

ВІДГУК

офіційного опонента
на дисертаційну роботу

Стасів Христини-Ольги Ярославівни
на тему: «ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЯХ В УКРАЇНІ»,
яка представлена до спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.037 при
Львівському національному медичному університеті
імені Данила Галицького
за спеціальністю 226 - фармація, промислова фармація,
22- охорона здоров'я
на здобуття ступеня доктора філософії

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.

Лікування безпліддя населення є глобальною проблемою для провідних країн світу і дуже важливим завданням є забезпечити в умовах кризових явищ доступність використання сучасних методів штучного запліднення, тобто допоміжних репродуктивних технологій для лікування фертильних порушень для сімей в Україні з метою реалізації права на батьківство та щастя материнства. В Україні вперше було з 2004 року запроваджено бюджетне фінансування методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), оскільки ці інноваційні методики є досить високовартісними. Слід відзначити, що наукових досліджень з фармакоекономічної оцінки, маркетингового аналізу асортименту лікарських засобів для ДРТ в Україні не проводилися, хоча світовий досвід ілюструє, що більшість провідних країн Європи активно проводять такі дослідження для раціоналізації витрат держави (медичного страхування) на лікування безпліддя та зниження власних витрат родин, які страждають на безпліддя.

Тому дисертаційна робота Стасів Х.-О.Я., яка присвячена фармакоекономічним дослідженням ліків, що використовуються при ДРТ, є актуальною та необхідною для обґрунтованого раціонального розподілу бюджетних коштів та коштів пацієнток в Україні, з урахуванням досягнень

доказової медицини та впровадження інноваційних ліків у фармацевтичний ринок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи НДР кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки 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.) не було виявлено порушень морально-етичних норм при виконанні вказаної дисертаційної роботи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, опрацьовані методики, висновки та рекомендації, які отримані Х.-О.Я. Стасів у дисертаційній роботі «Фармакоекономічні дослідження лікарських засобів, що використовуються при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні», базуються на достатній кількості експериментального матеріалу, листів призначень медичних карт пацієнток. Авторка використовувала численні міжнародні інформаційні бази: клінічні керівництва та рекомендації провідних країн світу про застосування методів ДРТ, накази МОЗ України, які регламентують протоколи застосування гормональної стимуляції, також Державний реєстр лікарських засобів України, Державний формуляр лікарських засобів України, Британський національний формуляр, систематичні огляди про доказову ефективність, безпеку ліків, які наявні у базі Кокрана на період дисертаційного дослідження.

Дисертантка Христина-Ольга Стасів використовувала для вивчення

об'єктів такі методи дослідження: системний аналіз, контент-аналіз, маркетинговий, ретроспективний аналіз, методи фармакоекономічного аналізу «мінімізація вартості», «вартість-ефективність», «аналіз впливу на бюджет», також метод дерево рішень, статистичний аналіз даних, частотний ABC/VEN-аналіз призначень лікарських засобів.

Дисертація складається зі вступу, 6 розділів, містить загальні висновки, список використаних джерел, а також 3 додатки. Повний обсяг роботи складає 226 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 29 рисунками та 41 таблицею. Список використаних джерел літератури містить 237 джерел, із них іноземних латиницею – 109.

Вступ має традиційну структуру: обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, автором було визначено об'єкти, предмет та методи досліджень. Представлено наукову новизну одержаних результатів, їх практичне значення, особистий внесок дисертанта, публікації, структуру та обсяг дисертації.

Перший розділ дисертації присвячено огляду джерел наукової літератури про кількість і результати проведених циклів ДРТ у провідних країнах світу та в Україні. Проведено аналіз даних поширеності безпліддя в Україні за 1999-2018 роки.

Авторка детально наводить накази МОЗ України, які регламентують порядок лікування безпліддя у жінок методами ДРТ та безкоштовне фінансування циклів ДРТ для певних категорій жінок.

Детально представлено узагальнення методики ФЕА, які проведені в Україні та світі при ДРТ для прийняття рішень щодо вибору лікарських засобів (ЛЗ) для їх фінансування та реімбурсації, включення препаратів до страхових переліків, формулярів при лікуванні безпліддя.

