують приблизно 55% усіх циклів ДРТ у світі, Північна Америка 20%, Азія 10%, Близький Схід 6%, Австралія / Нова Зеландія 6% та Латинська Америка 3% [20].

Доступність ДРТ коливається від високих показників 3263 циклів на 1 млн населення в Ізраїлі, 1870 – в Іспанії, 1109 - у Німеччині до 50 ДРТ циклів на 1 млн в Україні (станом на 2006р.) [20].

Дані міжнародних оцінок еластичності витрат на ДРТ свідчать, що зниження вартості ДРТ циклів (IVF/ICSI цикли) на 10% може привести до збільшення їх використання на 30% . Міжнародні дослідження щодо фінансової доступності до медичної допомоги дозволяють припустити, що доступність є вагомим фактором того, чи будуть пари проводити лікування (Chambers et al., 2009; Connolly et al., 2010) [98,99]. Огляд економічних аспектів ДРТ у розвинених країнах показав, що вартість одного циклу ДРТ у співвідношенні до річного доходу особи коливається від 50% у США, 20% у Великій Британії, Скандинавських країнах та Австралії, до 12% в Японії (Chambers et al., 2009) [98]. Закордонні дослідження показали, що

методи ДРТ частіше використовують старші, заможніші, більш освічені жінки (Bitler та Schmidt, 2006; Hammoud et al., 2009) [168,169].

В Україні державою фінансується близько 600 циклів на рік, що становить 2,1% від загальної кількості проведених ДРТ, що свідчить про низьку доступність і високий рівень фінансування з власних коштів.

Наша методика аналізу доступності ДРТ в Україні включала такі складові і була проведена за даними 1999-2018 років:

1. Динаміка і розподіл ДРТ центрів за регіонами.
2. Наявність ДРТ центрів з державним фінансуванням.
3. Динаміка ДРТ циклів та їх структура, зміни.
4. Витрати на ДРТ цикли за даними ДРТ центрів.
5. Коефіцієнт доступності ДРТ залежно від виду циклу.

Ми проаналізували динаміку розвитку ДРТ центрів в Україні за останні 20 років. Виявлено, що у 1999 році було лише 6 центрів, у 2002 - 13, 2005 - 17, 2009 - 24, 2012 – 32, 2015 - 38, 2017 - 40, 2018 - 46, тобто коефіцієнт приросту ДРТ центрів становить 7,7 разів. Дані з цих ДРТ центрів формують “Звіт про допоміжні репродуктивні технології”, який дають можливість моніторити результати розпочатих лікувальних циклів та проводити об’єктивну оцінку результатів лікування. Лише 5 ДРТ центрів мають державне фінансування – це ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології Міністерства охорони здоров’я України», Київ; НМАПО ім. П. Л. Шупика (Український державний інститут репродуктології), Київ; Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини; ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України в Івано-Франківську; Одеський НМУ (Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) [171]. Таким чином, в Україні лише 10,8% ДРТ центрів мають державне фінансування, що свідчить про низьку доступність ДРТ за бюджетні кошти.

Структура розподілу ДРТ центрів за обласними центрами на 2019 рік представлена на рисунку 4.5.

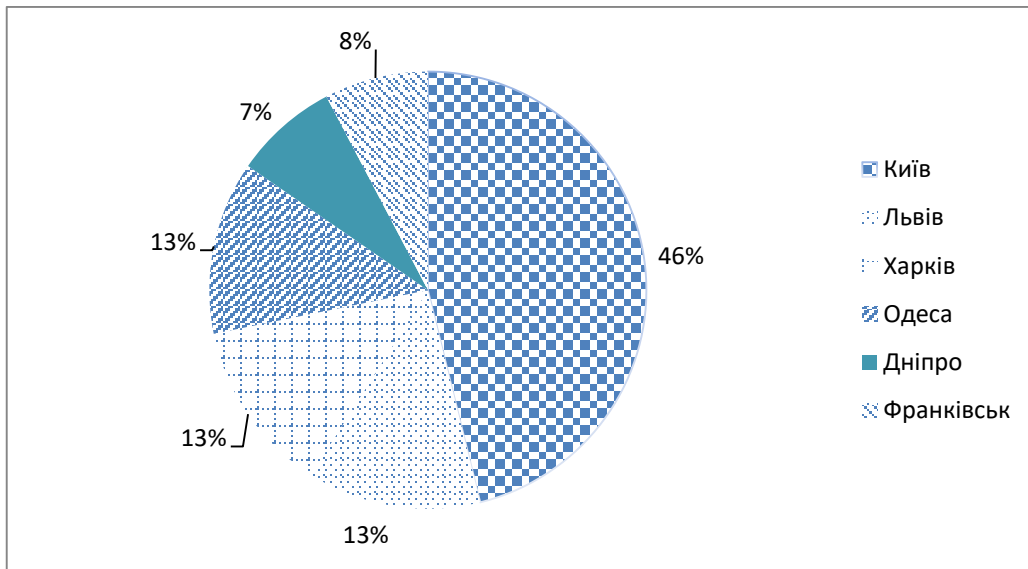


Рис. 4.5. Розподіл центрів ДРТ за регіонами в Україні станом на 2019р.

Виявлено, що основна питома вага ДРТ центрів (18 ДРТ центрів) зосереджена у місті Київ, тобто майже половина (46% всієї сукупності), на Львів, Одесу та Харків припадає по 13%. Таким чином, 85% ДРТ центрів зосереджено лише у цих 4 містах, що знижує доступність до ДРТ населення, особливо в умовах карантину і пандемії COVID. У містах Дніпро та Івано-Франківськ наявні по 3 ДРТ центри, в інших семи містах України лише по одному ДРТ центру. Виявлено, що у 12 обласних центрах (48% регіонів) відсутні ДРТ центри, що не сприяє територіальній та економічній доступності ДРТ для населення, особливо у період карантинних заходів.

Аналіз статистичних даних про кількість циклів за останні 20 років показав, що з 1999 року кількість циклів зросла в 24,2 рази. Нами обчислено, що на кінець 2018 р., показник кількості ДРТ циклів становив 658 циклів на 1 млн. населення (обчислений нами цей показник у 1999 році становив 23,2), проте що є нижчим від нормативу, рекомендованого ВООЗ (1500 циклів на 1 млн населення на рік). Таким чином, показник кількості ДРТ циклів на 1 млн населення збільшився в 29,9 разів, що зумовлено збільшенням кількості ДРТ центрів, кількості проведених ДРТ циклів, а також негативною демографічною ситуацією зменшення населення України.

Результати розпочатих циклів ДРТ формуються за звітний рік. Дані опубліковані у 2019 році вказують, що у 2018 році було розпочато 27654

лікувальних циклів, з них 40,4% - методом ICSI, перенесення кріоконсервних ембріонів — 38,4%, IVF — 9,8%, донація ооцитів — 8,3%, цикл з проведенням біопсії ембріона — 0,8% [25]. Нами проведено аналіз динаміки і структури ДРТ циклів за 1999-2018 роки, що наведено на рис.4.6.

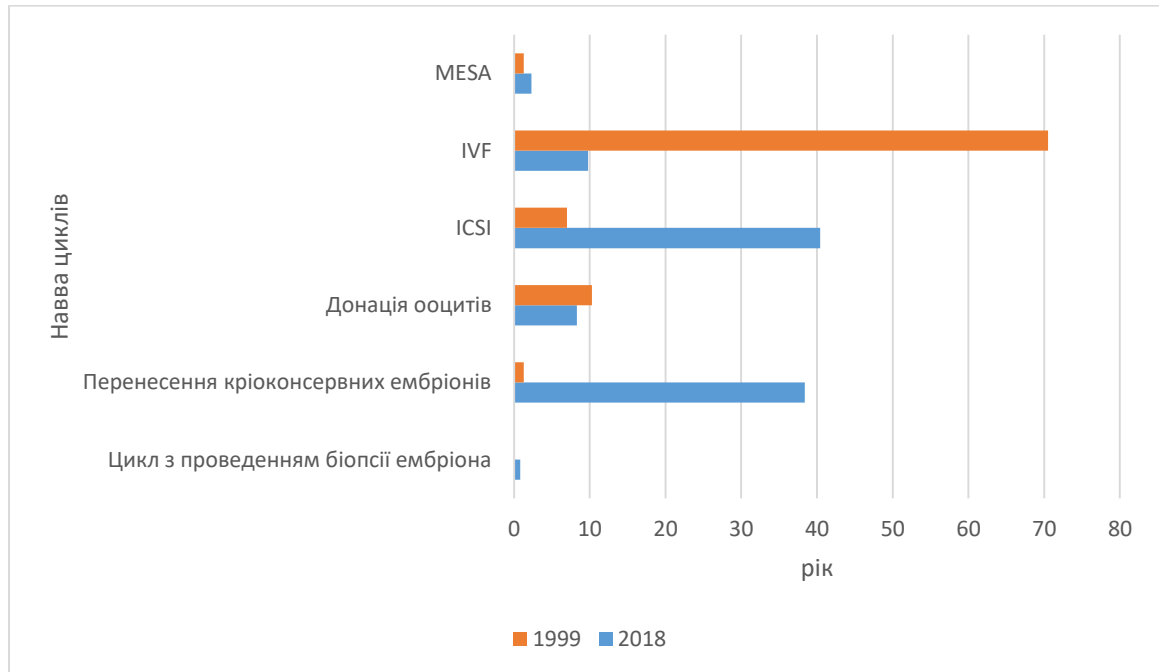


Рис. 4.6. Структура циклів ДРТ за 1999-2018 роки в Україні

За 2009-2018 роки структура ДРТ циклів, що проводились в Україні суттєво змінилася. Виявлено, що питома вага циклів ICSI становила 40,4% від загальної кількості, й зростає в 2,6 разів за останні 10 років. Також зростає кількість циклів з перенесенням кріоконсервованих ембріонів (38,4%), тобто збільшилося використання в 9,6 разів. Виявлено, що питома вага ЕКЗ циклів становила лише 9,8%, і у 2018 зменшилася у порівнянні з 1999 роком в 7,4 разів. Враховуючи таку тенденцію у структурі ДРТ циклів доцільно планувати і визначати обсяги фармацевтичного забезпечення профільними ЛЗ для вказаних ДРТ циклів.

Нами було проведено аналіз вартості ДРТ в Україні за даними медичних центрів, запропоновано методику оцінки доступності до ДРТ в Україні та проведено порівняння з країнами Європи станом на 2017 та 2020 роки.

Також станом на 2020 рік ми провели вебметричний аналіз за даними офіційних веб-сторінок медичних клінік з ДРТ в Україні. Слід відзначити, що з 46 ДРТ центрів лише 12 (26%) подають на своїх веб-сторінках інформацію про

витрати на ДРТ цикли, що свідчить про необхідність наповнення веб-сторінок інформацію про вартість ДРТ циклів для належного інформаційного забезпечення пацієнтів. Результати аналізу інформаційних даних на веб-сторінках 12 ДРТ центрів подані у табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Результати аналізу витрат на 1 цикл ЕКЗ та ІКСІ у деяких приватних медичних центрах України станом на 2020 рік

ДРТ клініки	Витрати на ЕКЗ цикл, грн	Витрати на ІКСІ цикл, грн
Клініка 1	24 700	32 300
Клініка 2	27 400	29 600
Клініка 3	23 400	28 750
Клініка 4	29 470	33 800
Клініка 5	28 300	32 000
Клініка 6	28 000	29 200
Клініка 7	27 940	30 450
Клініка 8	29 450	31 200
Клініка 9	25 700	27 400
Клініка 10	26 900	29 900
Клініка 11	29 900	31 800
Клініка 12	27 950	29 800
Середні витрати на цикл	24 425	30 516

Як свідчать дані табл. 4.12., середні витрати на ДРТ цикли становлять 244259 і 30 516 грн залежно від виду циклу

За рекомендаціями ВООЗ коефіцієнт доступності (КД) обчислюють як співвідношення витрат на 1 місячний курс лікування препаратом до середньої заробітної плати особи [171].

У нашій методиці для аналізу доступності ДРТ було оцінено співвідношення витрат на ДРТ до середньої зарплати двох членів родини за формулою:

$$\text{КД дрт} = \text{Витрати на ДРТ} / 2 \times \text{Зп}$$

За опрацьованою методикою ми визначили коефіцієнти доступності ДРТ циклів в Україні та деяких країнах ЄС за даними міжнародного довідника [26]. Результати обчислень представлені у табл.4.13.

Таблиця 4.13

**Витрати та показники доступності для проведення ДРТ циклів
у деяких країнах Європи, 2020**

Показники	Україна, €	Іспанія,€	Чехія, €	Польща, €	Латвія, €	Греція, €
ДРТ (власні яйцеклітини)	917 -1010	4 100 - 8 200	2700 -5700	2200 -5200	3200 - 6200	3200 -6200
ДРТ (донорські яйцеклітини)	4 000 - 7 000	5 900 - 11 000	4500 -8000	4000 - 6000	5000 - 8000	5000 -8000
Середня заробітна плата	318,84	1 341,04	976,49	741,55	785,30	729,39
КД дрт (власні яйцеклітини)	1,43- 1,58	1,53-3,06	1,38-2,92	1,48-3,50	2,04-3,95	2,19-4,25
КД дрт (донорські яйцеклітини)	6,27-10,98	2,19-4,10	2,30-4,09	3,18-5,09	3,18-5,09	3,42-5,48

Як свідчать дані табл 4.13, хоч витрати на ДРТ цикли у країнах Європи є вищими ніж в Україні, проте обчислений коефіцієнт доступності є нижчий, що свідчить про вищу доступність циклів ДРТ для родини. Таким чином, з допомогою методики визначення коефіцієнта доступності встановлено, що витрати для ДРТ цикли (донорські яйцеклітини) є вищими в 6-10 разів за середній дохід сімейної пари, що вказує на низьку доступність для родин, які страждають від безпліддя, тому необхідним є збільшення бюджетного фінансування для покращення доступності для родин.

Також нами проведено кейс-метод дослідження, який використовується для опису реальної економічної ситуації. Нами проаналізовано реальні витрати на ДРТ пацієнтки Н., яка проходила лікування у приватному медичному центрі «К» у м. Київ станом на жовтень 2020 року.

До прямих витрат належать:

–за даними рахунку приватного медичного центру, вартість кріоконсервування ембріонів методом вітріфікації та їх зберігання протягом 3х місяців становить 5959 грн;

–запліднення ін вітро, пункція, культивування, перенос та ICSI – 39815 грн.;

–вирати на ЛЗ становлять 22150 грн.;

–витрати на консультацію лікаря 1000 грн.;

Загальна сума прямих витрат становить 68924 грн.

До непрямих витрат належать:

–проживання пацієнтки з чоловіком у готелі (середньозважена вартість)- 6480 грн (6 ночей).;

–витрати на проїзд (поїзд Львів-Київ)- 4791,12 грн (6 квитків).

Загальна сума непрямих витрат становить 11271,12 грн.

Отже проведений кейс-метод реальних витрат на ДРТ у конкретної реальної пацієнтки встановив, що загальна сума прямих та непрямих витрат становить 80195,12 грн. Визначена фактична вартість лікування, яка на 38 % перевищує середню вартість лікування за даними веб-сторінок ДРТ центрів в Україні. Дану суму можна закладати у бюджет для коректного планування витрат на ДРТ.

Основні результати розділу були опубліковані у наших працях та представлені на науково-практичних конференціях [172-177].

Висновки до розділу 4

1. Одним з факторів, який впливає на медичну та фармацевтичну допомогу при безплідді за допомогою методик ДРТ є фінансова доступність, яка має три моделі фінансування ДРТ: повне державне забезпечення лікування безпліддя за показами; часткове фінансування для певних категорій пацієнтів та оплата ДРТ за власні кошти пацієнтів.
2. За результатами статистичної обробки даних встановлено, що наша модель розрахунку дозволяє достовірно та правильно прогнозувати значення кількості циклів, вагітностей, народжених дітей на 2021-2025 роки. Отримані результати свідчать про позитивну динаміку.
3. Розрахований коефіцієнт приросту ДРТ центрів в Україні становить 7,7. Станом на 2018 рік в Україні функціонувало 46 (100%) центрів ДРТ, з яких лише 5 (10,8%) – мали державне фінансування. Обчислений КД для методики циклу ЕКЗ становить 703, що свідчить про низьку доступність для сімей, а коефіцієнт для методу інтрацитоплазмичної ін'єкції сперми (ІКСІ) становить 89, який свідчить про вищу доступність.
4. Аналіз статистичних даних про кількість ДРТ центрів в Україні за 1999-2019 роки показав, що кількість ДРТ центрів зросла в 7,7 разів. Встановлено, що лише 2,1% від загальної кількості проведених ДРТ фінансується державою, що свідчить про низьку доступність і високий рівень оплати пацієнтами з власних коштів. Аналіз веб-сторінок ДРТ клінік показав, що станом на 2020 рік витрати на ДРТ цикли становити 244259 - 30 516 грн (917,25-1010,57 Євро) залежно від виду циклу. Визначено, що обчислений за власною методикою коефіцієнт доступності ДРТ становить 1.38 -5.48, що свідчить про вищу доступність ДРТ у європейських країнах ніж для сімей в Україні. Враховуючи державне регулювання проведення ДРТ необхідним є збільшення державного фінансування та кількості ДРТ, щоб покращити доступність ДРТ циклів для населення та забезпечити поліпшення демографічних показників.
5. Розроблена, створена методика для аналізу доступності ДРТ (коефіцієнт доступності КД), яка передбачає співвідношення витрат на ДРТ до середньої

зарплати двох членів родини за формулою: $\text{КД дрт} = \frac{\text{Витрати на ДРТ}}{2} \times \text{ЗП}$. Отримані розрахунки свідчать про те, що показник КД дрт для України становить на власні яйцеклітини 1,43-1,58; на донорські яйцеклітини 6,27-10,98, що вказує на його доступність для родини.

6. Проведений кейс-метод дослідження, який описав реальні економічні витрати для проведення методів ДРТ в Україні у м. Київ. Встановлено, що загальна сума прямих та непрямих витрат становила 80195,12 грн, яка на 38% перевищувала середню вартість лікування за даними веб-сторінок ДРТ центрів в Україні.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Заліська О. М., Штейн Т. Ю., Горбачевська Х.-О.Я. Соціально-економічні аспекти витрат на допоміжні репродуктивні технології. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. Міжнар. наук.-практичн інтернет-конф. м.Харків, 17-20 березня 2014 р. Харків, 2014. С.392-393.
2. Horbachevska K., Zaliska O., Maksymovych N. Cost Study of Assisted Reproductive Technologies in Ukraine. *Value in Health*. 2015. Vol 18, № 7. P.734.
3. Cost Study of Ovarian Stimulation for Art in Ukraine 2015 / Piniashko O., Horbachevska K., Zaliska O., Ferenc M. *Value in Health*. 2016. Vol. 19, Iss. 3. P.176.
4. Horbachevska K. Cost comparison of short protocol of stimulation and Japanese protocol (Teramoto's protocol) of ART in Ukraine. *Value in Health*. 2017. Vol , №20 . P. A284.
5. Stasiv K, Zaliska O, Maksymovych N. Analysis of cost for ART cycles in Ukraine. *Value in Health*. 2018. Vol. 21. P.S125.
6. Дослідження питань доступності лікарських засобів в Україні / Максимович Н.М., Заліська О.М., Стасів Х.-О. Я, Гуз В.С. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матер. V міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 11-12 березня 2021 р. С.526–527.

7. The trends of assisted reproductive technologies and cost for ovarian stimulation protocols in Ukraine / Zaliska O., Stasiv K., Maksymovych N., Hrynkiv Ya. *Pharmacia*. 2020. № 4. P. 269.
8. Заліська О.М., Стасів Х.-О.Я., Максимович Н. М. Оцінка доступності допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 49–59.
9. Заліська О.М., Стасів Х.-О.Я., Максимович Н. М. Оцінка доступу до допоміжних репродуктивних технологій в Україні в умовах пандемії COVID-19. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матер. III Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квітня 2021 р.* Харків. 2021. С. 221.
10. Стасів Х.-О.Я., Заліська О.М. Аналіз витрат та результатів допоміжних репродуктивних технологій в світі та Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2018. №1-2. С. 32–41.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РЕАЛЬНИХ ДАНИХ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ОПРАЦЮВАННЯ МЕТОДИК ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ГОРМОНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ

У цілому світі на державному рівні у галузі охорони здоров'я при виборі ЛЗ все частіше опираються на аналіз реальних даних призначень. Це виконується для правильності прийняття рішень вибору ЛЗ порівняно із результатами рандомізованих контрольованих досліджень. Реальні дані аналізуються шляхом дослідження даних, зібраних із клінічної практики, включаючи епідеміологію захворювань, ефективність та безпеку лікування, а також економічну цінність та вплив на здоров'я. Управління з контролю за продуктами та ліками США (англ. the US Food and Drug Administration) та Європейське агентство з лікарських засобів (англ. the European Medicines Agency) вказали про наміри щодо більшого та ширшого використання реальних даних призначень для визначення нових показань, нових призначення ЛЗ за встановленими стандартами [182-186].

Нами розроблено алгоритм аналізу реальних даних призначень у схемах ДРТ за даними електронних карт призначень пацієнткам у медичних центрах для визначення структури призначень гормональних препаратів та опрацьовано алгоритми та апробовано методики ФЕА «вартість-ефективність», «мінімізація вартості», «аналіз впливу на бюджет» для лікування інноваційними ЛЗ у довгих і коротких протоколах ДРТ в Україні.

5.1. Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів у протоколах стимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні

Термін реальні дані (РД) (англ. real world evidence) охоплює різні типи інформації, яка використовується для прийняття рішень та отримані не з рандомізованих клінічних досліджень, а за даними реальної практики, включаючи вагітних жінок, що сформульовано експертами Міжнародного товариства фармако-економічних досліджень (ISPOR) [187].

РД відрізняються за надійністю і валідністю доказових даних для прийняття рішень і за типом результатів лікування (клінічні, економічні, отримані від пацієнтів) [188, 189]. Підходи до одержання РД класифікують на:

- 1) додаткові до даних рандомізованих клінічних досліджень – передреєстраційні, з метою реєстрації нового ЛЗ або нових показів до застосування;
- 2) прагматичні клінічні дослідження, які проводяться в умовах реального надання медичної допомоги, але мають ширші критерії включення та рандомізацію пацієнтів у групи лікування;
- 3) дані з реєстрів – проспективні спостережні, когортні дослідження пацієнтів з певним захворюванням, які отримують це лікування;
- 4) адміністративні дані на основі діючих баз даних;
- 5) електронні медичні записи (карти), які містять схеми призначень ліків.

У результаті РД є невід’ємною складовою у прийнятті рішень щодо фінансування ЛЗ, оскільки вони дають інформацію про структуру призначень та результати лікування пацієнтів в реальних умовах. РД доповнюють інформацію про терапевтичну ефективність, яка була отримана як «золотий стандарт» із клінічних досліджень, даними із практичної реальної ефективності, одержаними від ширшої популяції пацієнтів. Таким чином забезпечується повна інформація для зацікавлених сторін системи медичної допомоги, щоб приймати обґрунтовані рішення чи фінансувати ЛЗ.

Враховуючи реальну ситуацію, що в Україні працюють державні і приватні медичні центри з ДРТ, ми обрали в якості об’єктів для вивчення структури призначень два центри з ДРТ різної форми власності у різних регіонах [188-190].

В Україні за Державною Програмою фінансування працює 5 спеціалізованих медичних закладів. Одним з яких є Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини» (ДЗ «ПЦРЛ») у м. Івано-Франківськ [154], який здійснює забезпечення методами ДРТ за абсолютними показами жінок з 8 областей України: Івано-Франківської, Закарпатської, Волинської, Чернівецької, Житомирської, Рівненської, Тернопільської, Львівської з 2004 року. У даному медичному центрі

було здійснено 7444 циклів ДРТ, перша спроба лікування методами ДРТ була надана 2276 жінкам, з них 1193 (45%) – завагітніли та народили здорових дітей. У закладі щороку проводять 140-150 циклів ДРТ. ДЗ «ПЦРЛ» щотижнево на офіційному сайті звітує про залишок ліків, які є закуплені за кошти Державного бюджету України.

Нами проведено оцінку раціональності лікування за допомогою інтегрованого ABC/VEN/частотного аналізу. У нашому дослідженні частотний аналіз проводився за фармакотерапевтичними групами, за МНН та за ТН ЛЗ.

VEN-аналіз включає розподіл ЛЗ за ступенем їх значущості на три категорії: V (vital) – життєво необхідні; E (essential) – основні; N (non-essential) – другорядні [199].

При наявності МНН ЛЗ у чинному протоколі проведення штучного запліднення – категорія E, основний препарат та у Державному формулярі ЛЗ (ДФ ЛЗ 2019) – категорія V. Якщо препарат відсутній у вищевказаних документах, тоді ми відносили його до категорії N – другорядні препарати.

Оцінку раціональності фінансових витрат проводили за допомогою ABC- та інтегрованого ABC/VEN/частотного аналізу. ABC-аналіз передбачає ранжування ЛЗ залежно від частки витрат на кожний з них у загальній структурі витрат з класифікацією на три групи: A – група ЛЗ (Always), на які припадає 80% витрат, B (Better) – група ЛЗ, витрати на які становлять 15%, C (Control) – група ЛЗ, витрати на які становлять 5%.

Така класифікація ЛЗ на основі їхньої значущості (Vital, Essential та Non-essential - VEN) або залежно від частки на витрати (Always, Better та Control-ABC) є важливою складовою ефективного управління ланцюгами правильного економічно-обґрунтованого бюджетного фонду. Група A – ліки потенційно важливі для життя та мають вирішальне значення для надання основних медичних послуг. Група B – менш ефективні, але не є абсолютно важливими для надання базової медичної допомоги. Група C – ЛЗ, які застосовуються при незначних захворюваннях [193,194].

