

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет фармацевтичний
кафедра організації та економіки фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ПІДВИЩЕННЯ ДОСТУПНОСТІ
ЛІКУВАННЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З РІДКІСНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ»**

Виконала: здобувач вищої освіти групи Фс18(5.5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ірина РОМАНОВА

Керівник: професор закладу вищої освіти
кафедри організації та економіки фармації,
д.фарм.н., професор Вікторія НАЗАРКІНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри фармацевтичного менеджменту та
маркетингу д.фарм.н., професор Ірина ПЕСТУН

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу сучасних підходів щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями. Робота викладена на 44 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 3 рисунками і 11 таблицями, містить 49 джерел літератури.

Ключові слова: *доступність, рідкісні (орфанні) захворювання, фармацевтичне забезпечення, орфанні лікарські засоби, національний план/стратегія.*

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of modern approaches to increasing the availability of treatment for patients with rare diseases. The work is presented on 44 pages of printed text and consists of an introduction, three sections, conclusions, and a list of references, appendix. The work is illustrated with 3 figures and 11 tables and contains 49 sources of scientific literature.

Key words: *rare (orphan) diseases, pharmaceutical supply, orphan drugs, national plan/strategy.*

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 РІДКІСНІ (ОРФАННІ) ЗАХВОРЮВАННЯ ЯК СУЧАСНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА.....	7
1.1 Сучасні підходи до організації діагностики та лікування рідкісних захворювань	7
1.2 Проблеми доступності орфанних препаратів	10
Висновки до розділу 1	14
РОЗДІЛ 2 ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ОМТ ДЛЯ ОРФАННИХ ПРЕПАРАТІВ (НА ПРИКЛАДІ МУКОВІСЦИДОЗУ).....	15
2.1 Епідеміологія та характеристика захворювання на муковісцидоз	15
2.2 Технічні характеристики, клінічна ефективність і безпека МТ.....	21
2.3 Клінічний аналіз технологій лікування муковісцидозу.....	23
2.4 Аналіз економічної ефективності та доцільності застосування МТ	25
2.5 Аналіз впливу МТ на систему охорони здоров'я і на бюджет	28
Висновки до розділу 2	29
РОЗДІЛ 3 НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ОРФАННИМ ХВОРИМ	30
3.1 Порівняльний аналіз доступності орфанних препаратів у США та Європейському Союзі.....	30
3.2 Порівняння цін на орфанні ЛЗ США та ЄС	40
3.3 Порівняння показників цін у окремих країнах ЄС із середнім значенням у ЄС	42
Висновки до розділу 3	45
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	47
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	49
ДОДАТКИ.....	56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЄС – Європейський Союз

КД – клінічні дослідження

КМУ – Кабінет Міністрів України

ЛЗ – лікарський засіб

МКХ – Міжнародна статистична кваліфікація хвороб

МНН – міжнародне непатентоване найменування

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МТ – медична технологія

ОЗ – охорона здоров'я

ОМТ – оцінка медичних технологій

РЗ – рідкісні захворювання

ЕМА – Європейська агенція з лікарських засобів

ICER – інкрементальний показник ефективності

RDs– рідкісні захворювання

ВСТУП

Актуальність теми. На глобальному рівні рідкісним захворюванням (РЗ) надається особлива увага, що обумовлено значними наслідками для пацієнтів, їхніх домогосподарств та системи ОЗ в цілому. Для України ця проблема постала достатньо гостро у зв'язку з необхідністю перебудови системи фінансування надання медичної допомоги та фармацевтичного забезпечення населення за умов відсутності загальнообов'язкового медичного соціального страхування. Так, у Харківському регіоні у міжобласному медико-генетичному центрі перебувають на диспансерному обліку близько 2 000 орфанних хворих. Тобто кожне конкретне таке захворювання є рідкісним, але в цілому орфанних хворих достатньо багато і всі вони потребують індивідуального підходу, цілого комплексу організаційно-правових заходів і ефективних МТ.

Все вказане вище підтверджує актуальність дослідження основних проблем та шляхів підвищення доступу та доступності ЛЗ для забезпечення належного лікування.

Метою роботи є дослідження підходів щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями.

Завдання дослідження:

- аналіз сучасних підходів до організації діагностики та лікування рідкісних захворювань
- дослідження шляхів забезпечення доступу і доступності орфанних ЛЗ у різних країнах світу;
- аналіз епідеміологічних показників муковісцидозу;
- проведення оцінки ЛЗ для лікування муковісцидозу;
- вивчення організаційних аспектів надання допомоги орфанним пацієнтам у країнах ЄС і США;
- порівняння цін і доступності орфанних ЛЗ у різних країнах.

Об'єкти дослідження: наукові статті, нормативні акти, дані державної статистики, епідеміологічні показники, ресурси Orphanet.

Предмет досліджень – організаційно-економічні аспекти забезпечення доступності фармацевтичної допомоги пацієнтам, що страждають на рідкісні захворювання.

Методи досліджень. Для досягнення мети в роботі були використані: аналіз, синтез, історичний, логічний, графічний, математико-статистичний методи, системний підхід.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ).

Опубліковано тези доповідей:

Назаркіна В. М., Сліпцова Н. А., Романова І. С. Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями. Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. Київ, 2023. С. 292-294.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків і містить 44 сторінки, 11 таблиць та 3 рисунки.

РОЗДІЛ 1

РІДКІСНІ (ОРФАННІ) ЗАХВОРЮВАННЯ ЯК СУЧАСНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА

1.1 Сучасні підходи до організації діагностики та лікування рідкісних захворювань

Відповідно до визначення Європейського законодавства до рідкісних захворювань (англ. rare diseases – RDs), які також називають орфанними (від англ. «orphan» — сирота) відносяться захворювання, які трапляються у 5 або менше випадків на 10 тисяч населення [15]. При цьому деякими країнами застосовуються також додаткові критерії. Національна служба охорони здоров'я Великобританії NHS до орфанних відносить хвороби, які виявляють у менш ніж 500 громадян на рік. У Туреччині до рідкісних відносять захворювання, якщо вони вражають 1 особу зі 100 тисяч [17], це у 50 разів менше, ніж в Європі. У Нідерландах цей поріг становить 1 : 150 000 [19].

Як свідчить аналіз, РЗ численні, гетерогенні за своєю природою і географічно розрізнені. Небагатьом із них можна запобігти, більшість є невиліковними, хронічними, призводять до інвалідності та ранньої смерті. Проблеми, пов'язані з низькою поширеністю РЗ: брак знань і дефіцит досвіду, а також їх хронічний, дегенеративний і небезпечний для життя характер призвели до того, що РЗ стали пріоритетом громадського здоров'я в Європі.

Слід зауважити, що в межах ЄС законодавство щодо РЗ та орфанних ЛЗ гармонізовано, разом з тим, в межах кожної країни встановлюються власні умови щодо відшкодування та ціноутворення таких ЛЗ.

В Україні затверджено 275 РЗ [10]. Найбільш поширеними з них є: фенілкетонурія, хвороба Гоше, гіпофізарний нанізм, муковісцидоз, гемофілія, вроджені коагулопатії, онкологічні та онкогематологічні захворювання, мукополісахаридоз, хвороба Фабрі, гомоцистинурія [2].

За даними медико-генетичного центру в м. Харкові зареєстровані і перебувають на диспансерному обліку хворі з різними РЗ: найбільше пацієнтів з гіпергомоцистеїнемією (749, з них 640 – діти), мітохондріальною дисфункцією (411, у т.ч. 382 дитини), порушення обміну амінокислот (137, з них 108 дітей), фенілкетонурія (107, з них 67 дітей), недостатність вітамінів групи В (59, з них 38 дітей), муковісцидоз (71, з них 45 дітей), синдром Шерешевського-Тернера (40, з них 32 дитини), гомоцистинурия (11, з них 6 дітей), синдром Марфана (18, з них 8 дітей) [15].

Щоб виявити ризики розвитку РЗ з перших днів життя, в Україні новонародженим проводять неонатальний скринінг, який є найточнішим на сьогоднішній день методом ранньої діагностики генетично зумовлених патологій, з допомогою якого виявляють 21 РЗ, зокрема такі хвороби, як муковісцидоз, фенілкетонурія, гіпотиреоз та адреногенітальний синдром, які здатні серйозно вплинути на розумовий і фізичний розвиток дітей. Складність раннього діагностування РЗ полягає в тому, що у кожного пацієнта симптоми можуть проявлятися по-різному.

Пацієнт з РЗ потребує уваги і реабілітації з участю великого кола фахівців. Забезпечення доступу до своєчасного, ефективного, довічного лікування РЗ залежить від взаємодії держави, суспільства, фахівців і населення.

До найбільш рідкісних, згідно з даними мережі Орфанет, можна віднести наступні захворювання:

Синдром автоброварні (англ. auto-brewery syndrome – ABS), або синдром ферментації кишківника (GFS) – рідкісний медичний стан, при якому достатня для сп'яніння кількість етанолу виробляється шляхом ендогенного бродіння всередині травної системи. Збудником цього стану визначено *Saccharomyces cerevisiae*, тип дріжджів. Дослідження також показали, що бактерії *Klebsiella pneumoniae* можуть аналогічно ферментувати вуглеводи до алкоголю в кишечнику, що може прискорити неалкогольне жирне захворювання печінки. Цей синдром може виникнути у пацієнтів із

синдромом короткої кишки після хірургічної резекції через бродіння невсмоктаних вуглеводів Основні симптоми: відрижка, синдром хронічної втоми, запаморочення, дезорієнтація, похмілля та синдром подразненого кишечника.

Аквагенна кропив'янка – рідкісна форма кропив'янки, при якій почервоніння шкіри, пухирі і свербіж розвиваються після контакту з водою – морською, річковою, водопровідною, навіть з сльозами, слиною, потом. Це РЗ також називають «алергією на воду», хоча вона не є істинною алергією.

Синдром Аліси в країні чудес (англ. Alice in Wonderland syndrome; AIWS), відомий також як синдром Тодда – це розлад сприйняття розмірів. Проявляється в порушеному візуальному сприйнятті людиною свого тіла або окремих її частин, порушенні «схеми тіла». Часто синдром викликається головним болем – мігренню, епілепсією, енцефалітом, органічною патологією головного мозку, пухлинами головного мозку. Пов'язують і з інфекційним моновірусом, і вірусом Епштейна-Барр.

Синдром кам'яної людини (прогресивна кісткова фіброплазія) – це генетичний стан, при якому м'язи та сполучна тканина регенерується як кісткова тканина у відповідь на пошкодження, викликаючи знедвиження. Цей синдром обумовлений мутацією в гені ACVR1, який контролює ріст клітин і проліферацію м'язів і сполучної тканини. Наразі лікування не існує, хірургічне видалення зайвої кістки навпаки провокує розростання кісток.

Синдром Протея – стан, при якому різні типи тканин (кістки, шкіра, тканини органів чи артерій) починають непропорційно рости. Цей синдром має генетичні причини, хоча не успадковується генетично. Це відбувається через мутації в гені AKT1, яка відбувається випадково в утробі матері.

Прогресивна ліподістрофія – у пацієнтів зовнішній вигляд набагато старший їх віку через, що може бути внаслідок генетичної мутації та прийняття ЛЗ, через які в організмі порушуються аутоімунні механізми, в результаті чого людина втрачає підшкірний жир, а шкіра стає зморшкуватою

Для подальшого аналізу нами було обрано муковісцидоз (МВ) –

системне спадкове захворювання, обумовлене мутацією гена, що призводить до порушення структури і функції синтезованого білка, в результаті чого секрет, що виділяється цими залозами, стає надмірно густим і в'язким. Характеризується ураженням залоз зовнішньої секреції, важкими порушеннями функцій органів дихання і шлунково-кишкового тракту.

1.2 Проблеми доступності орфанних препаратів

Дослідження Європейської організації з рідкісних захворювань EURORDIS свідчить, що чверть орфанних пацієнтів не отримують лікування через відсутність ЛЗ у їхній країні (у світі цей показник становить 7%), а для 15% пацієнтів лікування є недоступним за ціною (у світі – 6 %) [20].

У більшості країн було введено певні правила щодо орфанних ЛЗ для сприяння дослідженням і розробкам таких МТ. ЛЗ отримує статус «сироти», якщо він призначений для діагностики, профілактики або лікування небезпечного або хронічного та виснажливого стану, який зустрічається у 5 осіб з 10 000. Близько 30 млн осіб Європи страждають на РЗ. Дозвіл на маркетинг орфанних ЛЗ надається ЕМА, ціноутворення та реімбурсація регулюються відповідно до національного законодавства держав-членів ЄС.

Завдяки стимулам та преференціям, що надаються національними агентствами, таким як ексклюзивність ринку, централізована процедура, зниження податків та мит було затверджено кілька сотень рідкісних ЛЗ. Але деякі активні фармацевтичні інгредієнти, які використовуються в цих ЛЗ, є частиною усталеної практики. Отже, механізми захисту ринку, такі як права інтелектуальної власності, у цьому випадку не виправдані.

Наразі ЕМА зареєстровано понад 200 орфанних ЛЗ. Відкриття та розробка інноваційних «нових молекулярних сполук» – найменш поширений шлях. Найчастіше існуючі ЛЗ перепрофілюються, що тягне за собою зниження витрат на дослідження і розробки, у той час як компанії, як і

раніше, можуть отримувати вигоду від прав інтелектуальної власності. Наразі більшість країн, усвідомлюючи важливість цієї проблеми, переглядають принципи забезпечення орфанних пацієнтів, рухаючись у напрямку відкритої науки та об'єднання зусиль у сфері проведення сканування горизонту, ОМТ тощо. Обмін даними на ранніх етапах процесу відкриття ЛЗ зменшить дублювання досліджень та інвестицій і стимулюватиме інновації. Коли були встановлені перші правила щодо рідкісних ЛЗ, переважно малі та середні підприємства створювали ринок рідкісних ЛЗ (наприклад, «Actelion», «BioMarin», «Genzyme», «Shire», «SoBi»), але сьогодні провідну роль у цьому відіграють великі фармкомпанії («Bayer», «Glaxosmithkline», «Novartis», «Pfizer», «Sanofi»).

