

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, **Гладуновой Елены Павловна**

на диссертационную работу **Цитлионки Евгении Алексеевны**

на тему: **«Разработка подходов к исследованию рынка лекарственных**

препаратов для лечения хронического гепатита С»,

представленную в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.3.– Организация фармацевтического дела

Повышение доступности лекарственных препаратов, в том числе лекарственных препаратов для лечения пациентов с диагнозом «хронический гепатит С» (ХГС) является одной из приоритетных задач государственной политики Российской Федерации в области развития здравоохранения. Так, предотвращение распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих; обеспечение биологической безопасности, предусматривающей, в том числе, профилактику и лечение инфекционных заболеваний, распространение которых представляет биологическую угрозу населению (вирусные гепатиты В и С, туберкулез, ВИЧ-инфекция,) являются частью Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной в соответствии с Указом Президента РФ от 06.06.2019 г. № 254.

В последние годы достигнуты определенные успехи в терапии хронического гепатита С, связанные с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ППВД), однако заболеваемость ХГС по-прежнему остается высокой. На сегодняшний день, количество инфицированных вирусом гепатита С, по разным данным, достигает 70-150 млн человек, что представляет

до 2-3% населения земного шара. Ежегодно от 3 до 4 миллионов человек инфицируется вирусным гепатитом С, и более полумиллиона человек умирают вследствие ассоциированных с осложнениями ХГС причин.

В Российской Федерации официально состоит на учете около 2 млн больных ХГС. За первое десятилетие XXI века заболеваемость хроническими вирусными гепатитами выросла более чем в 2,2 раза. При этом заболеваемость ХГС в 2020 г. в 3,8 раза превысила заболеваемость ХГВ.

Экономическое бремя вирусного гепатита С также остается значительным. По расчетам, оно составило 65,6 млрд рублей с учетом прямых и косвенных затрат.

Учитывая вышеизложенное, следует отметить особую актуальность диссертационного исследования Цитлионки Евгении Алексеевны на тему: «Разработка подходов к исследованию рынка лекарственных препаратов для лечения хронического гепатита С».

Целью исследования является разработка методических подходов к исследованию фармацевтического рынка лекарственных препаратов для формирования государственных программ по обеспечению пациентов с хроническим гепатитом С.

Научная новизна исследования заключается в том, что Цитлионка Е.А. впервые:

- Обоснована структурно-логическая схема исследования лекарственного обеспечения пациентов с гепатитом С, включающая в себя 4 этапа: анализ ведущих клинических рекомендаций по оказанию помощи пациентам с хроническим вирусным гепатитом С, нормативно-правовых актов, регулирующих лекарственное обеспечение больных, с учетом федеральных и региональных программ; комплексную оценку лекарственного обеспечения пациентов с гепатитом С в условиях стационара; комплексный анализ фармацевтического рынка лекарственных средств для противовирусной терапии

(ПВТ) ХГС; разработку предложений по совершенствованию системы лекарственной помощи инфицированным;

- предложена методика оценки экономических затрат на фармакотерапию пациентов с ХГС, основанная на характеристике лечебных процессов в клинической практике и теоретическими расчетами нормативным методом с последующей оценкой влияния потребления лекарственных препаратов (ЛП) для ПВТ на числовые характеристики заболеваемости исследуемой патологией в РФ;

- разработаны подходы к исследованию фармацевтического рынка с учетом влияния патентного ландшафта; исследованию доступности ассортиментных позиций и стоимостных изменений; исследованию динамики Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), позволяющих определить направления развития Российской фармацевтической промышленности в сторону фармацевтической разработки и производства дженерических препаратов полного цикла, являющихся аналогами рыночных позиций с истекающей патентной защитой;

- разработана методика расчета экономических затрат на терапию ХГС и методика определения покупательской способности населения РФ в сегменте ЛС для гепатита С как инструмента повышения доступности терапии и увеличения ее охвата с целью элиминации вируса.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа Цитлионк Е.А. выполнена по научной специальности 3.4.3. Организация фармацевтического дела и соответствует пунктам 2, 3, 10, а именно:

2. Изучение особенностей организации лекарственного обеспечения населения в условиях ОМС и рынка. Научное обоснование направлений совершенствования социально-экономических механизмов лекарственного обеспечения населения в условиях страховой медицины.

