

ВІДГУК

опонента **Кривов'яз Олени Вікторівни**, завідувача кафедри фармації
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова,
доктора фармацевтичних наук, професора на дисертаційну роботу
**Грешко Юлії Ігорівни «Науково-практичні підходи оцінки ефективності
витрат на застосування антинеопластичних засобів
для лікування хворих на гормонозалежний рак молочної залози»,**
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність обраної теми.

Рак молочної залози (РМЗ) займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності жіночого населення більшості країн світу. Через велике поширення у світі і перше місце в структурі злоякісних новоутворень у жінок, проблема раку молочної залози є однією з найактуальніших у сучасній онкології. Щорічно в світі виявляється не менше 1,3 млн нових випадків РМЗ. Захворюваність на РМЗ в Європі на рік становить 50–105, а смертність — 21,5 випадків на 100 тис. жіночого населення.

РМЗ є захворюванням, яке залежить від багатьох факторів, проте показники захворюваності, смертності і виживаності суттєво відрізняються залежно від регіону проживання жінок та впливу різноманітних чинників, таких як генетичні, спосіб життя, стан природного навколишнього середовища та інших.

На підставі офіційних епідеміологічних даних Національного канцер-реєстру України можна оцінити рівень та спрогнозувати витрати на профілактику й лікування РМЗ у жінок. Таке лікування є дороговартісним і не кожна пацієнтка спроможна фінансово забезпечити своє лікування, як наслідок, зростають економічні витрати та навантаження на систему охорони здоров'я, що потребує раціонального використання обмежених фінансових ресурсів.

Згідно з останніми дослідженнями, фінансування галузі охорони здоров'я в Україні є недостатнім, що призводить до проблем із фізичною та соціально-економічною доступністю високовартісних препаратів і методів лікування для населення, у тому числі при раку молочної залози. Вітчизняна система охорони здоров'я в умовах дефіциту бюджетних коштів з метою повного забезпечення потреб населення в якісній медичній допомозі, повинна орієнтуватися на підвищення ефективності використання обмежених бюджетних коштів. Це можливо при використанні фармакоекономічних принципів у виборі оптимального обсягу терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету в межах теми «Оцінка медичних технологій та ступеня якості фармакотерапії різних захворювань» (номер державної реєстрації: 0119U002167).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Грешко Ю.І. виконана на сучасному науковому рівні. Методи та обсяг наукових досліджень відповідають поставленим завданням, сучасним вимогам та складають основу наукової інтерпретації результатів, що визначає вагому теоретичну та практичну значимість роботи. Достовірність отриманих результатів підтверджена репрезентативністю даних, використанням наукових методів досліджень: маркетингових, клініко-економічних, соціологічних, статистичних. Результати досліджень достатньо представлені на науково-практичних конференціях, опубліковані в наукових статтях.

Наукова новизна результатів дослідження.

Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та рекомендації є значущими для науки та практики.

У дисертації вперше за результатами епідеміологічних досліджень проведено групування областей України за рівнем захворюваності на рак молочної залози, проаналізовано закупівлю на державному рівні інгібіторів ароматази та антиестрогенних препаратів впродовж 2017-2024 рр. За

результатами проведеного фармакоекономічного аналізу «витрати – ефективність», доведено економічну та клінічну ефективність застосування антиестрогенного засобу фулвестранту у порівнянні з хіміотерапією для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER(+) HER2(–) РМЗ.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту.

Дисертаційна робота Грешко Юлії Ігорівни викладена на 261 сторінці друкованого тексту (основний текст – 164 сторінки), містить анотацію, вступ, 5 розділів, загальні висновки, список використаних джерел (283 найменування) та додатки. Роботу ілюстровано 40 таблицями та 15 рисунками.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений аналізу сучасних епідеміологічних, клінічних та фармакоекономічних аспектів лікування хворих на РМЗ. Огляд літератури проведено з використанням достатнього об'єму вітчизняної та закордонної літератури. Висвітлено основні підходи фармакотерапії раку молочної залози, зокрема проаналізовано основні фармакологічні характеристики лікарських засобів для лікування ER/PR-позитивного HER/NEU- негативного РМЗ.