У другому розділі автором наведено програмно-цільову структуру дисертаційного дослідження, яка включає 5 етапів, зокрема системне узагальнення даних доказової медицини про гормональні лікарські засоби, які використовуються у протоколах ДРТ, опрацювання нових методик ФЕА

профільних гормональних препаратів. Було використано такі методи: системного аналізу, контент-аналіз, маркетинговий аналіз, інтегрований частотний/ABC/VEN-аналіз споживання ЛЗ, методи ФЕА «мінімізація вартості», «вартість-ефективність», «аналіз впливу на бюджет» – для визначення економічно ефективних ЛЗ при ДРТ, анкетування, інтерв'ювання – для визначення ефективності та попиту на профільні ЛЗ при ДРТ та статистична обробка даних

Третій розділ дисертації присвячений детальному аналізу протоколів стимуляції, які використовуються у методах ДРТ, які затверджені МОЗ. Автором проведено ретельний аналіз лікарських засобів за АТХ-класифікацією. Встановлено, що гонадотропіни та інші стимулятори овуляції – 57,14 % у яку включено 14 торгових назв, які представлені 8 міжнародними непатентованими назвами (МНН). Аналіз даних препаратів за виробниками показав, що українськими виробниками ЛЗ - представлено лише 8,9 % ЛЗ, а компаніями Європи, Індії та Ізраїлю - 91,1 %.

Проведено аналіз наявності гормональних лікарських засобів, які використовуються в ДРТ у таких джерелах інформації: у Базовому переліку основних ЛЗ ВООЗ (2020); Британському національному формулярі за 2014, 2020; у Державному формулярі лікарських засобів України (2014, 2020), який затверджений наказом МОЗ України та розміщений на сайті ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Цікавим є етап дослідження, який присвячений аналізу систематичних оглядів про ДРТ: бази Cochrane, Pubmed за ключовим словом «assisted reproductive technology». Дисертант опрацювала великий обсяг доказових даних про гормональні ЛЗ для ДРТ, які включають рандомізовані дослідження та наявні у базах доказової фармації у світі.

Стасів Х.-О.Я. узагальнила основні бази про доказову інформацію щодо гормональних ЛЗ, які використовуються для ДРТ. Систематизація даних доказової медицини дисертанткою показала, що такі ЛЗ, як Фолітопін альфа, Фолітропін бета, Людський менопаузальний гонадотропін, Рекombінантний

стимулюючий гормон мають доведену ефективність і безпеку і тому були об'єктом ФЕА у дисертаційній роботі.

У четвертому розділі дисертантка провела аналіз фінансування ДРТ в Україні та світі. Було виділено три моделі фінансування ДРТ: повне державне забезпечення лікування безпліддя за показами; часткове фінансування для певних категорій пацієнтів та оплата циклів ДРТ за власні кошти пацієнок.

Дисертанткою було проведено статистичну обробку даних, яка встановила та показала позитивну динаміку вагітностей, народжених дітей за допомогою методів ДРТ.

Проведений аналіз статистичних даних про кількість центрів з ДРТ в Україні за 1999-2019 роки, встановлено, що їх кількість зросла в 7,7 разів, що сприяє доступності пацієнткам, які потребують лікування методами ДРТ.

Авторкою особисто розроблена методика для аналізу доступності ДРТ на основі обчислення коефіцієнту доступності, щоб визначити, які схеми гормональної стимуляції та цикли і більш економічно доступними. Ця авторська методика передбачає визначення співвідношення витрат на ДРТ до середньої зарплати двох членів родини, що є розвитком в методиках визначення доступності ліків відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я.

У п'ятому розділі Х.-О.Я. Стасів детально провела аналіз реальних даних методом інтегрованого частотного ABC/VEN-аналізу карт призначень з трьох медичних репродуктивних центрів двох областей Львівської та Івано-Франківської (двох приватних та одного державного центру), у яких надаються послуги з лікування методами ДРТ. Загальна вибірка карт призначень налічувала 130 карт призначень.