3. Разработка проблем фармакоэкономики, совершенствование информационного обеспечения принятия обоснованных решений о применении технологий здравоохранения.

10. Совершенствование методологии исследований фармацевтического рынка. Разработка проблем прогнозирования спроса и потребности на фармацевтическом рынке.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Диссертационная работа Цитлионк Е.А. проведена в разрезе реализации положений Распоряжения Правительства РФ от 02.11.2022 г. №3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с ХГС на территории РФ до 2030 г.»; Постановления Главного государственного санитарного врача от 28.01.2021 г. №4 «СанПиН по профилактике инфекционных болезней»; Программы государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи, утвержденной Постановлением Правительства РФ от 29.12.2022 г. №2497.

Исследование, выполненное Цитлионк Е.А., имеет высокую практическую значимость. Разработанные автором методические рекомендации «Методические подходы к изучению процессов назначения и потребления лекарственных препаратов для лечения хронического вирусного гепатита С» и «Современные аспекты маркетингового анализа рынка лекарственных препаратов для лечения хронического вирусного гепатита С» являются научно-обоснованным инструментом, способствующим совершенствованию лекарственного обеспечения пациентов с ХГС в Российской Федерации.

Практическая значимость результатов исследования подтверждается внедрениями в практику органов государственной власти и научно-исследовательскую деятельность организаций: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (акт о внедрении от 25.03.2024 г.), управления по организации работы фармацевтических учреждений и предприятий комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (акт о внедрении от 19.03.2024 г.), ФГБОУ ВО «Рязанский государственный

медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (акт о внедрении от 19.03.2024 г.), ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт о внедрении от 19.03.2024 г.), ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» (акт о внедрении от 20.03.2024 г.), ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт о внедрении от 21.03.2024 г.), ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт о внедрении от 21.03.2024 г.).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики.

Применение полученных результатов диссертационной работы Цитлионки Е.А. возможно на уровне организаторов системы здравоохранения в разрезе оказания лекарственной помощи инфицированным пациентам с ХГС.

Разработанные методические подходы к исследованию фармацевтического рынка ЛП для формирования государственных программ по обеспечению пациентов с хроническим гепатитом С могут быть использованы при разработке дополнительных профессиональных программ повышения квалификации, рабочих программ для обучения провизоров и фармацевтов и внедрены в учебные процессы образовательных организаций высшего и среднего профессионального образования.

Личный вклад автора

Цитлионка Е.А. выполняла ключевую роль в процессе выполнения данного диссертационного исследования, в том числе с точки зрения выбора объекта исследования, определения цели и задач, а также построения плана диссертационной работы. Автор производил поиск, обработку, анализ полученных данных современными многократно апробированными методами исследования, с последующим предоставлением результатов работы на различных мероприятиях научного сообщества и публикацией материалов.

Степень обоснованности научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций строится на достаточном объёме исследования, на изучении и глубоком анализе фактического материала, использовании высокоинформативных методов исследования, современных адекватных методов статистической обработки полученных результатов.

Цель диссертационной работы сформулирована чётко, задачи вытекают из поставленной цели. Первичный материал тщательно проанализирован с использованием соответствующих ему информативных статистических методов. Полученные результаты детально представлены и обсуждены. Сформулированные выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследований.

Публикации

Результаты диссертационной работы Цитлинок Е.А. представлены в 7 научных работах, в том числе в 2 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 1 статья опубликована в журнале, индексируемом в международной базе «Scopus», а также в 2 методических рекомендациях.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Цитлинок Е.А. построена по традиционному принципу, изложена на 204 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, 4 глав собственных исследований, заключения, списка сокращений, 4 приложений и библиографического указателя, включающего 268 источников, в том числе 78 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 43 рисунками.

Каждая глава диссертационной работы представляет собой завершённый этап исследований, а выводы отражают наиболее важные теоретические и практические результаты.

Во введении автор обосновывает выбор темы, ее актуальность и степень разработанности; определяет цели и задачи диссертационного исследования;

приводит основные положения, выносимые на защиту; описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также результаты апробации и внедрения результатов исследования.