Існують також методи лікування РЗ з використанням інших, давно відомих речовин. У деяких випадках лікарняні аптеки перепрофілюють або змінюють рецептуру існуючих ЛЗ та відпускають їх не за призначенням. Ряд сполук використовувався компаніями для отримання ліцензії ЕМА, тим самим перетворивши відносно дешеве і загальнодоступне лікування на дорогий комерційний продукт, просто зареєструвавши його як орфанный ЛЗ (Бусильвекс, Хенодзоксихолева кислота, Фірдапсе, Йорвеза, Кольбам, Ледага, Намускла, Орфакол, Педея, Пейона, Сіклос, Трісенокс, Верказія, Вільзін). Хоча нові ЛЗ мають демонструвати значні переваги порівняно з існуючими, порівняння зі складовими ЛЗ не проводяться. Ця проблема добре відома, і існують дослідження, у яких вартість виготовлення рецептури порівнюється із закупівельною ціною зареєстрованих орфанних ЛЗ. Коли дешевші альтернативні ЛЗ все ще існують, деякі країни (Бельгія) відмовляються відшкодовувати пацієнтам дорожчий ЛЗ. В інших країнах (Франція, Німеччина) відшкодовуються всі ЛЗ. В обох випадках ситуація неефективна з погляду витрат.

У табл. 1.1 наведено список інгредієнтів, які традиційно не вважаються ЛЗ, а використовуються як харчові добавки або гормони і які стали дорогими фірмовими продуктами в результаті процедури реєстрації в ЕМА.

Інгредієнти, що використовуються для профілактики, діагностики та лікування РЗ

Інгредієнт	Назва ЛЗ	Рідкісне захворювання	Денна доза	Препарат	Докази	Маркетинг	Харчова добавка
Mannitol	Bronchitol	Cystic Fibrosis	800 mg	1957	1978	2012	*
Betaine	Cystadane	Homocystinuria	6,000 mg	1957	1981	2007	*
Cholic acid	Kolbam	Primary Bile acid deficiency	500 mg	1939	1990	2010	*
Cholic acid	Orphacol	Primary Bile acid deficiency	500 mg	1939	1990	2010	*
Zinc (Sulphate)	Wilzin	Wilson's Disease	150 mg	1912	1992	2004	—
Bromelain	Nexobrid	Burn debridement	Ad Libitum	1961	2010	2012	—
L-Carnitine	LevoCarnil	Congenital Urea cycle disorder	2,000 mg	1952	1997	2013	—
Folic acid	Folavit	Prevention Spina Bifida	4 mg	1947	1981	1997	*
Biotin	Biotine	Acylcoen A dehydrogen deficiency	—	1976	—	NA	*
Cannabidiol	Epidyolex	Lennox Gastaux Syndrome	—	1964	2013	2019	—
Riboflavin	Riboflavine	Acylcoen A dehydrogen deficiency	—	1935	2003	NA	*
pThyroid Horm	Natpar	Hypoparathyroidism	0.1 mg	—	1950	2017	—
L-Citrulline	N A	CPS and OCT-deficiency	100 mg/kg	1938	—	NA	—
Creatine	N A	GAMT-deficiency	—	1868	2002	NA	—
L-Cysteine	N A	—	—	1926	—	NA	*
D-Mannose	N A	Congenital Deficiency Glycosilation	600 mg/kg	1941	1997	NA	—
D-Ribose	N A	AMP-deaminase deficiency	—	1909	1991	NA	—
Glycine	N A	Diagnostic	100 mg/kg	1924	—	NA	*
Uridine	N A	Pyrimidine pathway deficiency	—	1931	—	NA	—
Beta-carotene	N A	Erythroproethische Protoporfyrria	300 mg	1950	1980	NA	*
Coenzyme Q 10	N A	Mitochondrial defects	—	1979	—	NA	—
L-Arginine	N A	Congenital Urea cycle disorder	—	1943	1969	NA	—
Magnesium salts	NA	Gitelman syndrome	—	NA	2008	NA	—

Перепрофільовані або перепозиціоновані ЛЗ також використовуються для лікування РЗ (застосування за новим показанням). З таблиці було виключено перепозиціоновані інгредієнти, оскільки вони спочатку призначалися для медичного застосування після великих клінічних досліджень і отримали друге життя тільки при РЗ. Увагу зосередили на «немедичних» інгредієнтах, що використовуються для профілактики, діагностики та лікування РЗ, які були відкриті багато років тому («препарат»), отримали доведену клінічну користь на відкриту медичну літературу («докази») та отримали реєстраційне посвідчення від ЕМА («маркетинг») на підставі історичних даних та обмеженої кількості клінічних досліджень. Деякі з цих інгредієнтів сьогодні дозволені як харчові добавки («харчові продукти»). Інгредієнти без назви ЛЗ готуються фармацевтами та (поки що) не продаються в ЄС.

Усі інгредієнти були виявлені багато років тому (1868-1976 р.) та отримали доведені клінічні докази щодо РЗ у відкритій медичній літературі (у 1978-2013 рр.) до їх продажу приватною компанією як «сирітського ЛЗ». Ці інгредієнти можуть вважатися загальнодоступними без будь-яких підстав для патентного захисту на основі історичних даних та обмеженої кількості клінічних випробувань. Усі інгредієнти отримали клінічні докази, але отримали доступ ринку зі стимулами, які заохочували фундаментальні інноваційні дослідження, а, швидше, зловживали ними.

У випадку харчових інгредієнтів фармацевти «перепрофілюють» речовину, яка не є ЛЗ, однак у окремих пацієнтів з РЗ ці інгредієнти мають клінічну дію. Як і у разі харчової алергії, коли «нешкідливі» інгредієнти викликають небезпечні реакції, межа між їжею й ліками часто менш чітка у клініці, ніж у сфері права. Хоча правовий кордон існує з міркувань безпеки, законодавство може призвести до абсурду, коли загальновизнаний інгредієнт може змінити статус і стати високовартісним ЛЗ, отримавши статус «орфанного». Харчові добавки є об'єктом окремого законодавства з питань безпеки, але це законодавство не пов'язане з ЛЗ та медициною.

Дебати про відкриту науку та інновації, як правило, зосереджені на структурах НДДКР, таких як державно-приватне партнерство та конкретні бізнес-моделі. При цьому ми не беремо до уваги ноу-хау та практику, які застосовуються фармацевтами і лікарями в клінічних умовах: обмін «рецептами», фактичними даними і досвідом. Хоча лікарні також орієнтовані на отримання прибутку, їх бюджет має бути оптимальним відповідно до національної політики ОЗ, медичний персонал і фармацевти мають орієнтуватися насамперед на пацієнтів. При РЗ необхідні ЛЗ, адаптовані до унікальних потреб пацієнта, а складання медичних рецептур є формою так званого виробництва на місці. Клінічні фармацевти не отримують фінансової вигоди від практики складання рецептур. Зобов'язання ділитися рецептами та вести науково обґрунтовані записи про лікування – не інноваційна стратегія, а логічна частина спільних зусиль щодо допомоги пацієнтам з РЗ. Це ставить питання, чи не краще було б інвестувати час та ресурси у створення спільних баз даних, методів і рецептів замість оцінки приватних переформулювань відомих речовин персоналом ЕМА.

Висновки до розділу 1

Проведено аналіз підходів до визначення та класифікації Р(О)З у різних країнах світу та в Україні. Встановлено, що в Україні, як і в ЄС до Р(О)З відносяться захворювання, що мають поширеність 5 : 10 000. У багатьох інших країнах політики щодо Р(О)З та встановлення їх статусу суттєво відрізняються. Оскільки в межах однієї держави кількість пацієнтів з Р(О)З є відносно невеликою, часто доводиться роками чекати на правильний діагноз та відповідне лікування. Співпраця країн у цьому напрямку може значно вплинути на збір інформації, експертизу, наукові дослідження та доступ ЛЗ.

Рідкісні захворювання є яскравим прикладом області досліджень, які можуть значно виграти від координації в транснаціональному масштабі.

РОЗДІЛ 2

ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ОМТ ДЛЯ ОРФАННИХ ПРЕПАРАТІВ (НА ПРИКЛАДІ МУКОВІСЦИДОЗУ)

2.1 Епідеміологія та характеристика захворювання на муковісцидоз

Муковісцидоз (МВ) – це рідкісний, прогресуючий, небезпечний для життя стан, який призводить до утворення густого слизу, що вражає легені, печінку, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), пазухи носа, потові залози, підшлункову залозу та репродуктивну систему.

За останні роки наука зробила величезний крок уперед у вивченні цього захворювання: було прочитано його ген і близько 2 тис. мутацій. Проте в Україні через відсутність відповідних лабораторій є можливість визначити 12-18 найпоширеніших з них.

Варто зауважити, що раніше муковісцидоз вважався летальним у дитячому віці, однак завдяки появі нових ЛЗ у світі цей віковий рубіж було подолано. Середня тривалість життя таких хворих за кордоном становить 48 років, водночас в Україні лише 15% хворих на муковісцидоз доживають до 18 років, і це неофіційна статистика, оскільки бази даних таких пацієнтів немає. Так само неофіційною є і статистика, згідно з якою в Україні на нього хворіють близько 640 дітей і 200 дорослих.

ОМТ лікування МВ проводилася у відповідності до затвердженої методології (Настанова з ОМТ) за спрощеною процедурою.

Результати проведеного дослідження представлені у формі таблиць за розділами (опис МТ, технічні характеристики, клінічна ефективність, економічна доцільність, безпека, вплив на бюджет), як того потребує форма подання звітності відповідно до базисної моделі НТА 3.0.

Таблиця 2.1

Опис проблеми охорони здоров'я (муковісцидоз) та медичної
технології для його лікування

Оцінка питання	Опис МТ
Цільова популяція	
Епідеміологія (захворюваність, поширеність)	МВ є найпоширенішим генетичним захворюванням у Європі – середня захворюваність у новонароджених 1:5000; середня поширеність у загальній популяції 1:9000. У світі щороку реєструють більш 45000 випадків МВ у дітей. Частота носіїв гена МВ – 3-4 %. Всього на Землі близько 275 млн людей-носіїв цього гена.
Скільки людей в Україні належить до цільової популяції?	В Україні частота МВ становить 1 на 2300 новонароджених, тобто, кожний рік народжується 250-300 хворих дітей. За даними неофіційної статистики (відсутній офіційний реєстр пацієнтів) в Україні на МВ наразі хворіють близько 640 дітей і 200 дорослих
Особливості захворювання	
Причини	МВ розвивається внаслідок мутації гена, передається за аутосомно-рецесивним типом при спадкуванні 2 мутантних генів.
Перебіг захворювання, симптоми	Запалення дихальних шляхів при МВ виникає на початку хвороби, виявляється у пацієнтів з МВ навіть у відсутність ознак інфекції та пов'язано не тільки з інфекцією, а й з дисфункцією ТРБМ (трансмембранний регуляторний білок МВ) в нейтрофілах і макрофагах. Швидкий розвиток порочного кола «гіперсекреція слизу - обструкція - запальний процес – інфекція» прогресивно погіршує стан дитини. В умовах мукостазу та бронхіальної обструкції у дітей з МВ вже протягом першого року життя, часто на тлі вірусної інфекції, що знижує ефективність локальних механізмів протимікроб-ного захисту, в нижні відділи респіраторного тракту проникає велика кількість різних патогенних мікроорганізмів.

Симптоми	– кашель з мокротою різного кольору та кількості; – деформації грудної клітки, збільшення живота; – задишка; – гайморит; – проблеми з засвоєнням їжі; – підвищена втома; постійне нездужання; – різке зменшення ваги, аж до анорексії; – кровохаркання; – субфебрильна температура тіла; – біль в синусах головного мозку; – ураження привушних залоз; – поліпоз носа; – гепатомегалія; – прискорений і рясний стілець; – ознаки холестазу (знебарвлення стула); – затримка росту та статевого розвитку у дітей; – випадання прямої кишки; – зміна нігтів у вигляді годинникових скелець, а нігтьових фаланг за типом барабанних паличок; – чоловіче безпліддя.
Тягар захворювання	Обмеження активності пацієнтів, включаючи можливість навчатись і працювати, активність покращує якість життя.
Наслідки захворювання для суспільства.	МВ є серйозною медичною та соціальною проблемою. Родина такої дитини потребує інформаційної та психосоціальної підтримки. Батьки мають бути навчені дієтології, замісної ферментотерапії, ЛФК та дренажного масажу. Доцільно надавати дитині додатковий вихідний день у школі. Діти з тяжким перебігом МВ навчаються вдома. Основні завдання ПМД: активне спостереження з оцінкою параметрів фізичного розвитку, корекція дієти, дозування ферментних ЛЗ, профілактика бронхо-легеневих загострень і амбулаторне лікування.
На які аспекти спрямована МТ?	МТ спрямована на зменшення симптомів та поліпшення якості життя хворих.

Як діагностується захворювання	Діагностика МВ заснована на результатах лабораторних та інструментальних досліджень, клінічній картині, фізикальному обстеженні й тестах функціональної діагностики. <i>Основні інструментальні методи діагностики МВ:</i> рентгенографія; бронхоскопія; ЕКГ; ЕхоКГ; комп'ютерна томографія легенів, пазух носа, органів черевної порожнини; УЗД органів черевної порожнини. Проводять загальний аналіз крові й сечі, біохімічний аналіз крові (амілаза, ліпаза, білірубін, лужна фосфатаза, холестерин, глюкоза), бакдослідження мокротиння, копрограма <i>Специфічні лабораторні критерії МВ:</i> потовий тест визначення електролітів поту (концентрація іонів натрію і/або хлору); дослідження назальних потенціалів; дослідження панкреатичної еластази калу; генетичні дослідження (секвенування гена CFTR). Молекулярна діагностика має більшу перевагу перед іншими методами, об'єктом дослідження виступає ДНК. У сім'ях з ризиком народження хворої дитини значну роль має пренатальна діагностика кістозного фіброзу. Це дозволяє вчасно встановити діагноз, запобігти народженню хворих дітей, виявити безсимптомних гетерозиготних батьків. Неонатальний скринінг спрямований на доклінічне виявлення патології й заснований на визначенні імунореактивного трипсину в сухій плямі капілярної крові. Зразок крові береться у дитини з п'яти через 3 год після годування.
Профілактика	Тривалість життя можна збільшити при регулярному проведенні курсів антимікробної терапії пацієнтам з хронічною синьо-гнійною інфекцією, дотриманні базисної терапії та активної кінезотерапії. <i>Профілактика МВ:</i> – вакцинація за календарем щеплень (у т.ч. проти грипу); – ЛЗ, що знижують ризик респіраторних інфекцій; – активний спосіб життя, заняття спортом (біг, плавання, теніс); – дієта; – спостереження у лікаря з проходженням обстежень і аналізів.