Другий розділ містить наукове обґрунтування загальної методики та основних методів дослідження. Також обґрунтовано основні напрями і об'єкти дослідження, визначена загальна методологія вирішення завдань дисертаційного дослідження.

У третьому розділі були проведені дослідження показників захворюваності населення України на РМЗ та клініко-економічний аналіз раціональності витрат на фармакотерапію хворих на РМЗ.

За результатами дослідження показників захворювання на РМЗ в Україні за 2017-2021 рр. визначено області з найвищими (Рівненська, Тернопільська, Івано-Франківська, Львівська) та найнижчими (Херсонська, Вінницька та Донецька) показниками захворюваності. Також, встановлено, що максимальні значення рівнів загальної захворюваності на РМЗ населення спостерігаються у м. Київ (0,048%) та Дніпропетровській (0,043%) області.

Згідно результатів сукупного ABC/VEN/частотного аналізу, можна

зробити висновок про раціональне використання коштів на фармакотерапію хворих на РМЗ, оскільки 91% призначень лікарів становлять життєвонеобхідні ЛЗ.

Результати маркетингових досліджень фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ, які наведені в *четвертому розділі*, показали зростання цін на досліджувані препарати з групи антиестрогенних засобів та незначне зростання цін, і навіть деяке зниження, для препаратів з групи інгібіторів ароматази впродовж 2017-2022 рр.

Результати аналізу економічної доступності антиестрогенних засобів для лікування ER(+) HER2(-) РМЗ показали загальну тенденцію до зниження коефіцієнту адекватності платоспроможності, що свідчить про доступність усіх досліджуваних ТН антиестрогенних засобів. Щодо економічної доступності інгібіторів ароматази, то для них також характерна загальна тенденція до зниження показників адекватності платоспроможності усіх досліджуваних ТН для середньостатистичного громадянина України.

Аналіз обсягу споживання антиестрогенних препаратів та інгібіторів ароматази для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ показав загальну тенденцію до зменшення з року в рік споживання цих препаратів, проте збільшення споживання препарату – фулвестранту.

У *п'ятому розділі* дисертаційної роботи була проведена фармакоекономічна оцінка застосування фулвестранту порівняно із хіміотерапією для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (-) РМЗ.

Результати проведених досліджень свідчать про перевагу застосування фулвестранту (500 мг 1 раз/міс) порівняно зі схемою хіміотерапії CMF (циклофосамід 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², фторурацил 600 мг/м²) для лікування хворих на місцевопрогресуючий або метастатичний ER (+) HER2 (-) РМЗ у постменопаузальному періоді з рецидивом або прогресуванням захворювання після застосування першої лінії гормональної терапії (антиестрогенів та інгібіторів ароматази) і за відсутності вісцерального кризу як з економічної точки зору, так і з клінічної. Доведено, що застосування

фулвестранту у порівнянні з хіміотерапією CMF сприяє подовженню загальної виживаності пацієнтів на 4,5 міс. та економії бюджетних коштів у розмірі 109497,84 грн. на один додатковий рік збереженого життя пацієнта.

Аналіз динаміки показників державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ показав зростання вартості закупівель у діючих цінах, зокрема на початку дослідження (2017 р.) сума закупівель сягала 2810798,86 грн., а наприкінці дослідження (2024 р.) – 134687042,75 грн.

АВС-аналіз державних закупівель лікарських засобів для ендокринної терапії РМЗ показав впродовж 2017-2024 років показав, що найбільше коштів було витрачено на закупівлю інгібіторів ароматази летрозолу та екземестану, та антиестрогенного препарату фулвестранту.