Дисертанткою опрацьовано методику ФЕА «мінімізація вартості» для препаратів, що застосовуються для стимуляції овуляції: Гонал/Пурегон та Гонал/Елонва, встановлено, що витрати на препарат Гонал є більш економічно вигіднішим у 1,66 разів у порівнянні з витратами на Пурегон.

Опрацьована дисертанткою методика ФЕА «аналіз впливу на бюджет» для

гормональних препаратів Елонва та Пурегон показала, що використання препарату Елонва, який має пацієнторієнтований режим дозування – лише одна ін'єкція на курс лікування, є економічно вигіднішим у 2,17 разів, що дозволить суттєво знизити витрати пацієнтки за власні кошти, а у перспективі і бюджетних коштів при держзакупівлях ліків.

Шостий розділ дисертації присвячено узагальненню міжнародного досвіду системи використання сучасного методу фармакоекономіки «угоди (договори) керованого доступу» в країнах Європи та світу. Показано, що використання методу «угоди (договори) керованого доступу» для інноваційних високовартісних ліків дозволяє знизити витрати фондів бюджету, медичного страхування при фінансуванні ліків для лікування хронічних захворювань, і при лікуванні безпліддя.

Позитивно, що дисертанткою у співавторстві з науковим керівником проф.О.Заліською підготовлено ще 2019 році та 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 вперше в Україні було обґрунтовано доцільність застосування трьох типів угоди (договорів) керованого доступу, а саме: конфіденційна знижка на інноваційний ЛЗ, угоди цінового обсягу, безкоштовно ліки на перший курс лікування, такий фармакоекономічний метод забезпечує раціональне використання бюджетних коштів для лікування безпліддя.

Для визначення інформаційних потреб провізорів аптек авторкою була розроблена оригінальна анкета та проведено анкетування і онлайн опитування 186 провізорів, які навчались на передатестаційних циклах, циклах стажування та спеціалізації за спеціальностями «Організація і управління фармацією» та «Загальна фармація» у 2018-2019 роках з фармацевтичної допомоги про ДРТ.

Стасів Х.-О.Я. виявлено, що необхідним є оптимізація інформаційного забезпечення про ДРТ, обґрунтовано необхідність навчально-методичних матеріалів про фармацевтичну складову протоколів стимуляції у ДРТ та їх

впровадження у післядипломну освіту та систему безперервного професійного розвитку провізорів (фармацевтів). Позитивно, що такі аспекти фармацевтичної допомоги при ДРТ розглядаються на кафедрі ОЕФ, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького при вивченні тематики з фармацевтичної допомоги та реалізації принципів фармацевтичної опіки для дотримання вимог «Належної аптечної практики» (Good Pharmacy Practice), про що свідчать статті дисертантки.

Наукова новизна і теоретичне значення результатів.

Дисертанткою Х.-О.Я Стасів *уперше*:

- опрацьовано три оригінальні методики фармакоекономічного аналізу «вартість-ефективність», «мінімізація вартості», «аналіз впливу на бюджет» для гормональних препаратів, які використовуються у протоколах ДРТ для лікування безпліддя;

- систематизовано дані міжнародних баз, статей, оглядів про результати використання методу фармакоекономіки «угоди керованого доступу» для інноваційних ліків з метою покращення їх доступності для пацієнтів (термін «договори керованого доступу», який був прийнятий у вітчизняному законодавстві з 2021 року);

- систематизовано дані доказової медицини, які використовуються у протоколах ДРТ для гормональних препаратів;

Уперше опрацьовані:

- методика ФЕА «мінімізація вартості» для гормональних препаратів для стимуляції овуляції;

- методика ФЕА «вартість-ефективність» для інноваційних препаратів для ДРТ;

- методика ФЕА «аналіз впливу на бюджет» для інноваційних препаратів, які мають різний режим дозування;

- методика систематизації даних про лікарські засоби, які використовуються у протоколах ДРТ за даними доказової медицини та фармакоекономічного аналізу.