Як ведеться лікування згідно з опублікованими настановами та на практиці?	<i>Лікування МВ включає наступні заходи:</i> – антибактеріальна та протигрибкова терапія (за показаннями); – інгаляції (антибіотики, бронхолітики, муколітики, мукорегулятори, кортикостероїди, гіпертонічний розчин тощо); – замісна терапія ферментами підшлункової залози; – лікування гепатотропними ЛЗ; – промивання носа, "назальний душ"; – вітамінотерапія (полівітаміни); – кінезітерапія (дихальна гімнастика, ЛФК); – дієтотерапія; – фізіотерапія (апаратні методи кінезітерапії); – клопф-масаж; – лікування наслідків і ускладнень кістофіброзу. Базисна терапія – щодня, окремі заходи – в період лікування амбулаторно або під час перебування в стаціонарі (планова в/в антибактеріальна терапія, лікування ускладнень, загострень). <i>Хірургічні методи лікування МВ.</i> Лапаротомія з резекцією частини кишки у новонароджених при меконіальному ілеусі; поліпектомія – при поліпозі носа; постановка порт-системи (імплантується під шкіру венозний катетер) – при тривалих курсах в/в антибактеріальної терапії; спленектомія, шунтуючі й склерозуючі маніпуляції – при портальній гіпертензії; плевректомія, плевродез – при повторних пневмотораксах; трансплантація легень (комплексу серце – легені). При тяжкому перебігу захворювання необхідно перебування в умовах стаціонару з тривалою кисневою терапією і постійним прийомом антибактеріальних ЛЗ. При дотриманні цих умов, термінальна фаза хвороби може тривати кілька років. У цій фазі хворі плануються на пересадку легенів.
Для яких захворювань та груп населення використовується МТ? Чи відносять їх до пріоритетних станів	<i>Основний напрямок лікування:</i> муковісцидоз. У Азії, Африці та Латинській Америці ЛЗ Trіkafta змінює життя десятків тисяч хворих на МВ. ЛЗ отримав широке застосування у світовій медицині. <i>Групи населення:</i> Діти з 12 років, дорослі

Чи є МТ інноваційним методом, доповненням / модифікацією або заміною стандартного методу лікування?	«Trikafta» – інноваційний комбінований ЛЗ, модулятор хлорного каналу, що дозволяє корегувати процеси, які виникли внаслідок поломки в генах, що кодують білок. Рекомендована доза 2 табл. (elexacaftor 100 мг, tezacaftor 50 мг та ivacaftor 75 мг) приймається вранці і 1 таблетка (івакафтор 150 мг), прийнята ввечері приблизно 12 год один від одного.
Альтернативи оцінюваної МТ	Для лікування МВ використовують комплексну терапію. Основні фармакологічні групи: R05CB – Муколітики (в реєстрі ЛЗ наразі 178 найменувань) J01 – Антибактеріальні засоби для системного застосування - 986 ЛЗ J02 – Протигрибкові засоби для системного застосування – 123 ЛЗ R01A D – Кортикостероїди 39 ЛЗ
Який статус реімбурсації МТ?	Trikafta не зареєстрована в Україні, не входить в програму реімбурсації та не закуповується за бюджетні кошти в Україні. Разом з тим, у Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі у вересні 2023 р. почали лікування пацієнтів з МВ. Терапія модуляторами дороговартісна – близько 300 тис. дол на рік для пацієнта. Українські пацієнти отримують ЛЗ безкоштовно як доброчинну допомогу від виробника. Проект охоплює дітей від 6 років і дорослих з МВ. Виробник планує зробити цю програму позитивною. Застосування модуляторів дозволить зменшити ризики бактеріальних ускладнень та кількість госпіталізацій, зупинити прогресування незворотніх змін у легенях.

2.2 Технічні характеристики, клінічна ефективність і безпека МТ

На наступному етапі відповідно до рекомендацій Настанови з ОМТ досліджують технічні характеристики МТ і визначають компаратор (технологію порівняння).

Таблиця 2.2

Технічні характеристики, клінічна ефективність і безпека МТ

Характеристика	Трикафта	Kalydeco (івакафтор), Symdeco (тезакафтор/івакафтор) і Orkambi (люмікафтор/івакафтор)
Механізм дії	Елексакафтор і тезакафтор зв'язуються з різними ділянками білку CFTR і мають адитивний ефект, сприяючи клітинній обробці й транспортуванню вибраних мутантних форм CFTR, щоб збільшити кількість білка CFTR, що доставляється на поверхню клітини, порівняно з одна молекула. Івакафтор посилює ймовірність відкриття каналу (або стробування) білка CFTR на поверхні клітини. Комбінований ефект полягає в збільшенні кількості та функції CFTR на поверхні клітини, що призводить до збільшення активності CFTR, як вимірюється транспортом хлориду, опосередкованим CFTR.	Калідеко покращує перенос хлориду через іонний канал. Оркамбі вирішує цю проблему з обох сторін. Одна з діючих речовин, лумакафтор, збільшує кількість CFTR білків на поверхні клітини, а інша, івакафтор, підвищує активність дефектного білка CFTR. Це нормалізує транспорт іонів через канали, роблячи виділення менш густими. Симдеко коригує дефекти білка CFTR на клітинному рівні, відновлює функції легенів, що є важливим лікувальним ефектом.
Побічні реакції (ПР)	Найбільш поширені ПР ($\geq 5\%$ пацієнтів і з частотою, вищою, ніж у плацебо на $\geq 1\%$), були головний біль, інфекція верхніх дихальних шляхів, біль у животі, діарея, висип, підвищення аланінамінотрансферази, закладеність носа, креатин у	Проблеми із диханням; набряк обличчя, губ, язика чи горла; погіршення зору, біль у очах; різке зниження цукру в крові (голод, слабкість, пітливість, дратівливість, запаморочення, тривожність, серцебиття); ознаки проблем із печінкою

	крові підвищення фосфокінази, підвищення аспартатамінотрансферази, ринорея, риніт, грип, синусит і підвищення рівня білірубину в крові.	(нудота, біль у верхній частині живота, свербіж, втрата апетиту, потемніння сечі, глинистий кал сірого кольору, пожовтіння шкірних покривів та склер очей); біль у животі, нудота, діарея; запаморочення, біль голови; шкірні висипання; ознаки застуди (закладеність носа, чхання, біль у горлі).
Загрозливі побічні реакції	У дослідженні 1 серйозними ПР, які виникали частіше у пацієнтів, які отримували Trikafta, порівняно з плацебо, були висип (1% проти <1%) та грип (1% проти 0). У випробуваннях 1, 2 і 3 не було смертей.	Проблеми із диханням; набряк обличчя, губ, язика чи горла; погіршення зору, біль у очах; ознаки різкого зниження РГК; проблеми із печінкою (нудота, біль у животі, свербіж, втрата апетиту, темна сеча, глинистий кал сірого кольору, пожовтіння шкіри і склер очей)
Спосіб застосування та дози	Від 6 до 12 років вага <30 кг – 2 табл. зранку (комбінація), 1 табл. івакафтору 75 мг - ввечері вага >30 кг – 2 табл. зранку (комбінація), 1 табл. івакафтору 150 мг - ввечері Старше 12 років – 2 табл. зранку і 1 табл. івакафтору 150 мг ввечері.	Калідеко для дорослих і дітей від 6 років - 150 мг, приймають у формі таблеток кожні 12 год. Добова доза - 300 мг. Рекомендована доза гранул. для дітей 2-6 років: до 14 кг – 1 пак (50 мг) кожні 12 годин 2 р/добу; більше 14 кг – 1 пак. (75 мг) кожні 12 год 2 р/добу. Оркамбі: з 12 років: 2 табл. (200 мг ломакафтору і 125 мг івакафтору), кожні 12 годин для дітей 6-11 років: 2 табл. (100 мг ломакафтору і 125мг івакафтору), приймають перорально кожні 12 годин. Симдеко може призначатися дітям з 6 років. Дозування: по 1 табл. вранці і ввечері (через 12 годин)

Період напів-виведення	Середній (SD) кінцевий період напіввиведення елексафтору, тезафтору та івакафтору становить приблизно 24,7 (4,87) години, 60,3 (15,7) години та 13,1 (2,98) години відповідно.	
Потенційні переваги	Комплексний препарат	Більш доступні по ціні і наявності
Потенційні недоліки	Дороговартісний	Широкий спектр побічних реакцій
Інвестиції, обладнання та витратні матеріали для використання МТ і компаратора	Під час лікування використовують пероральні лікарські форми, застосування яких не потребує залучення медичного персоналу. Витрати йдуть тільки на препарат.	
Які вимоги до кваліфікації персоналу/ доглядачів	Персонал повинен мати вищу медичну/фармацевтичну освіту, спеціалізуватись на МВ, вчасно проходити курси підвищення кваліфікації. Зберігати конфіденційність інформації між пацієнтом та ЗОЗ щодо особистих даних хворого	
Які ресурси й інформація мають бути надані пацієнту / родині?	Сім'ям потрібні поради щодо того, як найкраще піклуватися про свого хворого родича та позитивно сприяти підтримці. Хворий або сім'я повинні отримати достатньо інформації про хворобу, ранні симптоми та ознаки рецидиву, побічні ефекти призначених ліків.	
Виробник	Vertex Pharmaceuticals Incorporated США	

2.3 Клінічний аналіз технологій лікування муковісцидозу

На наступному етапі для проведення аналізу клінічної ефективності і безпеки МТ проведено систематичний пошук літератури.

Стратегія пошуку. Пошук здійснено за спеціальними базами даних: Cochrane Library, PubMed (MEDLINE).

Для пошуку використано такі ключові слова: mucoviscidosis, trikafta, Kalydeco, orkambi, symdeko.

Джерела. До уваги взято: дані рандомізованих контрольованих випробувань, клінічні дослідження. <https://www.trikafta.com/>

Підбір інформації. Враховуючи критерії пошуку, було відібрано для аналізу:

Доказовою базою є публікації, що увійшли до Кокранівської бібліотеки, бази даних EMBASE та MEDLINE. Глибина пошуку – 5 років.

Результати оцінки безпечності наведено у стандартизованій формі протоколу оцінювання (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Оцінка безпечності МТ для пацієнта, медперсоналу і оточуючих
Safety (SAF)

Питання	Результати оцінки МТ
Наскільки безпечною є МТ порівняно з компаратором? Чи пов'язана шкода з дозою чи частотою застосування МТ?	В ході проведених досліджень, було з'ясовано, що побічні ефекти при застосуванні Трикафти зустрічаються рідше порівняно з компаратором . Тобто профіль безпеки у них різний.
Які групи пацієнтів є вразливими, які з більшою ймовірністю можуть постраждати від використання МТ?	Пацієнти з захворюванні печінки, нирковою недостатністю.
Які види професійної шкоди можуть виникнути при використанні МТ?	Trikafta може викликати запаморочення. Не керуйте автомобілем, не використовуйте механізми та не робіть нічого, що вимагає від вас пильності, доки не дізнаєтеся, як Trikafta впливає на вас.

Аналіз джерел доказових даних дозволив також визначити клінічні переваги МТ для лікування муковісцидозу. Результати аналізу представлено у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Оцінка клінічних переваг Clinical Effectiveness (EFF)

Питання	Результати оцінки МТ	
Вплив на захворюваність, смертність та перебіг захворювання.	ЛЗ отримав широке застосування у світовій медицині. Лікування модуляторами показує результати у пацієнтів з певним генотипом –65– 80% усіх випадків.	
Вплив на стан здоров'я та якість життя	Перша комбінована терапія, доступна для лікування пацієнтів з найбільш поширеною при МВ мутацією. У людей з певними типами мутацій у гені CFTR білок не процесується і не згортається нормально всередині клітини, і це може перешкодити білку CFTR досягти поверхні клітини та правильному функціонуванню. Trikafta® - ЛЗ для перорального застосування, призначений для збільшення кількості та функції білка CFTR на поверхні клітин. Елексакафтор і тезакафтор працюють разом, збільшуючи кількість зрілого білка на поверхні клітини. Івакафтор, відомий як потенціатор CFTR, призначений для полегшення здатності білків CFTR переносити сіль та воду через клітинну мембрану. Спільна дія елексакафтору, тезакафтору та івакафтору допомагає зволожувати й очищати дихальні шляхи від слизу.	
Якими є загальні переваги та шкода МТ для здоров'я (баланс)?	Переваги	Шкода
	• Комбінований ЛЗ • Зручність застосування • ЛЗ зменшує необхідність та час фізіотерапії	• Можливий вплив на ШКТ, ЛОР систему • Інфекція верхніх дихальних шляхів

2.4 Аналіз економічної ефективності та доцільності застосування МТ

Як свідчить практика, економічну доступність тієї чи іншої МТ можна оцінювати за показниками ліквідності, доступності та адекватності платоспроможності.

Нами було обрано для аналізу показник адекватності платоспроможності (Ca. s.), який визначається шляхом обчислення частки

заробітної плати, яка використовується для оплати 1-місячного курсу лікування захворювання за формулою:

$$\text{Ca. s.} = (P / W_{aw}) \times 100\%, \text{ де}$$

Ca. s. – показник адекватності платоспроможності;

P – вартість лікування на місяць;

W_{a.w.} – середня заробітна плата за рік.

У розрахунках ми виходили з того, що розмір середньої заробітної плати станом на 2023 рік становив 17 176 грн. за даними Держстату України [www.ukrstat.gov.ua].

Оскільки досліджувані препарати відсутні на ринку України, ми брали до уваги ціни з інтернет-аптек і перераховували у національну валюту за курсом НБУ.

Цінові характеристики комбінованих препаратів івакафтору, тезакафтору та елексакафтору на світовому ринку представлені у табл. 2.5

Таблиця 2.5

Цінові характеристики препаратів івакафтору, тезакафтору та елексакафтору на світовому ринку.

Назва ЛП	Ціна закуп., грн	Ціна роздрібна, грн	Ціна за 1 DDD**, грн	Ca.s.	Вартість курсу лікув. 1 міс
Трикафта табл. 100 мг / 50 мг/ 75мг + 150мг № 84 (Vertex Pharm., США)	766025,47	957531,84	15422,77	5973,03	(3 табл на добу) 1025 926,97
Симдеко табл. 100 мг / 150 мг + 150 мг № 56 (Vertex Pharm., США)	718081,82	897602,28	30171,53	5599,19	(2 табл на добу) 961 716,73
Оркамбі саше з гран. 150 мг № 112 (Vertex Pharm., США)	670630,50	838288,12	12250,99	5229,19	(4 табл на добу) 898 165,84
Калідеко табл. 150 мг № 56 (Vertex Pharm., США)	766025,18	957531,48	16532,89	5973,02	(2 табл на добу) 1025 926,59

За результатами розрахунків усі торгові найменування комбінованих препаратів івакафтора, тезакафтора та елексакафтора за величиною показника Ca. s. відносяться до низькодоступних, оскільки $15\% < \text{Ca. s.}$

Вартість захворювання.