Збір інформації з електронних медичних карт пацієнок було здійснено за такими параметрами: дата, діагноз, вік пацієнтки, призначене лікування (ЛЗ, АТХ код, МНН, ТН, ЛФ, доза, тривалість лікування). Базу для аналізу було опрацьовано у MS Excel 2013.

Об'єктом нашого дослідження була електронна база даних медичних карт пацієнок з ДЗ «ПЦРЛ» у 2017 та 2018 роках - 17 протоколів стимуляції овуляції для настання вагітності, враховуючи вимоги дію Закону України про Доступ до персональної інформації. Вказана вибірка становила 10% від загальної кількості протоколів, що дозволяє визначити структуру та тенденції призначень ЛЗ. Отримані результати наведені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1.

Результати інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу протоколів стимуляції овуляції для жінок, які включені у Державну Програму лікування

№ п/п	Лікарський засіб	АТХ-код	Кількість призна- чень, n	Кількість використа- них ЛЗ, n	Сума витрат грн	Питома вага витрат, %	ABC/VEN аналіз
1	Гонал Ф® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №1	G03GA05	8	199	130341.02	38.04	A/V
2	Пурегон® р-н д/ін., 150 МО №5	G03GA06	5	217	118964.17	34.72	A/E
3	Оргалутран® р-н д/ін., 0,25 мг/0,5 мл №5	H01CC01	10	44	43881.11	12.81	B/E
4	Меногон пор. д/р-ну д/ін. 75 МО ФСГ+75 МО ЛГ №10	G03GA02	3	48	13271.14	3.87	B/E
5	Диферелін® пор. д/п сусп. 0,1 №1	L02AE04	5	8	13135.04	3.83	B/V
6	Фоліграф ліоф. д/р-ну д/ін. 75МО	G03GA05	1	32	12478.72	3.64	C/V
7	Прегніл® пор. д/р-ну д/ін 1000 МО №1	G03GA01	17	17	8705.19	2.54	C/E
8	Утрожестан® капс. 100 мг №30	G03DA04	4	52	755.11	0.22	C/V
9	Аспірин® табл. 100мг №20	B01AC06	14	146	418.44	0.12	C/V
10	Прогестерон р-н д/ін., 2,5% №10	G03DA04	4	52	305.86	0.09	C/V

11	Дексаметазон табл. 0,5 мг №10	H02AB02	7	72	234.29	0.07	C/V
12	Дивігель гель 0,1% 1 г №28	G03CA03	2	9	116.23	0.03	C/E

Проведений інтегрований частотний ABC/VEN-аналіз протоколів стимуляції овуляції для жінок, які включені у Державну Програму лікування показав, що у групі А 38% витрат належить на життєво-необхідні ЛЗ та 34% - важливі ЛЗ. У групі В майже 4 % витрат припадає на групу “V” та 17 % - на групу “E”. У групі С – 4% витрат припадають на ЛЗ життєво-необхідні та 3% витрат на важливі ЛЗ. Другорядних ЛЗ не було включено у протоколи лікування.

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз реальних даних споживання ЛЗ за даними протоколів стимуляції овуляції для настання вагітності з допомогою ДРТ у приватному медичному центрі. Станом на початок 2019р. в Україні функціонувало більше 50 клінік. Об'єктом нашого вивчення були протоколи стимуляції овуляції у Медичному центрі «Інтерсоно Medicover Group» (м. Львів), який системно подає статистичну інформацію до Українського реєстру. Досліджена сукупність становила 73 протоколи, які включають 13 довгих та 60 коротких протоколів за 2017-2018 роки. Досліджувана сукупність карт призначень ЛЗ була обрана відповідно з врахуванням вимог Закону України «Про захист персональних даних» і нашим завданням було визначити якісні та деякі кількісні характеристики структури призначень ліків у протоколах ДРТ [195].

Підтвердження репрезентативності вибірки жінок проводилося на основі вікового критерію. При проведенні аналізу нами обрано вікові межі від 15 до 49 років, оскільки такий вік за даними ВООЗ вважається фертильним для жінки [196]. Одержані результати наведені у вигляді діаграми на рисунку 5.1, які підтвердили наявність нормального (Гаусівського) розподілу [197]:

– середнє арифметичне значення, наближене до медіанного значення (32,67).

– справдилося правило "трьох сигм": всі пацієнтки увійшли в межі довірчого інтервалу: $33.7 \pm 3 \cdot 4.2$ (від 21.1 до 46.3) $Me (25\%; 75\%) = 33 (30; 35)$.

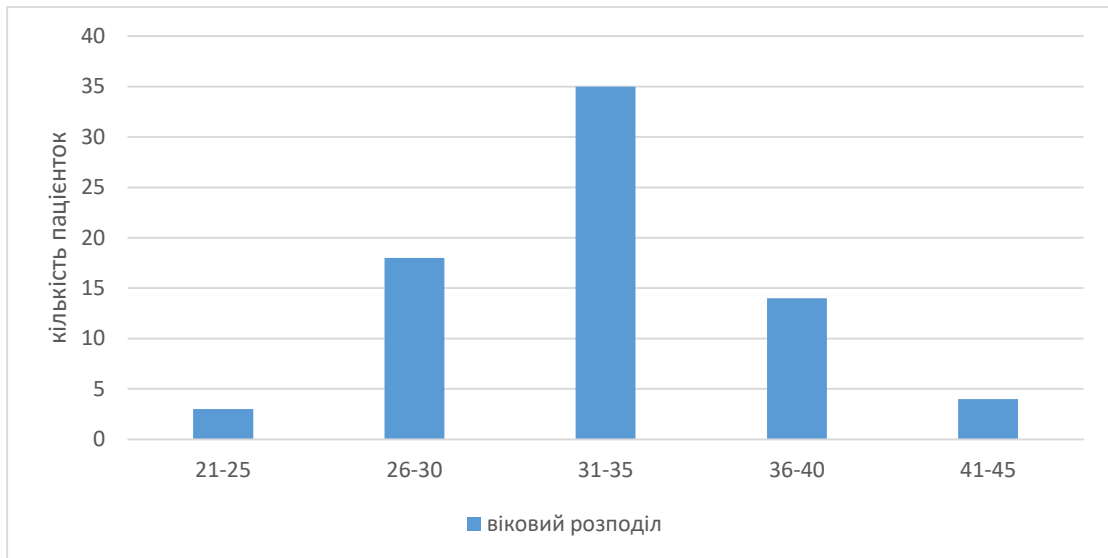


Рис. 5.1. Віковий розподіл пацієнток, які лікувалися ДРТ у медичному центрі за 2017-2018

Встановлено, що загальна сукупність ЛЗ у довгому протоколі стимуляції овуляції у Медичному центрі «Інтерсоно Medicover Group» становила 32 ТН ЛЗ. Оцінку практики призначень ЛЗ проведено за допомогою інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу, результати наведені у таблицях 5.2 та 5.3.

Таблиця 5.2.

Результати ABC/VEN-аналізу довгих протоколів стимуляції

№ п/п	Лікарський засіб	АТХ-код	Частота призначень, п	К-ть виконаних ЛЗ, п	Сума витрат, грн	Питома вага витрат, %	ABC/VEN аналіз
1	Гонал Ф® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №1	G03GA05	6	148	96937.04	34.77	A/V
2	Менопур пор. ліофіл. д/п р-ну д/ін. 75 МО фл., з розч. в амп. 1 мл, № 10	G03GA02	5	79	42116.48	15.11	A/V
3	Меріонал® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №10	G03GA02	4	69	37286.43	13.37	A/E
4	Перговеріс пор. д/п ін. р-ну 150 МО + 75 МО фл., з розч. у фл. 1мл, № 1	G03GA30	1	8	15896.88	5.70	A/E
5	Елонва р-н д/ін. 150 мкг/мл шприц 0,5 мл, № 1	G03GA09	2	2	14911.00	5.35	A/N
6	Біовен р-н д/ін. 10% 50 мл №1	J06B A02	1	5	13797.10	4.95	A/V
7	Диферелін® пор. д/п сусп. 0,1 №1	L02AE04	4	95	12458.57	4.47	B/V
8	Пурегон® р-н д/ін., 150 МО №5	G03GA06	1	17	11545.35	4.14	B/E
9	Хорагон пор. д/п ін. р-ну 1500 МО амп., з розч. в амп. 1 мл, № 3	G03GA01	7	22	7142.01	2.56	B/E

10	Декапептил р-н д/ін. 0,1 мг шприц 1 мл, № 7	L02AE04	2	32	5130.97	1.84	B/V
11	Цетротид® р-н д/ін., 0,25 №7	H01CC02	1	4	3416.38	1.23	B/E
12	Диферелін депо форма пор. д/сусп. д/ін. прол. вив. 11,25 мг фл., розч. 2 мл амп., шприц, 2голки, № 1	L02AE04	3	3	3384.30	1.21	B/V
13	Пурегон р-н д/ін. 150 МО/0,18 мл картридж 0,27 мл, у компл. з голками, № 1	G03GA06	1	5	2741.11	0.98	C/E
14	Фраксипарин р-н д/ін. 2850 МО анти-Ха шприц 0,3 мл, № 2, № 10	B01AB06	2	22	1454.31	0.52	C/V
15	Овітрель® р-н д/ін., 250 мкг №1	G03GA08	1	1	1389.66	0.50	C/E
16	Утрожестан® капс. 100 мг №30	G03DA04	4	75	1089.10	0.39	C/V
17	Прегніл® пор. д/р-ну д/ін 1000 МО №1	G03GA01	2	2	1024.14	0.37	C/E
18	Нейровітан табл. в/о блістер, № 30	A11E A	4	177	974.86	0.35	C/N
19	Лютеїна табл. вагінал. 200 мг блістер, з аплікатором № 20	G03DA04	6	54	891.86	0.32	C/V
20	Інжеста® 2,5% 1 мл в/м №5	G03DA04	9	82	777.03	0.28	C/V
21	Вітрум® пренатал форте табл. в/о №100	A11AA04	11	149	734.48	0.26	C/N
22	Прогінова табл. в/о 2 мг, № 21	G03CA03	4	63	725.94	0.26	C/V
23	Ендометрин табл. вагінал. 100 мг контейнер, з аплікатором, № 30	G03DA04	1	18	591.11	0.21	C/V
24	Аспекард табл.100 мг блістер, № 12	B01AC06	3	27	347.54	0.12	C/V
25	Елевіт® пронаталь табл. в/ пл.о.,№100	A11AA03	3	46	239.78	0.09	C/N
26	Прогестерон р-н д/ін., 2,5% №10	G03DA04	4	40	235.28	0.08	C/V
27	Клексан р-н д/ін. 2000 анти-Ха МО/0,2мл шприц-доза, № 10	B01AB05	1	3	216.32	0.08	C/V
28	Метипред табл.4мг. №30	H02AB04	3	47	211.92	0.08	C/V
29	Кардіомагніл табл.75 мг №30	B01AC06	10	116	171.49	0.06	C/V
30	Фолієва кислота табл. 0,25 г, № 30	B03B B01	5	223	51.96	0.02	C/V
31	Ярина® табл. в/о блістер, № 21	G03AA12	1	4	45.87	0.02	C/V
32	Кардіомагніл табл.100 мг №30	B01AC06	2	17	25.68	0.01	C/E

Встановлено, що до групи А увійшло 6 ТН ЛЗ, що становить 18,2% від загальної кількості призначуваних ЛЗ у довгому протоколі. Витрати на препарати групи А становили 220 944,93 грн, тобто 79,4% від загальної суми витрат. Групу “V”, тобто життєво-необхідних сформували три ТН ЛЗ та два найменування важливих ЛЗ, питома вага витрат яких 55% та 19% відповідно. Група В включає

ЛЗ, які є середньо витратними, до якої належать 6 ТН ЛЗ, що становить 18,2% від загальної кількості призначуваних ЛЗ у довгому протоколі. Витрати на препарати групи В становили 43 077,57 грн, тобто 15,4% від загальної суми витрат на довгий протокол. Встановлено, що до цієї групи увійшли ЛЗ, питома вага життєво-необхідних та важливих становила майже по 8%, а ЛЗ з категорії “N” немає. Група С сформована найменш витратними ЛЗ та включає 21 ТН ЛЗ, що становить 63,6% від загальної кількості призначуваних ЛЗ у довгому протоколі. Витрати на препарати групи С становили 14 775,40 грн, тобто 5,2% від загальної суми витрат на довгий протокол. До життєво-необхідних належать 10 ТН ЛЗ, що становить більше 2% питомої ваги витрат, 1% - належить важливим та 1% - на другорядні ЛЗ для даної фармакотерапії.

Таблиця 5.3.

**Результати інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу коротких
протоколів стимуляції овуляції**

№ п/п	Лікарський засіб	АТХ-код	Частота призна- чень, п	К-ть вико- ристаних ЛЗ, п	Сума витрат, грн	Питома вага витрат, %	ABC/ VEN аналіз
1	Гонал Ф® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №1	G03GA05	43	500	327490.00	35.70	A/V
2	Оргалутран® р-н д/ін., 0,25 мг/ 0,5 мл №5	H01CC01	54	165	164554.17	17.94	A/E
3	Біовен р-н д/ін.10% 50 мл №1	J06B A02	10	50	137971.00	15.04	A/V
4	Меріонал® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №10	G03GA02	16	194	104834.30	11.43	B/E
5	Цетротид® р-н д/ін., 0,25 №7	H01CC02	19	62	52953.85	5.77	B/E
6	Пурегон® р-н д/ін., 150 МО №5	G03GA06	5	91	49888.20	5.44	B/E
7	Овітрель® р-н д/ін., 250 мкг №1	G03GA08	26	26	36131.16	3.94	C/ E
8	Утрожестан® капс. 100 мг №30	G03DA04	41	451	6549.12	0.71	C/V
9	Диферелін® пор. д/п сусп. 0,1 №1	L02AE04	21	45	5901.43	0.64	C/V
10	Декрістол 5600 табл. №30	БАД	42	430	5092.92	0.56	C/N
11	Прегніл® пор. д/р-ну д/ін 1000 МО №1	G03GA01	7	7	3584.49	0.39	C/E
12	Фоліграф ліоф. д/р-ну д/ін'єк.75 МО №1	G03GA05	1	10	3899.30	0.43	C/E
13	Аквадетрим р-н д/перорал. застос. водн. 15000 МО/мл фл. 10 мл, №1	A11CC05	51	23.8	3676.15	0.40	C/E
14	Прогестерон р-н д/ін., 2,5% №10	G03DA04	19	82	482.32	0.05	C/V
15	Нейровітан табл. в/о блістер, № 30	A11E A	17	544	2996.17	0.33	C/N
16	Елевіт® пронаталь табл. в/ пл.о,№100	A11AA03	47	517	2694.97	0.29	C/N

17	Вітрум®пренатал форте табл. в/о. №100	A11AA04	52	512	2523.85	0.28	C/N
18	Інжеста® 2,5% 1 мл в/м №5	G03DA04	30	240	2274.24	0.25	C/V
19	Кардіомагніл табл.75 мг №30	B01AC06	51	575	868.63	0.09	C/V
20	Метипред табл.4мг. №30	H02AB04	44	280	1262.52	0.14	C/V
21	Аспекард табл. 100 мг блістер, № 12	B01AC06	31	358	866.66	0.09	C/V
22	Сіофор® табл. в/плівк. обол. 500 мг, № 60	A10BA02	1	28	374.84	0.04	C/V
23	Фолієва кислота табл. 0,25 г, № 30	B03B B01	59	791	184.30	0.02	C/V
24	Інофолік Софтгель капс. желат. блістер, № 30	БАД	1	18	193.19	0.02	C/N

Отримані дані інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу коротких протоколів стимуляції овуляції показали, що групі А 51% витрат припадає на життєво-необхідні ЛЗ та 18 % - на важливі. У групі В 23 % витрат належить важливим препаратам, інших ЛЗ не виявлено. У групі С 2 % витрат припадає на ЛЗ з категорії “V”, 6 % витрат належить до категорії ”E” та майже 1% - на другорядні ЛЗ.

Проведений інтегрований частотний ABC/VEN-аналіз протоколів стимуляції овуляції показав розподіл ЛЗ на групи та встановлено частоту призначень та витрат на ЛЗ, які наведено у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4.

Результати інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу лікарських призначень у протоколах стимуляції овуляції

Група	Частота призначень ЛЗ, n (%)			Витрати на ЛЗ, грн (%)		
	V	E	N	V	E	N
	Державний заклад					
A	8 (0.1)	5 (0,06)	-	130341.02 (38.04)	118964.17 (34.72)	-
B	5 (0.06)	13 (0,16)	-	13135.04 (3.83)	57152.25 (16,68)	-
C	30 (0. 36)	19 (0,24)	-	14192,42(4.14)	8821,42 (2,57)	-
Приватний заклад						
A	12 (0,1)	5 (0,04)	1 (0,01)	139053,52 (54,83) ¹	53183,31(19,07) ¹	14911.00 (5.35) ¹

				465461,00 (50,74) ²	164554.17 (17.94) ²	
В	9 (0,08)	9 (0,08)	-	20973,84 (7,52)	22103.74(7,93) ¹	-
				-	207676,35 (22,64) ²	-
С	53 (0,47)	6 (0,05)	18 (0,16)	6809,73 (2,44) ¹	5180,59 (1,89) ¹	1949.12 (0,7) ¹
				18764,06 (2,03) ²	52384,02 (5,72) ²	8408,18 (0,92) ²

1 - довгий протокол лікування

2 - короткий протокол лікування

Нами встановлено, що препаратами-лідерами за частотою призначень у протоколах стимуляції овуляції жінок були:

- за Державною Програмою - Прегніл®, Аспірин®, Оргалутран®,
- у приватному медичному центрі для жінок з довгим протоколом лікування - Вітрум® пренатал форте, Кардіомагніл, Інжеста®, при короткому протоколі лікування - Фолієва кислота, Оргалутран®, Вітрум® пренатал форте.

На наступному етапі у 2020-2021 роках нами проведено аналіз реальних даних споживання ЛЗ на основі коротких протоколів стимуляції овуляції для настання вагітності у приватному медичному центрі «Мати та дитина» у місті Львові, враховуючи особливості доступу до медичних карт пацієнток у період пандемії COVID-19.

Для проведення частотного аналізу нами була сформована вибірка з 40 листів призначень з електронної бази даних (у програмному забезпеченні Доктор ELEKS) пацієнток, які проходили лікування у 2020- 2021 роках у Медичному центрі. Об'єктом нашого дослідження обрано цей приватний медичний центр «Мати та дитина», оскільки він подає звітні дані про використання ДРТ до національної бази даних Української асоціації репродуктивної медицини, вони включені в «Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні», що свідчить про позитивні належні результати діяльності центру.

Таблиця 5.5

**Результати інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу коротких
протоколів стимуляції овуляції станом на 2021р.**

№ п/п	Лікарський засіб	АТХ-код	Частота призна чень, п	К-ть вико ристаних ЛЗ, п	Сума витрат, грн	Питома вага витрат, %	ABC/ VEN аналіз
1	Гонал Ф® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №1	G03GA05	27	411,4	289831,30	30,34	A/V
2	Меріонал® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №10	G03GA02	28	360,5	288400,0	32,40	A/E
3	Перговеріс пор. д/п ін. р-ну 150 МО + 75 МО фл., з розч. у фл. 1мл, № 1	G03GA30	10	71	177500,00	16,77	B/E
4	Цетротид® р-н д/ін., 0,25 №7	H01CC02	38	146	146000,00	14,66	B/E
5	Пурегон® р-н д/ін., 300 МО №5	G03GA06	13	33,9	16801,59	1,62	C/E
6	Нейробіон табл.200мг+100 мг +240 мкг №20	A11D B	40	1326	12777,34	1,15	C/N
7	Овітрель® р-н д/ін., 250 мкг №1	G03GA08	6	6	7994,10	0,59	C/V
8	Оргалутран® р-н д/ін., 0,25 мг/ 0,5 мл №5	H01CC01	1	5	5473,71	0,52	C/E
9	Диферелін® пор. д/п сусп. 0,1 №7	L02AE04	31	32	4872,55	1,43	C/V
10	Декрістол 5600 табл. №30	A11C C05	40	440	4282,52	0,40	C/N
11	Фолієва кислота табл. 0,25 г, № 30	B03B B01	40	442	600,53	0,05	C/V
12	Кардіомагніл табл.75 мг №30	B01AC06	40	400	543,48	0,05	C/E
13	Метипред табл.4мг. №30	H02AB04	2	44	228,23	0,02	C/V

За результатами ABC– аналізу витрат у 2017-2018 роках було встановлено:

- до групи А належать такі ЛЗ – Гонал-Ф, Меріонал (62,64 %);
- групи В – Цетротид, Перговеріс (31,43 %);
- групи С – Оргалутран, Пурегон, Овітрель та Диферелін (6,2%).

Найбільша питома вага припадає на частку таких ЛЗ: Меріонал (32,40%), Гонал-Ф (30,34%), Перговеріс (16,77%) та Цетротид (14,66%). Виявлено, що за структурою та частотою використання гормональних препаратів, які відповідають діючому Протоколу, який затверджений МОЗ України. Найбільшу питому вагу займають три препарати – Цетротид, Меріонал і Гонал-Ф у структурі призначень у 2020-2021 рр.

Нами визначено частоту призначень гормональних ЛЗ у 2020-2021 роках за даними 40 коротких протоколів. Частота призначень становила: для Цетротиду –

95,0%, Дифереліну – 77,5%, Гоналу-Ф – 67,5%, Меріоналу – 70,0%, Пурегон у – 32,5%, Перговерісу – 14,2%, Овітрелю – 8,6%, Оргалутрану – 0,1%. (рис.5.2)

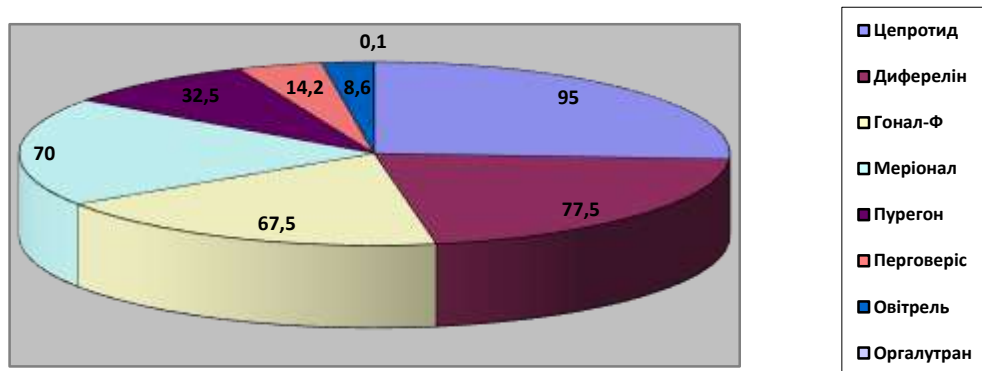


Рис. 5.2. Структура призначень гормональних препаратів у коротких протоколах стимуляції у 2002-2021 роках (за даними Медичного центру «Матері і дитини»), у %

Отже, у 2020-2021 роках лідерами за частотою призначень у коротких протоколах ДРТ є Цетротид, Диферелін, Гонал, Меріонал.

Нами отримані результати VEN-аналізу, за якими досліджувані гормональні ЛЗ розподіляються таким чином:

- група V – Гонал-Ф, Овітрель, Диферелін;
- група E – Оргалутран, Меріонал, Цетротид, Пурегон;
- група N – відсутня.

Таким чином, аналіз реальних даних призначень ЛЗ у протоколах стимуляції показав структуру та частоту використання препаратів, які повністю відповідають протоколам ДРТ в Україні. Виявлено, що у довгих протоколах стимуляції використовуються ЛЗ, які належать до другорядних, що вимагає оптимізації призначень для раціональності витрат. Перспективним є фармакоеконічний аналіз схем стимуляції за показниками «витрати-ефективність» для визначення економічно вигідних препаратів на курс.

Нами проведено порівняльний аналіз використання ЛЗ у двох приватних медичних центрах, за даними наших досліджень призначень коротких проколів стимуляції за 2017-2018рр. (Медичний центр «Інтерсоно Medicover Group») та 2020-2021 рр. (Медичний центр «Мати та дитина»). Сукупна вибірка становила 60

коротких протоколів з медичного центру «Інтерсоно Medicover Group» та 40 коротких протоколів з медичного центру «Мати та дитина». Таким чином загальна вибірка становила 100 медичних карт пацієнток.

Таблиця 5.6.

Порівняльний аналіз використання ЛЗ у двох приватних медичних центрах

Медичний центр «Інтерсоно Medicover Group» (2017-2018pp)		
Препарат	Кількість призначень, абсолютна	Частка, %
Гонал Ф® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №1	43	71,7%
Оргалутран® р-н д/ін., 0,25 мг/ 0,5 мл №5	54	90,0%
Біовен р-н д/ін. 10% 50 мл №1	10	16,7%
Меріонал® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №10	16	26,7%
Цетротид® р-н д/ін., 0,25 №7	19	31,7%
Пурегон® р-н д/ін., 150 МО №5	5	8,3%
Медичний центр «Мати та дитина» (2020-2021 pp)		
Гонал Ф® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №1	27	67,5%
Меріонал® пор. д/р-ну д/ін. 75 МО №10	28	70,0%
Перговеріс пор. д/п ін. р-ну 150 МО + 75 МО фл., з розч. у фл. 1мл, № 1	10	25,0%
Цетротид® р-н д/ін., 0,25 №7	38	95,0%

У результаті проведеного аналізу встановлено, що препаратами-лідерами за частотою призначень у медичному центрі Інтерсоно є Гонал Ф, Оргалутран, Біовен, Меріонал, Цетротид, Пурегон, Меріонал, Перговеріс, Цетротид, а у МЦ «Мати та дитина» - Цетротид, Меріонал і Гонал-Ф.