Авторкою удосконалено:

- методику аналізу реальних даних призначень гормональних лікарських засобів за протоколами стимуляції овуляції пацієнток, яким проводили ДРТ у трьох медичних центрах Львівської та Івано-Франківської областей.

Набула подальшого розвитку:

- методика аналізу інформаційного забезпечення провізорів про фармацевтичну допомогу при використанні ДРТ з використанням методів онлайн та оффлайн анкетування.

Слід відзначити, що інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних технологій» у 2019 році був впроваджений у роботу Департаменту оцінки медичних технологій, що почав діяти у Державному експертному центрі МОЗ України з січня 2019 року. Позитивно, що дисертаційні матеріали, а саме наукова фахова стаття 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», яка була опублікована в «Фармацевтичному журналі», №4 за 2019 рік та вищевказаний інформаційний лист, були використані при підготовці Департаментом ОМТ ДЕЦ МОЗ України Постанови КМУ 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 №333», про що свідчить Додаток 3, який містить Пояснювальну записку до Проекту Постанови про Договори керованого доступу.

Позитивно, що виданий інформаційний лист «Використання методу «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів для доступності допоміжних репродуктивних схем у системі оцінки медичних

технологій» дисертанткою був впроваджений у діяльність:

галузевий рівень - Департамент з оцінки медичних технологій «Державний експертний центр МОЗ України» (акт впровадження від 09.09.2019р.);

локальний рівень - аптека ПП «Жіноча аптека» у медичному центрі з ДРТ ПП «Інтерсоно Medicover Group» (акт впровадження від 05.05.2021р.);

- у фармацевтичній компанії «ТОВ «Торговий Дім «Новофарм Біосинтез» (акт впровадження від 03.09.2019р.).

Для удосконалення наукової діяльності кафедр закладів вищої освіти України інформаційний лист був впроваджений в:

- Інституті підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, місто Харків, кафедра управління та економіки фармації (акт впровадження від 02.12.2019р.);

- Національному фармацевтичному університеті, місто Харків, кафедра соціальної фармації (акт впровадження від 01.06.2020р.);

- Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика), місто Київ, кафедра організації і економіки фармації (акт впровадження від 12.02.2021р.).

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За результатами досліджень дисертації Стасів Христини-Ольги Я. за темою дисертаційної роботи опубліковано 34 праці, в тому числі 2 статті – у журналах, які індексовані у базі Scopus (є уже цитування), 6 статей – у наукових фахових виданнях (одна наукова стаття 2 автори), ще 5 статей – в інших медичних журналах. Також результати опубліковані у 6 тезах англійською у журналі «Value in Health», видання Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR який є індексований у базі Scopus, також є 14 тез доповідей, які представлені у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій, конгресів. Авторкою підготовлено й видано один інформаційний лист, затверджений Укрмедпатентінформом МОЗ України.

Основні положення дисертаційної праці повністю відображені в 34

опублікованих статтях, тезах, доповідях. Зміст анотації та основних положень дисертаційної роботи, які подані авторкою, є ідентичними та повністю представлені в статтях у наукових фахових виданнях та були презентовані на Європейських конгресах ISPOR, на вітчизняних науково-практичних конференціях, про що свідчать опубліковані тези у журналі «Value in Health» та матеріалах вітчизняних конференцій.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності роботи в цілому.

При загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи Стасів Х.-О. Я. необхідно висловити певні зауваження:

1. У розділі 1, у підрозділ 1.3. дисертанткою проведено узагальнення вимог до проведення довгого і короткого протоколів стимуляції відповідно до Наказів МОЗ України за 1997-2014 роки, така наведена відповідна таблиця 1.2, яку можна було подати Додатку.

2. При опрацюванні методики аналізу даних доказової медицини про ефективність та безпеку гормональних лікарських засобів доцільно було виділити препарати, які при гормональній стимуляції провокують синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ), що вимагає додаткового лікування пацієнток, щоб надавати інформаційне забезпечення фармацевтам та асистентам фармацевтів про побічні реакції у ДРТ для уникнення додаткових витрат на побічну дію ліків.