При розрахунку вартості лікування Трикафта табл. по 100 мг/ 50 мг/ 75мг + 150мг № 84 (Vertex Pharm., США) брали дозу 150мг.

Вартість курсу лікування таблетками Трикафта одного хворого на рік =

$$\begin{aligned} & \text{Ціна за DDD, грн.} \times 365 \text{ днів} = \\ & = 15\,422,77 \times 365 = 5\,629\,311,05 \text{ грн} \end{aligned}$$

Вартість захворювання (на популяцію 840 пацієнтів) =

$$= 5\,629\,311,05 \times 840 = 4\,728\,621\,282 \text{ грн.}$$

Аналіз економічної ефективності

За методом витрати–ефективність розраховано вартість 1 одиниці ефективності, за якої 1 пацієнт протягом року досягає 5–місячної ремісії.

$\text{CER} = \text{прямі витрати} \times 100 \text{ пацієнтів} / \text{ефективність лікування}$

$$\text{CER} = 5\,629\,311,05 \times 100 / 90,00\% = 6\,254\,790,06 \text{ грн}$$

Таким чином, згідно з проведеними розрахунками вартість захворювання при лікуванні Трикафта таблетки по 100 мг/50 мг/75мг+150мг № 84 (Vertex Pharmaceuticals, США) склало 4 728 621 282 грн.

Використовуючи метод витрати-ефективність обчислено вартість 1 одиниці ефективності, за якої 1 пацієнт протягом року досягає 6-місячної ремісії, яка склала 6 254 790,06 грн. Звичайно, якщо порівнювати це з порогом готовності платити, який встановлено в Україні, то все вказує на економічну недоцільність застосування такої МТ. Разом з тим, практика свідчить, що у деяких випадках переговори між виробником і платником можуть дати певний результат у напрямку підвищення доступності ЛЗ для пацієнта та отримання необхідних даних (RWD). Це видається можливим у разі укладання договорів керованого доступу.

2.5 Аналіз впливу МТ на систему охорони здоров'я і на бюджет

Проведено розрахунок впливу на бюджет протягом (горизонт – 5 років) з урахуванням дисконтування (7%), частота нових випадків муковісцидозу на рік складає у світовому масштабі у середньому 3 %.

Результати розрахунків представлено у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Вплив на бюджет при фармакотерапії муковісцидозу Трикафта

Сума, грн				
1 рік	2 рік	3 рік	4 рік	5 рік
4 728 621 282	5 201 483 410,2	5 721 631 751,22	6 293 794 926,34	6 923 174 418,97

Щороку додається приріст кількості пацієнтів і враховується коефіцієнт дисконтування (у нашому випадку це разом плюс 10% від вартості захворювання щороку).

Так, з урахуванням дисконтування сума за 2-й рік становитиме:

$$4\,728\,621\,282 \times 1,1 = 5\,201\,483\,410,2 \text{ грн}$$

$$3 \text{ рік} = 5\,201\,483\,410,2 \times 1,1 = 5\,721\,631\,751,22 \text{ грн}$$

$$4 \text{ рік} = 5\,721\,631\,751,22 \times 1,1 = 6\,293\,794\,926,34 \text{ грн}$$

$$5 \text{ рік} = 6\,293\,794\,926,34 \times 1,1 = 6\,923\,174\,418,97 \text{ грн}$$

Отже, у якості МТ для лікування муковісцидозу ми дослідили препарат з діючими речовинами івакафтора, тезакафтора та елексакафтора, а саме Трикафта таблетки по 100 мг/50 мг/75мг+150мг № 84 (виробництва Vertex Pharmaceuticals, США).

За результатами проведених розрахунків встановлено дуже великий валив на бюджет даної МТ для лікування муковісцидозу, неспівставний з показниками «готовності платити».

Висновки до розділу 2

З використанням методології ОМТ, запропонованої в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023 «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів», затвердженій наказом МОЗ України №593, проведено оцінку клінічної ефективності, безпеки, економічної ефективності та впливу на бюджет медичної технології – комплексного препарату Трикафта, що призначений для лікування рідкісного захворювання – муковісцидозу.

Компаратором у порівнянні виступали три окремі препарати, Kalydeco (івакафтор), Symdeko (тезакафтор/ івакафтор) і Orkambi (люмікафтор/івакафтор), які зазвичай застосовуються в комплексі і вирішують таку ж задачу, як і комплексний ЛЗ. За клінічними параметрами і параметрами безпеки звичайно, інноваційний комплексний препарат Трикафта має значні переваги. Разом з тим, через надто високу ціну () цей ЛЗ є недоступним для населення та для закупівлі за бюджетні кошти. На нашу думку, доцільно включити цей ЛЗ до переліку ЛЗ, для яких потрібно проводити перемовини для укладання договорів керованого доступу.

РОЗДІЛ 3

НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ОРФАННИМ ХВОРИМ

3.1 Порівняльний аналіз доступності орфанних препаратів у США та Європейському Союзі

Клас орфанних ЛЗ швидко розвивається, дає надію і нові можливості лікування для пацієнтів, що страждають на РЗ, які наразі мають обмежені можливості лікування [1, 2, 3]. Натомість виведення на ринок інноваційних високовартісних ЛЗ є ключовим фактором загального зростання витрат на ЛЗ і створює фінансові проблеми для систем ОЗ. Світові продажі орфанних ЛЗ у 2019 р. оцінювали в 136 млрд. дол. США, тобто 16% світового ринку рецептурних ЛЗ [4]. За прогнозами, зростання продажів орфанних ЛЗ у світі на 12% на рік дозволить досягти у 2024 р. 242 млрд. дол. США (20,3% світового ринку) [4]. У період 2010-2016 рр. динаміка ринку орфанних ЛЗ у Європі оцінювалася у 16% на рік, що набагато вище ніж загальне зростання ринку [5]. Аналогічно, частка орфанних ЛЗ серед усіх нових ліків, схвалених FDA, зросла з 23% у 1998-2007 рр. до 42% у 2008-2017 р., при цьому в 2018 р. було зареєстровано 34 нових орфанних ЛЗ, що становило 58% усіх схвалених ЛЗ [6], а у 2011-2016 рр. кількість орфанних ЛЗ, дозволених для використання в ЄС, зростала на 18% на рік [7].

Термін «орфанні ЛЗ» у ЄС використовується для ЛЗ, призначених для лікування захворювань, що вражають менше ніж 0,05% населення, а в США – менш ніж 200 тисяч осіб. Після ухвалення Закону США про орфанні захворювання (ODA) у 1983 р., а потім, у 2000 р. – Регламенту ЄС про орфанні препарати (№ 141/2000), кількість орфанних ЛЗ значно зросла, фармкомпанії спрямували потужні ресурси на боротьбу з РЗ. Протягом останніх років триває дискусія навколо доступності орфанних ЛЗ, щоб

досягти балансу впровадження інновацій та стримування витрат на ОЗ [11, 12].

Статус орфанного ЛЗ може з часом змінюватися і присвоюється конкретному показанню, а не самому ЛЗ. Таким чином, із загальної кількості 503 орфанних ЛЗ, схвалених у США станом на серпень 2018 р., 394 (78%) мали тільки орфанні, а 109 (22%) – також і інші показання. Витрати на орфанні показання становлять понад третину від загальних витрат на всі ЛЗ в цій групі. Витрати в 2017 р. на ЛЗ тільки для РЗ становили 43 млрд дол. США, що становило 9,6% від загальних витрат на ЛЗ із середньорічним темпом зростання 11,4% за 5 років. У той час як на одні й ті самі ЛЗ за орфанними та неорфанними показаннями було витрачено 112 млрд. дол. США, тобто 25% від загальних витрат на ЛЗ [18]. Так, хоча більша частина продажів припадала на не-орфанні показання, 7 із 10 ЛЗ із найбільшими світовими продажами у 2017 р. були схвалені FDA з орфанними показаннями [19, 20].

Оскільки очікується, що зростання витрат на орфанні ЛЗ продовжиться, політикам ОЗ необхідно ретельно розглянути питання фінансування та управління орфанними ЛЗ, щоб забезпечити широкий суспільний доступ. Спектр громадських пропозицій, що обговорюються в ЄС, спрямованих на зниження цін і розширення доступу пацієнтів до орфанних ЛЗ, містить модифікацію використовуваних методів фармако-економічної оцінки, координацію переговорів з відшкодування витрат і ціноутворення на рівні ЄС і посилення підтримки та ширше використання некомерційних організацій у пошуках нових орфанних ЛЗ [24].

Високі ціни на орфанні ЛЗ, щорічна вартість терапії яких зазвичай перевищує 100 тис. дол. США на одного пацієнта, що пояснюються виробниками зростаючими витратами на дослідження та розробку, є ключовим чинником зростання витрат на ліки.

Проведено порівняння цін на орфанні ЛЗ на двох найбільших світових фармринках: США та ЄС, які в сукупності забезпечують понад 2/3 світового обсягу інвестицій у R&D в інновації.

Орфанні ЛЗ являють собою не тільки найбільший і швидко зростаючий сегмент з погляду галузевих інвестицій у R&D, але також є джерелом найшвидшого зростання загальних витрат на ЛЗ та викликають дуже емоційну громадську дискусію щодо вартості окремих видів лікування, які зазвичай перевищують 100 тис. дол. США на одного пацієнта на рік.

Порівняння цін на ЛЗ на різних ринках непросто, насамперед через обмежену доступність даних, нерозкриті дані про знижки, конфіденційні угоди з платниками, а також різноманітність розмірів та переваг представлених на ринку ліків.

Хоча в ЄС офіційно погоджені преїскурантні ціни на компенсовані ЛЗ, як правило, загальнодоступні, інформація про переговори в кожній країні між виробниками та уповноваженими органами, а також їх знижки (іноді надаються окремим лікарням) або інші заходи щодо стримування витрат не публікується. зазвичай не розголошується публічно. З країн, обраних для порівняння (6 країн ЄС), лише Німеччина офіційно публікує рівень обов'язкових знижок, що дорівнює 7%, розрахований на основі преїскурантних цін. Розмір середньої додаткової знижки, наданої на орфанні ЛЗ у Польщі у 2018 р. становив 17%.

У США ситуація складніша. Через децентралізовану модель ОЗ та медичного страхування ціни, пропоновані різним клієнтам на ЛЗ, можуть значно відрізнятися, при цьому на різних рівнях структур розподілу або страхування застосовуються різні структури потенційних знижок. Оскільки дані про сплачені ціни, як правило, не є загальнодоступними, дослідники зазвичай використовують для порівняння загальнодоступні середні ціни оптовиків (AWP) або витрати на придбання оптовиків (AWC). Вони походять від виробників ЛЗ і відносяться до відпускних цін без урахування знижок. На наступних етапах вони коригуються з урахуванням приблизного рівня

ринкових знижок, що оцінюється на основі результатів різних звітів Medicare та Medicaid, а також спеціально розроблених громадських і незалежних досліджень.

У дослідженні використано преїскурантні ціни для ЄС. У США використані ціни, встановлені Департаментом у справах ветеранів США (VA), як нижній кордон застосовуваних до США цін на ЛЗ [28].

Реєстрація орфанних ЛЗ у ЄС централізована ЕМА, а ціноутворення та відшкодування є виключною відповідальністю окремих країн. Зазвичай ціни встановлюються у процесі переговорів про відшкодування витрат, які проводяться між виробником та державними установами ОЗ. У більшості країн ЄС ціни на ліки, що не компенсуються, є вільними. Узгоджені після переговорів про відшкодування ціни є обов'язковими на території країни.

Вибір країн ЄС був обумовлений різним рівнем економічного розвитку, чисельністю населення, географічним розташуванням, профілем фармацевтичної промисловості, рівнем розвитку ОЗ, а також політичним чи нормативним досвідом ЄС. Включені в аналіз Німеччина, Франція, Данія, Іспанія, Греція та Польща, що разом складають 50% населення і ВВП ЄС, є добре диференційованим спектром країн і гарним поданням всього ЄС.

Проведено порівняння цін на 139 препаратів, схвалених ЕМА зі статусом орфанних ЛЗ, який було взято з інтернет-сайту ЕМА [32]. Список із 593 ЛЗ, схвалених FDA для застосування в США зі статусом Orphan Drug (на 31.12.2019 р.), було взято із сайту FDA [33]. Обидва списки були зіставлені і були ідентифіковані 104 ЛЗ зі статусом орфанного, присвоєним як ЕМА, так і FDA. З подальшого аналізу виключені 7 ЛЗ (Дакоген, Ексджад, Орфадін, Равікті, Сікрос, Вотубія / Афінітор, Ксалупрін / Пуріксан), генерики яких доступні хоча б в одній з порівнюваних країн (щоб виключити цінові відмінності), 4 ЛЗ, ціна на які Департаментом у справах ветеранів не була встановлена на момент отримання даних (Коагадекс, Гліюлан, Літак/Леустатин, Сценесе) та 2 ЛЗ, ціна на які не була встановлена на дату джерела даних у будь-якій із аналізованих країн ЄС (Mersevil, Poteligo). Крім

того, щоб уникнути систематичної помилки, потенційно викликані наявністю різних галенових форм (пероральна, внутрішньовенна) у різних країнах, ми розділили для аналізу пероральну та в/в форми двох продуктів (Cresemba, Prevymis).

Орфанні ЛЗ розділили на дві групи: «Тільки одна та ідентична упаковка», що визначається як ЛЗ, які продаються в усіх аналізованих країнах тільки в одній та ідентичній упаковці (один тип упаковки з однаковою дозою, кількістю одиниць, концентрацією тощо, але може мати іншу торгову назву) та «Інше тільки в одній та ідентичній упаковці» для всіх інших проаналізованих ЛЗ.

Також ЛЗ поділено за роком схвалення FDA: до першої групи увійшли ЛЗ, зареєстровані FDA у 1996-2014 рр., до другої – більш нові, схвалені у 2015-2019 рр. Ціни порівнювалися за 2021 р. для того, щоб перевірити, чи може більш тривале перебування на ринку призвести до більш високої різниці цін. Якщо це так, то це може свідчити про те, що координація міжкраїнної цінової стратегії виробників з часом стає більш суворою або що для ЛЗ з більш тривалою присутністю на ринку цінова гнучкість, представлена виробниками, збільшується та більш чуйно реагує на запити клієнтів.