Результати нашого дослідження про результати інтегрованого частотного ABC/VEN - аналізу були опубліковані у наших наукових публікаціях [183-186].

5.2. Розробка методик фармакоеконічного аналізу «мінімізація вартості» та «вартість-ефективність» для гормональних препаратів з урахуванням даних доказової медицини

Враховуючи результати проведеного нами аналізу РД призначень, ми обрали ЛЗ з одної фармакотерапевтичної групи для опрацювання методик ФЕА. ФЕА –це багаторівневий процес дослідження, порівняння економічних витрат альтернативних медичних технологій та клінічних результатів для визначення переваг у системі охорони здоров'я та для окремої людини. Проведення ФЕА дає можливість оптимізувати бюджетні кошти, виділені на охорону здоров'я та обрати найоптимальніший варіант фармакотерапії захворювань.

Контрольована гіперстимуляція яєчників вважається ключовим фактором успіху перенесення ембріона. Вона є важливим етапом у всіх циклах ДРТ.

Вказано, що контрольована гіперстимуляція яєчників включає одночасне введення аналогів GnRH та гонадотропінів з метою запобігання передчасному збільшенню рівня лютенізуючого гормону. Частоту *СГЯ* при запліднення *in vitro* важко проконтролювати через відсутність узгодженої системи класифікації на міжнародному рівні [198].

На даний час трьома доступними рекомбінантними препаратами ФСГ на фармацевтичному ринку України є:

- Фолітропін альфа (Follitropin alfa), торгова назва - Гонал-Ф (виробник Merck Serono, Швейцарія);
- Фолітропін бета (Follitropin beta), торгова назва - Пурегон Н.В. (виробник Органон, Нідерланди).
- Корифолітропін альфа (Corifollitropin alfa), торгова назва - Елонва (виробник Н.В. Органон, Нідерланди).

Вищевказані препарати мають доведену ефективність за даними доказової медицини і є включені у Європейські та Міжнародні рекомендації з лікування. За даними рандомізованих клінічних досліджень лікарські засоби є економічно вигідні та мають доведену ефективність [128,131, 199].

Нами було опрацьовано метод фармакоекономічного аналізу «мінімізація вартості» для трьох альтернативних препаратів антГнРГ, що застосовуються для стимуляції овуляції: Гонал-Ф/Пурегон та Гонал/Елонва з точки зору витрат для пацієнтки. Витрати на ЛЗ було розраховано за цінами, поданими на сайті Moigion станом на 22.08.2020р результати представлено у табл.5.7. та у табл. 5.8.

Станом на 2020 рік середня заробітна плата медичного персоналу у державній установі становить 7500 грн. Нами розраховано витрати часу на обслуговування одного пацієнта, що становили 12 хв, які визначено з розрахункових норм обслуговування на одну годину роботи. Кількість робочих годин середнього медичного персоналу на тиждень становила 38,5 год. Розраховано, що вартість однієї ін'єкції дорівнює 9,27 грн.

Таблиця 5.7.

**Фармакоекономічний аналіз «мінімізація вартості» гормональних препаратів
Пурегон та Гонал-Ф на ринку України (станом на 2020 рік)**

Назва ЛЗ	Роздрібна ціна,грн	Вартість 1 мл ЛЗ,грн	Медіана дози ЛЗ, мг	Медіана кількості ін'єкцій ЛЗ	Вартість курсу ЛЗ, грн	Вартість проведення ін'єкцій ЛЗ,грн	Загальні прямі медичні витрати, грн
Пурегон 300 МО/0.36 мл №1	2588,75	7188,90	150 МО	7,6	19674,50	70,45	19744,95
Гонал-Ф 75 МО/0.5 мл №1	810,00	1620,00	150 МО	9,0	7290,00	83,43	7673,43

Як видно з табл. 5.7, вартість 1 мл для ЛЗ Пурегон у порівнянні з препаратом Гонал-Ф значно відрізняється, тобто Пурегон є в 4,44 рази дорожчий. Враховуючи дозу препаратів по 150 МО медіана кількості ін'єкцій препаратів становить 7,6 для Пурегону (авт. Kolibinakis E., 2015) [131] та 9,0 для Гоналу-Ф (авт. Zegers-Hochschild F., 2017) [128]. Вплив цих параметрів на фармакоекономічні показники також наведено у даній табл. Результати аналізу встановили, що витрати на Гонал-Ф є більш раціональними у порівнянні з витратами на Пурегон. Витрати на

лікування для препаратом Пурегон на одну пацієнтку становлять 19744,95 грн, а на лікування препаратом Гонал-Ф – 7673,43 грн. Отже, застосування препарату Гонал-Ф є економічно вигіднішим у 2,6 разів, що дозволяє пролікувати замість 100 пацієнток при використанні препарату Пурегон, 260 пацієнток препаратом Гонал-Ф.

Таблиця 5.8.

**Фармакоеконічний аналіз «мінімізація вартості» гормональних препаратів
Пурегон та Елонва (станом на 2020 рік)**

ЛЗ	Роздрібна ціна, грн	Вартість 1 мл ЛЗ, грн	Медіана дози ЛЗ, мл	Медіана кількості ін'єкцій ЛЗ	Вартість курсу ЛЗ, грн	Вартість проведення ін'єкцій ЛЗ, грн	Загальні прямі медичні витрати, грн
Пурегон 300 МО/0.36 мл №1	2588,75	7188,90	150 МО	7,6	19674,50	70,45	19744,95
Елонва 150 мкг/0.5 мл №1	11900,00	23800,00	100-150 МО	1	11900,00	9,27	11909,27

Як видно з табл. 5.8., вартість 1 мл для ЛЗ Пурегон та Елонва значно відрізняється. Також медіана дози препаратів становить 7,6 для препарату Пурегон (авт. Kolibinakis E., 2015) [131] та 1 для препарату Елонва (авт. Kolibinakis E., 2015) [131]. Вплив цих параметрів на фармакоеконічні показники наведено у табл. 5.12. Результати аналізу встановили, що витрати на препарат Елонва є більш раціональними у порівнянні з витратами на препарат Пурегон. Витрати на лікування препаратом Пурегон на одну пацієнтку становлять 19744,95 грн., а на лікування препаратом Елонва – 11909,27 грн. Отже, застосування препарату Елонва є економічно вигіднішим у 1,66 рази.

На наступному етапі ми опрацювали методику ФЕА та використали дані доказової медицини, враховуючи опубліковані науковцями результати про проведене багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійне сліпе дослідження ENSURE, метою був вибір схеми індукції супервуляції, який є найбільш

фармакоекономічно вигідним. Проведено оцінку ефективності та безпеки більш низької дози 100 мкг корифолітропіну альфа у пацієток масою тіла до 60 кг у порівнянні з щоденними інекціями ФСГ по 150 МО. Було встановлено, що схема індукції суперовуляції з використанням фолітропіну альфа є вигіднішою [190].

Таблиця 5.9.

Результати фармакоекономічного аналізу «витрати –ефективність» для препаратів Пурегон та Гонал

ЛЗ	Вартість курсу лікування, грн	Ефективність. %	Сума медичних витрат, грн	Витрати/ефективність
Гонал-Ф 75 МО/0.5 мл №1	7290,00	34,40%	7673,43	223,06 грн/1%
Пурегон 300 МО/0.36 мл №1	19764,5	22,90%	19744,95	862,22 грн/1%

Нами обчислено коефіцієнти «витрати-ефективність» для двох альтернативних препаратів, враховуючи дані про показники ефективності у %. Для препарату Гонал-Ф коефіцієнт становить 223,06 грн/1 %, а для препарату Пурегон 862,22 грн/1 %, що є в 3,86 рази вищим. Тому на час дослідження нами встановлено, що більш економічно ефективним є препарат Гонал-Ф у порівнянні з препаратом Пурегон.

Для опрацювання методики ФЕА «аналіз впливу на бюджет» (англ. budget impact analysis) нами проведено моделювання методом «дерева рішень», в якому використано статистичні показники поширеності безпліддя у жінок.

Станом на 2020 рік в Україні за даними державних статистичних звітів було зафіксовано 38168 тис. жіночого безпліддя. Лише 20 %, тобто 7634 жінок мають показання до використання методів ДРТ. Нами було визначено, що лікування методами ДРТ пройшло 6489 жінок (80 %), а відмовилось у лікуванні 1145 жінок (15%). Згідно із статистичними даними за 2017 р. трубний фактор був причиною безпліддя 908 жінок (14% від загальної кількості). У 5580 жінок (86%) були інші причини безпліддя, вони протребували стимуляції яєчників. Враховуючи сказане вище та прийнявши гіпотезу, що щорічно потребують стимуляцію яєчників 5580

жінок, нами опрацьована модель «аналіз впливу на бюджет», зображена на рисунку 5.3.

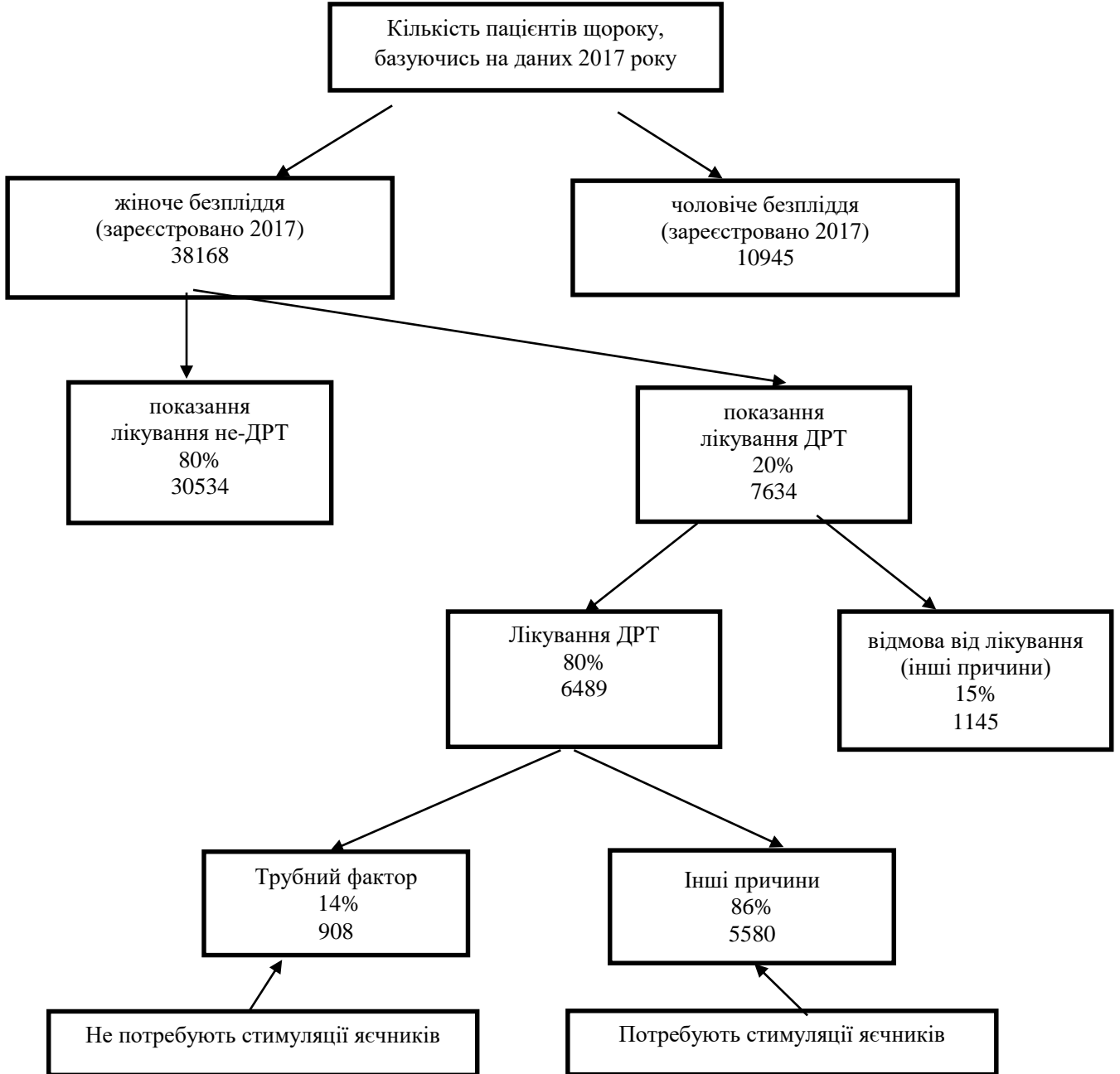


Рис. 5.3. Блок-схема прогнозування кількості жінок, які потребують ДРТ протягом року

Модель опрацьована при використанні препаратів Елонва і Пурегон, враховуючи вищенаведені дані прогнозу кількості жінок, які щорічно протягом 2020-2025 років можуть потребувати стимуляції яєчників. Даний метод ФЕА

визначає прямі економічні наслідки при умові заміни використання одного препарату на інший з метою економії бюджетних коштів у системі ОЗ в Україні.

Результати аналізу впливу на бюджет при використанні даних ЛЗ представлена в табл. 5.10

Таблиця 5.10.

Модель «аналіз впливу на бюджет» при використанні препаратів Елонва і
Пурегон

Показник	Елонва	Пурегон	Зміна витрат
Кількість пацієнтів - 1 рік	5 580	5580	
Кількість пацієнтів - 5 років	27900	27900	
Вартість стимуляції (прямі витрати) - 1 пацієнту (грн)	11909,27	19744,95	7835,68
Вартість стимуляції (прямі витрати) - усі пацієнтки (грн)	332 268 633	550 884 105	218 615 472
Ефективність	38.90%	38.10%	

Як бачимо, вартість стимуляції на усіх пацієнтів для препарату Елонва становить 332 268 633 млн. грн., для препарату Пурегон 550 884 105 млн. грн., що аналогічно у 1,65 (218 615 472 млн.грн.) разів вище для препарату Пурегон. За даними рандомізованого клінічного дослідження, ефективність препарату Елонва становить 38,9%, препарату Пурегон – 38,1%.

В Україні використовують та зареєстровано короткі та довгі протоколи стимуляції . У 90% випадків жінкам проводять короткі протоколи. Ми обчислили вартість короткого та довгого проколів станом на травень 2020 року, ціни середні роздрібні узяті із бази Morion, дані наведені у табл.

Таблиця 5.11.

Витрати на ЛЗ для короткого та довгого протоколах у циклах ДРТ станом на травень
2020р

Схема	МНН ЛЗ	Торгова назва	Дозування	Ціна/уп (роздрібна середня)	Ціна/од., грн	Витрати на схеми, грн
Короткий протокол (з антагоністом ГнРГ)	Corifolotropin alfa	Елонва	150 МО	10606	10606	10606

ЕКЗ	Follitropin alfa	Гонал-Ф	75 МО	750	750	22500
	Human menopausal gonadotrophin	Меріонал®	150 МО	8930,25	8930,25	8930,25
		Менопур	150 МО	5255,44	5255,44	7883,16
		Хумог	75 МО	292,81	-	-
	Cetrorelix	Цетротид	0,25 мг	900	900,00	3600
	Chorionic gonadotrophin	Прегніл®	5000 МО	340	340	680
		Хоріомон	5000 МО	558,36	558,36	558,36
Ganirelix	Оргалутран®	0,25 мг/0,5 мл	3108,54	3108,54	3108,54	
	Follitropin beta	Пурегон®	600 МО	4440,74	88,95	13322,22
	Choriogonadotropin alfa	Овітрел®	250 мкг/0,5 мл	1757,5	1757,5	1757,5
Довгий протокол (з агоністом ГнРГ) ЕКЗ	Triptorelin	Диферелін®	0,1 мг	1149,13	164,16	3447,39
		Декапептил®	0,1 мг/1 мл	1126,58	160,94	3379,74
		Декапептил депо	3,75 мг	1981,22	1981,22	1981,22
	Follitropin beta	Пурегон®	600 МО	4440,74	88,95	26644,22
	Follitropin alfa	Гонал-Ф	75 МО	750	750	26250
	Chorionic gonadotrophin	Хорагон	5000 МО	519,95	519,95	1039,9
		Прегніл®	5000 МО	419,5	419,5	419,5
		Хоріомон	5000 МО	479,97	479,97	479,97
	Choriogonadotropin alfa	Овітрел®	250 мкг/0,5 мл	1757,5	1757,5	1757,5

За даними наведеними у табл. 5.11. нами розраховано вартість терапії гормональними ЛЗ, для короткого і довгого протоколів. Для короткого протоколу існує 4 альтернативні схеми призначення ЛЗ:

- 1) Гонал +Цетротит+Овітрел – вартість схеми лікування - 27 857.50 грн.
- 2) Пурегон+Оргалутран+Прегніл– вартість схеми лікування - 17110.22 грн.
- 3) Елонва+Меріонал+Прегніл– вартість схеми лікування - 20216.25 грн.
- 4) Меріонал+Оргалутран+Хоріомон– вартість схеми лікування- 12597.15 грн.

Отже, виходячи з вищенаведених схем призначень ЛЗ для короткого протоколу, встановлено, що середня вартість на короткий прокол становить 19445,28 грн. Аналіз показав, що найдешевшим коротким протоколом є схема, що включає Меріонал+Оргалутран+Хоріомон, а найдорожчим є схема, що містить Гонал +Цетротит+Овітрел.

Для довгих проколів схеми для стимуляції овуляції наступні:

- 1) Диферелін+Пурегон+Прегніл– вартість схеми лікування - 30511.33.грн.
- 2) Диферелін+Гонал+Овітрел– вартість схеми лікування - 31454.89 грн.

Нами встановлено, що середня вартість на довгий прокол становить 30983.11 грн.

Якщо порівнювати витрати на короткий та довгі проколи, то встановлено, що вартість довгих протоколів у 1,59 разів є вищою, ніж вартість короткого проколу.

При використанні методів ДРТ вагітні жінки повинні застосовувати також препарати прогестерону - для профілактики передчасних пологів та підтримки лютеїнової фази, вітаміни та препарати ацетилсаліцилової кислоти - для зменшення в'язкості крові і запобігання тромбоутворення. Нами обчислено альтернативні схеми застосування даних препаратів для підтримки вагітності. Дані відображено в табл 5.12.

Таблиця 5.12.

Витрати на препарати для підтримки вагітності (станом на вересень 2020)

МНН	Торгова назва	Кількість ЛЗ	Ціна/уп (оптова)	Ціна/од.,грн	Вартість фармакотерапії (14днів)
Estradiol	Прогінова	3табл на добу	312,20 №20	15,61	655,62
Progesterone	Інжеста	2амп на добу	47,34 №5	9,47	265,16
	Прогестерон	2амп на добу	46,92 №10	4,69	131,32
	Утрожестан	1 капс	453,64 №14	32,4	453,64
Acidum Acetylsalicylicum	Акард	1 табл на добу	87,82 №100	0,87	12,18
	Аспірин кардіо	1 табл на добу	52,71 №28	1,89	26,36
Полівітаміни з мікроелементами	Вітрум пренатал	1 табл на добу	142,89 №30	4,77	66,78
	Елевіт пронаталь	1 табл на добу	522,56 №100	5,22	73,08

Нами обчислено вартість підтримки вагітності для двох схем призначення- найдешевшої та найдорожчої:

1) Прогінова+Прогестерон+Акард+Вітрум пренаталь – вартість схеми становить 865.90 грн.

2) Прогінова+Утрожестан+Аспірин карідо+Елевіт пронаталь – вартість схеми становить 1208.70 грн

Встановлено, що середня вартість терапії для підтримки вагітності становить 1037.30 грн.

Враховуючи одержані результати розрахунку середньої вартості протоколів ДРТ та вартості підтримки вагітності встановлено, що середні витрати при використанні короткого протоколу будуть становити 20482.58 грн., а витрати на довгий протокол та підтримку вагітності – 32020.41грн.

Основні результати розділу були опубліковані у наших працях та представлені на науково-практичних конференціях [201-206].

Висновки до розділу 5

1. Проведено аналіз реальних даних методом інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу карт призначень з двох приватних ДРТ центрів та одного державного ДРТ центру. Загальна вибірка налічувала 130 протоколів стимуляції (короткі і довгі протоколи). У результаті проведеного аналізу встановлено, що препаратами-лідерами за частотою призначень є Гонал Ф, Оргалутран, Меріонал, Цетротид, Пурегон, Перговеріс.
2. Опрацьовано методику фармакоєкономічного аналізу «мінімізація вартості» для трьох альтернативних препаратів антГнРГ, що застосовуються для стимуляції овуляції: Гонал/Пурегон та Гонал/Елонва. Результати аналізу показали, що витрати на Гонал-Ф є більш раціональними у порівнянні з витратами на Пурегон. Витрати на лікування Пурегоном на одну пацієнтку становлять 19744,95 грн., а на лікування Гонал-Ф – 7673,43 грн. Отже, застосування препарату Гонал-Ф є економічно вигіднішим у 2,6 разів.
3. Проведений аналіз моделювання «дерево рішень». Визначено, що лікування методами ДРТ пройшло 80% жінок-6489, а відмовилось у лікуванні 15% жінок-1145. За даними статистики, 14% безпліддя становить трубний фактор-908 жінок, які не потребують стимуляції яєчників. Інші причини безпліддя відповідно становлять 86%-5580 жінок, які потребують стимуляції яєчників.
4. Опрацьовано модель «аналіз впливу на бюджет» (англ. budget impact analysis) при використанні препаратів Елонва і Пурегон. Встановлено, що вартість стимуляції на 1 пацієнтку становить 7725 грн. для препарату Елонва, та 16826,33 тис. грн. для препарату Пурегон, що у 2,17 (9101,33 грн) разів вище для препарату Пурегон. Вартість стимуляції на усіх пацієнтів для препарату Елонва становить 215 527 500 грн., для препарату Пурегон 469 454 607 грн., що аналогічно у 2,17 (253 927 107 грн.) разів перевищує для препарату Пурегон.
5. Обчислено вартість короткого та довгого проколів станом на травень 2020 року, встановлено, що середні витрати для короткого протоколу становлять 19445,28 грн., а середні витрати на довгий прокол становлять 30983.11 грн. Якщо

враховувати витрати на ще на підтримку вагітності, то встановлено, що середні витрати при використанні короткого протоколу будуть становити 20482.58 грн., а витрати на довгий протокол та підтримку вагітності – 32020.41 грн.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Заліська О. М., Горбачевська Х.-О.Я., Гуз В.С. Фармакоєкономічні підходи до оцінки допоміжних репродуктивних технологій. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2. С.142–144.
2. Стасів Х.-О.Я., Заліська О.М., Максимович Н.М. Аналіз призначень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матер.* III Міжн. наук.-практ. конф. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 252.
3. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Аналіз призначень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матер.* III Міжн. наук.-практ. конф. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 252.
4. Stasiv, K.-O., Zaliska O. M., Maksymovych N. M. Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів у протоколах стимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 83–91. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10405>
5. Аналіз тенденцій та частоти призначень гормональних лікарських засобів у протоколах допоміжних репродуктивних технологій у період пандемії в Україні / Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Максимович Н. М., Гудзяк В. В. *Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку : матер.* XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 травня 2021 р. Харків, 2021. С. 79–80.
6. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Методика фармакоєкономічного аналізу «мінімізація вартості» для гормональних засобів у допоміжних репродуктивних технологіях. *Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку : матер.* XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 травня 2021 р. Харків, 2021. С. 104–105.

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ НАПРЯМІВ ВИКОРИСТАННЯ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

В Україні впроваджено метод використання оцінки медичних технологій (ОМТ), який використовується у більшості країн Європи. ОМТ допомагає прийняти важливі, стратегічні рішення у сфері охорони здоров'я. Пріоритетним завданням ОМТ в Україні є підготовка рекомендацій МОЗ щодо державного фінансування усіх послуг у системі охорони здоров'я. У 2008 році ВООЗ прийняли Таллінську хартію, яка визначила ОМТ як важливий засіб створення ресурсів для галузі охорони здоров'я.

6.1. Систематизація даних про сучасні методи оцінки медичних технологій та міні-оцінки медичних технологій для поліпшення доступності інноваційних лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях

У системі оцінки медичних технологій (Health Technology Assessment – НТА) відповідно до вимог ВООЗ проводиться аналіз та узагальнення результатів застосування інноваційних технологій – нових ЛЗ, схем профілактики, діагностики для забезпечення вищої якості та тривалості життя пацієнтів [207].

Резолюція щодо впровадження ОМТ була затверджена на 67-ій Асамблеї ВООЗ у 2014 році, вона включає основні засади для належного і правильного використання ОМТ у світі [207].

ОМТ найчастіше здійснюється на місцевому рівні – це міні-ОМТ для лікувальних закладів: лікарень, центрів, клінік, центрів з репродуктивних технологій, коли можна оцінити витрати, ефективність, вплив та переваги інноваційних схем, методів, програм при їх практичному застосуванні у конкретному закладі охорони здоров'я [208].

У світовій практиці у результаті діяльності Агенств, Департаментів з ОМТ активно розвивається методологія «Угоди керованого доступу» (УКД) (Managed Entry Agreements), яка широко впроваджується у фармацевтичну практику

провідних країн світу, у тому числі в державах Центральної та Східної Європи для забезпечення доступу до інноваційних ЛЗ. Зокрема, при лікуванні важких хронічних захворювань в онкології, гематології, при рідкісних патологіях, а також при ДРТ відповідно до програм лікування безпліддя та раціонального використання ресурсів охорони здоров'я [208].

За рекомендаціями ВООЗ ОМТ використовується для забезпечення інформацією керівників, осіб, які приймають рішення у галузі охорони здоров'я для фармацевтичної допомоги, щоб раціонально розподілити обмежені ресурси системи охорони здоров'я на профілактику, діагностику та лікування захворювань [208].

Нами узагальнено дані закордонних та вітчизняних джерел літератури про системи ОМТ у країнах світу та можливості їх використання в Україні [209-213].