В первой главе диссертант представил характеристику принципов рациональной фармакотерапии пациентов с ХГС, провел анализ нормативно-правовых документов, регулирующих аспекты лекарственного обеспечения пациентов, страдающих ХГС. Диссертантом проведен анализ современных подходов к совершенствованию лекарственного обеспечения населения. В главе описана структурно-логическая пошаговая схема исследования.

Во второй главе автором проведен детальный анализ эпидемических показателей профиля пациента; изучена структура потребления лекарственных препаратов для фармакотерапии ХГС на основе анализа схем лечения в зависимости от генотипа вирусного гепатита С; определена среднекурсовая стоимость противовирусной терапии ХГС 1 линии в зависимости от степени фиброза и факта достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО); представлены результаты оценки показателей «затраты-эффективность» и стоимости различных схем фармакотерапии ХГС (на основе анализа прямых затрат на ПВТ и нормативным методом, исходя из средней цены на ЛП и курсовой дозы/кратности) у пациентов без цирроза печени и с циррозом печени для интерфероновых и пангенотипичных схем терапии.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о целесообразности применения препаратов прямого противовирусного действия в качестве ПВТ

Третья глава посвящена исследованию фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых для терапии ХГС. В главе приведены результаты анализа ассортимента ЛП для ПВТ ХГС, в том числе по АТХ-классификации, МНН, торговым наименованиям, лекарственным формам, возрастным ограничениям, количеству компонентов, входящих в состав ЛП, странам-производителям, компаниям-держателям регистрационных

удостоверений, в зависимости от локализации стадий-производства (за исключением IFN).

Проведенный автором анализ структуры потребления противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для ПВТ ХГС в стоимостном и натуральном выражении позволил выявить основные тенденции в розничном, госпитальном и льготном сегментах фармацевтического рынка РФ и по Федеральным округам.

Проведенное исследование динамики уровня цен позволило автору установить снижение цен за период с 2013 по 2023 гг.

Проведенный Цитлион Е.А. контент-анализ данных по патентной защите на лекарственные средства, позволил выявить тенденцию обладания правами на синтез, производство вещества и его соединений в различных ЛФ иностранными государствами. Созданная автором временная линия ожидания патентной защиты на ЛП, применяемых для терапии гепатита, указала на необходимость подготовки производственных процессов полного цикла к возможному выпуску дженерических препаратов на основе софосбувира и даклтасвира после 2031 и 2033 гг. соответственно.

В четвертой главе автором на основе комплекса проведенных научных исследований предложена методика разработки организационных подходов к оптимизации лекарственного обеспечения пациентов с ХГС.

В анализируемой главе Цитлион Е.А. представила результаты анализа экономической доступности ЛП, применяемых для терапии ХГС; предложила методику расчета затрат на лечение, основанную на расчете средней эффективности затрат. Автором разработана методика расчета объема личных средств, которые пациент с диагнозом «хронический гепатит С» готов потратить на борьбу с инфекцией.

Заключение по диссертационному исследованию включает выводы по результатам работы.

Содержание опубликованных работ и автореферата соответствует содержанию диссертации. В приложениях представлены материалы исследования и акты внедрения, подтверждающие практическую значимость проведенного исследования.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Диссертационная работа Цитлионк Е.А. отличается высоким уровнем методической и научной подготовки, не вызывает серьезных замечаний и демонстрирует глубокие знания автора в исследуемой тематике.

Вместе с тем, имеются некоторые вопросы и рекомендации:

1. В главе 2 п. 2.1 (стр.52) приводится формула для расчета объема выборки пациентов исходя из неизвестного объема генеральной совокупности. Следует обратить внимание, что не совсем корректно расшифрованы условные обозначения. В формуле представлена исправленная выборочная дисперсия (s^2), однако автор указывает – стандартное среднеквадратическое отклонение; а критерий $t=1,96$ – коэффициент доверия.

Возникает вопрос, на основании каких данных было установлено значение исправленной выборочной дисперсии (s^2), и какая надежность (γ) была выбрана для установления значения коэффициента доверия.

2. В главе 2 п. 2.1 (стр.53) автор указывает, что средний возраст пациентов составлял 41 ± 7 лет. Однако, в таблице 2.1. указано, что средний возраст составляет $41,66 \pm 10,15$. Чем можно объяснить различные значения статистического показателя для одной выборки?