Підсумковий список становив 93 найменування.

Аналіз орфанних ЛЗ у США та ЄС

Орфанні ЛЗ, вперше схвалені FDA у 1996–2014 гг.		Орфанні ЛЗ, вперше схвалені FDA у 2015–2021 гг.		
Тільки одиночна і ідентична упаковка	Назва бренда	МНН	Назва бренда	МНН
	Адцетрис	брентуксімаб ведотин	Брінейра	церліпоназа альфа
	Газиваро (Газива в США)	обінутузумаб	Дефітеліо	дефібротид
	Хетліоз	тазимелтеон	Епідіолекс	каннабідіол
	Інкрелекс	мекасермін	Галафолд	мігаластат
	Мозобил	плеріксафор	Канума	себеліпаза альфа
	Мілотарг	гемтузумаб озогаміцин	Кимрия	тисагенлеклейцел
	Наглазим	галсульфаза	Лютатера	оксодотреотид лютеция (177Lu)
	Солірис	екулізумаб	Люкстурна	воретигене непарвовец
	Тоби Подхалер	тобрамицин (подхалер)	Онпаттро	патисиран
	Вімізим	елосульфаза альфа	Оксерват	ценегермін
	Ксагрид (Агрилин в США)	анагрелид	Спинраза	Нусинерсен
			Тегседи	інотерсен
			Хоспата	гілтеритиніб
			Йескарта	аксикабтаген цилолеуцел
інше тільки в одній і однаковій упаковці	Адемпас	риоцигуат	Беспонса	інотузумаб озогаміцин
	Альдуразим	ларонідаза	Кабліві	каплацизумаб
	Алпроликс	ефтренонаког альфа	Креземба	ізавуконазол

Орфанні ЛЗ, вперше схвалені FDA у 1996–2014 гг.**Орфанні ЛЗ, вперше схвалені FDA у 2015–2021 гг.**

Арранон (Атріанс в ЄС)	неларабин	Креземба (інж.)	ізавуконазол для інєкцій
Блінцито	блинатумомаб	Крисвита	буросумаб
Карглюмінова кислота (Carbaglu в ЄС)	каргумінова кислота	Дарзалекс	даратумумаб
Сердельга	еліглулат	Діакомит	стиріпентол
Кометрик/Кабометикс	кабозантиніб	Фаридак	панобінонат
Елапраза	ідурсульфаз	Рузурги (Фірдапс в ЄС)	аміфампридин
Есбриет	пирфенідон	Фактор IX (Idelvion в ЄС)	альбутрепенонаког альфа
Фабразим	агалсидаза бета	Натпар	паратиреоїдний гормон
Фиразир	ікатибант	Нинларо	іксазоміб
Іклюдиг	понатиніб	Окаліва	обетихолева кислота
Імбрувіка	ібрутиніб	Пегільовані ліпосомальні Onivyde	іринотекана гідрохлориду тригідрат
Помаліст (Імновид в ЄС)	помалідомід	Колбам (Орфакол в ЄС)	жовчна кислота
Калідеко	івакафтор	Палінзік	пегваліаза
Куван	сапроптерин	Превіміс	летермовір
Кіпроліс	карфілзоміб	Превіміс інж.	Летермовир для ін'єкцій
Мьялепта	метрелептин	Карзіба	динутуксимаб бета
Люмізім (Миозим в ЄС)	алглюкозидаза альфа	Ридапт	мидостаурин
Нексавар	сорафениб	Стренсик	асфотаза альфа
Офеев	нінтеданіб	Симдеко/Симкеві	івакафтор/тезакафтор

Орфанні ЛЗ, вперше схвалені FDA у 1996–2014 гг.**Орфанні ЛЗ, вперше схвалені FDA у 2015–2021 гг.**

Опсумит	мацитентан	Тахзиро	ланаделумаб
Педея	ібупрофен	Тепадина	тіотепа
Прокисбі	меркаптамін, цистеамін	Віндамакс/Віндакель	тафамідис
Gattex (ревестив в ЄС)	тедуглутид	Вакікс	пітолізонт
Ревлімід	леналідомід	Ксермело	телотристат етил
Проакта (Revolade в ЄС)	елтромбопаг	Йонделис	трабектедин
Сиртуро	бедаквілін	Зеюла	нірапариб
Сомаверт	пегвісомант		
Сильвант	силтуксимаб		
Тасинья	нілотиніб		
Талідомід	талідомід		
Трисенокс	триоксид миш'яку		
Вентавіс	ілопрост		
Вприв	велаглуцераза альфа		
Віксеос ліпосомальний	даунорубіцин/цитарабін		
Галзин (Вільзин в ЄС)	цинк		
Сигніфор/Сигніфор ЛАР	пасіреотид		

Для порівняння цін у країнах ЄС використані опубліковані офіційні преїскурантні ціни, для США – ціни VAFSS, визначені як нижчі із двох рівнів цін (FSS та «Велика четвірка»), встановлені Міністерством у справах ветеранів США (VA). Дані про порівняльні ціни були зібрані із загальнодоступних джерел.

Таблиця 3.2

Джерела даних про ціни

Країна	Джерело даних	Посилання
Данія	Laegemiddelstyrelsen, Данське мед. агентство	https://www.medicinpriser.dk/
Франція	Мін. соц. справ і ОЗ, Інформ.агенція з питань госпіталізації	http://medicprix.sante.gouv.fr/medicprix/ https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus
Німеччина	БД ABDA, Pharmazie.com/IFA GmbH, Informationsstelle für Arzneyspezialitäten GmbH	https://go.pharmazie.com/en/drug-databases/ http://www.iffm.de/de/ifa-gmbh/firmenportraet.html
Греція	МОЗ Греції	https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/6583-deltio-anathewrhmenwn-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-dekembrioy-2019
Польща	Польща МОЗ Нац. фонд ОЗ (NFZ)	https://www.gov.pl/web/zdrowie/refundacja3 https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/
Іспанія	Відаль Вадемекум Іспанія	https://www.vademecum.es/productos-vademecum

Аналіз проводився паралельно: порівнювалися ціни в США і ЄС, а також порівнювалися ціни в окремих країнах ЄС із середніми цінами у цих 6 країнах ЄС.

Усі доступні дані про ціни були об'єднані в один файл Excel окремо для кожної країни та кожного типу упаковки. Будь-яка різниця у формі випуску (таблетка/капсула/розчин), дозі діючої речовини на таблетку/капсулу, мл розчину, об'ємі розчину або кількості таблеток/капсул/флаконів в упаковці розглядалася як різний тип упаковки. Ціни з Польщі (PLN) були перераховані в євро, а ціни в євро були перераховані у дол. США з використанням

середнього обмінного курсу EUR/PLN = 4,3 та EUR/USD = 1,1. Усі ціни ЄС були проаналізовані на рівні цін виробника без податків і націнок. Оскільки у Польщі опубліковані ціни включають ПДВ (8%), ми перерахували ці ціни на чисті ціни.

На першому етапі ми об'єднали та перевели в дол. США всі дані про ціни, розділені для кожного типу упаковки, в одному файлі Excel. Різні типи упаковок визначалися на основі відмінностей у формі випуску (таблетка/капсула/розчин), дозі на таблетку/капсулу, концентрації на мл, об'ємі розчину або кількості таблеток/капсул/флаконів в одній упаковці.

Оскільки аналізовані ЛЗ в ЄС та США представлені у різних дозах/розмірах упаковки, просте порівняння цін було технічно неможливим. Тому для кожної країни та типу упаковки в БД ми окремо розраховували кількість діючої речовини в міліграмах (мг) або міжнародних одиницях (МО) відповідно з наступним розрахунком ціни за 1 мг або 1 МО. Найнижча ціна для кожного ЛЗ в кожній країні було обрано та використано для подальших розрахунків співвідношення цін. Для порівнянь США і ЄС співвідношення цін визначалося як співвідношення між найнижчою ціною VAFFS у США за мг/МО та найнижчою ціною у списку країн ЄС, тоді як для внутрішнього порівняння ЄС співвідношення цін визначалося як співвідношення між найнижчою ціною в аналізованій країні та середнє значення всіх доступних найнижчих цін за мг або МО у 6 країнах ЄС. Для трьох ЛЗ (Лутатера, Кіпрія та Йескарта), для яких не були застосовні вимірювання в мг або МО, співвідношення цін розраховано на основі упаковки.

Далі середні співвідношення цін США та ЄС були розраховані окремо для кожної з 6 країн ЄС у визначених раніше сегментах як середнє значення з відповідних співвідношення цін сегмента, розрахованих для цієї країни. Середні співвідношення цін були також розраховані у всіх визначених сегментах для США і країн ЄС разом, як середнє від відповідних для аналізованого сегмента співвідношень цін, розрахованих для всіх 6 країн ЄС разом.

Співвідношення цін для окремих країн США/ЄС, США/6 країн ЄС спільно, а також внутрішні порівняння ЄС були проаналізовані та порівняні один з одним у певних сегментах та перевірені у порівнянні з передбачуваною гіпотезою про «відсутність різниці в цінах»

Ми також порівняли кількість відшкодованих орфанних ЛЗ (з встановленими преїскурантними цінами в кожній аналізованій країні ЄС) серед усіх проаналізованих країн та перевірили його на предмет можливого зв'язку з номінальним значенням ВВП на душу населення.

3.2 Порівняння цін на орфанні ЛЗ США та ЄС

Кількість порівнюваних препаратів, види упаковок та значення розрахованих цінових коефіцієнтів представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Порівняння цін на орфанні ЛЗ у США та 6 країн ЄС (Данія, Франція, Німеччина, Греція, Іспанія, Польща).

Країна	Порівнювані орфанні ЛЗ *		Орфанні ЛЗ «Тільки в одній і однаковій упаковці»**		Орфанні ЛЗ інші, тільки в одній і ідент. упаковці **		Загал. к-ть аналіз. типів упак.
	Співвідн. цін (к-ть)	Співвідн. цін (вартість)	Співвідн. цін (к-ть)	Співвідн. цін (вартість)	Співвідн. цін (к-ть)	Співвідн. цін (вартість)	
США ¹	95		25		70		221
Німеччина	91	1,49	24	1,38	67	1,53	223
Данія ³	83	1,46	20	1,11	63	1,57	164
Іспанія ⁴	60	1,57	15	1,44	45	1,61	96
Франція ⁵	54	1,86	15	1,54	39	1,97	110
Греція ⁶	49	1,81	10	1,81	39	1,81	92
Польща ⁷	26	2,11	6	1,69	20	2,24	52
Разом 6 країн ЄС	363	1,64	90	1,43	273	1,71	958

* Усі ЛЗ схвалені FDA у США зі статусом OOD та схвалені ЕМА в ЄС зі статусом OOD; з цінами, встановленими в країнах, що порівнюються.

** Орфанні ЛЗ тільки в одному та ідентичному типі упаковки (однакова форма випуску, концентрація, доза, кількість таблеток/ капсул/ флаконів в упаковці) у США та усіх 6 країнах ЄС.

Ціни VAFSS у США були в середньому в 1,64 рази вищими за преїскурантні ціни на ті ж ЛЗ в країнах ЄС (діапазон від 1,46 для Данії до 2,11 для Польщі).

У 61% випадків ціни VAFSS у США були вищими, ніж в інших порівнюваних країнах (від 52% у Данії до 81% у Польщі), приблизно для 16% брендів ціни були схожими (визначається як різниця в ціні менше +/-10%), а у 24% випадків ціни на орфанні ЛЗ були нижчими у США (з 12% у Польщі до 29% у Данії) (рис. 3.1).

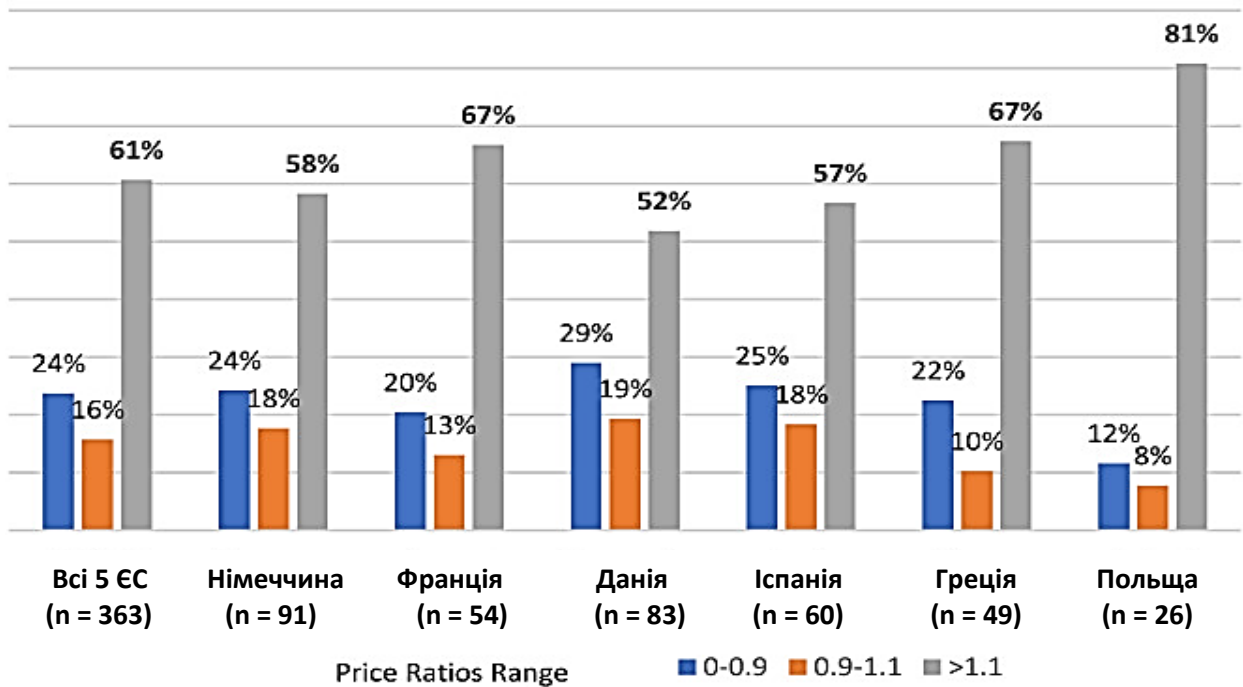


Рис. 3.1. Розподіл співвідношення цін VAFSS/ЄС по країнах.

Середні співвідношення цін, розраховані для орфанних ЛЗ, зареєстрованих у 1996–2014 рр., були значно вищими порівняно із співвідношеннями цін за 2015–2019 рр. у всіх підгрупах.