Методом систематизації, можна констатувати, що у системі ОМТ виділяють два основні види формування звітів з ОМТ та прийняття рішень:

- ОМТ на національному та регіональному рівнях;
- міні-ОМТ на місцевому рівні – лікарня, спеціалізований медичний центр.

Узагальнюючи дані публікацій, нами сформульовано термін для використання у вітчизняній науковій літературі «міні-ОМТ», який означає системний процес оцінки показників ефективності, безпеки, якості життя, соціальних, етичних аспектів у співвідношенні до витрат при використанні інноваційних ЛЗ порівняно з традиційними препаратами. Метою міні-ОМТ є економія коштів у лікарні, медичному центрі, тощо при впровадженні інновацій, яка включає звіт з міні-ОМТ з урахуванням реальних даних про споживання ЛЗ для прийняття належних управлінських рішень про раціональне використання ресурсів на локальному рівні. Процес міні-ОМТ проводиться підготовленими фахівцями – фармакоеконومیстами, а також лікарями і фармацевтами, які мають відповідну спеціалізацію з ОМТ та беруть участь у підготовці звіту з міні-ОМТ для конкретної медичної технології, збираючи реальні дані на рівні лікарень з метою надання об'єктивної інформації керівникам, що приймають рішення про закупівлю

ліків чи їх фінансування. Термін виконання звіту з міні-ОМТ у середньому складає 5-10 днів [214, 215].

За даними літератури звіти з міні-ОМТ в останні роки використовуються у країнах ЄС, зокрема, в Іспанії, Італії, Німеччині [214, 215].

Нами визначено, що міні-ОМТ є інструментом для прийняття рішень на основі доказів, які керівники лікарень можуть використовувати для впровадження нових технологій охорони здоров'я. У багатьох країнах Національні агентства з ОМТ використовують звіти з міні-ОМТ для введення нових методів лікування у певному медичному закладі для певного регіону.

За даними літератури встановлено, що система впровадження нових технологій охорони здоров'я щодо інноваційних ЛЗ, наприклад, при лікуванні безпліддя для ДРТ вимагає проведення міні-ОМТ на рівні лікарень, медичних центрів. Міні-ОМТ включає обов'язкові вимоги до формування та структури звіту з ОМТ відповідно до затверджених на рівні держави (регіону) рекомендацій (Guidelines) для раціонального використання інноваційних ЛЗ. Нами узагальнено, що ключовими для формування звіту з міні-ОМТ є:

1. Систематичний огляд джерел доказової медицини про результати клінічної ефективності та безпеки інноваційних ЛЗ.

2. Оцінка витрат на інноваційний ЛЗ з порівнянні з традиційним ЛЗ, який уже призначався у реальній практиці лікарень, медичних центрів з проведенням фармакоеконічного аналізу методами «вартість-ефективність», «мінімізація витрат» для визначення економічного ефекту від запровадження інноваційного препарату та удосконалення результатів лікування (наприклад, показника настання успішної вагітності при ДРТ).

6.2. Опрацювання методології угоди керованого доступу для поліпшення доступності гормональних препаратів для бюджетних закупівель

У провідних країнах світу для збільшення доступу (реєстрації і наявності на ринку) і доступності (економічного доступу, тобто наявності фінансового забезпечення з державних, страхових коштів для пацієнта) до інноваційних

препаратів активно розвиваються і впроваджується метод - угоди керованого доступу (УКД, англ. Managed Entry Agreements—MEA).

Угоди керованого доступу – це угоди між фармацевтичним виробником, постачальником та платником медичних послуг – державою, страховим фондом, які застосовуються з метою забезпечення доступу пацієнтів до інноваційних медичних технологій – схем діагностики, профілактики, лікування, коли у зв'язку з коротким терміном впровадження на ринок препарату ще не накопичено достатньо доказів про його доведену ефективність, клінічні переваги, немає ще оцінок про вплив на якість життя тощо [216].

У Європі існує багато типів УКД [21-220]. Найчастіше використовують такі угоди, як:

- знижка на інноваційний ЛЗ (The discounts for innovation medicines) – знижки у ціні на ЛЗ (цінова знижка від задекларованої ціни, 5-10%), який буде включено у державні програми і фінансуватиметься з бюджетних фондів;
- угоди цінового обсягу (Price-volume agreements) – коли фармацевтична компанія за певну фіксовану вартість надає інноваційний ЛЗ на певний курс лікування;
- безкоштовний ЛЗ на перший етап лікування (Free doses for the first stage of treatment) – фармацевтична компанія безкоштовно надає інноваційний ЛЗ на початковий етап лікування;
- відшкодування витрат за даними НТА–досьє (Coverage with evidence development) – оцінюються витрати на схеми лікування, враховуючи показник про ефективність, а також вплив на бюджет країни при впровадженні інноваційного препарату;
- фінансування витрат після одержаного результату (Payment by result) – фармацевтичні компанії слідкують за результатами лікування пацієнта та лише при ефективному лікуванні покривають затрати на інноваційний ЛЗ;
- відшкодування витрат при умові накопичення доказів про ефективність (Coverage with evidence development) – страховий фонд збирає дані про ефективність лікування препаратом, безпеку і лише після збору первинних

даних про ефективність, запроваджують угоди з фармацевтичною компанією [218].

Види УКД представлено в табл. 6.1.

Таблиця 6.1.

Види Угод керованого доступу

Угоди керованого доступу			
Фінансові		На основі продуктивності (включають фінансові елементи)	
На рівні пацієнта	На рівні населення	На рівні пацієнта	На рівні населення
обмеження обсягу або витрат	Обмеження витрат	Умова отримання доказів ефективності за час спостереження	Умова отримання доказів ефективності за час спостереження
безкоштовний ЛЗ на перший етап лікування	угоди цінового обсягу	фінансування витрат після одержаного результату	
	Конфіденційна знижка	умовне продовження лікування	

У 2021р. в Україні затверджено постанову щодо договорів керованого доступу [223], введено в дію статтю 79 – «Договори керованого доступу», що сприятиме покращенню доступності ЛЗ, що закуповуються через бюджетні установи в Закон України № 531-ІХ. Так, «Угоди керованого доступу» використовують для забезпечення більш швидкого доступу до нових потенційно-вигідних технологій охорони здоров'я, для отримання найкращого показника «витрати-ефективність» та забезпечення доступності для більшої когорти пацієнтів до високовартісних і високотехнологічних ЛЗ.

Теоретичні основи методів УКД розроблені провідними фармакоеконومیстами Лондонської школи економіки, Міжнародного товариства фармакоеконічних досліджень – ISPOR, експертами ВООЗ [224].

У європейській моделі фінансування охорони здоров'я основним є готовність і здатність виробників, платників і керівників агентств з ОТЗ знайти стабільні рішення щодо ціни та розміру відшкодування витрат на ліки з метою полегшення раннього доступу пацієнтів до інноваційних, ефективних препаратів, які є

високовартісними, проте забезпечують поліпшення якості життя, зниження показників інвалідизації, смертності тощо.

Європейська Комісія з УКД може видавати дозвіл на маркетинг лише після того, як Європейське агентство з ЛЗ (англ. European Medicines Agency-EMA) затверджує реєстраційне досьє на інноваційний препарат, враховуючи дані з клінічних досліджень про якість, безпеку та ефективність препарату.

У таких європейських країнах як: Італія, Велика Британія, Уельс, Шотландія та Швеція інформація про ЛЗ, які включені в УКД є публічною і доступна на сайтах Агенств з ОТЗ

У Бельгії та Франції зміст УКД є конфіденційним для усіх зацікавлених сторін. У Чеській Республіці зміст УКД конфіденційно обговорюється між компаніями-заявниками та Союзом страхових фондів, який є відповідальним за відшкодування коштів. У Чехії передбачається конфіденційна знижка на інноваційний препарат, тобто декларація ціни виробником, по якій ЛЗ буде надаватися для страхового забезпечення. Термін договору, як правило становить 3 роки, продовження договору здійснюється на основі даних про досвід застосування (ефективність препарату) інших країн та на основі проведених досліджень ефективності та безпеки ЛЗ.

У Франції для кожного препарату визначаються обсяги постачання (реалізації) та пов'язані з ними фінансові оплати. Витрати на лікування є встановленими відповідно до Угоди, проте якщо компанія їх перевищила ліміт, змушена повертати державі кошти, оскільки ціна на упаковку інноваційного ЛЗ затверджується на державному рівні. Ціна на інноваційний ЛЗ затверджується на державному рівні. Якщо після досліджень ЛЗ отримує кращу оцінку, то ціна зберігається, якщо ні - компанія відшкодовує різницю у ціні.

У Італії метод УКД, у більшості затверджених Агенствами з ОМТ базується на показниках ефективності ЛЗ, які накопичуються у процесі застосування препарату. Перший курс ЛЗ повністю фінансується виробником для визначеної когорти пацієнтів, які відповідають вимогам, прописаним в УКД. Тобто в УКД вказується: тривалість курсу та характеристики пацієнтів, які будуть отримувати

схему лікування за УКД: вік, стать пацієнта, стадія, тривалість основного захворювання, супутні патології тощо. Також визначається ціна препарату та вартість, яка відшкодовується Національною службою охорони здоров'я. Рішення про встановлення ціни та відшкодування витрат повторно переглядається через 2 роки (24 місяці), проте на основі кожної конкретної УКД для конкретного ЛЗ термін УКД може змінюватися, наприклад, при невідповідності заявленої виробником ефективності інноваційного препарату для когорти пацієнтів протягом першого року, УКД може бути змінена.

У Литві метод УКД застосовується, коли витрати на відшкодування інноваційного ЛЗ є вищими, порівняно з аналогічними за дією препаратами.

У Великій Британії використовують метод УКД для схем доступу пацієнтів, за допомогою яких фармацевтична компанія та Департамент охорони здоров'я спільно з Національним інститутом здоров'я і клінічної досконалості - NICE (який є найбільш авторитетним агентством з НТА у світі) надають фінансовий доступ для пацієнтів до інноваційних ліків, які мають належний показник «витрати-ефективність» відповідно до затверджених критеріїв і показників (граничного рівня фінансування на 1 рік, враховуючи показник якості життя – QALY).

У Швеції діє національний реєстр таких УКД, який фінансується урядом на основі звітів від Національної ради з питань охорони здоров'я (Агенства з НТА), що подає обґрунтовані дані про обсяги використання ЛЗ у кількості упаковок та відповідних витратах.

Дані літератури свідчать, що за АТХ – класифікацією інноваційні ЛЗ, на які є затверджено УКД, найчастіше це антинеопластичні та імуномодулюючі засоби для лікування важких стадій онкологічних захворювань, які займають 37,8% від усієї кількості УКД. Ці групи препаратів впроваджуються з використанням методології МЕА у країнах ЄС. Основні результати аналізу, які препарати за АТХ класифікацією включені в УКД у країнах ЄС наведено на рис.6.1;

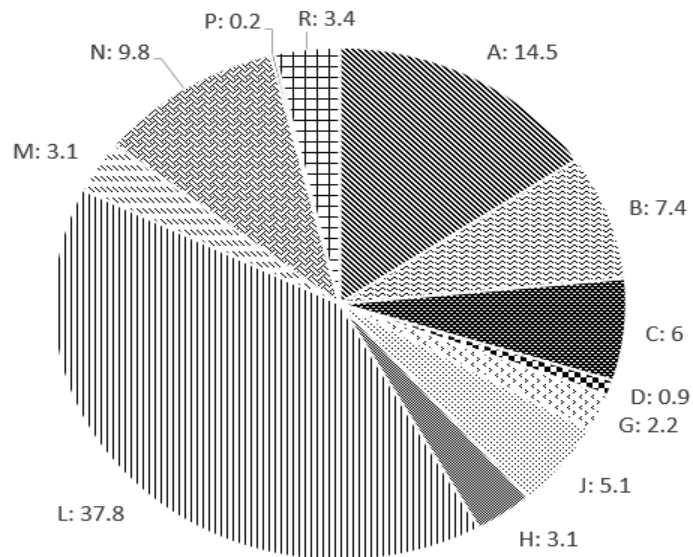


Рис.6.1. Структура розподілу ЛЗ за АТХ класифікацією у системі УКД

Як свідчать дані рисунку 6.1., найчастіше до УКД включені інноваційні засоби, що впливають на травну систему і метаболізм (група А)– 14,5%, засоби, що діють на нервову систему (група N)– 9,8%, засоби, що впливають на систему крові та гемопоез (група В) становлять 6,4%.

Державні (страхові) фонди у країнах Центральної та Східної Європи, які мають обмежені ресурси, більш широко застосовують метод УКД для відшкодування вартості інноваційних, високовартісних ЛЗ, щоб забезпечити доступ і доступність для важкохворих з гематологічними, онкологічними, пацієнтів з рідкісними захворюваннями.

У країнах Центральної та Східної Європи використовуються різні типи УКД. Найбільш поширеним типом УКД у більшості країн є надання знижки у ціні на ЛЗ, який буде включений у державні програми і фінансуватиметься з бюджетних (страхових) фондів (цінова знижка від задекларованої ціни, найчастіше 5-10%). Деякі країни впроваджують неформальні «угоди керованого доступу», коли фармацевтична компанія надає на певний курс лікування (початковий етап) інноваційний ЛЗ безкоштовно для пацієнта (free doses), які призначають певній когорті хворих та моніторять результати – ефективність лікування, безпеку. Після збору первинних даних про ефективність, запроваджують офіційні «угоди

керованого доступу» або страховий фонд відшкодовує витрати при умові отримання доказів ефективності за час спостереження (англ. Coverage with evidence development - CED) відповідно до прописаних критеріїв в УКД щодо ефективності лікування (% хворих, % поліпшення якості життя і т.д.). Такий тип УКД використовують у Чеській Республіці та Словаччині. У цих країнах законодавчо визначені конкретні характеристики груп пацієнтів, тривалість, курсу лікування та очікувані результати (критерії ефективності і безпеки) при прийомі інноваційних ЛЗ.

Нами систематизовано дані літературних джерел щодо використання різних типів УКД у країнах Центральної та Східної Європи. Результати представлено у табл.6.2.

Таблиця 6.2

Використання типів УКД у країнах Центральної та Східної Європи

Типи «угод керованого доступу»	Країни, у яких використовуються
1. Знижка (%)	Боснія і Герцеговина, Болгарія, Хорватія, Чехія, Естонія, Угорщина, Польща, Словенія
2. Угоди цінового обсягу	Болгарія, Хорватія, Чехія, Естонія, Латвія, Литва, Польща, Румунія, Словенія
3. ЛЗ на початковий етап (безкоштовно)	Боснія і Герцеговина, Хорватія, Естонія, Угорщина, Сербія, Словенія
4. Відшкодування витрат за даними НТА досьє	Болгарія, Хорватія, Чехія, Естонія, Угорщина, Латвія, Литва, Польща, Сербія, Словенія
5. Фінансування витрат лише після одержаного результату	Хорватія, Чехія, Естонія, Косово, Румунія, Польща,
6. Відшкодування витрат при умові накопичення доказів про ефективність	Болгарія

Тривалість дії УКД становить 1-5 років залежно від класу інноваційного ЛЗ, обсягів закупівель та законодавчих вимог кожної країни. Після закінчення терміну УКД вона підлягає повторному розгляду. Якщо ж угоду не поновлено, то фінансування на інноваційні ліки припиняється. Так, у Румунії період після завершення УКД і до розгляду та затвердження нової може становити 1–3 місяці. Протягом цього періоду фармацевтична компанія (виробник) фінансує з власних коштів усі витрати на лікування когорти пацієнтів, які вже розпочали прийом інноваційного ЛЗ до часу початку нової УКД, тобто пацієнти є соціально і фінансово захищеними.

Був проведений огляд, який включав у себе 25 досліджень. Встановлено, що більшість ЛЗ, які включені до УКД, орієнтовані на фінансові домовленості (англ.- financial arrangements). Досліджувані УКД включали у себе переважно протипухлинні ЛЗ. Встановлено, що більшість країн прописують у своїх УКД конфіденційність та включають знижки [221],

Було розроблено рекомендації, які окреслюють основні принципи кращого доступу пацієнтів до інноваційних ЛЗ за доступними цінами. Вони допомагають досягти більшої ефективності та послідовності в оцінці нових медичних технологій на основі вже одержаних результатів.

ОМТ може бути головним інструментом для надання інформації, заснованої на доказах.

Принципи кращого доступу пацієнтів до інноваційних ЛЗ подано десятьма рекомендаціями, які стануть основою до реалізації підходу до системи охорони здоров'я [217-220].:

1. УКД, які ґрунтуються на результатах, не є нормою. Рівень невизначеності повинен показати користь від угоди, а також отримані вигоди для системи охорони здоров'я. Такі методи, як "Очікувана вартість досконалої інформації" (англ. - Expected Value of Perfect Information»), можуть бути використані для оцінки балансу між витратами та вигодами від цих угод.

2. У ситуаціях, коли УКД вважається корисною, необхідно проводити дослідження для вирішення кожного конкретного випадку.

3. Щоб підходи, які є засновані на результатах, у галузі охорони здоров'я були ефективними, важливо правильно розробити загальні стандарти ефективного та якісного збору та аналізу даних, що вимагає високоефективних ІТ-систем.

4. Процес УКД, заснований на результатах, повинен розпочинатися із діалогу між платником, страховим фондом та виробником. Діалог слід розпочати до того, як ліки вступають у фазу III розробки, і вони повинні чітко визначити, які докази будуть доступні під час запуску, та визначити рівень невизначеності.

5. Процес УКД, заснований на результатах, повинен бути динамічним із континуумом формування доказів, і на кожному етапі слід чітко пояснювати, які докази необхідні для наступного кроку.

6. На кожному етапі процесу необхідно узгоджувати наслідки невиконання вимог та очікувань.

7. В УКД необхідно чітко прописувати, яких і скільки пацієнтів можна буде лікувати, після доступу до інноваційних ЛЗ.

8. У процесі УКД, заснованому на результатах слід також передбачити, що рівні ціноутворення та відшкодування (англю - pricing and reimbursement (P&R) спочатку можуть бути низькими порівняно з очікуваним результатом і можуть збільшуватися лише при надходженні більшої кількості доказів.

9. Важливим та обов'язковим є участь пацієнтів в обговоренні УКД. Це буде сприяти партнерству між зацікавленими сторонами та стимулювати реформи в системі охорони здоров'я. В подальшому це забезпечить правильне фінансове підґрунтя, що ліки використовуються раціонально.

10. УКД повинні розглядатися не лише на рівні окремих країн. Існують можливості для укладення міждержавних угод, навіть при різному рівні цін.

Нами узагальнено статистичні дані про кількість ЛЗ, які були включені до УКД у деяких країнах Центральної та Східної Європи за останні роки. Результати представлено в табо 6.3. Виявлено, що у Болгарії 367 ТН ЛЗ внесені до УКД, в Угорщині – 134 ТН, це забезпечує значну доступність інноваційних препаратів для пацієнтів за бюджетні кошти та швидкий доступ до нових технологій, які поліпшують ефективність лікування та якість життя пацієнтів.

Таблиця 6.3

**Результати аналізу кількості ЛЗ, які були включені до УКД
у країнах Європейського Союзу**

	Болгарія	Угорщина	Литва	Латвія	Сербія	Румунія	Разом
АТС-А	42	32	10	3			87
АТС-В	24	9	7	5	2		47
АТС-С	36	7	5		1		49
АТС-Г	13	7					20
АТС-Н	14		3		1		18
АТС-І	35	8	6	7	3	1	60
АТС-Л	96	32	32	22	10	4	196
АТС-М	10	5	2				17
АТС-Н	51	18	9	5			83
АТС-Р	2						2
АТС-Р	18	11	6				35
АТС-С	19	3	1				23
АТС-V	7	2	1		1		11
Всього	367	134	82	42	18	5	648

Як свідчать дані табл. 6.3, УКД у цих країнах включали 648 ТН ЛЗ, що забезпечило доступ пацієнтів до інноваційних ліків, їх доступність за рахунок бюджетного фінансування.

Нами систематизовано законодавчі регуляторні вимоги до УКД, які діють у провідних європейських країнах. У Шотландії Рада з охорони здоров'я та соціальної допомоги (The Health and Social care Board) підтримує впровадження інноваційних ЛЗ, які дозволяють пацієнтам скористатися перевагами у лікуванні. Так, у Шотландії працює метод УКД, який базується на доказових даних з БНФ. Наприклад, з 2015 року до УКД у Шотландії включено препарат фолітропін альфа (Vemfola®), який застосовується при ДРТ для стимуляції овуляції у жінок та для стимуляції сперматогенезу у чоловіків. Цей гормональний інноваційний ЛЗ при ДРТ необхідно включати до УКД, оскільки проблематика безпліддя є актуальною у

всьому світі. У протоколах ДРТ застосовуються високовартісні ЛЗ, які потребують включення до УКД, що забезпечить їх раціональне використання і знизить витрати на ДРТ [225].

В Україні відповідно до Постанови КМУ від 23 грудня 2020 № 1300 затверджений Порядок проведення державної оцінки медичних технологій, (Офіційний вісник України, 2021 р., № 2, ст. 94), який передбачає використання УКД, що передбачає умови постачання оригінального (інноваційного) ЛЗ, в тому числі оригінального, біологічного ЛЗ або медичного імунобіологічного препарату за кошти державного бюджету з метою забезпечення доступності такого ЛЗ для пацієнтів [226].

Постанова КМУ від 27.01.2021 № 61 «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1-2 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333» затвердила правові і організаційні засади, процедуру та умови проведення переговорів щодо договорів керованого доступу з виробниками і постачальниками [227].

Тому нами у 2019 р. опрацьоване інформаційне забезпечення про Угоди (договори) керованого доступу для інноваційних ліків на прикладі ДРТ. Інформаційний лист був впроваджений у роботу Департаменту з ОМТ ДЕЦ МОЗ України, що було використано при подальшій підготовці теоретичної бази для практичного впровадження у законодавство методики «Угоди керованого доступу для інноваційних ліків в Україні у 2020-2021 роках (Додаток Д1-Д3).

6.3. Дослідження та оптимізація інформаційного забезпечення провізорів доказовою інформацією про лікування безпліддя, удосконалення післядипломної й неперервної освіти провізорів

У час, коли проводиться значне реформування охорони здоров'я, актуальним є набуття знань і навичок з ДРТ спеціалістами медицини та фармації, що є обов'язковим для забезпечення раціонального використання ЛЗ та прийняття науково обґрунтованих управлінських рішень. Відповідно до Закону України «Про вищу освіту» №1556-VII від 01.07.2014 передбачено консолідацію навчального

процесу і проведення наукових досліджень, які в свою чергу забезпечують єдність засвоєння і передачу нових знань [228].

Затверджено концепцію безперервного професійного розвитку та навчання фармацевтичних працівників [229]. Це є невід’ємною складовою затверджених на рівні ВООЗ стандартів з належної практики фармацевтичної освіти та належної аптечної практики.

Для успішного результату ДРТ має бути забезпечена і належна фармацевтична складова схем стимуляції овуляції, тому рівень обізнаності про ЛЗ при ДРТ фармацевтичним працівником має бути на належному професійному рівні.

Нами опрацьована методика проведення опитування шляхом анкетування про фармацевтичну допомогу при ДРТ, схему опитування наведено на рисунку 6.2.

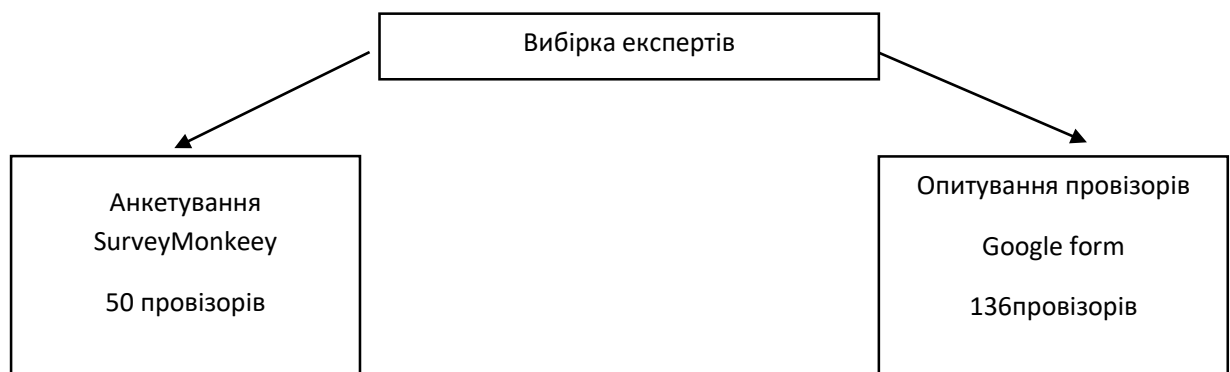


Рис.6.2. Схема опитування провізорів

Загальна вибірка становила 186 провізорів, які навчались на передатестаційних циклах, циклах стажування та спеціалізації за спеціальністю «Організація і управління фармацією» та «Загальна фармація».

На першому етапі нашого дослідження для визначення інформаційних потреб спеціалістів - провізорів-інтернів та практичних спеціалістів - провізорів аптек нами було створено онлайн-анкетування на платформі Survey Monkey, яке наведено у Додатку В.1-В.2

Методом онлайн-анкетування 50 слухачів встановлено, щодо актуальності навчання з ДРТ, одержано результати, що 94% респондентів мають інформаційну потребу у навчанні про сучасні аспекти ДРТ в Україні та Європі (рис.6.3.)

Q20 Чи бажаєте Ви знати про сучасні аспекти ДРТ в Україні та Європі?