Висновки по дисертаційній роботі відображають досягнення поставленої мети та виконання всіх завдань, містять результати отриманих науково-практичних досліджень, належні обґрунтування та рекомендації здобувача.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що вони формують обґрунтовану науково-прикладну базу для підвищення рівня ефективності фармацевтичного забезпечення та медичної допомоги хворим на гормонозалежний РМЗ за умов забезпечення вітчизняної системи охорони здоров'я відповідними ресурсами.

Результати наукового дослідження впроваджено у процес оцінки медичних технологій ТОВ «Академія оцінки технологій охорони здоров'я України» при складанні звіту з оцінки медичної технології фулвестранту для подання до Департаменту оцінки медичних технологій при ДЕК МОЗ України з метою включення його до «Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я» (Довідка №596 від 11.11.2024 р., додаток Б) та у науково-педагогічний процес профільних кафедр медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти України, отримано 4 акти впровадження (додаток В).

Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з них 5 статей, серед яких 2 статті, що індексуються в Scopus, 8 тез доповідей.

Дисертація Ю. І. Грешко виконана на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методів дослідження.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому.

Дисертаційна робота виконана та оформлена належним чином, має практичну значущість. Однак, доцільно висловити деякі зауваження та побажання, що виникли у процесі рецензування:

1. В розділі 2 зазначено, що непрямі витрати не враховували, оскільки вважали, що всі пацієнти пенсійного віку і втрати ВВП є незначними. Але при аналізі показників захворюваності на РМЗ вказано, що у розрізі різних вікових категорій частка жінок вікової категорії від 18 років до 54 років, тобто фактично працездатного віку, яким був діагностований і підтверджений гістологічно РМЗ, складала 37,0 %; 38,4%; 36,9%; 39,4% та 40,6% відповідно у 2017 р., 2018 р., 2019 р., 2020 р. та 2021 р.

2. У таблиці 4.1 «Асортимент антиестрогенних засобів (L02B A), що застосовуються для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ, представлених на фармацевтичному ринку України в 2017-2022 рр.» знаком «+» позначено наявність препарату на фармацевтичному ринку, втім не до кінця зрозуміло: йдеться про наявність в аптечних закладах чи наявність реєстрації ЛЗ в Україні. Аналогічно для таблиці 4.3 «Асортимент інгібіторів ароматази (L02B G), що застосовуються для гормонотерапії ER(+) HER2(-) РМЗ, представлених на фармацевтичному ринку України в 2017-2022 рр.».

3. Моніторинг середніх роздрібних цін на антиестрогенні засоби, результати якого наведено у табл. 4.2. «Середні роздрібні ціни на антиестрогенні засоби впродовж 2017-2022 рр.», проведено за різними ЛФ та об'ємом упаковок ЛЗ, що робить його недостатньо інформативним. На нашу думку доцільніше було б зазначити вартість в перерахунку на DDD, як це зроблено при аналізі обсягів споживання лікарських засобів для лікування хворих на гормонозалежний РМЗ.

4. Таблиця 5.24 «Результати аналізу мінімізації витрат інгібіторів ароматази» є об'ємною, тому вважаю, що раціонально було б навести її в додатках.

У рамках наукової дискусії бажано отримати відповіді на такі запитання:

1. За яким принципом здійснювали вибір засобів лікування побічних реакцій, а також медичних виробів і додаткових засобів, за допомогою яких виконують маніпуляції, при розрахунку загальної вартості терапії фулвестрантом?

2. Чому при проведенні аналізу вплив на економію бюджетних коштів було розраховано саме для м. Києва та Дніпропетровської обл. України?

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності.

Загальний висновок.

З усього вищевикладеного можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота «Науково-практичні підходи оцінки ефективності витрат на застосування антинеопластичних засобів для лікування хворих на гормонозалежний рак молочної залози» є закінченою науковою працею, в якій досягнута основна мета та виконані завдання дослідження, і яка відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Грешко Юлія Ігорівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент:

завідувач кафедри фармації
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова,
доктор фармацевтичних наук, професор

Олена КРИВОВ'ЯЗ