3.3 Порівняння показників цін у окремих країнах ЄС із середнім значенням у ЄС

Порівняння цін на орфанні ЛЗ в ЄС показало набагато однорідніші ціни у всіх 6 країнах ЄС. Коефіцієнти середніх цін, розраховані для кожної з аналізованих країн, перебували у діапазоні від 0,9 для Франції до 1,07 для Данії. Аналогічні результати з коефіцієнтами середніх цін у діапазоні 0,88-1,11 спостерігалися за прямих перехресних порівнянь між країнами, які обмежувалися ЛЗ, доступними в обох країнах, що порівнюються.

На рис. 3.2 представлено розподіл співвідношень цін, що підтверджує однорідність цін на орфанні ЛЗ в ЄС: 57% усіх співвідношень цін знаходяться в діапазоні $\pm 10\%$ від середнього показника по 6 країнах ЄС і 82% - у діапазоні $\pm 20\%$.

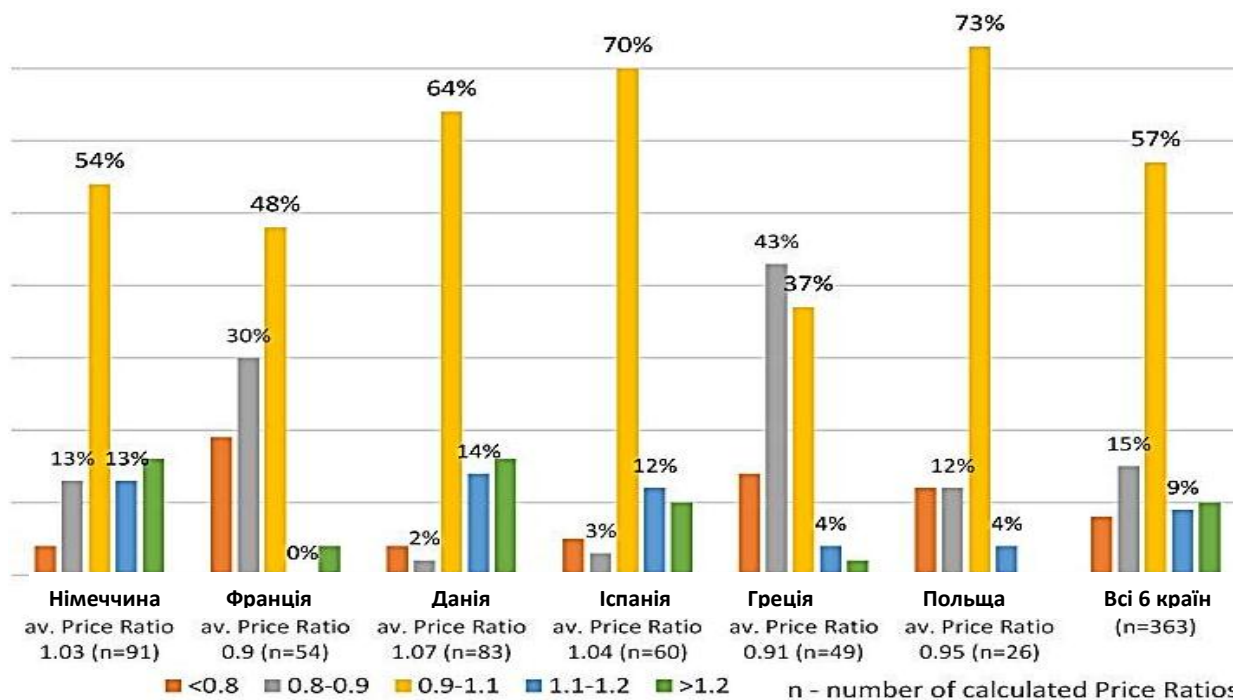


Рис. 3.2. Розподіл співвідношення цін: окрема країна ЄС порівняно із середнім показником 6 країн ЄС

Встановлено, що ціни в країнах ЄС були більш однорідними у підгрупі орфанних ЛЗ, схвалених FDA недавно, або у підгрупі «Тільки одна та ідентична упаковка» (табл. 3.3). Наприклад, 81% коефіцієнтів цін,

розрахованих у підгрупі орфанних ЛЗ «Тільки в одній та ідентичній упаковці», зареєстрованих у 2015–2019 рр., перебували в діапазоні 0,9–1,1 (95% у діапазоні 0,8–1,2), тоді як тільки 46% перебували в цьому діапазоні з підгрупи «Інші лише в одній та ідентичній упаковці», затвердженій у 2001–2014 рр.

Таблиця 3.4

Співвідношення цін в окремих країнах ЄС/ середня ціна

Діапазон співвідношення цін	Всі орфанні ЛЗ (n = 93)			Тільки одиночна й ідентична упаковка (n = 25)			Інші, тільки одиночна й ідентична упаковка (n = 68)		
	2001–2014	2015–2019	2001–2019	2001–2014	2015–2019	2001–2019	2001–2014	2015–2019.	2001–2019
<0,7	8	3	11	1	0	1	7	3	10
0,7–0,8	13	6	19	2	0	2	11	6	17
0,8–0,9	41	15	56	9	5	14	32	10	42
0,9–1,1	106	101	207	28	34	62	78	67	145
1,1–1,2	25	9	34	4	1	5	21	8	29
1,2–1,3	13	8	21	2	2	4	11	6	17
>1,3	13	2	15	2	0	2	11	2	13
Все відношення цін	219	144	363	48	42	90	171	102	273
<0,7	4%	2%	3%	2%	0%	1%	4%	3%	4%
0,7–0,8	6%	4%	5%	4%	0%	2%	6%	6%	6%
0,8–0,9	19%	10%	15%	19%	12%	16%	19%	10%	15%
0,9–1,1	48%	70%	57%	58%	81%	69%	46%	66%	53%
1,1–1,2	11%	6%	9%	8%	2%	6%	12%	8%	11%
1,2–1,3	6%	6%	6%	4%	5%	4%	6%	6%	6%
>1,3	6%	1%	4%	4%	0%	2%	6%	2%	5%

Дані, представлені на рис. 3.3, припускають прямий зв'язок між кількістю відшкодованих орфанних ЛЗ у країні ЄС і ВВП на душу населення. Для аналізованих країн, ці дві змінні мали сильну та позитивну кореляцію. ($P=0,87$). Збільшення розміру вибірки у майбутньому було б корисним для детального вивчення цього взаємозв'язку.

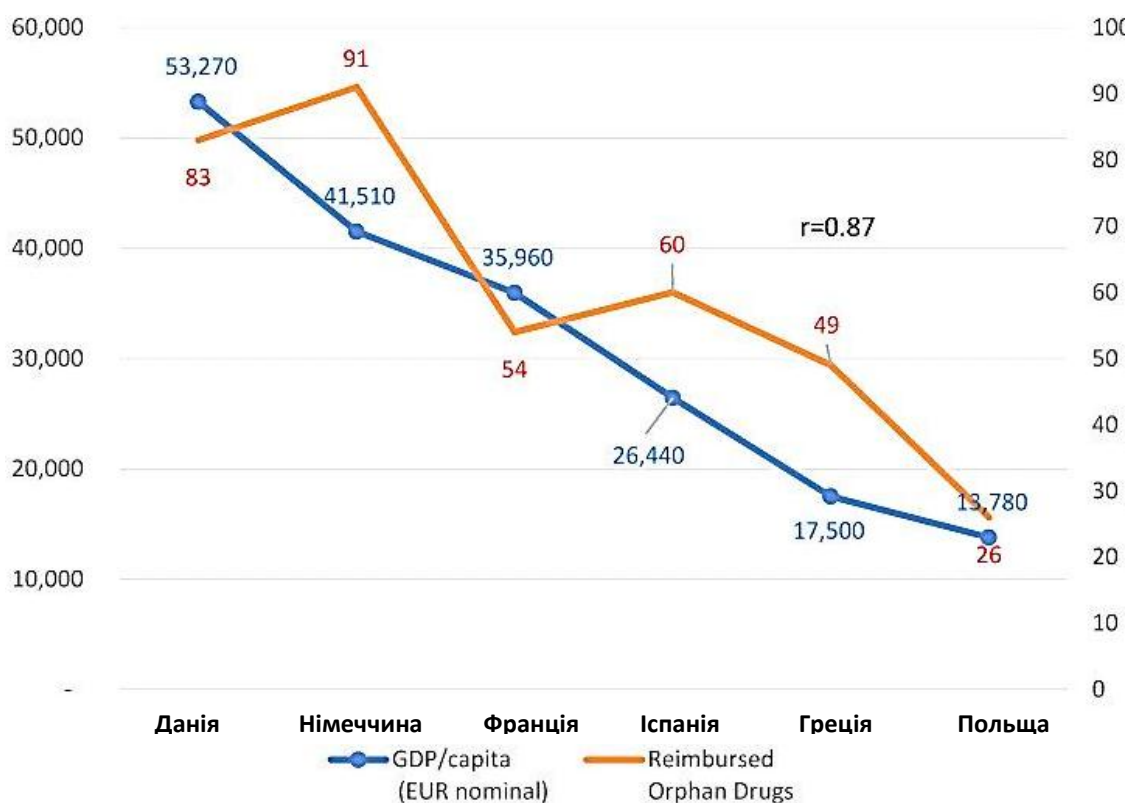


Рис. 3.3. Кількість відшкодованих орфанних ліків у порівнянні з ВВП на душу населення у шести країнах ЄС (2021 р.)

Усі орфанні ЛЗ з узгодженою преїскурантною ціною та відшкодовані системою державного МС визнаються відшкодованими, включаючи ЛЗ, які відпускаються через аптеки або через спеціальні програми. Значення ВВП душу населення взяті з Євростату.

За наявності єдиного для ЄС референтного ціноутворення (міжєвропейського) цінова гнучкість, демонстрована компаніями, обмежена і виробники ЛЗ можуть надати перевагу обмежити кількість країн ЄС, де є їхні інноваційні ЛЗ, ніж збільшувати. Така ситуація є логічним наслідком моделі, що діє в даний час в ЄС, де міжнародні компанії розробляють і наслідують єдину стратегію ціноутворення для всього ЄС, у той час як партнери з переговорів про ціну/ доступ керуються цілями, які зазвичай встановлені для окремої країни. Зроблені нами спостереження дозволяють припустити, що стратегія ціноутворення на орфанні ЛЗ, мабуть, дуже добре скоординована галуззю в усіх країнах ЄС. набагато менше такої координації спостерігається між ЄС та США до сьогодні.

Висновки до розділу 3

Встановлено, що ціни на ЛЗ в США від 1,8 до 4 разів вищі за світові ціни. Різниця у цінах на ліки у США порівняно з іншими країнами має тенденцію зростати зі збільшенням тривалості присутності на ринку. Це може свідчити про це у довгостроковій перспективі. Ціни на орфанні ЛЗ контролюються органами з відшкодування витрат у ЄС агресивніше, ніж адміністрація VA. Співвідношення цін на орфанні ЛЗ, що продаються в одній і тій же упаковці в США та ЄС (що спрощує можливе порівняння), призводить до значно меншої різниці у цінах або навіть до її відсутності.

Очікується, що референтне ціноутворення може допомогти контролювати витрати на ЛЗ у США, але може створити значний тиск на орфанні ЛЗ та тим самим обмежити доступ пацієнтів до інноваційних методів лікування. Централізація переговорів щодо цін на інноваційні дорогі МТ на рівні всього ЄС можуть не лише запобігти такому потенційному розвитку, але й можуть запропонувати безпрограшну можливість для всіх сторін, що беруть участь. Переговори у поєднанні з можливим визнанням платниками та виробниками значних ефективних відмінностей у цінах на той самий ЛЗ у різних «економічних кластерах ЄС» можуть розширити доступ пацієнтів до інноваційних методів лікування у найбідніших країнах, генерувати додатковий дохід компаніям у країнах, де нині більшість орфанних ЛЗ взагалі продається. Розширення проникнення ринку та додаткові продажі мають дозволити збільшити фінансування R&D, і навіть знизити загальний рівень витрат у країнах із вищими доходами. Переговори, централізовані на рівні ЄС, можуть також допомогти розробити добре контрольовані та послідовні технічні механізми, які дають змогу диференціювати ефективну ціну, що сплачується за орфанні ЛЗ у «кластерах ЄС з низькими доходами». Такі механізми можуть ґрунтуватися на простих механізмах знижок/повернення, але також може об'єднати деякі елементи вже реалізованих ЄС у співпраці з фармацевтичною промисловістю програм, спрямованих на підтримку R&D.

Ціни на орфанні ліки в США були вищими, ніж у порівнюваних країнах ЄС. Різниця в цінах була меншою для ЛЗ, які через свої характеристики (єдина та ідентична форма, що продається по всьому світу), легше порівнювати між країнами або/і які були представлені на ринку зовсім недавно. Це спостереження видається справедливим для обох порівнянь, проведених у дослідженні – у США та ЄС та між країнами ЄС. Тоді як ціни в країнах ЄС здавалися досить однорідними. кількість компенсованих і, отже, доступних пацієнтам орфанних ЛЗ у країнах ЄС варіювалася і значно і позитивно корелювала з економічною силою (ВВП на душу населення) країни.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. До рідкісних відносять захворювання з поширеністю серед населення не частіше ніж 1:2000, що загрожують життю людини або хронічно прогресують, призводять до скорочення тривалості життя або інвалідності. Вплив таких захворювань та медичних технологій для їхньої профілактики, діагностики та лікування, на бюджет охорони здоров'я, є надто великим. Тож вони потребують особливих підходів щодо їх належної і прозорої оцінки для визначення ефективних, безпечних і разом з тим найбільш економічно ефективних ЛЗ.
2. Проведено аналіз підходів щодо забезпечення доступу і доступності таких ЛЗ. Встановлено, що у більшості країн було введено окремі правила щодо орфанних ЛЗ для сприяння дослідженням і розробкам таких МТ. В Європі та США ЛЗ отримує статус «сироти», якщо він призначений для діагностики, профілактики або лікування небезпечного або хронічного та виснажливого стану, який зустрічається у 5 осіб з 10 000. Близько 30 млн осіб Європи страждають на РЗ. Дозвіл на маркетинг орфанних ЛЗ надається ЕМА, ціноутворення та реімбурсація регулюються відповідно до національного законодавства держав-членів ЄС.
3. Завдяки стимулам та преференціям, що надаються національними агентствами, таким як ексклюзивність ринку, централізована процедура, зниження податків та мит було затверджено кілька сотень рідкісних ЛЗ. Але деякі активні фармацевтичні інгредієнти, які використовуються в цих ЛЗ, є частиною усталеної практики. Отже, механізми захисту ринку, такі як права інтелектуальної власності, у цьому випадку не виправдані.
4. З використанням методології ОМТ, запропонованої в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023 «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів», затвердженій наказом МОЗ України №593, проведено оцінку клінічної ефективності, безпеки, економічної ефективності та впливу на бюджет медичної технології – комплексного препарату Трикафта, що

призначений для лікування рідкісного захворювання – муковісцидозу.