Answered: 50 Skipped: 0

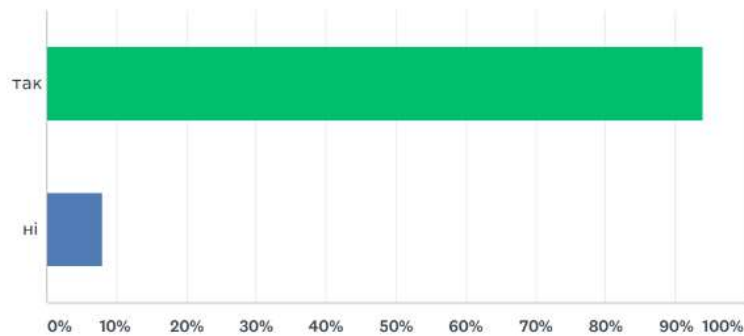


Рис.6.3. Інтерфейс результату опитування у програмі SurveyMonkey

Присвоєну кваліфікаційну категорію мали 38% опитуваних. Стаж роботи опитуваних респондентів становив: до 5 років-34%; 5-15 років-44%, 15-25 років-18%; 25-35 років-2% та більше 35 років-2%

Дані показали, що 74% провізорів вважають, що володіють достатнім рівнем знань про методи лікування безпліддя за допомогою ДРТ. Та лише 22% опитаних знають, які схеми стимуляції овуляції для настання вагітності застосовуються при ДРТ. Результати анкетування показали, що джерелами інформаційного забезпечення для 42 % опитаних є дані з видання «Еженедельник Аптека», для 38% - дані з вітчизняних сайтів (наприклад, <https://tabletki.ua>), для 28 % - матеріали конференцій та конгресів, для 14% - публікації у фахових медичних та фармацевтичних журналах.

Встановлено, що кваліфіковану фармацевтичну допомогу жінкам, які завагітніли з допомогою ДРТ готові надавати лише 22% опитаних провізорів.

Нами було опитано провізорів щодо попиту на вітамінно-мінеральні комплекси, оскільки їх найчастіше призначають вагітним жінкам. Розподіл попиту на ці ЛЗ представлено на рисунку.6.4

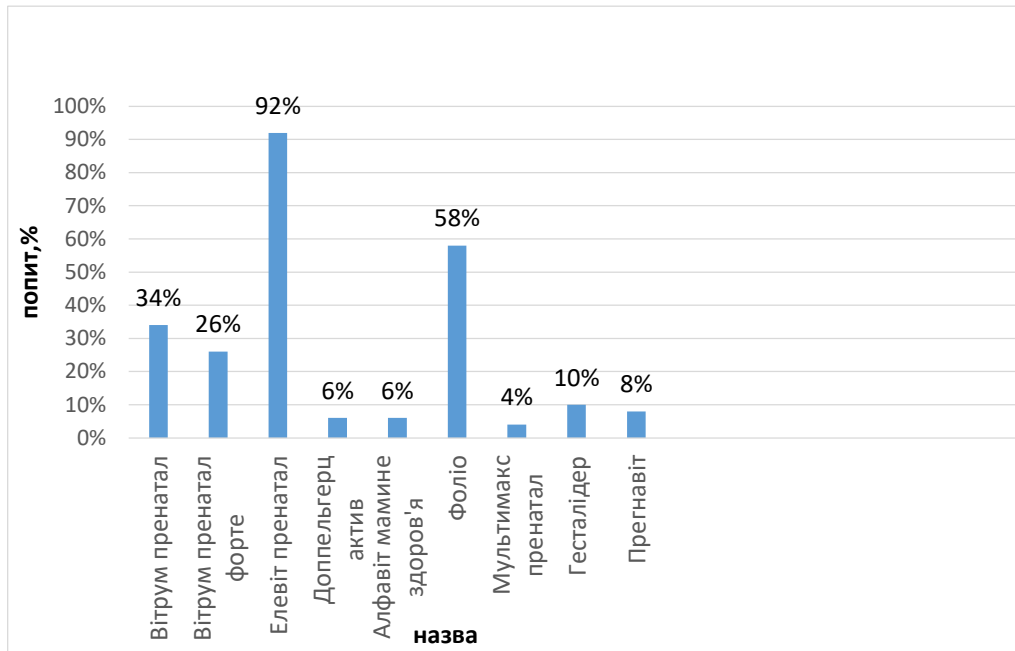


Рис. 6.4. Аналіз попиту на препарати

з групи вітамінів для вагітних жінок, які використовували методи ДРТ

Далі нами визначено наявність цих груп ЛЗ в аптечних закладах. Встановлено, що в асортименті гормональних ЛЗ найчастіше наявний Прогестерон (ТН – Лютеїна, Прогестерон, Ендометрин, у 36, 34 та 9 установах відповідно). Серед ЛЗ групи G03G гонадотропіни та інші стимулятори овуляції – лише у 5 установах був наявний менопур, у 4 – Декапептил. Найнижчу наявність по аптеках становили Гонал, Пурегон, Диферелін, Овітрел, Елонва, Меріонал та Цетротід. Однак, дані гормональні препарати наявні в аптечних закладах, які знаходяться у медичних центрах ДРТ.

У визначенні того, яким ЛЗ (вітчизняним чи імпортованими) сьогодні надають перевагу пацієнти, респонденти розділились на дві групи: 4% відзначило, що пацієнти надають перевагу вітчизняним ЛЗ, а 96% - іноземним виробникам.

За результатами анкетування встановлено, що провізори мають потребу покращення рівня теоретичних знань, а також інформаційного, організаційного та правового забезпечення щодо відпуску ЛЗ при використанні методів ДРТ. Встановлено, що 78% провізорів бажають отримувати дані доказової медицини про інноваційні ЛЗ при ДРТ, а 76% опитаних вказали, що хочуть пройти тематичне удосконалення, що висвітлюватиме дані про доказову ефективність гормональних

препаратів при ДРТ. Майже усі провізори, а саме 94% хочуть ознайомитися з сучасними аспектами ДРТ в Україні та у Європі. Недостатньо проінформовані з питання фармацевтичної опіки при ДРТ є 78% опитаних.

Отже, надавати кваліфіковану фармацевтичну допомогу жінкам, які завагітніли з допомогою ДРТ готові надавати лише 22% опитаних провізорів.

На другому етапі нашого дослідження проведено он-лайн опитування за анкетною, створеною в Google-form. Нами було опитано 136 провізорів, з яких 54,6% це провізори спеціальності «Організація і управління фармацією» та 45,4% «Загальна фармація». Стаж роботи фармацевтичних працівників становив: менше 5 років - 24,7%, 6 - 10 років - 23,9%, 11 - 20 років- 25,1%, 21 - 30 років -17,4% та 31 рік і більше - 8,9%. Щодо питання наявності кваліфікаційної категорії, провізори відзначити наступне: вища категорія - 21,9%, перша категорія- 1,6%, друга категорія - 5,1%, сертифікат спеціаліста-71,4%.

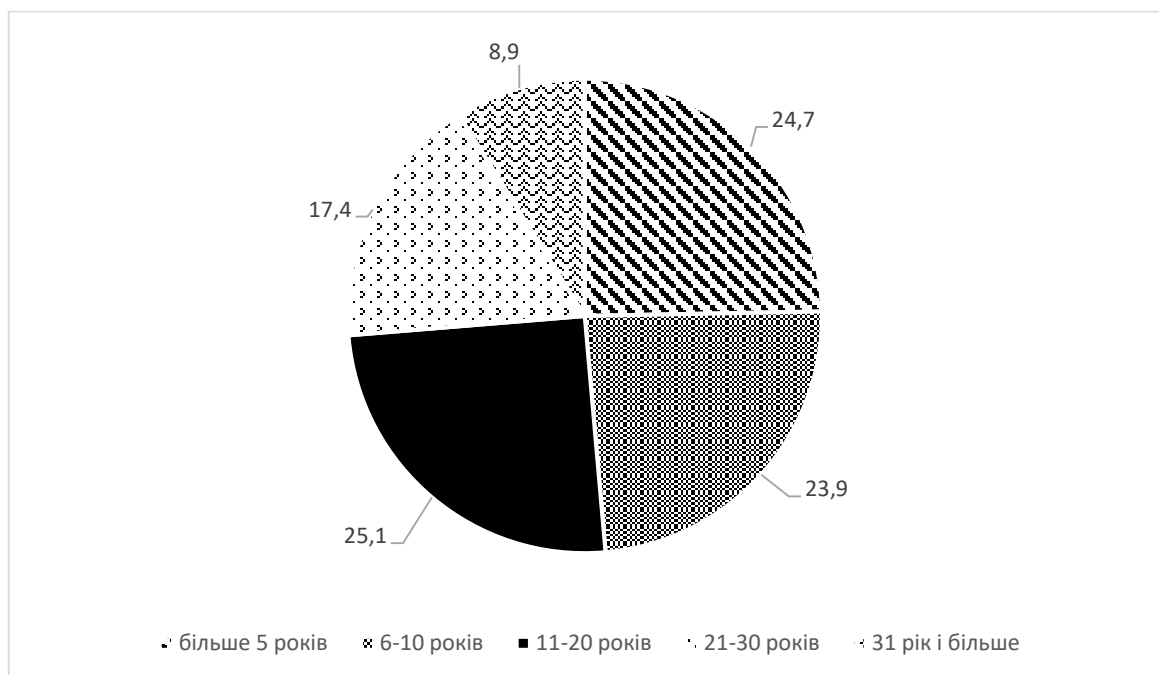


Рис.6.5. Розподіл за стажем роботи, у %

Результати анкетування показали, що серед ЛЗ, які застосовуються у схемах ДРТ обізнаність провізорів наступна: Прогестерон – 100%, Гонал – 57,35%, Пурегон – 44,85%, Декапептил – 22,79%, Диферелін – 23,52%, Овітрель–14,70,%, Елонва – 18,38%, Ендометрин – 86,02%, Лютеїна – 86,02%, Менопур – 23,52%,

Меріонал – 14,70%, Перговеріс – 18,38%, Декапептил – 23,52%, Цетротід – 24,26%, дані зображено на рисунку. 6.6.

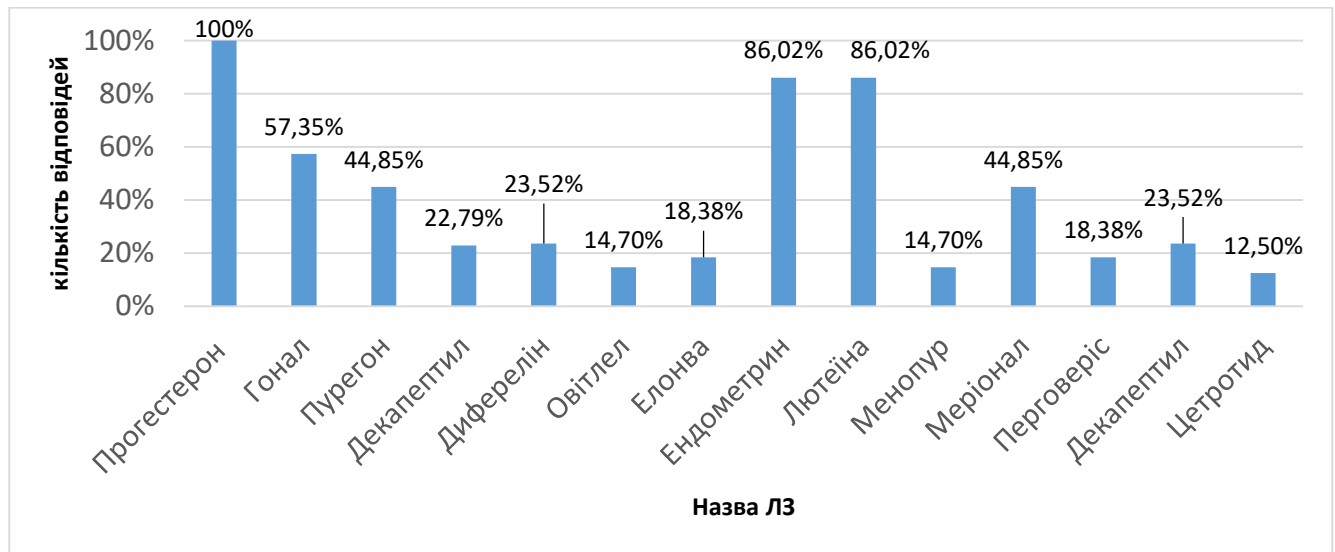


Рис.6.6. Обізнаність провізорів щодо гормональних препаратів, які використовуються в циклах ДРТ.

Усі 100% опитаних провізорів вважають доцільним розгляд тем щодо ДРТ: фармацевтична складова лікування та надання фармацевтичної опіки жінкам, інноваційні препарати при ДРТ та доказова ефективність гормональних препаратів. Також усі провізори хотіли б набути знань про фармакоеконічні показники препаратів при ДРТ.

Встановлено, що більшості респондентам відомий метод лікування безпліддя за допомогою ДРТ- 82,1% провізорам та лише 17,9% опитаним даний метод є невідомим. Також усі опитані (100%) відповіли, що їм відомі ЛЗ, які використовуються при ДРТ. Проте, при аналізі гормональних ЛЗ, які використовуються при ДРТ, лише 76,7% провізорів відповіли вірно. Дані зображено на рисунку 6.7.

6. Чи відомі Вам основні гормональні ЛЗ , які застосовуються при допоміжних репродуктивних технологіях?

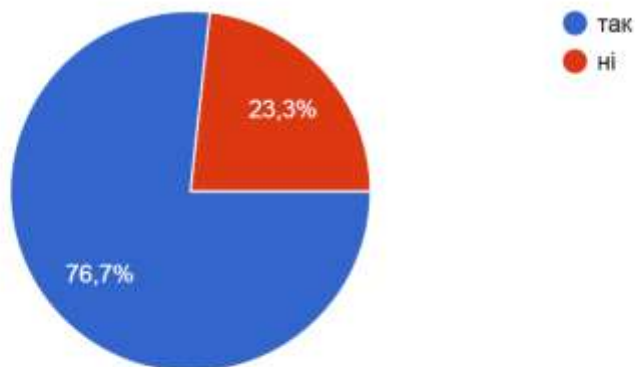


Рис.6.7. Результати опитування провізорів у програмному забезпеченні Google-form.

Результати проведеного анкетування показали, що у фармацевтичних працівників є потреба в покращенні інформації про ДРТ. Встановлено, що є потреба інформування про фармацевтичну складову схем протоколів стимуляції овуляції для настання вагітності для належного забезпечення доступу пацієнтам.

Основні результати розділу були опубліковані у наших працях та представлені на науково-практичних конференціях [230-237].

Висновки до розділу 6

1. Проведено системний аналіз даних міжнародних звітів, публікацій результати використання методу УКД у провідних країнах Європи – Бельгії, Німеччині, Угорщині, Франції. Основними об'єктами контент-аналізу були наукові статті, огляди фахівців Міжнародного товариства фармакоеконічних досліджень (ISPOR), Лондонської школи економіки (LSE) та інших публікацій у базі Pubmed.
2. Нами узагальнено, що в країнах Європи законодавчо регулюються та використовують 6 основних типів методів УКД - це знижка на інноваційний ЛЗ, угоди цінового обсягу, безкоштовно ЛЗ на перший курс лікування, відшкодування витрат за даними НТА-звіту, фінансування витрат після моніторингу результатів лікування, відшкодування витрат при умові накопичення доказів про безпеку та ефективність.
3. Узагальнено систему використання методів «Угоди (договори) керованого доступу» в країнах Європи, підготовлено і видано інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій» (Київ, Укрмедпатентінформ. 2019), в якому обґрунтовано застосування трьох типів УКД, а саме: конфіденційна знижка на інноваційний ЛЗ, угоди цінового обсягу, безкоштовно ЛЗ на перший курс лікування.
4. У 2021 р. в Україні затверджено постанову щодо договорів керованого доступу і введено в дію статтю 79 – «Договори керованого доступу», що сприятиме покращенню доступності ЛЗ, що закуповуюються через бюджетні установи.
5. Опрацьовано методику проведення опитування шляхом анкетування про фармацевтичну допомогу при ДРТ. Загальна вибірка становила 186 провізорів, які навчались на передатестаційних циклах, циклах стажування та спеціалізації за спеціальностями «Організація і управління фармацією» та «Загальна фармація». Результати проведеного анкетування показали, що у фармацевтичних працівників є потреба в покращенні інформації про ДРТ. Встановлено, що є потреба інформування про фармацевтичну складову схем протоколів стимуляції овуляції для настання вагітності для належного забезпечення доступу пацієнтам.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Pharmaceutical system in Ukraine: Implementation of external reference pricing, reimbursement programs and health technology assessment / Piniashko O., Zaliska O., Pyk R., Stasiv Kh.-O. *Pharmacia*. 2018. Vol. 65, № 2. P. 28–39.
2. Заліська О.М., Стасів Х.-О.Я. Науково-методичне обґрунтування та використання методології «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів у системі оцінки медичних технологій в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 4. С.32–40.
3. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу до інновацій у системі оцінки медичних технологій: досвід використання у Європі. [Електронний ресурс] *Еженед. Аптека*. 2019. № 4. URL: <https://www.apteka.ua/article/487849>
4. Заліська О.М., Стасів Х.-О.Я. Угоди керованого доступу для забезпечення доступності інноваційних препаратів для пацієнтів у країнах Центральної та Східної Європи [Електронний ресурс] *Еженед. Аптека*. 2019. №7. URL: <https://www.apteka.ua/article/490252> Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для забезпечення доступності препаратів у країнах Європи. [Електронний ресурс] *Еженед. Аптека*. 2019. №17\18 (1188\1189). URL: <https://www.apteka.ua/article/500494> (дата звернення: 15.04.2021)
5. Практичні аспекти впровадження системи оцінки медичних технологій в Україні / Заліська О. М., Бабак Н. В., Максимович Н. М., Стасів Х.-О. Я. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матер. наук.-практ. Internet-конференції, м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. Харків, 2019. С.110–114.
6. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н.М. Вивчення інформаційного забезпечення провізорів щодо обізнаності про лікарські засоби при допоміжних репродуктивних технологіях. *Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матер. XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків, 2020. С. 210.

7. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Максимович Н. М. Впровадження методології «Угоди керованого доступу» для інновацій при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції м. Харків, 23-24 квітня 2020 р. Харків, 2020. С. 214–216.
8. *Управління спільною оцінкою медичних технологій, державними закупівлями та справедливим ціноутворенням — конференція ISPOR у Варшаві* / Заліська О., Піняжко О., Ілик Р., Стасів Х.-О., Іринчина І., Доброва В. [Електронний ресурс] *Еженед. Аптека*. 2019. № 14. URL: <https://www.apteka.ua/article/498012>

Загальні висновки

1. У дисертаційній роботі проведено теоретичне обґрунтування та опрацювання методик фармакоекономічного аналізу «вартість-ефективність», «мінімізація вартості», «аналіз впливу на бюджет» для гормональних лікарських засобів, які використовуються у допоміжних репродуктивних технологіях, з урахуванням даних доказової медицини, підготовлено і видано інформаційне забезпечення для впровадження методу «Угоди (договори) керованого доступу» для інноваційних препаратів для фахівців охорони здоров'я, що забезпечує вирішення конкретного наукового завдання щодо раціонального використання коштів держави та пацієнтів на лікування безпліддя.
2. Ретроспективний аналіз статистичних показників про кількість ДРТ циклів за 1999-2018 роки показав, що структура ДРТ циклів суттєво змінилася. Так, питома вага циклів ІКСІ становить 40,4% від загальної кількості, зросла в 2,6 разів за останні 10 років. Також зросла кількість циклів з перенесенням кріоконсервованих ембріонів (38,4%), тобто збільшилося використання в 9,6 разів. Виявлено, що питома вага ЕКЗ циклів становить лише 9,8%, і у 2018 зменшилася у порівнянні з 1999 років в 7,4 разів. Враховуючи таку тенденцію у структурі ДРТ циклів доцільно планувати і визначати обсяги фармацевтичного забезпечення гормональними ЛЗ для вказаних ДРТ циклів.
3. Проведений маркетинговий аналіз асортименту гормональних лікарських засобів, які використовуються у протоколах стимуляції у допоміжних репродуктивних технологіях, показав, що в Україні лише 8,9% є вітчизняного виробництва, решта 90,1% є імпортними препаратами, з них 60,1% – компаній країн Західної та Центральної Європи, 6,7% - Північної Європи; 13,1% - Східної Європи; 6,7% – Індії, 4,5% – Ізраїлю, тому актуальним є фармацевтична розробка вітчизняних гормональних засобів для зниження витрат на лікування безпліддя. Виявлено, що досліджуваний перелік гормональних препаратів переважно представлений у вигляді ін'єкційних лікарських форм (46,8%). Встановлено, що недостатня кількість лікарських засобів у формі вагінальних

таблеток, гелів, пластирів, тому перспективним є їх впровадження у вітчизняне виробництво.

4. Порівняльний аналіз номенклатури гормональних лікарських засобів у Державному формулярі лікарських засобів та Британському національному формулярі у динаміці за 2014- 2020 роки показав, що асортимент ліків з урахуванням лікарських форм є ширший у Великобританії, тому доцільним є включення у Державний формуляр лікарських засобів України препаратів, які наявні у БНФ 2020 року такі як Choriogonadotropin alfa (Ovitrelle®), фіксована комбінація Follitropin alfa / Lutropin alpha (Pergoveris 150 /75 ®) та Corifollitropin alfa (Елонва), які мають доведену ефективність і безпеку для забезпечення раціонального лікування безпліддя.
5. За результатами опрацьованих методик фармакоекономічного аналізу «мінімізація вартості» для гормональних препаратів, що застосовуються для стимуляції овуляції: Гонал у порівнянні з Пурегоном; Та Пурегон у порівнянні з Елонвою. Ці препарати мають доведену ефективність за даними доказової медицини, включені у Європейські та Міжнародні рекомендації з ДРТ. Витрати на застосування препарату Гонал-Ф є економічно вигіднішим у 2,62 рази. Метод «мінімізація витрат» для препаратів Елонва та Пурегон показав, що витрати на лікування препаратом Елонва є нижчими у 1,66 разів у порівнянні з препаратом Пурегон.
6. Опрацьована методика оцінки доступності ДРТ в Україні включає такі складові: динаміка і розподіл ДРТ центрів за регіонами; наявність ДРТ центрів з державним фінансуванням; динаміка ДРТ циклів та їх структура; витрати на ДРТ цикли за даними ДРТ центрів; коефіцієнт доступності ДРТ залежно від виду циклу. Апробація методики аналізу доступності була проведена за даними звітів про ДРТ за 1999-2018 років. Аналіз статистичних даних про кількість циклів за останні 20 років показав, що з 1999 року кількість циклів зросла в 24,2 рази. Нами обчислено, що на кінець 2018 р., показник кількості ДРТ циклів становить 658 циклів на 1 млн. населення і є нижчим від нормативу, рекомендованого ВООЗ (1500 циклів на 1 млн населення на рік).

7. Обґрунтовано та удосконалено методику оцінки доступності гормональної стимуляції і проведено аналіз співвідношення витрат на ДРТ до середньої зарплати двох членів родини. Показано, що витрати для ДРТ цикли (особливо з використанням донорських яйцеклітин) є вищими в 6-10 разів за середній дохід сімейної пари, що вказує на низьку доступність для родин, які страждають від безпліддя, тому необхідним є збільшення бюджетного фінансування для покращення доступності для родин.
8. Проведений аналіз реальних даних методом інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу карт призначень з двох приватних ДРТ центрів та одного державного ДРТ центру. Загальна вибірка налічувала 130 протоколів стимуляції (короткі і довгі протоколи). У результаті проведеного аналізу встановлено, що препаратами-лідерами за частотою призначень є Гонал Ф, Оргалутран, Меріонал, Цетротид, Пурегон, Перговеріс.
9. Нами вперше було узагальнено інформаційні дані про використання методу «Угоди (договори) керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів в країнах Європи, систематизовано, підготовлено і видано інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій» (Київ, Укрмедпатентінформ. 2019), в якому обґрунтовано застосування трьох типів угод керованого доступу, а саме: конфіденційна знижка на інноваційний ЛЗ, угоди цінового обсягу, безкоштовно ЛЗ на перший курс лікування для України . Підготовлені інформаційні матеріали були впроваджені на галузевому рівні у діяльність Департаменту з оцінки медичних технологій та у подальшому використані при підготовці Постанови щодо договорів керованого доступу введено в дію статтю 79 – «Договори керованого доступу», що сприятиме покращенню доступності ліків, що закуповуюються через бюджетні установи.
10. Обґрунтовано доцільність удосконалення інформаційного забезпечення провізорів у системі післядипломної освіти про раціональне використання ліків у допоміжних репродуктивних технологіях .

Список використаних джерел

1. Про настанову ВООЗ та МФФ "Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг" [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 30.05.2013 531№ 455. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-13#Text> (дата звернення: 16.04.2020).
2. Пирогова В. І., Ференц М. Фертильність і оваріальний резерв (клінічна лекція). *Здоровье женщины*. 2018. № 8. С. 10–13.
3. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age / Schummers L., Hutcheon J. A., Hernandez-Diaz S. et al. *JAMA Intern. Med.* 2018. Vol. 178, № 12. P. 1661–1670. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.4696
4. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017 / Sun H., Gong T. T., Jiang Y.T. et al. *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11, № 23. P. 10952–10991. DOI:10.18632/aging.102497
5. Українська асоціація репродуктивної медицини (УАРМ). URL: <https://www.uarm.org.ua/> (дата звернення: 16.04.2020).
6. 40 years after the first IVF baby, a look back at the birth of a new era [Electronic resource]. *Science News*. URL: <https://www.sciencenews.org/blog/growth-curve/40-years-ivf-baby-louise-brown> (date of application: 16.04.2020).
7. Заклик Тегеранської конференції [Електронний ресурс]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_900 (дата звернення: 16.04.2020).
8. Конвенція Організації Об'єднаних Націй про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок (укр/рос) [Електронний ресурс]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_207 (дата звернення: 16.04.2020).
9. Human Rights Human Rights (UDHR). URL: <https://www.ohchr.org/en/professionalinterest/pages/crc.aspx> (date of application: 19.04.2020).
10. International Conference on Population and Development Programme of Action [Electronic resource]. UNFPA, 2014. 296 p. URL:

<https://www.unfpa.org/publications/international-conference-population-and-development-programme-action> (date of application: 19.05.2020).