3. В главе 2 п. 2.1 (стр.51) автором разработан профиль пациента с хроническим гепатитом С. Возникают вопросы: как в дальнейших исследованиях были использованы полученные результаты; с какой целью были детально прописаны критерия включения, особенно критерий «отсутствие предшествующей патогенетической терапии ХГС (наивные пациенты)» и как критерии включения пациентов согласуются с Приказ Минздрава России от

27.02.2023 N 70н «Об утверждении критериев оказания медицинской помощи больным с гепатитом С в условиях дневного стационара и стационарных условиях в соответствии с клиническими рекомендациями, оплата которой осуществляется за счет средств обязательного медицинского страхования».

3. В главе 2 п. 2.2 (стр.59-60) в таблице 2.5 указано, что нарлапревир относится к группе J05AE Ингибиторы протеазы, а в таблице 2.6. – к группе J05AP Противовирусные средства для лечения гепатита С.

В соответствии с инструкций по медицинскому применению нарлапревир относится к группе J05AE. С чем это связано?

4. Насколько согласуются схемы противовирусной терапии ХГС, представленные в главе 2 п. 2.2 (стр. 57, таблица 2.4) с Клиническими рекомендации «Хронический вирусный гепатит С», применяемыми с 1 января 2023 г.

В анализируемые схемы включены лекарственные препараты боцепревир и симепревир, которые отсутствуют в Клинических рекомендациях.

5. В главе 2 п. 2.3. (стр. 67) результаты анализа влияния генотипа ВГМ и возраста больного на стоимость достижения УВО, представленные в таблице 2.10 не подтверждены проверкой статистических гипотез (критерием Краскела-Уолиса или критерием ранговых сумм Фридмана при наличии более 2 сравниваемых групп).

6. В главе 3 , п. 3.3. (стр.95) указывается на отсутствие комбинированного ЛП «Гарвони» (софосбувир/ледипасвир) на фармацевтическом рынке г. Санкт-Петербурга. Автор объясняет отсутствие ЛП эпидемиологией, бюджетированием и нормативно-правовым регулированием. Хотелось бы уточнить, в чем заключаются эти причины на уровне Санкт-Петербурга?

7. В главе 3, п. 3.3 (стр. 96, таблица 3.3) представлена динамика средневзвешенной цены на ЛП (%) за период 2013-2023 гг. В таблице присутствуют ЛП, которые исключены из Государственного Реестра ЛС. Например, боцепревир, симепревир. Как это можно объяснить?

8. В главе 4, п.4.2 (стр.120, таблица 4.10) представлены модели прогнозирования потребности в ЛП для ПВТ хронического гепатита С. С какой целью проводилась оценка полиномиальных моделей 3-й, 4-й и 5-й степени, если в научной литературе уже доказана возможность практического использования полинома не выше второй степени? Проводилась ли проверка значимости коэффициентов регрессии ($\beta_0, \beta_1, \beta_2$) и их интервальная оценка?

9. В тексте диссертационной работы встречаются отдельные опечатки, стилистические погрешности, некорректное использование терминов: «профиль пациента, инфицированного ХГС» (стр.55); «определение нормальности/ненормальности выборки» (стр. 66).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа **Цитлинок Евгении Алексеевны** на тему: «Разработка подходов к исследованию рынка лекарственных препаратов для лечения хронического гепатита С», является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. Было найдено решение значимой научной задачи, заключающейся в создании методических подходов к анализу фармацевтического рынка лекарственных препаратов с целью формирования государственной политики.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа **Цитлинок Евгении Алексеевны** соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от

20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Цитлионк Евгения Алексеевна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.3. Организация фармацевтического дела.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России Минздрава России, доктор фармацевтических наук, 14.04.03 – организация фармацевтического дела (фармацевтические науки), доцент


Гладунова Елена Павловна

« 03 » 06 2024 г.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Телефон: +79608319432

e-mail: e.p.gladunova@samsmu.ru

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)
ВЕРНО:
Начальник отдела кадров
« <u>03</u> » <u>06</u> 20 <u>24</u> г.