5. Компаратором у порівнянні виступали три окремі препарати, Kalydeco (івакафтор), Symdeko (тезакафтор/ івакафтор) і Orkambi (люмікафтор/івакафтор), які зазвичай застосовуються в комплексі і вирішують таку ж задачу, як і комплексний ЛЗ. За клінічними параметрами і параметрами безпеки звичайно, інноваційний комплексний препарат Трикафта має значні переваги. Разом з тим, через надто високу ціну цей ЛЗ є недоступним для населення та для закупівлі за бюджетні кошти. На нашу думку, доцільно включити цей ЛЗ до переліку ЛЗ, для яких потрібно проводити перемовини для укладання договорів керованого доступу.
6. Наразі ЕМА зареєстровано понад 200 орфанних ЛЗ..Метою дослідження було порівняння та аналіз цін на орфанні ліки в США та ЄС. Усі препарати зі статусом Orphan Drug порівнювалися у США та ЄС. Ціни в США були отримані від Міністерства у справах ветеранів США (VA). Прейскурантні ціни ЄС надійшли з 6 країн ЄС: Данії, Франції, Німеччини, Греції, Польщі та Іспанії. Встановлено, що ціни в США вищі, ніж у шести обраних країнах ЄС. Середнє співвідношення цін становило 1,64. Ціни в країнах ЄС були більш однорідними, а кількість відшкодовуваних і, отже, доступних для пацієнтів ліків варіювалася і корелювала з ВВП на душу населення $r = 0,87$. Розглянуте впровадження системи зовнішніх референтних цін у США може призвести до значної економії у США, але може призвести до підвищення цін на орфанні препарати в ЄС. Централізація переговорів про ціни на орфанні ліки в ЄС може запобігти такому розвитку подій і запропонувати безпрограшну можливість для всіх сторін, що беруть участь.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023 : наказ МОЗ України №593 від 29.03.2021 р. в ред. наказу МОЗ України від 6.10.2023 р. № 1741. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0593282-21#Text> (дата звернення: 12.11.2023)
2. Назаркіна В. М., Сліпцова Н. А., Романова І. С. Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями. Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. Київ, 2023. С. 292-294.
3. Незабаром ЗУСМДЦ отримає новітній препарат Trikafta для лікування муковісцидозу. URL : <https://loda.gov.ua/news/60396>
4. Огляд законодавства ЄС, пов'язаного з громадським здоров'ям. квітень 2020. Проект GFA. Надання підтримки Україні у розвитку сучасної системи громадського здоров'я. GFA, 2020. 114 с. URL: https://eu-ua.kmu.gov.ua/sites/default/files/inline/files/oglyad_zakonodavstva_yes_u_sferi_ohorony_zdorovya.pdf (дата звернення: 12.11.2023)
5. Основи законодавства України про охорону здоров'я : закон України №2801-XII від 19.11.1992 р. (зі змінами). Ред. від 19.08.2022 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text> (дата звернення: 12.11.2023)
6. Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань: постанова КМУ від 17.08.1998 р. №1303 (зі змінами). Ред. від 26.09.2020 р. URL :

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1303-98-%D0%BF#Text>

(дата

звернення: 12.11.2023)

7. Про впровадження розширеного неонатального скринінгу в Україні: наказ МОЗ від 29.03.2023 р. № 588. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0588282-23#n12> (дата звернення: 12.11.2023)
8. Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні: наказ МОЗ України від 01.10.2021р. № 2142. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text> (дата звернення: 12.11.2023)
9. Про затвердження методичних рекомендацій з планування та розрахунку потреби в лікарських засобах, продуктах спеціального харчування та виробих медичного призначення, що закуповуються за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів : наказ МОЗ України від 17.12.2019 р. №2498. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2498282-19#Text> (дата звернення: 12.11.2023)
10. Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань: наказ МОЗ України №778 від 27.10.2014 р. Ред. від 28.01.2020 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text> (дата звернення: 12.11.2023)
11. Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки: Розпорядження КМУ від 11.10.2021 р. № 1235-р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1235-2021-%D1%80#Text> (дата звернення: 12.11.2023)
12. Про затвердження Порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання : Постанова КМУ від 31.03.2015 р. № 160. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/160-2015-п#Text> (дата звернення:

- 12.11.2023)
13. Про мережу референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань : наказ МОЗ України від 07.09.2022 р. № 1620. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1119-22#Text> (дата звернення: 12.11.2023)
 14. Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки: розпорядження КМУ від 28.04.2021 р. № 377-р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text> (дата звернення: 12.11.2023)
 15. Сліпцова Н. А., Назаркіна В. М. Пріоритетні напрями підвищення доступності фармацевтичної допомоги хворим на рідкісні захворювання. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матер. VI Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 березня 2023 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2023. С. 152-162
 16. Статистичні дані системи МОЗ. Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL : <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html> (дата звернення: 12.11.2023)
 17. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги муковісцидоз : наказ МОЗ України від 15.07.2016 № 723. URL : https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016_723_Mykoviscidoz/2016_723_YKPM_D_Mkvsz.pdf (дата звернення: 12.11.2023)
 18. A breakthrough treatment for patients with cystic fibrosis and a responsive mutation as young as 2 years URL: <https://www.trikaftahcp.com/> (дата звернення: 12.11.2023)
 19. Access to Treatment: Unequal Care for European Rare Disease Patients. A Rare Barometer Survey. EURORDIS. 2017. URL: https://www.eurordis.org/sites/default/files/2017_02_17_Access%20to%20trea

- [tment_Analysis_Final.pdf](#). (дата звернення: 12.11.2023)
20. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries / M. Czech, A. Baran-Kooiker, K. Atikeler et al. *Frontiers in Public Health*. 2020. №7. P. 416. doi: 10.3389/fpubh.2019.00416
 21. Belgin G., Macarthur D. Access to Orphan Drugs in Turkey. *PharmExec.com*. 2016. URL: <https://www.pharmexec.com/view/access-orphan-drugs-turkey> (дата звернення: 12.11.2023)
 22. Clinical trials for age 2 years through 5 years. URL : <https://www.trikaftahcp.com/trial-4>
 23. Comparing access to orphan medicinal products in Europe / B. Zamora, F. Maignen, P. O'Neill, et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019. Vol. 14. P. 95. doi: 10.1186/s13023-019-1078-5
 24. Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions on rare diseases: Europe's challenges. 2008. URL : https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf. (дата звернення: 12.11.2023)
 25. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del) / K. W. Southern, J. Murphy, I. P. Sinha, S. J. Nevitt. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec. 17. Vol. 12 (12) : CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Nov. 20; Vol. 11 : CD010966. PMID: 33331662; PMCID: PMC8094390.
 26. Council Recommendation of 8.06.2009 on an Action in the Field of Rare Diseases (2009/C 151/02). URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>. (дата звернення: 12.11.2023)
 27. Detiřcek A., Locatelli I., Kos M. Patient access to medicines for rare diseases in European Countries. *Value Health*. 2018. Vol. 21. P. 553–560.

doi: 10.1016/j.jval.2018.01.007

28. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Rx). Medscape. URL : <https://reference.medscape.com/drug/trikafta-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-4000016> (дата звернення: 12.11.2023)
29. FDA approves new breakthrough therapy for cystic fibrosis. URL : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-breakthrough-therapy-cystic-fibrosis> (дата звернення: 12.11.2023)
30. Ferreira C. R. The burden of rare diseases. *American Journal of Medical Genetics*. 2019. Vol. 179: P. 885–92.
31. Gammie T., Lu C. Y., Babar Z. U.-D. Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS ONE*. 2015. № 10:e0140002. doi: 10.1371/journal.pone.0140002
32. Hoy S. M. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. *Drugs*. 2019 Dec; Vol. 79 (18): 2001-2007. doi: 10.1007/s40265-019-01233-7. PMID: 31784874.
33. Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe / G. Medic, D. Korchagina, K. E. Young, et al. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2017. Vol. 5. P. 1299665. doi: 10.1080/20016689.2017.1299665
34. Orphan Medicines Figures 2000-2018. EMA, 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2018_en.pdf. (дата звернення: 12.11.2023)
35. Free datasets powered by Orphanet. 2018. URL: <http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php>. (дата звернення: 12.11.2023)
36. Prevalence of rare diseases: bibliographic data, Orphanet report series, rare diseases collection. Orphanet. Jan. 2019, № 2: diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases. 2019. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf (дата звернення: 12.11.2023)
37. Procedural document on epidemiology of rare diseases in Orphanet, Orphanet Febr. 2019, № 1. URL:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orpha

(дата звернення: 12.11.2023)

38. Rare disease terminology and definitions – A systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group / T. Richter, S. Nestler-Parr, R. Babela, et al. *Value Health*. 2015. № 18. P. 906–914.
39. RD-Action. Overview report on the state of the art of rare disease activities in Europe. 2018. URL <http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2018/09/Final-Overview-Report-State-of-the-Art-2018-version.pdf>. (дата звернення: 12.11.2023)
40. Regulation (EC) № 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16.12.1999 on Orphan Medicinal Products. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>. (дата звернення: 12.11.2023)
41. Reimbursement legislations and decision making for orphan drugs in central and Eastern European Countries / K. P. Malinowski, P. Kawalec, W. Trabka, et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. № 10. P. 487. doi: 10.3389/fphar.2019.00487
42. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs / S. Dharssi, D. Wong-Rieger, M. Harold, S. Terry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017. Vol. 12. P. 63. doi: 10.1186/s13023-017-0618-0
43. Statements of support to the NGO committee for rare diseases. 2016. URL : <https://www.ngocommitteerarediseases.org/statements-of-support/> (дата звернення: 12.11.2023)
44. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries/ T. Zelei, M. J. Molnár, M. Szegedi, Z. Kaló. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016. Vol. 11. P. 72. doi: 10.1186/s13023-016-0455-6
45. The rescue of F508del-CFTR by elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta) in human airway epithelial cells is underestimated due to the presence of ivacaftor. F. Becq, S. Mirval, T. Carrez, M. Lévêque, A. Billet, C. Coraux, E. Sage,

- A. Canterreau. *European Respiratory Journal*. 2022 Feb 24. Vol. 59(2) : 2100671. doi: 10.1183/13993003.00671-2021. PMID: 34266939.
46. Trikafta : Uses, Dosage, Side Effects, Warnings. URL : <https://www.drugs.com/trikafta.html> (дата звернення: 12.11.2023)
47. Why rare diseases are on important medical and social issue. A. Schieppati, J.-I. Henter, E. Daina, A. Aperia. *The Lancet*. 2008. № 9629. P. 2039–2041. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60872-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60872-7) (дата звернення: 12.11.2023)
48. Yeh H. I., Hwang T. C. In vitro assessment of triple combination therapy for the most common disease-associated mutation in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2022. Feb 24. Vol. 59 (2) : 2102380. doi: 10.1183/13993003.02380-2021. PMID: 35210304.
49. Young K. E., Soussi I., Toumi M. The perverse impact of external reference pricing (ERP): a comparison of orphan drugs affordability in 12 European countries. A call for policy change. *Journal of Market Access & Health Policy*, 2017. Vol. 5. P. 136981. doi: 10.1080/20016689.2017.1369817

ДОДАТКИ



МАТЕРІАЛИ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ,
ПРИСВЯЧЕНОЇ 25-РІЧЧЮ
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА,
НАУКА ТА ПРАКТИКА:
СТАН, ПРОБЛЕМИ,
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

19-20 ГРУДНЯ 2023
КИЇВ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА
ПРАКТИКА: СТАН, ПРОБЛЕМИ,
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

Матеріали
науково-практичної конференції з міжнародною
участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного
факультету Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця

19-20 грудня 2023 року м. Київ

Київ – 2023

УДК 615.03+[378.147:615](06)

Ф 22

Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. – Київ, 2023. – 475 с.

ОРГАНІЗАТОР
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ

КУЧИН Юрій Леонідович, ректор, член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор – голова організаційного комітету

НАУМЕНКО Олександр Миколайович, перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор – заступник голови організаційного комітету

ЗЕМСКОВ Сергій Володимирович, проректор з наукової роботи та інновацій, д-р мед. наук, професор – заступник голови організаційного комітету

СКРИПНИК Рімма Леонідівна, проректор з науково-педагогічної роботи, міжнародних зв'язків та європейської інтеграції, д-р мед. наук, професор – заступник голови організаційного комітету

РЕВА Тетяна Дмитрівна, декан фармацевтичного факультету, д-р пед. наук, професор – заступник голови організаційного комітету

НІЖЕНКОВСЬКА Ірина Володимирівна, гарант освітньо-професійної програми «Фармація», д-р мед. наук, професор – заступник голови організаційного комітету

КОСТЮК Ірина Анатоліївна, канд. фарм. наук, доцент – відповідальний секретар

Укладачі та відповідальні за випуск

РЕВА Тетяна Дмитрівна, декан фармацевтичного факультету, д-р пед. наук, професор

КОСТЮК Ірина Анатоліївна, канд. фарм. наук, доцент

ISBN-978-966-460-165-5

© Т. Д. Рева

© І. А. Костюк

- Вирішення технічних питань, у тому числі дослідження альтернативних засобів надання завдань.
- Надання цілодобового доступу до матеріалів, включаючи записи лекцій.
- Забезпечення можливості спілкування з викладачем.
- Заохочення слухачів до спілкування з колегами, групової роботи, обговорення практичних кейсів.

Висновки.

1. Вивчено споживчий досвід здобувачів післядипломної освіти – слухачів заходів БПР фахівців спеціальності «Асистент фармацевта», що проходили навчання у 2022-2023 навчальному році на базі ННІПО ЗДМФУ.

2. Встановлено, що більшість респондентів мають схильність до обрання при проходженні БПР дистанційних заходів з цілодобовим доступом до матеріалів, можливістю самостійно встановлювати режим навчання та можливістю спілкуватися з викладачем.

3. Заходи безперервного розвитку отримали загальну високу оцінку респондентів.