11. Summary report: the beijing declaration and platform for action turns 20. 2015 [Electronic resource]. URL: <https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/1776The%20Beijing%20Declaration%20and%20Platform%20for%20Action%20turns%2020.pdf> (date of application: 15.04.2021).

12. Д

W

K

13. Johnson M. H. Robert Edwards: the path to IVF. *Reprod. Biomed. Online*. 2011. Vol. 23, № 2. P. 245–262. DOI:10.1016/j.rbmo.2011.04.010

14. W

D

15. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Review. *JAMA*. 2018. Vol. 9, № 12. P. e1001356. DOI: 10.1371/journal.pmed.

16. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART). URL: <http://www.icmartivf.org/>. (date of application: 19.04.2020).

17. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011 [Electronic resource] / Adamson G. D., Mouzon J., Chambers G. M. et al. *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 110, №6. P. 1067–1080. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.039> (date of application: 19.04.2020).

18. European Society of Human Reproduction and Embryology. URL: <https://www.eshre.eu/> (date of application: 19.04.2020).

19. The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE [Electronic resource] / Geyter C. D., Calhaz-Jorge C., Kupka M. S. et al. *Human Reproduction Open*. 2020. Vol. 2020, Iss.1. URL: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz038> (date of application: 19.04.2020).

D

P

h

21. Präg P., Mills M. C. Assisted Reproductive Technology in Europe: Usage and Regulation in the Context of Cross-Border Reproductive Care [Electronic resource]. *Childlessness in Europe: Contexts, Causes, and Consequences*. 2017. P. 289-309. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-44667-7_14 (date of application: 19.04.2020).
22. The Danish National Register of assisted reproductive technology: content and research potentials [Electronic resource] / Jølving L. R., Erb K., Nørgård B. M. et al. *Eur. J. Epidemiol.* 2021. Vol. 36. P. 445–452. URL: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00742-8>(date of application: 19.04.2020).
23. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R)®. URL: www.deutsches-ivf-register.de (date of application: 19.04.2020).
24. Irish Fertility Society. URL: <https://ivf.net/ivf/irish-fertility-society-o10540.html> (date of application: 19.04.2020).
25. Belgian Register for Assisted Procreation. URL: <https://www.belrap.be/Public/Default.aspx?Lg=En> (date of application: 19.04.2020).
26. Українська асоціація репродуктивної медицини (УАРМ). URL: <https://www.uarm.org.ua/> (дата звернення: 11.06.2020).
27. As some fertility clinics in Europe make a cautious return to work, new ESHRE guidance from its COVID-19 working group advises 'a measured return' to treatment, aiming for an infection-free working environment [Electronic resource]. URL: <https://www.focusonreproduction.eu/article/ESHRE-News-Coronavirus> (date of application: 11.06.2020).
28. Meseguer M., Niederberger C., Pellicer A. Deep inside the pandemic, from inactivity to action; let's be ready. *Fertil. Steril.* 2020. Vol. 113, № 6. P.1131–1132. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.023.
29. Asia Pacific Initiative on Reproduction. URL: <http://www.aspire-reproduction.org/>. (date of application: 11.06.2020).
30. Assisted reproduction techniques in Latin America: The Latin American Registry. URL: <https://anara-africa.com/> (date of application: 11.06.2020).

/ Zegers-Hochschild F., Adamson G. D., Dyer S. et al. *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32, № 9. P. 1786–1801. DOI: 10.1093/humrep/dex234

32. Canada. Assisted Human Reproduction Act. URL: [https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/A-13.4/page-1.html#h-](https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/A-13.4/page-1.html#h-6002%20https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/legislation-guidelines/assisted-human-reproduction.html)

6002%20https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/legislation-guidelines/assisted-human-reproduction.html (date of application: 11.06.2020).

33. Canadian Fertility & Andrology Society. URL: <https://cfas.ca/> (date of application: 11.06.2020).

34. Reprotox. URL: <https://www.reprotox.org/about> (date of application: 11.06.2020).

35. Assisted Reproductive Technology (ART) Market Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2019-2022. URL: <https://www.medgadget.com/2019/05/assisted-reproductive-technology-art-market-global-industry-analysis-size-share-growth-trends-and-forecast-2019-2022.html> (date of application: 11.06.2020).

36. Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи розвитку в лікуванні безпліддя [Електронний ресурс]. *Health-ua.com. Спеціалізоване медичне видання.* URL: <http://health-ua.com/article/17246-suchasn-reproduktivn-tehnolog-dosyagnennya-ta-perspektivi-rozvitku-v-lkuvan> (дата звернення: 11.06.2020).

37. Дахно Ф. В., Камінський В. В., Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник. К.: Здоров'я, 2011. 339 с.

38. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні [Електронний ресурс]. URL: https://www.uarm.org.ua/index.php?option=com_attachments&task=download&id=472 (дата звернення:

39. Репродуктивне та статеве здоров'я нації на 2017–2021 роки [Електронний р

40. Про затвердження Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року» [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів у

р

с

1

- України від 27 грудня 2006 р. №1849. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1849-2006-%D0%BF#Text> (дата звернення:
41. Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text> (дата звернення:
42. Цивільний кодекс України № 435-IV -24 від 16 січня 2003 року. Стаття. 281. Право на життя [Електронний ресурс]. URL: https://kodeksy.com.ua/tsivil_nij_kodeks_ukraini/statja-281.htm (дата звернення:
43. Про допоміжні репродуктивні технології [Електронний ресурс]: Висновок до проекту Закону України від 14.02.2019 р. № 8629. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/XH6NP00A> (дата звернення:
44. Про затвердження Порядку контрольованої стимуляції яєчників при заплідненні ЕКЗ у жінок із безпліддям [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 02.04.2014 р. № 232. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0428-14#Text> (дата звернення:
45. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles / Mochtar M. H., Danhof N. A., Ayeleke R. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Iss. 5. P. Art. № CD005070. DOI: 10.1002/14651858
46. Gonadotropins. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Electronic resource] / National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. [Updated 2018 Mar 26]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> (date of application:
47. Про затвердження Порядку контрольованої стимуляції яєчників при заплідненні «ін вітро» у жінок із безпліддям [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 02.04.2014 р. № 232. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0428-14> (дата звернення:
48. Про затвердження номенклатури лікарських засобів та медичних виробів, що закуповуватимуться за напрямками використання бюджетних коштів у 2020 році за бюджетними програмами КПКВК 2301400 [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ

України від 28.12.2019 р. № 2711. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28122019--2711-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-ta-medichnih-virobiv-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprjamami-vikoristannja-bjudzhetnih-koshtiv-u-2020-roci-za-bjudzhetnimi-programami-kpkvk-2301400> (дата звернення:

49. Державне підприємство “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України”. URL: <https://dec.gov.ua/derzhavne-pidpryyemstvo-derzhavnyj-ekspertnyj-czentr-ministerstva-ohorony-zdorov-ya-ukrayiny> (дата звернення:

50. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 19.03.2021 р. № 1353-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр> (дата звернення:

51. Про захист населення від інфекційних хвороб [Електронний ресурс] : Закон У

52. Drummond M., McGuire A. Economic Evaluation in Health Care: Merging theory with practice. Oxford: Oxford University Press, 2001. 296 p.

53. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes [Electronic resource] / Drummond M. F., Sculpher M. J., Claxton K. et al. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2015. URL: <https://books.google.co.uk/books?id=lvWACgAAQBAJ> (date of application:

54. Lopert R. Pharmacoeconomics as a Response to Market Failure: An International Perspective. Chapter in: Handbook of Pharmaceutical Public Policy, 2nd ed. Edited by Fulda TR, Wertheimer AI. Haworth Press, 2015.

55. Заліська О. М. Теоретичні основи та практичне використання фармакоеконіміки в Україні : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01 / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів, 2004. 33 с.

56. Заліська О. М. Мендрік О. А. Фармакоеконіміка та оцінка медичних технологій, їх використання для створення формулярів : методичні рекомендації для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» / ЛНМУ ім. Данила Галицького. Львів, 2012. 61 с.

57. Заліська О. М., Толубаєв В. В. Науково-методичні підходи до фармакоеконімічної оцінки фармацевтичної допомоги при хронічних

обструктивних захворюваннях легень : методичні рекомендації / МОЗ України, Укрмедпатентінформ. Київ, 2015. 39 с.

58. Методи фармакоекономічних досліджень, що використовуються в онкології / Мендрік О. А., Михайлович Ю. Й., Гайсенко А. В., Заліська О. М. *Клінічна онкологія*. 2011. Т 4, № 4. С. 4.

59. Фармакоекономічні аспекти етіотропної хіміотерапії хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології / Дзюблик О. Я., Капітан Г. Б., Мухін О. О. та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2021. № 1. С. 15–21.

60. Мужичук О. В., Бездітко Н. В. Фармакоекономічний аналіз застосування пертузумабу в терапії метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози в Україні. *УРОЖ*. 2021. Т. 29, № 1. С. 21–31. URL: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.21-31>

61. Піняжко О. Б., Заліська О. М. Методологія мультикритеріального аналізу рішень для проведення оцінки технологій охорони здоров'я (схем фармакотерапії) в Україні : інформаційний лист № 382-2015 / МОЗ України, Укрмедпатентінформ. Київ, 2015. 3 с.

62. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Фармакоекономічна оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії при гострому малому ішемічному інсульті. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. №1(57). С. 52 – 59. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.19.3>

63. Левицька О. Р. Маркетинговий та фармакоекономічний аналіз статинів як засобів профілактики гострих порушень мозкового кровообігу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 214 – 215.

64. Левицька О. Р., Громовик Б. П. Аналіз цін і економічної доступності лікарських засобів для хворих з ішемічним інсультом. *Одеський медичний журнал*. 2013. № 3 (137). С. 18 – 22.

65. Кілеєва О.П.,Бушуєва І.В. Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа в умовах амбулаторного лікування

(на прикладі Запорізької області). *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2019. №3. С. 334-338.

66. Kotvitska A. A., Lobova I. O. The study of development trends of the pharmaceutical market of neuroprotective drugs in Ukraine. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2015. Т. 1, № 2. С. 73–81.

67. Котвіцька А. А., Коробова Є. С. Оцінка економічної доступності антибактеріальних препаратів для лікування гострого простого бронхіту у дітей до трьох років. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. Т. 2, № 4. С. 24–31.

68. Білик І. П., Федяк І. О. Результати фармакоеконічного аналізу макролідів, які призначають дітям, хворим на кашлюк. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження* : матеріали наук.-практ. дистанц. конф. з міжнар. участю, присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету ІФНУ). Івано-Франківськ, 2020. С. 8–9.

69. Лесовська С. Г. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні [Електронний ресурс]. *Слово о здоров'є*. 2017. № 8. URL : <http://ozdorovie.com.ua/stan-vprovadzheniya-dopomizhnih-reproduktivnih-tehnologiy-vukrayini/#acceptLicense> (дата звернення:

70. Яцишин Н. Г. Ефективність і безпечність використання керованої оваріальної гіперстимуляції у лікуванні безпліддя. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 2. С. 58–60.

71. Палига І. Є. Профілактика невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'є жінчини*. 2017. №. 3. С. 110-112. DOI: 10.15574/hw.2017.119.110

72. Бойко А. І. Маркетингові та фармакоеконічні дослідження лікарських засобів для лікування діабету : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів, 2006. 20 с.

73. Корець Г. Ю., Заліська О. М. Фармакоеконічні аспекти лікування бронхіальної астми на основі доказової медицини. *Провизор*. 2009. № 10. С. 45–49.

74. Гриньків Я. О. Інформаційне забезпечення фармацевтичної допомоги при епілепсії : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01/ ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів, 2012. 23 с.
75. Мендрік О. А., Заліська О. М. Оцінка фармакоекономічних аспектів лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії в Україні. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2012. Т. 23, № 3. С 62–67.
76. Толубаєв В. В, Заліська О. М. Оцінка медичних технологій при хронічних обструктивних захворюваннях легень у популяції економічно активного населення України. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 3. С. 155–160.
77. Заліська О. М., Гуз В. С. Допоміжні репродуктивні технології у світі й Україні та їхні фармакоекономічні аспекти. *Рациональная фармакотерапия*. 2011. № 4. С. 35–37.
78. Борис О. М., Заліська О. М. Фармакоекономічний аналіз антагоністів та агоністів гонадотропін-релізінг гормона. *Рациональная фармакотерапия*. 2012. № 1. кoлi С. 1–4.
79. Піняжко О. Б., Заліська О. М. Теоретичні основи і напрями використання мультикритеріального аналізу рішень у фармацевтичній галузі України відповідно до європейського вектора реформування. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 119–123.
80. Піняжко О. Б., Заліська О. М. Мультикритеріальний аналіз прийняття рішень щодо фінансування ліків: інноваційний підхід в НТА [Електронний ресурс]. *Еженедельник Аптека*. 2016. № 31. URL: <https://www.apteka.ua/article/381179> (дата звернення:
81. Пушак К. І., Заліська О. М. Фармакоекономічні дослідження лікарських засобів для запобігання вагітності. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 1. С. 38–45.
82. Мудрак І. Г., Крамаренко Г. В., Заліська О. М. Фармакоекономічний аналіз лікарських засобів рослинного походження при лікуванні поширених урологічних захворювань за 145 даними стаціонарної практики. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 4. С. 43–44.

83. Мудрак І. Г., Заліська О. М. Методика фармакоекономічного аналізу засобів рослинного походження, що використовуються при лікуванні поширених урологічних захворювань в стаціонарі. *Фармацевтичний часопис*. 2008. № 2. С. 23–27.
84. Заліська О. М., Максимович Н. М. Оптимізація інформаційного забезпечення при захворюваннях у вагітних жінок за даними доказової фармації : методичні рекомендації / МОЗ України, Укрмедпатентінформ. Київ, 2015. 26 с.
85. Максимович Н. М. Оптимізація фармацевтичної допомоги при захворюваннях у вагітних жінок : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів, 2017. 24 с.
86. Дмитрієвський Д. І., Немченко А. С., Юрченко Г. М. Фармакоекономічні аспекти медикаментозного забезпечення постраждалих при виникненні надзвичайних ситуацій. *Пріоритети організаційно-економічної науки та освіти у розвитку вітчизняної фармації* : матеріали наук.- практич. конф., м. Харків, 3-4 березня 2005 р. Харків, 2005. С.72–77.
87. Немченко А. С., Панфілова Г. Л., Корж Ю.В. Фармакоекономічна оцінка застосування лікарських препаратів гіполіпідемічної дії при ішемічній хворобі серця. *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 3. С. 84–86.
88. Яковлева Л. В., Передерій А. В., Портянко М. М. Лікування гіпертонічної хвороби з фармакоекономічної точки зору в умовах стаціонару. *Український біофармацевтичний журнал*. - 2015. № 3. С. 47–54.
89. Немченко А. С. Симонян Л. С., Назаркина В. Н. Фармакоэкономическая оценка лечения гриппа и пневмонии в системе оценки медицинских технологий (НТА). *Вестник Хабаровского Республиканский научный журнал*. 2013. Т.1, №62. С. 219-224. Фармакоэкономическая оценка лечения гриппа и пневмонии в системе оценки медицинских технологий [Текст] / А. С. Немченко, Л. С. Симонян, В. Н. Назаркина // Вестник ЮКГФА. - 2013. - №1. - С. 224–229.
90. Фармакоекономічний аналіз методів діагностики рецидивів та/або метастазів диференційованого тиреоїдного раку / Яковлева Л. В., Бездітко Н. В., Міщенко О. Я., Луховіцька Н. І. *Клінічна фармація*. 2015. № 2. С. 9–13.

91. Левицька О. Р. Клініко-фармацевтичне обґрунтування концептуальної моделі медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу : автореф. дис. ... докт. фармац. наук : 15.00.01/ ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів, 2021. 48 с
92. Шматенко О. П., Осьодло В. В. Фармакоеконічний аналіз медикаментозного забезпечення військовослужбовців при *Helicobacter pylori*-асоційованому хронічному гастриті. *Здоров'я суспільства*. 2020. Т. 9, № 5. С. 213–218.
93. Pharmaceutical system in Ukraine: Implementation of external reference pricing, reimbursement programs and health technology assessment / Piniashko O., Zaliska O., Puk R., Stasiv Kh.-O. *Pharmacia*. 2018. Vol. 65, № 2. P. 28–39.
94. Піняжко О. Б., Заліська О. М. Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2015. № 2. С. 44–54.
95. Піняжко О. Б., Заліська О. М. Мультикритеріальний аналіз рішень для оцінювання технологій охорони здоров'я: наукове обґрунтування вибору критеріїв в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 5-6. С. 24–31.
96. Health Technology Assessment Implementation in Ukraine: Current Status and Future Perspectives / Csanádi M., Inotai A., Oleshchuk O. et al. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2019. № 4. P. 1–8.
- .
98. Is in vitro fertilisation more effective than stimulated intrauterine insemination as a first-line therapy for subfertility? A cohort analysis / Chambers G. M., Sullivan E. A., Shanahan M. et al. *Obstet. Gynaecol.* 2010. Vol. 50, № 3. P. 280–288. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2010.01155.
99. Connolly M. The Economics of assisted reproduction: costs and consequences of fertility treatments. Groningen: s.n., 2010. 163 p.
100. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015 [Electronic Resource] / Sunderam S., Kissin D. M., Crawford S. B. et al. *Morbidity and mortality*

weekly report. Surveillance summaries. 2018. Vol. 67, № 3. P. 1–28. URL: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6703a1> (date of application:

101. Economic Evaluation of Three Frequently Used Gonadotrophins in Assisted Reproduction Techniques in the Management of Infertility in the Netherlands / Fragoulakis V., Pescott C. P., Smeenk J. M. et al. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2016. Vol.14, № 6. P. 719–727. DOI: 10.1007/s40258-016-0259-9.

102. Economic impact of ovarian stimulation with corifollitropin alfa versus conventional daily gonadotropins in oocyte donors: a randomized study / Cruz M., Alamá P., Muñoz M. et al. *Reprod. Biomed. Online.* 2017. Vol. 34, № 6. P. 605–610. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.03.003.

103. Huysen C., Boyd L. ART in South Africa: The price to pay. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2013. Vol. 5, № 2. P. 91–99.

104. Assisted Reproductive Technologies in Alberta: An Economic Analysis to Inform P

05. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Дослідження стану забезпечення допоміжними репродуктивними технологіями в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, дата. Харків, 2018. Т. 2. С. 273.

06. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Аналіз використання допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Фармацевтична наука та практика: Проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матер. II Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю м. Харків, дата.. Харків. 2018. С. 310.

07. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Дослідження динаміки та результатів використання допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків, 2020. С. 202–203.

08. Analysis of assisted reproductive technologies in Ukraine, Japan and USA / Stasiv H., Zaliska O., Maksymovych N., Piniashko O. *Value in Health.* 2018. Vol. 21. P.S61.

09. Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року

a

k

:

- [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів України від 05.12.2018 р №1022. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-п#Text> (дата звернення:
110. Про затвердження Положення про здійснення відбору лікарських засобів для внесення до Національного переліку основних лікарських засобів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 07.10.2016 р. №1050. URL:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1390-16#Text> (дата звернення:
111. Про затвердження Положення про Національний перелік основних лікарських засобів та Положення про експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 12.02.2016 р. №84. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0258-16#Text> (дата звернення:
112. Про затвердження Порядку контрольованої стимуляції яєчників при заплідненні «ін вітро» у жінок із безпліддям [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 02.04.2014 р. №232. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0428-14#Text> (дата звернення:
113. Shrestha D., La X., Feng H. L. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Annals of translational medicine*. 2015. Vol. 3, № 10. P. 137. URL: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09> (date of application:
- 114 . Short, semi-short or long GnRH agonist treatment regimens in women ICSI candidate; which is proper in preventing premature LH surge? / Rezaeian P., Esmaeilzadeh S., Tajali Z. et al. *Middle East Fertility Society Journal*. 2016. Vol. 21, №3. P. 161–167. doi <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2015.12.002>. (date of application:
115. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis / Cao X., Chang Hu., Xu Ju. *et al. Reprod Biol Endocrinol*. 2020. Vol. 18, № 1. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00571-6>
116. Порівняльна характеристика протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури) / Khmil M. S., Khmil S. V., Chudiyovych N. Y., Khmil-Doswald A. S. *Вісник соціальної гігієни та*

- організації охорони здоров'я України. 2019. № 4. С. 90–96. doi : <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10036>
117. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: www.drlz.kiev.ua (дата звернення:
118. WHO. Model List of Essential Medicines. 2019. URL: <https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf> (date of application:
119. Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1003-09#Text>
120. Vons B. V., Chubka M. B., Hroshovyi T. A. Трансдермальні системи доставки лікарських речовин. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 106–112. doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7902.
121. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubMed. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (date of application:
122. Cochrane Library: Cochrane Reviews. URL: <https://www.cochranelibrary.com/> (date of application:
123. Efficacy of follicle-stimulating hormone (FSH) alone, FSH + luteinizing hormone, human menopausal gonadotropin or FSH + human chorionic gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the "Personalized" medicine era: a meta-analysis / Santi D., Casarini L., Alviggi C., Simoni M. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. P. 114. doi: 10.3389/fendo.2017.00114.
124. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology / Al-Inany H. G., Youssef M. A., Ayeleke R. O. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Iss. 4. doi: 10.1002/14651858.CD001750.
125. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and ecombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles / Mochtar M. H, Danhof N. A., Ayeleke R. O. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Iss 5. doi: 10.1002/14651858.

126. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis / Lehert P., Schertz J. C., Ezcurra D. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010. Vol. 16, № 8. P. 112. doi: 10.1186/1477-7827-8-112.
127. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment / Andersen A. N, Witjes H., Gordon K., Mannaerts B. *Hum Reprod*. 2011. Vol. 26, № 12. P. 3413–3423. doi: 10.1093/humrep/der318.
128. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial / Kolibianakis E. M., Venetis C. A., Bosdou J. K. et al. *Hum Reprod*. 2015. Vol. 30, № 2. P. 432–440. doi: 10.1093/humrep/deu301
129. Corifollitropin alfa versus follitropin beta: an economic analysis alongside a randomized controlled trial in women undergoing IVF/ICSI / Khoa L., Lan V., Loc N.M. et al. *Reproductive Biomedicine & Society Online*. 2020. Vol. 10. P. 28–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2020.01.002>
130. Puregon. *EMA*. [Electronic resource]: Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information_en.pdf (date of application:
131. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial / Kolibianakis E. M., Venetis C. A., Bosdou J. K. et al. *Human Reproduction*. 2015. Vol. 30, Iss. 2. P. 432-440. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu301>
132. Outcomes of new quality standards of follitropin alfa on ovarian stimulation: meta-analysis of previous studies / Saz-Parkinson Z., López-Cuadrado T., Bouza C., Amate J. M. *BioDrugs*. 2009. Vol. 23, № 1. P. 37-42. . doi: 10.2165/00063030-200923010-00004.
133. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins / Out H. J.,

Driessen S. G., Mannaerts B. M., Coelingh Bennink H. J. *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. P. 138–142.

134. Large, comparative, randomized double-blind trial confirming noninferiority of pregnancy rates for corifollitropin alfa compared with recombinant follicle-stimulating hormone in a gonadotropin-releasing hormone antagonist controlled ovarian stimulation protocol in older patients undergoing in vitro fertilization / Boostanfar R., Shapiro B., Levy M. et al. *Fertil Steril.* 2015. Vol. 104, № 1. P. 94–103. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.018.

135. Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group. A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2008. Vol. 23, № 11. P. 2484–2492. doi: 10.1093/humrep/den288.

136. Corifollitropin alfa versus recombinant follicle-stimulating hormone: an individual patient data meta-analysis / Griesinger G., Boostanfar R., Gordon K. et al. *Reprod Biomed Online.* 2016. Vol. 33. № 1. P. 56–60. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.005.

137. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol / Griesinger G., Verweij P. J., Gates D. et al. *PLoS.* 2016. Vol. 11. № 3. doi: 10.1371/journal.pone.0149615.

138. A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women / Le K. D., Vuong L. N., Ho T. M. et al. *Hum Reprod.* 2018. Vol. 33, № 10. P. 1907–1914. doi: 10.1093/humrep/dey253. PMID: 30239784.

139. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Маркетинговий аналіз ЛЗ, які застосовуються у циклах ДРТ в Україні. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матер. VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С.234–235.

140. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Аналіз системи фармацевтичного забезпечення при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні та світі. *Соціальна фармація.* 2018. № 4. С. 28–35.