3. У розділі Додатки, зі сторінки 203 дисертаційної роботи є наявні похибки, опечатки, а саме: на сторінках 204, 205, 211, 215, 221-223 назви Додатків є окремо від тексту власне Додатків.

4. За текстом дисертаційної роботи зустрічаються невдалі вирази, друкарські помилки - на сторінках 57, 85, 104, 120, 123, 157, 160.

Проте наведені зауваження не знижують наукової цінності, практичного значення, результатів і висновків проведених дисертаційних досліджень Х.-О. Стасів, їх впроваджень у практичну діяльність медичних установ та закладів вищої освіти України.

У дискусійному плані хотілося би почути відповіді Стасів Христини-Ольги на запитання, які виникли у процесі рецензування дисертаційної роботи:

1. У методиці маркетингового аналізу асортименту гормональних лікарських засобів для стимуляції овуляції у циклах ДРТ дисертантка вивчила сукупність препаратів, які є на ринку України. На нашу думку, цікаво було би провести огляд гормональних препаратів та їх лікарських форм, які використовуються у країнах ЄС та Великої Британії, оскільки авторка роботи опрацювала методику аналізу переліків ЛЗ, які є в Державному формулярі лікарських засобів України та у Британському національному формулярі у динаміці за ряд років.

На Вашу думку, які нові гормональні лікарські засоби та їх лікарські форми є доцільними для реєстрації та впровадження у фармацевтичний ринок для покращення фармацевтичного забезпечення лікування безпліддя жінок та чоловіків в Україні?

2. Яка Ваша думка щодо доцільності включення гормональних препаратів для стимуляції у циклах ДРТ у пакет реімбурсації для медичних закладів (центрів репродукції), щоб покращити доступність циклів штучного запліднення для сімей, особливо в умовах економічної кризи після пандемії COVID-19 і у час воєнного стану в Україні?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

На нашу думку, отримані результати фармакоеконімічних досліджень лікарських засобів, що застосовуються у циклах ДРТ, можуть бути використані при плануванні бюджетних закупівель ліків, при перегляді Національного переліку основних лікарських засобів, і при фінансуванні медичних пакетів репродуктивного здоров'я Національною службою здоров'я України (НСЗУ) на стаціонарному етапі лікування безпліддя – у перспективі.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Представлена дисертаційна робота на тему «Фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів, які використовуються при допоміжних

репродуктивних технологіях в Україні» є самостійною завершеною кваліфікаційною науковою працею, яка розв'язує наукове завдання з оптимізації раціонального використання лікарських засобів у циклах допоміжних репродуктивних технологій, з урахуванням систематизованих даних доказової медицини і для зниження витрат за результатами опрацьованих дисертанткою нових методик фармакоекономічного аналізу «вартість-ефективність», «мінімізація вартості», «аналіз впливу на бюджет» гормональних препаратів, обґрунтуванням запровадження методу «договори керованого доступу» для інноваційних ліків, також для удосконалення тематики циклів стажування, тематичного удосконалення у системі безперервного професійного розвитку провізорів (фармацевтів) та інформаційного забезпечення фармацевтичної допомоги при безплідді. Дисертація за обсягом виконаних досліджень, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням для системи охорони здоров'я, повнотою викладення результатів у численних опублікованих працях, фахових статтях, у базі SCOPUS, їх впровадженням у фармацевтичну практику та науково-методичну роботу закладів вищої освіти, повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка – **Стасів Христина-Ольга Ярославівна**, заслуговує присудження наукового ступеня – доктора філософії за спеціальністю 226 – фармація, промислова фармація.

Офіційний опонент

завідувач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету
 доктор фармацевтичних наук,
 професор



Засноручний підпис _____
 ПІДТВЕРДЖУЮ
 Нач. відділу кафедр Запорізького державного медичного університету
 " * " 20 ____ р. Підпис _____

Інна БУШУЄВА

І. В. Заварує