4. Базуючись на отриманих результатах, сформовані перспективні напрямки покращення споживчого досвіду майбутніх слухачів заходів БПР ННІПО ЗДМФУ.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ПІДВИЩЕННЯ ДОСТУПНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З РІДКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Назаркіна В.М., Сліпцова Н.А., Романова І.С.
Кафедра організації та економіки фармації
Національний фармацевтичний університет
м. Харків, Україна

Вступ. Рідкісні (орфанні) захворювання (далі – Р(О)З) є одним з пріоритетів охорони здоров'я як на національному, так і на глобальному рівні. Це обумовлено, насамперед, тяжким хронічним перебігом, складністю діагностики та відсутністю доступних технологій лікування. За даними МОЗ України, 80 % орфанних пацієнтів не доживають до 5-річного віку через відсутність системної діагностики та кваліфікованого лікування. Останнім часом з ухваленням Концепції удосконалення системи допомоги орфанним пацієнтам ситуація дещо покращилася – розпочато створення мережі референтних центрів з рідкісних захворювань, розширено програму неонатального скринінгу з 4 до 21 рідкісного захворювання. Багато фармацевтичних компаній спрямовують значні ресурси на розробку інноваційних ЛЗ та засобів передової терапії (генної, клітинної тощо). Але вартість таких медичних технологій є надзвичайно високою, недоступною як для окремого пацієнта, так і для системи охорони здоров'я у разі їх закупівлі за бюджетні кошти.

Мета дослідження. Дослідження підходів щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями.

Методи дослідження. Аналіз та узагальнення наукових публікацій за напрямками дослідження.

Результати. Особливістю орфанних ЛЗ, МВ та спеціального лікувального харчування, що використовується для лікування рідкісних захворювань, є їхня надзвичайно висока ціна, що обумовлено розподілом вартості на незначну кількість пацієнтів. Разом з тим, велику частку у собівартості таких ЛЗ складають витрати на розробку та дослідження. Як наслідок, цінова доступність технологій лікування P(O)З є вкрай низькою для переважної більшості орфанних пацієнтів, а придбання їх за власний кошт призводить до непомірних фінансових витрат домогосподарств на охорону здоров'я. Отже, значна кількість орфанних пацієнтів позбавлені можливості отримувати необхідну їм медичну допомогу, зокрема ЛЗ. Джерелами фінансування виступають, як правило, державний та місцеві бюджети, міжнародні організації, громадські організації, спонсори.

Дослідження показало, що кожній країні притаманні свої механізми забезпечення доступу пацієнтів до МТ, серед них найпоширенішими є:

- державні закупівлі, у т. ч. через спеціалізовані організації;
- державне регулювання цін на ЛЗ (у країнах ЄС, Канаді, Японії), які включають референтне ціноутворення або встановлення граничного рівня ціни із врахуванням вартості розробки та дослідження орфанних ЛЗ та відсотку прибутку, що інколи сприяє зниженню вартості таких ЛЗ на 40 % у порівнянні із вільними цінами;
- контроль за прибутком фармкомпаній (у Бельгії, Греції та Італії);
- прямі переговори з виробниками (у більшості країн ЄС, Великій Британії, Тайвані);
- реімбурсація (країни ЄС).

При застосуванні процедури реімбурсації ЛЗ для лікування рідкісних хвороб і станів більшість країн застосовують оцінку медичних технологій (ОМТ), яка передбачає аналіз економічної ефективності, заснованої на таких показниках, як збереження років життя, скоригованих за якістю (індекс QALY), та інкрементальний показник ефективності витрат (ICER).

Як свідчить досвід європейських країн, процедури прямих переговорів з виробниками ЛЗ, як правило, містять конфіденційні умови щодо ціни закупівлі. З усіх країн лише Італія відмовилась від конфіденційності таких переговорів (до речі, в італійських аптеках роздрібні ціни на ЛЗ є єдиними, вони вказані на упаковках препаратів виробником). Ціна ЛЗ визначається виходячи із оцінки значення цих ЛЗ для пацієнтів та системи ОЗ та адаптується під медичні та економічні потреби окремої країни.

Одним з найбільш ефективних методів зниження цін на орфанні ЛЗ (препарати-сироти) визнано прямі переговори із виробниками. Основою прямих переговорів є три базові принципи: оцінка вартості, кількість орфанних пацієнтів, які отримують лікування, та постійне забезпечення доказовості лікування (одержання реальних даних (real world data) та доказів (real world evidence) після реєстрації ЛЗ для лікування P(O)З. В Україні такий механізм

законодавчо не передбачений, що ускладнює закупівлі іноземних високовартісних МТ.

Аналіз свідчить про значні відмінності в доступі й доступності ЛЗ-сиріт в різних країнах, обумовлені такими факторами, як бюджет ОЗ, тип системи ОЗ і медстрахування, правила співоплати пацієнтами, умови реімбурсації та вимоги до доказів.

Опитування, яке періодично проводить EURORDIS, підтверджує, що 24 % орфанних пацієнтів не отримували лікування через відсутність ЛЗ у їхній країні (порівняно з 7 % населення в цілому) і 15 % через неспроможність оплатити лікування (проти 6%). Важливим кроком до гармонізації між державами ЄС є прийняття Регламенту з оцінки медичних технологій (OMT), а саме впровадження централізованої спільної клінічної оцінки (JCA), яка спрямована на встановлення клінічної цінності лікування. Це зменшить навантаження на OMT в окремих державах, сприятиме обміну знаннями та посилить досвід експертів з Р(О)З і пацієнтських організацій на рівні ЄС, а також покращить доступ і швидкість виходу орфанних ЛЗ на ринок країн..

Висновки. Проведений аналіз свідчить про значні відмінності в доступі й доступності орфанних препаратів у різних країнах, що обумовлено політикою охорони здоров'я в цій сфері, рівнем доходів держави (ВВП на одну особу) та рівнем розвитку системи охорони здоров'я. Розширити доступ і доступність орфанних препаратів можливо за рахунок прямих переговорів з виробниками та укладення угод керованого доступу.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА У ПРОТЕЗУВАННІ КІНЦІВОК

Юрчик О.А., Шолойко Н.В.

Кафедра організації та економіки фармації

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
м. Київ, Україна

Вступ. Протезування стає дедалі актуальнішим в Україні в контексті військових дій. Війна призвела до численних втрат та травм серед українських військових та цивільного населення – багато людей втратили кінцівки та отримали інші серйозні пошкодження ці фактори вказують на те, що протезування потребує додаткової серйозної уваги. В Україні здійснюється певні заходи для полегшення доступу постраждалих до якісних протезів, лікарських засобів та фінансова підтримка на розробку новітніх технологій протезування. Зусилля у напрямку покращення протезної реабілітації і підтримки постраждалих зазначають на зростання усвідомлення цієї проблеми в українському суспільстві і потребуватиме додаткових ресурсів для системи охорони здоров'я тому фармакоеконімічна оцінка вартості протезування є актуальною і дозволить визначити оптимальні обсяги коштів необхідним для надання якісної допомоги постраждалим.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра організації та економіки фармації
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

**В.о. завідувачки
кафедри організації та
економіки фармації**

Ганна ПАНФІЛОВА
“20” вересня 2023 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Ірини РОМАНОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями»
керівник кваліфікаційної роботи: Вікторія НАЗАРКІНА, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: статистичні епідеміологічні дані (захворюваність, поширеність, смертність, ускладнення, рівень смертності); дані літературних оглядів з питань рідкісних захворювань; законодавчі та нормативно-правові акти, дані Orphanet..
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки:
дослідження підходів до визначення статусу РЗ та орфанних ЛЗ у різних країнах світу; аналіз епідеміологічних показників муковісцидозу; проведення ОМТ лікування рідкісного генетичного захворювання муковісцидозу, вивчення організаційних аспектів надання допомоги хворим на РЗ у різних країнах світу; порівняння цін на орфанні ЛЗ в різних країнах.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 11 , рисунків – 3.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи:

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1.	Вікторія НАЗАРКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри організації та економіки фармації	20 вересня 2023 р	20 вересня 2023 р
2.	Вікторія НАЗАРКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри організації та економіки фармації	20 жовтня 2023 р	20 жовтня 2023 р.
3.	Вікторія НАЗАРКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри організації та економіки фармації	20 листопада 2023 р	20 листопада 2023 р

7. Дата видачі завдання: 20 вересня 2023 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Збір та узагальнення даних наукової літератури за напрямками кваліфікаційної роботи	вересень 2023 р	виконано
2.	Проведення аналітичних досліджень	жовтень 2023 р	виконано
3.	Проведення експериментальних досліджень	жовтень 2023 р	виконано
4.	Написання і оформлення кваліфікаційної роботи	листопад 2023 р	виконано
5.	Апробація кваліфікаційної роботи	листопад 2023 р	виконано
6.	Подання кваліфікаційної роботи до ЕК НФаУ	грудень 2023 р	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Ірина РОМАНОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Вікторія НАЗАРКІНА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Романова Ірина Сергіївна	Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями	Modern approaches to increasing the affordability of treatment for rare disease patients	проф. Назаркіна В. М.	проф. Пестун І. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

Ф А2.8-47-110

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 125078 від «28 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Романової Ірини Сергіївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями / Modern approaches to increasing the affordability of treatment for rare disease patients», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

17%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Ірини РОМАНОВОЇ

**на тему: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для
пацієнтів з рідкісними захворюваннями»**

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку ОЗ важливе значення надається забезпеченню належної медичної та фармацевтичної допомоги пацієнтам, що страждають на рідкісні (орфанні) захворювання (Р(О)З). В Україні останнім часом до законодавства внесено зміни щодо покращення надання допомоги таким хворим, але відсутність узгоджених технологій діагностики та лікування Р(О)З, їх висока вартість, недоступність для населення та вплив на бюджет підкреслюють актуальність теми кваліфікаційної роботи Ірини РОМАНОВОЇ.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Висновки ґрунтуються на достатній кількості фактичного матеріалу, його обробці з використанням сучасних наукових методів і можуть бути використані для організації фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на рідкісні захворювання.

Оцінка роботи. Ірина РОМАНОВА на високому науково-методичному рівні провела дослідження, показала уміння аналізувати й узагальнювати дані різних джерел інформації, отримувати й використовувати статистичну інформацію, працювати самостійно. У роботі використані сучасні наукові методи та підходи, результати досліджень належним чином інтерпретовані та проілюстровані рисунками. При виконанні кваліфікаційної роботи здобувачка вищої освіти проявила креативність, самостійність, наполегливість.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. В цілому кваліфікаційна робота на тему: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями» здобувачки вищої освіти Ірини РОМАНОВОЇ є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам і може бути представлена до ЕК НФаУ.

Науковий керівник: _____

Вікторія НАЗАРКІНА

«4» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності

226 Фармація, промислова фармація

Ірини РОМАНОВОЇ

**на тему: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування
для пацієнтів з рідкісними захворюваннями»**

Актуальність теми. У сучасних умовах рідкісні захворювання (РЗ) є новим пріоритетом охорони здоров'я як на національному, так і на глобальному рівні, враховуючи значні медичні потреби, пов'язані з РЗ, і відносно великий вплив цих хвороб та їх лікування на бюджет. Тож дослідження проблем та перспектив забезпечення доступності фармацевтичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями є актуальним науковим напрямком.

Теоретичний рівень роботи. У кваліфікаційній роботі в достатній мірі охарактеризовано РЗ та організаційно-нормативні аспекти фармацевтичного забезпечення пацієнтів. З цієї метою Іриною РОМАНОВОЮ проаналізовано велику кількість вітчизняних та зарубіжних джерел літератури.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачкою вищої освіти досліджено епідеміологічні показники і підходи до визначення статусу РЗ та політики щодо забезпечення пацієнтів з РЗ у різних країнах, що впливає на глобальну політику ОЗ та визначає РЗ як глобальну медико-соціальну проблему, що потребує вирішення на всіх рівнях управління. На базі результатів досліджень визначені основні проблеми забезпечення доступності фармацевтичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями та шляхи їх розв'язання.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати проведених досліджень можуть бути використані організаторами

охорони здоров'я для організації забезпечення пацієнтів, що страждають на РЗ необхідними лікарськими засобами, медичними виробами тощо.

Недоліки роботи. Незважаючи на загальний високий рівень виконання роботи, авторів не вдалося уникнути незначних стилістичних помилок, які не зменшують наукової і практичної цінності отриманих результатів.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Ірини РОМАНОВОЇ на тему: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями» відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, та може бути представлена для захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент: _____

проф. Ірина ПЕСТУН

«15» грудня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 7

«21» грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

Організації та економіки фармації

Голова: завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор Ганна ПАНФІЛОВА.

Секретар: канд. фарм. наук, доцент Алла ЛЕБЕДИН.

ПРИСУТНІ: Зав. каф., проф. Ганна ПАНФІЛОВА, проф. Інна БАРАНОВА, проф. Вікторія НАЗАРКІНА, проф. Алла НЕМЧЕНКО, доц. Наталія ДЕМЧЕНКО, доц. Тетяна ДЯДЮН, доц. Алла ЛЕБЕДИН, доц. Вікторія МІЩЕНКО, доц. Світлана МОРОЗ, доц. Ірина ПОПОВА, доц. Наталія ТЕТЕРИЧ, доц. Віталій ЧЕРНУХА.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: Про допуск здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету випускного курсу спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми Фармація до захисту кваліфікаційних робіт в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: Про допуск здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету випускного курсу спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми Фармація Ірини РОМАНОВОЇ до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії НФаУ. Кваліфікаційна робота на тему: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями».

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти Ірини РОМАНОВОЇ на тему: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями».

Зав. кафедри організації та
економіки фармації

Ганна ПАНФІЛОВА

Секретар кафедри

Алла ЛЕБЕДИН

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Ірина РОМАНОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Сучасні підходи щодо підвищення доступності лікування для пацієнтів з рідкісними захворюваннями».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Ірина РОМАНОВА за результатами проведеної роботи проявила себе як професійно грамотний та підготовлений фахівець. Виконала поставлені завдання досліджень на високому науковому рівні, що дозволило досягти у повному обсязі мети досліджень. Робота оформлена у відповідності до діючих вимог, тому може бути представлена до розгляду в Екзаменаційну комісію.

Керівник кваліфікаційної роботи

Вікторія НАЗАРКІНА

“4” грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Ірина РОМАНОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
організації та економіки фармації

Ганна ПАНФІЛОВА

“21” грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«05» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Марія ЗАРІЧКОВА/