141. Public reporting of assisted reproductive technology outcomes: past, present, and future / Williams R. S., Doody K. J., Schattman G. L., Adashi E. Y. *Am J Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 212, № 2. P. 157-162. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.010.
142. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013 / Kushnir V. A., Barad D. H., Albertini D. F. et al. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017. Vol. 15. № 1. P. 6. doi: 10.1186/s12958-016-0225-2.
143. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / Calhaz-Jorge C., De Geyter C. H., Kupka M. S. et al. *Hum Reprod Open.* 2020. Vol. 2020, № 1. doi: 10.1093/hropen/hoz044.
144. Birenbaum-Carmeli D. Thirty-five years of assisted reproductive technologies in Israel. *Reprod Biomed Soc Online.* 2016. Vol. 2. P. 16–23. doi:10.1016/j.rbms.2016.05.004
145. Thompson C. IVF global histories, USA: between rock and a marketplace. *Reprod. Biomed. Soc. Online.* 2016. Vol. 2. P. 128–135. doi: 10.1016/j.rbms.2016.09.003
146. Frith L., Blyth E. Assisted reproductive technology in the USA: is more regulation needed? *Reprod BioMed Online.* 2014. Vol. 29. P. 516–523. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.06.018>
147. American Society of Reproductive Medicine. URL: <https://www.asrm.org/> (date of application:
148. Society for Assisted Reproductive Technology URL: <https://www.sart.org/> (date of application:
149. Податковий кодекс України. Податкова знижка. Підпункт 166.2.2 пункту 166.2 статті 166 із змінами, внесеними згідно із Законом № 466-IX від 16.01.2020
150. Шоста частина проектів до номенклатури лікарських засобів, що закуповуватимуться у 2019 р. за бюджетною програмою «Забезпечення методичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру». [Електронний ресурс] : *Ежнед. Аптека.* 2018. URL: <https://www.apteka.ua/article/478855> (дата звернення:

151. Про Розподіл лікарських засобів для забезпечення проведення лікування безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2018 рік" [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 09.10.2018 р. №1838 URL: <http://www.moz.gov.ua> (дата звернення:
152. Про Розподіл лікарського засобу «ХУМОГ - 75 В.О.» для забезпечення проведення лікування безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 08.05.2020 р. № 1096 URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-08052020--1096-pro-rozpodil-likarskogo-zasobu-humog---75-vo-dlja-zabezpechennja-provedennja-likuvannja-bezplidnosti-zhinok-metodami-dopomizhnih-reproduktivnih-tehnologij> (дата звернення:
153. Про Розподіл лікарських засобів для забезпечення проведення лікування безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2019 рік [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 23.01.2020 р. № 161 URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23012020--161-pro-rozpodil-likarskih-zasobiv-dlja-zabezpechennja-provedennja-likuvannja-bezplidnosti-zhinok-metodami-dopomizhnih-reproduktivnih-tehnologij-zakuplenih-za-koshti-derzhavnogo-bjudzhetu-ukraini-na-2019-rik> (дата звернення:
154. Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини». URL: <https://eco-if.com.ua> (дата звернення:
155. Голованова І. А., Белікова І. В., Ляхова Н. О. Основи медичної статистики: навч. посіб для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава, 2017. 113 с.
156. Collins J. An international survey of the health economics of IVF and ICSI. *Hum Reprod Update*. 2002. Vol. 8, № 3. P. 265-277. doi:10.1093/humupd/8.3.265.
157. Teoh P. J., Maheshwar A. Low-cost in vitro fertilization: current insights. *Int J Womens Health*. 2014. Vol. 6. P. 817–827. doi: 10.2147/IJWH.S51288
158. Sustainable Development Goals. Available from: <https://www.undp.org/content/undp/en/home/sustainable-development-goals.html>

159. Niëns L. M., Van de Poel E., Cameron A. et al. Practical measurement of affordability: an application to medicines // *Bull World Health Organ.* – 2012. – V. 90. – №3. – P. 219-227. doi:10.2471/BLT.10.084087
160. Niëns L. M., Brouwer W. B. F. Better measures of affordability required // *Lancet.* – 2009. – v.373. – P. 1081–1082. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60649-8.
161. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components 2nd ed. Geneva: World Health Organization & Health Action International; 2008 (WHO/PSM/PAR/2008.3). Available from: https://www.who.int/medicines/areas/access/OMS_Medicine_prices.pdf?ua=1
162. O'Donnell O., van Doorslaer E., Wagstaff A., Lindelow M. Analyzing health equity using household 2 data: a guide to techniques and their implementation. Washington: World Bank; 2008. Available from: http://books.google.ch/books?id=8krsjfKv2vgC&printsec=frontcover&hl=de&source=gb_s_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
163. Availability of medicines. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>
164. Державна стратегія реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF#Text>
165. Інфографічний довідник «Фармацевтика України», 2019. – Режим доступу: <https://eba.com.ua/infografichnyj-dovidnyk-farmatsevyka-ukrayiny-2019/>
166. МОЗ України Оцінка медичних технологій. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/moz-ukraini-zaprovadzhue-vikoristannja-ocinki-medichnih-tehnologij>
167. Adamson G. D. Global cultural and socioeconomic factors that influence access to assisted reproductive technologies // *Womens Health.* - 2009. – V.5. - №4. – P. 351–358. doi: 10.2217/whe.09.28. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2217/WHE.09.28>

168. *Bitler M., Schmidt L.* Health disparities and infertility: impacts of state-level insurance mandates // *Fertil Steril.* – 2006. V. 85. – P. 858-865. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.11.038
169. *Hammoud A. O, Gibson M., Stanford J. et al.* In vitro fertilization availability and utilization in the United States: a study of demographic, social, and economic factors // *Fertil Steril.* – 2009.- V. 91. – P. 1630-1635. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.038
170. *Brigham B.K., Cadler B., Chevreul K.* The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization // *Hum Reprod.* – 2013. – V. 28. – P. 666-675. doi:10.1093/humrep/des418
171. IVF abroad patient's guide/EUROPE 2020. Available from: <https://www.whereivf.com/>
172. Заліська О. М. Штейн Т. Ю., Горбачевська Х.-О.Я. Соціально-економічні аспекти витрат на допоміжні репродуктивні технології. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. Міжнар. наук.-практичн інтернет-конф. м.Харків, 17-20 березня 2014 р. Харків, 2014. С.392-393.
173. Horbachevska K., Zaliska O., Maksymovych N. Cost Study of Assisted Reproductive Technologies in Ukraine. *Value in Health.* 2015. Vol 18, № 7. P.734.
174. Cost Study of Ovarian Stimulation for Art in Ukraine 2015 / Piniashko O ., Horbachevska K., Zaliska O., Ferenc M. *Value in Health.* 2016. Vol. 19, Iss. 3. P.176.
175. Horbachevska K. Cost comparison of short protocol of stimulation and Japanese protocol (Teramoto's protocol) of ART in Ukraine. *Value in Health.* 2017. Vol , №20 . P. A284.
176. Stasiv K, Zaliska O, Maksymovych N. Analysis of cost for ART cycles in Ukraine. *Value in Health.* 2018. Vol. 21. P.S125.
177. Дослідження питань доступності лікарських засобів в Україні / Максимович Н. М. ,Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я, Гуз В. С. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матер. V міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 11-12 березня 2021 р. С.526–527.

178. The trends of assisted reproductive technologies and cost for ovarian stimulation protocols in Ukraine / Zaliska O., Stasiv K., Maksymovych N., Hrynkiv Ya. *Pharmacia*. 2020. № 4. P. 269.
179. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Оцінка доступності допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 49–59.
180. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Оцінка доступу до допоміжних репродуктивних технологій в Україні в умовах пандемії Covid-19. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матер. III Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квітня 2021 р. Харків. 2021. С. 221.
181. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Аналіз витрат та результатів допоміжних репродуктивних технологій в світі та Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2018. №1-2. С. 32–41.
182. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: An international analysis / Chambers G. M., Hoang V. P., Sullivan E. A. et al. *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. P. 191–198. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.005
183. Berg Brigham K., Cadler B., Chevreul K. The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization. *Hum Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 666–675. doi:10.1093/humrep/des418
184. Real world evidence (RWE) – a disruptive innovation or the quiet evolution of medical evidence generation? / Khosla S., White R., Medina J. et al. *Version 2*. 2018. Vol. 7. P. 111. doi: 10.12688/f1000research.13585.2
185. U.S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/> (date of application:
186. European Medicines Agency | - European Unio. URL: <https://www.ema.europa.eu/en> (date of application:

187. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report / Garrison L. P., Neumann P. J., Erickson P. et al. *Value in Health*. 2007. Vol. 10, № 5. P. 326–338.
188. Real-World Evidence in Healthcare Decision Making: Global Trends and Case Studies From Latin America / Justo N., Espinoza M. A., Ratto B. et al. *Value in Health*. 2019. Vol. 22, Iss. 6. P. 739–749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.01.014>
189. Real-World Evidence: Useful in the Real World of US Payer Decision Making? How? When? And What Studies? / Malone D. C., Brown M., Hurwitz J. T. *Value in Health*. 2018. Vol. 21, Iss. 3. P. 326–333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.3013>
190. Analysis of real-world evidence and real-world data by conitec, Brazilian HTA Agency / Nita M. E., Riveros B. S., Vaz P., Mussolino F. *Value in Health*. 2016. Vol. 19, Iss. 3. P. 286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.759>
191. Wang S., Goring S. M., Lozano-Ortega G. Inclusion of real-world evidence in submission packages to health technology assessment bodies: What do current guidelines indicate? *Value in Health*. 2016. Vol. 19, № 3. P. 287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.763>
192. The Role of the Pharmacist in the Care of Patients with Chronic Pain / Murphy L., Ng K., Isaac P. *Integrated Pharmacy Research and Practice*. 2021. Vol. 10. P. 33–41. doi: <https://doi.org/10.2147/IPRP.S248699>
193. ABC-VEN Matrix Analysis of the Pharmacy Store in a Secondary Level Health Care Facility in Arbaminch Town, Southern Ethiopia / Taddele B.W., Wondimagegn A. A., Asaro M. A. *J Young Pharm*. 2019. Vol.11, № 2. P. 182-185.
194. ABC, VED, HML ANALYSIS IN MATERIAL MANAGEMENT. URL: https://www.currentnursing.com/nursing_management/material_management_ABC_VED_HML_analysis.html (date of application:
- 195 . Про захист персональних даних [Електронний ресурс]: Закон України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text> (дата звернення:
196. WHO. Sexual and Reproductive Health and Research. URL: [https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research-\(srh\)](https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research-(srh)) (date of application:

197. Нормальний розподіл (розподіл Гауса). URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/Нормальний_розподіл (дата звернення: 15.04.2021).
198. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of ovarian hyperstimulation syndrome. 2016. URL: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_5_ohss.pdf (date of application: 15.04.2021).
199. Drummond M. F., Sculpher M. J., Torrance G.W. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third edition: Oxford: Oxford University Press, 2005. 396 p.
200. Obruca A. et al. The corifollitropin alfa ENSURE study group Corifollitropin a for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower body-weight women. Reproductive BioMedicine Online (2010). Reprod Biomed Online. 2010 Jul;21(1):66-76. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.019. Epub 2010 Mar 28.
201. Заліська О. М., Горбачевська Х.-О. Я., Гуз В.С. Фармакоєкономічні підходи до оцінки допоміжних репродуктивних технологій. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2. С.142–144.
202. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Максимович Н. М. Аналіз призначень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матер.* III Міжн. наук.-практ. конф. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 252.
203. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Максимович Н. М. Аналіз призначень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матер.* III Міжн. наук.-практ. конф. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 252.
204. Stasiv, K.-O., Zaliska O. M., Maksymovych N. M. Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів у протоколах стимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 83–91. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10405>

205. Аналіз тенденцій та частоти призначень гормональних лікарських засобів у протоколах допоміжних репродуктивних технологій у період пандемії в Україні / Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Максимович Н. М., Гудзяк В. В. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку : матер.* XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 травня 2021 р. Харків, 2021. С. 79–80.
206. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Методика фармакоекономічного аналізу «мінімізація вартості» для гормональних засобів у допоміжних репродуктивних технологіях. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку : матер.* XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 травня 2021 р. Харків, 2021. С. 104–105.
207. Health technology assessment. URL: https://www.who.int/medical_devices/assessment/en/ (date of application: 15.04.2021).
208. Arentz-Hansen H. [Electronic resource]. Mini-HTA to support evidence-based decisions for new health technologies in Norwegian hospitals. Second *WHO Global Forum on Medical Devices Geneva. 2013* URL: https://www.who.int/medical_devices/Sun_am_HTA_6_ARENTZ_HANSEN.pdf (date of application: 15.04.2021).
209. Мендрік О, Заглада О. Перспективи розширення застосування оцінки технологій охорони здоров'я (Health technology assessment) в Україні/ О. Мендрік, О. Заглада // Україна.Здоров'я нації. – 2010. – №2(14). – С. 128-131.
210. Мудрак І. Г. Оцінка медичних технологій та фармакоекономічний аналіз лікарських засобів при впровадженні формулярної системи в Україні / І. Г. Мудрак, О. М. Заліська, Т. С. Колач // Фармацевтичний журнал. — 2010. — № 4. — С. 15-18.
211. Толубаєв В.В., Заліська О.М. Оцінка медичних технологій при хронічних обструктивних захворюваннях легень у популяції економічно активного населення України / В. В. Толубаєв, О. М. Заліська // Фармацевтичний часопис.—2012.—№ 3.—С. 155-159. — Режим доступу: [Електронний ресурс].- Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Phch_2012_3_36

212. Піняжко О.Б., Заліська О.М. Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі / О. Б. Піняжко, О. М. Заліська // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2015. – № 2– С. 44-54.
213. Заліська О.М., Стасів Х.-О.Я. Угоди керованого доступу до інновацій у системі оцінки медичних технологій: досвід використання у Європі [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/487849>
214. Arentz-Hansen H. Mini-HTA to support evidence-based decisions for new health technologies in Norwegian hospitals [Electronic resource]. – Access mode: https://www.who.int/medical_devices/Sun_am-HTA_6_ARENTZ_HANSEN.pdf
215. Ferrario A., Arāja D., Bochenek T., Čatić T. and others The Implementation of Managed Entry Agreements in Central and Eastern Europe: Findings and Implications // Pharmacoeconomics.–2017.–N 35(12).–P. 1271–1285 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0559-4>
216. Про внесення змін до деяких законів України, спрямованих на підвищення доступності лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я : [Електронний ресурс]. Закон України від 17.03.2020 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/531-20#Text> (дата звернення: 15.04.2021).
217. Pauwels K., Huys I., Vogler S., Casteels M., Simoens S. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future // Frontiers in Pharmacology-2017 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171>
218. Bonanno V., Ermisch M., Godman B., Martin A., Van Den Bergh J., Bezmelnitsyna L. Adaptive pathways: possible next steps for payers in preparation for their potential implementation. // Frontiers in Pharmacology-2018. [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00497>
219. Kanavos P., Ferrario A. Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. LSE–2013. [Electronic resource]. <http://eprints.lse.ac.uk/50513/>

220. Integrative Review of Managed Entry Agreements: Chances and Limitations / Zampirolli Dias C., Godman B., Gargano L. P. et al. *Pharmacoeconomics*. 2020. Vol. 38, № 11. P. 1165–1185. doi: 10.1007/s40273-020-00943-1.
221. WHO. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/306179/Access-new-medicines-TR-PIO-collaboration-research.pdf (date of application: 15.04.2021).
222. Patient access to medicines in two countries with similar health systems and differing medicines policies: implications from a comprehensive literature review / Babar Z. U., Gammie T., Seyfoddin A. et al. *Res Social Adm Pharm*. 2019. Vol. 15, № 3. P. 231–243.
223. Про внесення змін до деяких законів України, спрямованих на підвищення доступності лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, які закупаються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я : [Електронний ресурс]. Закон України від 17.03.2020 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/531-20#Text> (дата звернення: 15.04.2021)
224. Wilsdon T., Barron A. Managed entry agreements in the context of medicines adaptive pathways to patients. 2016. 28 p. URL: <http://adaptsmart.eu/wp-content/uploads/2016/12/CRA-MEA-in-the-context-of-MAPPs-Final-Report-16-December-2016-STC.pdf>. (date of application: 15.04.2021).
225. Scottish Medicine Consortium. Follitropin alfa (Bemfola®) is accepted for use within NHS Scotland. URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk> (date of application: 15.04.2021).
226. Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-poryadku-provedennya-derzhavnoyi-ocinki-medichnih-tehnologij-1300-231220> (дата звернення: 15.04.2021).
227. Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1 [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від 27 січня 2021 р. № 61. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/deyaki-pitannya-shchodo-dogovoriv->

kerovanogo-dostupu-ta-zupinennya-diyi-abzacu-pershogo-punktu-12-postanovi-kabinetu-ministriv-ukrayini-vid-25-bereznya-2009-r-333-61-270121 (дата звернення: 15.04.2021).

228. Про вищу освіту. Закон України від 16.07.2021, підстава - 2704-VIII: *Відомості Верховної Ради* . 2014. № 37-38, С.2004. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1556-18#Text>

229. Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від 28 березня 2018 р. № 302. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-п#Text> (дата звернення: 15.04.2021).

230. Pharmaceutical system in Ukraine: Implementation of external reference pricing, reimbursement programs and health technology assessment / Piniashko O., Zaliska O., Pyk R., Stasiv Kh.-O. *Pharmacia*. 2018. Vol. 65, № 2. P. 28–39.

231. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу до інновацій у системі оцінки медичних технологій: досвід використання у Європі. [Електронний ресурс] *Ежнед. Аптека*. 2019. № 4. URL: <https://www.apteka.ua/article/487849>

232. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу для забезпечення доступності інноваційних препаратів для пацієнтів у країнах Центральної та Східної Європи [Електронний ресурс] *Ежнед. Аптека*. 2019. № 7. URL: <https://www.apteka.ua/article/490252>

233. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для забезпечення доступності препаратів у країнах Європи. [Електронний ресурс] *Ежнед. Аптека*. 2019. №17\18 (1188\1189). URL: <https://www.apteka.ua/article/500494> (дата звернення: 15.04.2021)

234. Практичні аспекти впровадження системи оцінки медичних технологій в Україні / Заліська О. М., Бабак Н. В., Максимович Н. М., Стасів Х.-О. Я. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матер. наук.-практ. Internet-конференції, м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. Харків, 2019. С.110–114.

235. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Вивчення інформаційного забезпечення провізорів щодо обізнаності про лікарські засоби при допоміжних

репродуктивних технологіях. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матер. XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків, 2020. С. 210.

236. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Максимович Н. М. Впровадження методології «Угоди керованого доступу» для інновацій при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції м. Харків, 23-24 квітня 2020 р. Харків, 2020. С. 214–216.

237. *Управління спільною оцінкою медичних технологій, державними закупівлями та справедливе ціноутворення — конференція ISPOR у Варшаві*/Заліська О., Піняжко О., Ілик Р., Стасів Х.-О. , Іринчина І., Добрава В. [Електронний ресурс] *Ежсенед. Аптека*. 2019. № 14. URL: <https://www.apteka.ua/article/498012>

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях:

1. Pharmaceutical system in Ukraine: Implementation of external reference pricing, reimbursement programs and health technology assessment / Piniashko O., Zaliska O., Pyk R., Stasiv Kh.-O. Pharmacia. 2018. Vol. 65, № 2. P. 28–39. *(Особистий внесок: проведено аналіз фінансування препаратів державної програми «Репродуктивне здоров'я» з позиції оцінки медичних технологій, підготовка статті до друку).*
2. The trends of assisted reproductive technologies and cost for ovarian stimulation protocols in Ukraine / Zaliska O., Stasiv K., Maksymovych N., Hrynkiv Ya. Pharmacia. 2020. № 4. P. 269. *(Особистий внесок: аналіз протоколів стимуляції, узагальнення статистичних даних щодо кількості проведених циклів ДРТ, підготовка статті до друку).*
3. Заліська О. М., Горбачевська Х.-О. Я., Гуз В.С. Фармакоєкономічні підходи до оцінки допоміжних репродуктивних технологій. Фармацевтичний часопис. 2012. № 2. С.142-144. *(Особистий внесок: аналіз даних доказової медицини про*

ефективність препаратів «фолітронін альфа» та «фолітронін бета», підготовка статті до друку).

4. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Аналіз витрат та результатів допоміжних репродуктивних технологій в світі та Україні. Фармацевтичний журнал. 2018. №1-2. С.32-41. *(Особистий внесок:аналіз стану забезпечення ДРТ у країнах світу, визначення середніх витрат на цикли ДРТ за даними приватних клінік в Україні., підготовка статті до друку).*

5. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Аналіз системи фармацевтичного забезпечення при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні та світі. Соціальна фармація. 2018. № 4. С. 28-35. *(Особистий внесок: проведення аналізу асортименту зареєстрованих ЛЗ в Україні, які застосовуються у схемах ДРТ, проведення маркетингового аналізу ЛЗ за ММН, підготовка статті до друку).*

6. Заліська О.М., Стасів Х.-О. Я. Науково-методичне обґрунтування та використання методології «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів у системі оцінки медичних технологій в Україні. Фармацевтичний журнал. 2019. №4. С.32-40 *(Особистий внесок: проведення системного аналізу літератури про міні ОМТ та УКД, підготовка статті до друку).*

7. Стасів Х.-О. Я., Заліська О.М. Максимович Н.М. Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів у протоколов стимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. Фармацевтичний часопис. 2019. № 3. С. 83–91. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10405> *(Особистий внесок: проведення ABC, VEN - аналізу та інтегрованого частотного / ABC, VEN- аналізу, узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*

8. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н.М. Оцінка доступності допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі. Фармацевтичний журнал. 2020. №4. С. 49-59. *(Особистий внесок: аналіз стану і динаміки ДРТ циклів в Україні за 1999–2019 рр, опрацювання методики оцінки коефіцієнта доступності ДРТ, підготовка статті до друку).*

Публікації в інших виданнях:

9.Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу до інновацій у системі оцінки медичних технологій: досвід використання у Європі. [Електронний ресурс] *Ежнед. Аптека.* 2019. № 4. URL: <https://www.apteka.ua/article/487849> . (Особистий внесок: аналіз літературних джерел про УКД у країнах Європи, узагальненні одержаних даних та підготовка статті до друку).

10.Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу для забезпечення доступності інноваційних препаратів для пацієнтів у країнах Центральної та Східної Європи [Електронний ресурс] *Ежнед. Аптека.* 2019. № 7. URL: <https://www.apteka.ua/article/4902521> . (Особистий внесок: аналіз літературних джерел про доступність ЛЗ, обробка й узагальнення одержаних даних та підготовка статті до друку).

11.Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для забезпечення доступності препаратів у країнах Європи. [Електронний ресурс] *Ежнед. Аптека.* 2019. №17\18 (1188\1189). URL: <https://www.apteka.ua/article/500494>. (Особистий внесок: аналіз літературних джерел, обробка й узагальнення одержаних даних та підготовка статті до друку).

12. Управління спільною оцінкою медичних технологій, державними закупівлями та справедливим ціноутворенням — конференція ISPOR у Варшаві / Заліська О., Піняжко О., Ілик Р., Стасів Х.-О. , Іринчина І., Добрава В. [Електронний ресурс] *Ежнед. Аптека.* 2019. № 14. URL: <https://www.apteka.ua/article/498012> (дата звернення: 15.04.2021) (Особистий внесок: обробка й узагальнення результатів конгресу та підготовка статті до друку).

13.Нові перспективи для покращення охорони здоров'я — провідна тема 21-го Європейського конгресу ISPOR у Барселоні / Піняжко О., Заліська О., Ващенко О., Добрава В., Максимович Н., Стасів Х.-О. [Електронний ресурс] *Ежнед. Аптека.*

2018. № 49. URL:<https://www.apteka.ua/article/481899> (Особистий внесок: обробка й узагальнення результатів конгресу та підготовка статті до друку).

Інформаційний лист:

14. Заліська О.М., Стасів Х.-О.Я. Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій. Інформаційний лист № 125-2019. Київ: Укрмедпатентінформ, 2019. 3 с. (Особистий внесок: опрацьовано метод УКД для визначення обсягів фінансування на інноваційні ЛЗ, підготовка до друку).

Тези доповідей:

15. Заліська О.М., Штейн Т.Ю., Горбачевська Х.-О.Я. Соціально-економічні аспекти витрат на допоміжні репродуктивні технології. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. Міжнар. наук.-практичн інтернет-конф. м.Харків, 17-20 березня 2014 р. Харків, 2014. С.392-393. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

16. Horbachevska K., Zaliska O., Maksymovych N. Cost Study of Assisted Reproductive Technologies in Ukraine. *Value in Health*. 2015. Vol 18, № 7. P.734. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

33. Cost Study of Ovarian Stimulation for Art in Ukraine 2015 / Piniashko O., Horbachevska K., Zaliska O., Ferenc M. *Value in Health*. 2016. Vol. 19, Iss. 3. P.176. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

34. Horbachevska K. Cost comparison of short protocol of stimulation and Japanese protocol (Teramoto's protocol) of ART in Ukraine. *Value in Health*. 2017. Vol , №20 . P. A284. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, написання тез).

35. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Дослідження стану забезпечення допоміжними репродуктивними технологіями в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 28-29 березня. Харків, 2018. Т. 2. С. 273. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

36. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Аналіз використання допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матер. II Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю м. Харків, 27 квітня. Харків. 2018. С. 310. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
37. Stasiv K, Zaliska O, Maksymovych N. Analysis of cost for ART cycles in Ukraine. *Value in Health*. 2018. Vol. 21. P.S125. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
38. Analysis of assisted reproductive technologies in Ukraine, Japan and USA / Stasiv K., Zaliska O., Maksymovych N., Piniashko O. *Value in Health*. 2018. Vol. 21. P.S61. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).
39. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Маркетинговий аналіз ЛЗ, які застосовуються у циклах ДРТ в Україні. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матер. VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С.234–235. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).
40. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Аналіз призначень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. III Міжн. наук.-практ. конф. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 252. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).
41. Практичні аспекти впровадження системи оцінки медичних технологій в Україні / Заліська О. М., Бабак Н. В., Максимович Н. М., Стасів Х.-О. Я. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матер. наук.-практ. Internet-конференції, м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. Харків, 2019. С.110–114. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).
42. Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М., Максимович Н. М. Аналіз призначень лікарських засобів при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Ліки –*

людині. *Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матер. III Міжн. наук.-практ. конф. м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 252. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

43. Дослідження питань доступності лікарських засобів в Україні / Максимович Н. М., Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Гуз В. С. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів*: матер. V міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 11-12 березня 2021 р. С.526–527. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

44. Analysis of the list of medicines for treatment of hypertension in pregnancy in Ukraine / Maksymovych N., Zaliska O., Stasiv K., Brezden O. *Value in Health*. 2020. Vol. 22. P. S135. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

45. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Дослідження динаміки та результатів використання допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків, 2020. С. 202–203. (Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез).

46. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Вивчення інформаційного забезпечення провізорів щодо обізнаності про лікарські засоби при допоміжних репродуктивних технологіях. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 травня 2020 р. Харків, 2020. С. 210. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

47. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Впровадження методології «Угоди керованого доступу» для інновацій при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції м. Харків, 23-24 квітня 2020 р. Харків, 2020. С. 214–216. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).

48. Аналіз тенденцій та частоти призначень гормональних лікарських засобів у протоколах допоміжних репродуктивних технологій у період пандемії в Україні / Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М. Максимович Н. М., Гудзяк В. В. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку : матер.* XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 травня 2021 р. Харків, 2021. С. 79–80. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез*).
33. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Методика фармакоекономічного аналізу «мінімізація вартості» для гормональних засобів у допоміжних репродуктивних технологіях. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку : матер.* XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 травня 2021 р. Харків, 2021. С. 104–105. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез*).
34. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я., Максимович Н. М. Оцінка доступу до допоміжних репродуктивних технологій в Україні в умовах пандемії Covid-19. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку : матер.* III Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квітня 2021 р. Харків. 2021. С. 221. (*Особистий внесок :формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез*).

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ АПРОБАЦІЇ

- Всеукраїнська науково-практична конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» -публікація, м. Луганськ, 2012 р.;
- Науково-практична конференція «Фармакоекономіка в Україні»-публікація, м. Харків, 2021 р.;
- Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»- публікація, м.Харків ,2018, 2019 р.;
- VII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»- публікація, м. Тернопіль, 2018 р.;
- 16-й Європейський конгрес ISPOR –стендова доповідь, Дублін (Ірландія) 2013р.;
- 17-й Європейський конгрес ISPOR –стендова доповідь, Амстердам (Нідерланди) 2014р.;
- 18-й Європейський конгрес ISPOR –стендова доповідь, Мілан (Італія) 2015 р.;
- 19-й Європейський конгрес ISPOR –стендова доповідь, Відень (Австрія) 2016р.;

- Азіатсько-Тихоокеанський конгресс ISPOR–стендова доповідь, Токіо (Японія) 2018 р.;
- 23-тя Світова зустріч ISPOR –стендова доповідь, Балтімор (США) 2018р.;
- 24-та Світова зустріч ISPOR –стендова доповідь, Новий Орлеан (США) 2019р.

ДОДАТОК В

Показання до застосування методу ДРТ	Лікарські засоби
<p style="text-align: center;">Наказ МОЗ №24 від 04.02.1997 р.</p> <p><i>Жіноче безпліддя:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Абсолютне трубне безпліддя (відсутність маткових труб або їх непрохідність). -Безпліддя, яке обумовлено ендометріозом (при безуспішній медикаментозній терапії). -Ендокринне безпліддя (при безуспішній гормонотерапії). -Безпліддя незрозумілої етіології. -Безпліддя, обумовлене цервікальним фактором (при безуспішному лікуванні шляхом внутрішньоматкової інсемінації). -Абсолютне безпліддя, обумовлене відсутністю або функціональною неповноцінністю яєчників, у цих випадках екстракорпоральне запліднення і перенесення ембріонів буде включати використання донорських ооцитів чи ембріонів. <p><i>Чоловіче безпліддя:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Олігоастенозооспермія 1-2 ст. 	<ul style="list-style-type: none"> -Кломіфен цитрат -Людський хоріонічний гонадотропін -Людський менопаузальний гонадотропін -Метродин -Декапептил -Нафарелін
<p style="text-align: center;">Наказ МОЗ №771 від 23.12.2008 р.</p> <p>Запліднення in vitro:</p> <ul style="list-style-type: none"> - відсутність маткових труб; - непрохідність маткових труб; - чоловіче безпліддя; - безпліддя нез'ясованого генезу; - захворювання, які потребують проведення преімплантаційної генетичної діагностики (далі - ПГД) для виключення вірогідності народження дитини зі спадковою патологією. 	<ul style="list-style-type: none"> -селективні модулятори естрогенових рецепторів (СМЕР), -інгібітори ароматази, -гонадотропіни: людський менопаузальний гонадотропін (лМГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ);

<p>Запліднення ІКСІ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - патоспермія; - наявність аглютинатів сперміїв; - азооспермія (у разі отримання сперміїв маніпуляційними методами); - незадовільне (відсутнє) запліднення ооцитів у попередніх спробах ЗІВ. <p>проведення ВМІ спермою чоловіка:</p> <p><i>з боку чоловіка:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - субфертильна сперма; - еякуляторно-сексуальні розлади; - ретроградна еякуляція; - гіпоспадія; - гіпоспермія (малий об'єм еякуляту); - висока в'язкість сім'яної плазми; - антиспермальні антитіла; - безуспішні спроби проведення інтрацервікальної інсемінації (4 і більше спроб); - використання кріоконсервованої сперми; - стан після хіміотерапії або вазектомії; <p><i>з боку жінки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - безпліддя нез'ясованого генезу; - цервікальний фактор безпліддя; - структура цервікального каналу після маніпуляцій на шийці матки в анамнезі (конізація, ампутація, каутеризація, діатермія, кріотерапія); - наявність антиспермальних антитіл; - овуляторна дисфункція, що піддається терапії; - алергія на сперму; - вагінізм. 	<p>рекомбінантні:</p> <ul style="list-style-type: none"> - фолікулостимулюючий гормон (рФСГ), - рекомбінантний лютеїнізуючий гормон (рЛГ); - хоріонічний гонадотропін (далі - ХГ); - агоністи гонадотропін-рилізінг-гормона (а-ГнРГ); - антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормона (ант-ГнРГ).
<p align="center">Наказ № 787 від 09.09.2013 р.</p> <p>запліднення in vitro:</p> <p><i>жіноче безпліддя:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - відсутність маткових труб; - непрохідність маткових труб; - виражений спайковий процес органів малого таза; - порушення росту фолікулів та овуляції; - синдром лютеїнізації фолікула; - ендометріоз; - неодноразові невдалі спроби внутрішньоматкової інсемінації; - неодноразові невдалі спроби стимуляції фолікулогенезу; - безпліддя, пов'язане з віком (після 36 років) та передчасним виснаженням яєчників; - безпліддя, що не піддається лікуванню іншими методами; <p><i>чоловіче безпліддя:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - безпліддя нез'ясованого генезу; - захворювання, які потребують проведення преімплантаційної генетичної діагностики (далі - ПГД) для виключення вірогідності народження дитини зі спадковою патологією; - обструктивна азооспермія; - астенозооспермія; - олігозооспермія; - олігоастенотератозооспермія; 	<p><i>- гонадотропіни :</i></p> <p>менопаузальний гонадотропін людини - МГЛ,</p> <p>фолікулостимулювальний гормон - ФСГ,</p> <p>рекомбінантний ФСГ - рФСГ; рекомбінантний лютеїнізуючий гормон - рЛГ, хоріонічний гонадотропін - ХГ,</p> <p>рекомбінантний ХГ - рХГ,</p> <p>- агоністи гонадотропін-рилізінг-гормона (далі - а-ГнРГ),</p> <p>- антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормона (далі - ант-ГнРГ),</p> <p>- селективні модулятори рецепторів естрогенів (далі - СМРЕ)</p> <p>- кломіфен цитрат,</p>

<p>-еректильна дисфункція; -анеякуляція; -ретроградна еякуляція; -анатомічні дефекти пеніса (гіпоспадія, епіспадія); -імунологічні фактори (аутоантитіла та аглютинація сперматозоїдів).</p> <p>Проведення інтрацитоплазматичної ін'єкції спермія:</p> <p>-олігозооспермія; -астенозооспермія; -тератозооспермія згідно з діючими нормами оцінки еякуляту; -неможливість виділення достатньої кількості сперматозоїдів (50-100 тис. активно рухливих сперматозоїдів на один ооцит); -використання сперматозоїдів, отриманих з яєчка або його придатка; -використання кріоконсервованих сперматозоїдів; -використання кріоконсервованих ооцитів; -запліднення ооцитів жінок старшого репродуктивного віку; -відсутність запліднення в попередніх програмах ЗІВ; -низька частота запліднення в попередніх програмах ЗІВ; -аномальне запліднення в попередніх програмах ЗІВ; -відсутність запліднення в поточному циклі ЗІВ, повторна інсемінація ооцитів на другу добу; -проведення методики дозрівання яйцеклітин <i>in vitro</i>; -необхідність преімплантаційної генетичної діагностики; -клінічно значима наявність антиспермальних антитіл в еякуляті; -ідіопатичне безпліддя; -морфологічні аномалії яйцеклітин (включаючи потовщення блискучої оболонки); -проведення методики інтрацитоплазматичної ін'єкції морфологічно відібраного сперматозоїда; -еякуляторні розлади, у тому числі ретроградна еякуляція, -анеякуляція при пошкодженні спинного мозку тощо; високий рівень ДНК-фрагментації.</p>	<p>- нестероїдні інгібітори ароматази (летрозол).</p>
--	---

ДОДАТОК Г.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»
Думенко Т.М.



Т.М. Думенко

9 вересня 2019 р.

АКТ ПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, О. М. Заліська, Х.-О.Я. Стасів
3. **Джерело інформації:** Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій». Укрмедпатентінформ, МОЗ України. № 125-2019. Київ. 4 с.
4. **Впроваджено у діяльність Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»**
5. **Термін впровадження** - вересень 2019
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень щодо методу «угоди керованого доступу» для інноваційних ліків, які застосовуються у допоміжних репродуктивних технологіях, використані для інформаційного забезпечення діяльності департаменту.
7. **Зауваження та пропозиції.** Зауважень нема. Пропонується обґрунтувати і впровадити використання «угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів, що застосовуються для лікування важких хронічних захворювань – онкологія, гематологія.
8. **Відповідальний за впровадження:** Піяжко О.Б., директор Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

О.Б. Піяжко

ДОДАТОК Г.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ПП «Жіноча аптека»

 С.М. Макогін

«5» травень 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій».

2. Установа-розробник, адреса, ПІБ авторів: Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. д.фарм.н., проф. О.М.Заліська, ас. Х.-О.Я. Стасів.

3. Джерело інформації: Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій», Укрмедпатентінформ, МОЗ України №125-2019р, Київ, 4 стор.


4. Впроваджено: Впроваджено у роботу аптеки ПП «Жіноча аптека».

5. Термін впровадження: травень 2021р.

6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень щодо методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем використані для інформаційного забезпечення діяльності провізорів.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

ДОДАТОК Г.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
Національної медичної академії

післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика

член-кор. НАМН України

доктор медичних наук, професор

Ю. П. Вдовиченко



02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій»

(назва пропозиції для впровадження)

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, Львів, 79010).

Автори: О. М. Заліська, Х.-О.Я.Стасів

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації. Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій». Укрмедпатентінформ, МОЗ України. № 125-2019. Київ. 4 с.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі на кафедрі організації і економіки фармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 25.01. 2021 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Інформаційний лист використовується як навчальний матеріал для семінарських занять слухачів циклу тематичного удосконалення «Актуальні питання оцінки технологій охорони здоров'я» за темою: «3.2. Використання НТА для отримання об'єктивної інформації щодо ефективності та економічної доцільності застосування лікарських засобів»		

7. Зауваження, пропозиції. Підготовлений інформаційний лист може використовуватися слухачами та професорсько-викладацьким складом кафедри для проведення семінарських занять і виконання практичних завдань на кафедрі організації і економіки фармації Академії.

"12" лютого 2021р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації і економіки фармації

НМАПО імені П. Л. Шупика,

канд. фармац. н., доцент

В.С. Гульна

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Інституту підвищення
кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ,
професор

Л. В. Галій

« 06 » 12 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, проф. О. М. Заліська, Х.-О. Я. Стасів
3. **Джерело інформації:** Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій», Укрмедпатентінформ, МОЗ України. № 125-2019. Київ. 4 с.
4. **Впроваджено у** наукову та навчально-методичну діяльність кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ НФаУ, Харків
5. **Термін впровадження** - грудень 2019 року
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень щодо фармакоекономічного методу «угоди керованого доступу» для інноваційних ліків, які застосовуються у допоміжних репродуктивних технологіях, використані для інформаційного забезпечення лекційних та семінарських занять для слухачів циклів зі спеціальності «Організація і управління фармацією».
7. **Зауваження та пропозиції.** Зауважень немає.
8. **Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри УЕФ ІПКСФ НФаУ,
професор

В. М. Толочко

ДОДАТОК Г.5



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

« 1 » серпень 2020 р.

АКТ ПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького, проф. О. М. Заліська, аспірант Х.-О. Я. Стасів.
3. **Джерело інформації:** Заліська О.М., Стасів Х.-О. Я. Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій». Укрмедпатентінформ, МОЗ України. № 125-2019. Київ. 4 с.
4. **Впроваджено** кафедрою соціальної фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків
5. **Термін впровадження** - серпень 2020
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень щодо методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних ліків, використані для інформаційного забезпечення наукових розробок та методичних матеріалів з організаційно-економічних дисциплін для студентів та магістрів за напрямом «Фармація».
7. **Зауваження та пропозиції.** Зауважень немає. Пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
 соціальної фармації
 Національного фармацевтичного
 університету, Харків

Аліна доц. Аліна ВОЛКОВА

ДОДАТОК Г.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ТОВ «Торговий Дім
«Новофарм-Біосинтез»

О.І. Мороз.

2019 р.

**АКТ ПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська,69; О. М. Заліська, Х.-О.Я. Стасів.
3. **Джерело інформації:** Інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій». Укрмедпатентінформ, МОЗ України. № 125-2019. Київ. 4 с.
4. **Впроваджено:** у діяльність відділу.... ТОВ «Торговий Дім «Новофарм-Біосинтез»
5. **Термін впровадження** - вересень-жовтень 2019
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень щодо впровадження методу «Угоди керованого доступу» у системі оцінки медичних технологій для інноваційних ліків використані для інформаційного забезпечення роботи компанії. Використання запропонованого методу сприяє забезпечення швидшого доступу до інноваційних ЛЗ та позиціонуванню лікарських засобів на ринку України.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, пропонується подальше використання методу «Угоди керованого доступу» у системі оцінки медичних технологій для інноваційних лікарських засобів для забезпечення доступності для пацієнтів, таких груп ЛЗ, як: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби; засоби, що впливають на опорно-руховий апарат; засоби, що впливають на серцево-судинну систему.

Відповідальний за впровадження:

Директор ТОВ «Торговий Дім
«Новофарм-Біосинтез»



О.І. Мороз

ДОДАТОК Д.1

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра організації і економіки фармацевтичної, технології ліків та фармакоеконіміки
ФПДО

Опитування про фармацевтичну допомогу при допоміжних репродуктивних технологіях-втручанні

- Ваша спеціальність,
 - Загальна фармацевція?
 - Організація і управління фармацевією
 - Інші
- Ваш стаж роботи у фармацевції?
 - Більше 5 р
 - 6-10
 - 11-20
 - 20-30
 - 30 і більше
- Навмість кваліфікаційної категорії.
 - Перша
 - Друга
 - Сертифікат
 - Вина
- Чи відомий Вам метод лікування безпліддя -допоміжні репродуктивні технології (штучне запліднення)?
 - Так
 - Ні
- Чи відомі Вам лікарські засоби, які застосовуються при допоміжних репродуктивних технологіях?
 - Так
 - ні
- Які саме з наведених ЛЗ, вам відомі? поставити +
 - Престініл
 - Овітрел
 - Диферелін
 - Декапентил
 - Летромар
 - Менопур
 - Хоріагон

8. Яким виробником ЛЗ пацієнти надають перевагу?

- вгичизиним
- Іноземним

9. Чи доцільним є розгляд тем, семінарів з методів фармацевтичної оіки при анкористанні гормональних ЛЗ?

- так
- ні

10. Чи знаєте Ви, які схеми стимуляції застосовуються у ДРТ?

- Так
- ні

11. Які саме протоколи ви знаєте?

- Довгі протоколи
- Короткі протоколи
- протоколи Термото

12. Чи наявні ЛЗ, які застосовуються при ДРТ у Вашій аптеці?

- так
- ні

13. Чи дороговартісними вони є для пацієнтів?

- Так
- ні

14. Які вітаміни користуються попитом для вагітних жінок?

- Вітрум пренатал
- Вітрум пренатал форте
- Елевіт пренатал
- Доплельгерц Актив
- Алфавіт маміне здоров'я
- Фоліо
- Мультимакс пренатал
- Гесталідер

ДОДАТОК Д.1(продовження)

- Прегніввіт
15. Якому препарату прогестерону інекційної форми введення надають перевагу пацієнти
- Прогестерон (масляний розчин)
 - Інжеста 2,5% (спиртовий розчин)
16. Які препарати прогестерону користуються попитом? ++
- | | |
|--|--|
| Прогестерон
дуфастон
утрожестан
Ендометрин
Лютеїн
Гінпротест
Інжеста | Прожестожель
Кринон-гель
Пролотекс
Прожестин-КР
Прогініорм-геста
Прогініорм-ово |
|--|--|
17. Чи достатня Ваша поінформованість з фармацевтичної допомоги при ДРТ?
- Так
 - ні
18. Чи бажаєте Ви знати нові дані про інноваційні препарати при ДРТ?
- Так
 - ні
19. Чи хочете Ви отримати дані про доказову ефективність гормональних препаратів при ДРТ на тематичному дослідженні?
- Так
 - ні
20. Чи цікаво Вам набути знань про фармакоекономічні показники препаратів при ДРТ?
- так
 - ні
21. Чи бажаєте Ви знати про сучасні аспекти ДРТ в Україні та Європі
- Так
 - ні
22. Як Ви вважаєте скільки коштує один цикл штучного запліднення в Україні?
- 30-50 тис
 - 51-70 тис
 - 71-90 тис
 - 91-110 тис
22. Як Ви вважаєте витрати на один цикл ДРТ є вищими в Україні чи в країнах Європи?
- Україна
 - Європа
23. Чи діє в Україні державна програма закупівлі гормональних ліків для штучного запліднення?
- Так
 - Ні
24. Чи Ви вважаєте витрати на ДРТ має фінансувати держава??
- так
 - ні
 - частково
24. Чи має родина фінансувати витрати на ДРТ з власних доходів?
- Так
 - ні
24. На Вашу думку, Скільки готові (це метод готовність оплатити за результат лікування - народження дитини) українські родини оплатити у медичному центрі за медичну допомогу -ДРТ для народження дитини?
- 10-20 тис
 - 20-30 тис
 - 30-50 тис
 - 50-70 тис
 - 70-90 тис
 - 90-100 тис
 - 100-110 тис
- Дякуємо за заповнення анкети!
З повагою, Кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоеконіміки ФГДЮ

ДОДАТОК Е

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА
до проекту Закону України
про внесення змін до Закону України «Про публічні закупівлі» щодо
забезпечення можливості закупівель лікарських засобів за договорами
керованого доступу (далі – Законопроект)

1. Обґрунтування необхідності прийняття законопроекту

Для удосконалення доступу пацієнтів до оригінальних (інноваційних) лікарських засобів (оригінальних біологічних лікарських засобів) Законом України «Про внесення змін до деяких законів України, спрямованих на підвищення доступності лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я» від 17.03.2020 року № 531-IX, що набрав чинності 18 березня 2020 року, (далі – Закон 531-IX) в Україні запроваджено процедуру договорів керованого доступу (англ. Managed Entry Agreements - MEAs).

З досвіду інших держав договори керованого доступу (далі – ДКД) – це спеціальні договори між власником реєстраційного посвідчення на лікарський засіб (уповноваженого ним представника) та платником медичних послуг/розпорядником бюджетних коштів, які укладаються за результатами переговорів та дають змогу забезпечити доступ пацієнтів до інноваційних медичних технологій – схем діагностики, профілактики, лікування.

Основна задача застосування процедур ДКД – забезпечення доступу пацієнтів до інноваційних лікарських засобів відповідно до бюджетних програм та для раціонального використання ресурсів охорони здоров'я, зокрема при лікуванні важких хронічних захворювань – онкології, гематології, рідкісних патологіях, допоміжних репродуктивних технологіях тощо.

У кожному суспільстві існують групи людей, які страждають на захворювання, що мають важкий, хронічний, прогресуючий перебіг, загрожують життю людини та потребують довічного і, як правило, дороговартісного лікування. Для таких пацієнтів у розвинутих країнах світу передбачаються додаткові державні гарантії, які повинні забезпечити їх життєвонеобхідною медичною допомогою, в тому числі лікарськими засобами, не покладаючи всього фінансового тягаря на таких пацієнтів та їхні сім'ї. Враховуючи високу вартість лікування окремих захворювань, більшість пацієнтів не має можливості забезпечувати лікування за рахунок власних коштів без підтримки держави та суспільства.

Процедури ДКД використовуються переважно для забезпечення більш швидкого доступу до нових потенційно вигідних технологій охорони здоров'я, для отримання найкращого показника «витрати-ефективність» та забезпечення доступності дороговартісних лікарських засобів для більшої кількості пацієнтів¹.

З метою дотримання принципів добросовісної конкуренції у Законі 531-IX визначено обов'язкове дострокове розірвання ДКД у разі реєстрації в Україні

¹ НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ «УГОДИ КЕРОВАНОГО ДОСТУПУ» ДЛЯ ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СИСТЕМІ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ доступ за посиланням: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2019_4_6

генеричного лікарського засобу (подібного біологічного лікарського засобу) із такою самою міжнародною непатентованою назвою, формою випуску та дозуванням, що і лікарський засіб, щодо якого укладено ДКД.

Також у Законі 531-ІХ встановлено рівні права для іноземних та вітчизняних суб'єктів господарювання - власників реєстраційного посвідчення на оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (оригінальний біологічний лікарський засіб).

Для дотримання принципу правової визначеності щодо процедур ДКД відповідно до Закону 531-ІХ порядок проведення переговорів щодо договорів керованого доступу, види таких договорів та порядок їх укладення, виконання, зміни та припинення, а також типова форма такого договору затверджуються Кабінетом Міністрів України.

Виходячи з положень Закону 531-ІХ та світової практики застосування ДКД, процедура ДКД є окремою процедурою закупівлі лікарських засобів за рахунок бюджетних коштів поряд із існуючими на сьогодні в Україні процедурами публічних закупівель та закупівель через міжнародні спеціалізовані організації. Особливістю застосування процедур ДКД є:

- предмет закупівлі: оригінальні (інноваційні) лікарські засоби (оригінальні біологічні лікарські засоби);

- наявність за результатами оцінки медичних технологій невизначеності щодо клінічної та/або економічної ефективності предмету закупівлі, впливу на бюджет, відсутності конкуренції та/або альтернативи щодо відповідного предмету закупівлі;

- ДКД укладаються відповідно до Закону 531-ІХ за результатами переговорів у порядку, затвердженому Кабінетом Міністрів України, без проведення процедур закупівель/спрощених закупівель, визначених Законом України «Про публічні закупівлі»;

- ДКД підлягає достроковому розірванню відповідно до Закону 531-ІХ у разі реєстрації в Україні генеричного лікарського засобу (подібного біологічного лікарського засобу).

Таким чином, з метою удосконалення доступу пацієнтів до лікарських засобів та реалізації положень Закону 531-ІХ, враховуючи світовий досвід та особливості застосування процедур ДКД, а також для усунення конфлікту між нормами Закону 531-ІХ та Закону України «Про публічні закупівлі» в частині застосування до ДКД процедур публічних закупівель цим Законопроектом пропонується внести зміни до Закону України «Про публічні закупівлі». Зазначені зміни передбачають, що дія Закону України «Про публічні закупівлі» не поширюється на випадки, якщо предметом закупівлі є оригінальні (інноваційні) лікарські засоби (оригінальні біологічні лікарські засоби), що підлягають закупівлі за договорами керованого доступу, які укладаються відповідно до закону.

2. Мета і завдання законопроекту

Цей Законопроект розроблений з метою удосконалення доступу пацієнтів до інноваційних медичних технологій за рахунок бюджетних коштів із застосуванням процедур договорів керованого доступу.

Завданням цього Законопроекту є реалізація гарантій громадян у сфері охорони здоров'я, визначених Конституцією та Законами України, зокрема, щодо «ефективного і доступного для всіх громадян медичного обслуговування» (ст. 49 Конституції України), «надання необхідних медичних послуг та лікарських засобів за рахунок коштів Державного бюджету України» (ст. 8 Основ законодавства України про охорону здоров'я) тощо.

3. Загальна характеристика та основні положення законопроекту

Цим Законом пропонується доповнити частину п'яту статті 3 Закону України «Про публічні закупівлі» (Відомості Верховної Ради України, 2016 р., № 19, ст. 89 із наступними змінами) після пункту 21 новим пунктом такого змісту:

«22) оригінальні (інноваційні) лікарські засоби (оригінальні біологічні лікарські засоби), що підлягають закупівлі за договорами керованого доступу, які укладаються відповідно до закону центральним органом виконавчої влади України, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, або за його дорученням особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, з власником реєстраційного посвідчення на оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (оригінальний біологічний лікарський засіб) або уповноваженим ним представником.»

4. Стан нормативно-правової бази у відповідній сфері

Правовідносини у цій сфері регулюються Конституцією України, Основами законодавства України про охорону здоров'я, Законами України «Про публічні закупівлі», «Про внесення змін до деяких законів України, спрямованих на підвищення доступності лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я».

5. Фінансово-економічне обґрунтування

Реалізація Законопроекту не потребує додаткових витрат з Державного бюджету України.

6. Прогноз соціально-економічних та інших результатів прийняття законопроекту.

Прийняття Законопроекту дозволить удосконалити доступ громадян до інноваційних медичних технологій за рахунок бюджетних коштів із застосуванням процедур договорів керованого доступу.

Народні депутати України:

ПБ (посв. №)