

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Крылов Вячеслав Антонович

**Методические подходы к фармакоэкономической оценке лекарственных
средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении**

14.04.03 – Организация фармацевтического дела

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, профессор
Ягудина Роза Исмаиловна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ И РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ЕГО ПРЕОДОЛЕНИЯ	12
1.1 Эпидемиологические и социально-экономические аспекты женского бесплодия	12
1.2 Современные подходы лечения женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом	14
1.3 Обзор фармакоэкономических исследований лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении.....	20
ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 1.....	25
ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ.....	27
2.1 Разработка программы фармакоэкономического исследования лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении.....	27
2.2 Формирование алгоритма выбора критерия эффективности лекарственных средств при фармакоэкономической оценке лечения женского бесплодия	31
2.3 Адаптация метода непрямого сравнения при проведении анализа эффективности лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении	33
2.4 Методические подходы к разработке фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в экстракорпоральном оплодотворении	35
2.5 Методические подходы к разработке аналитической модели принятия решений «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России»	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 2.....	57
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ	59
3.1 Нормативно-правовое регулирование лекарственного обеспечения пациенток с женским бесплодием.....	59

3.2 Сравнительный анализ ассортиментной доступности гонадотропинов для лечения женского бесплодия у пациенток на отечественном фармацевтическом рынке.....	63
3.3 Анализ объема, структуры и динамики потребления гонадотропинов для лечения женского бесплодия в России	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 3.....	79
ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С СУБОПТИМАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ	81
4.1 Выбор критерия эффективности гонадотропинов для фармакоэкономической оценки лечения женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом яичников.....	81
4.2 Анализ эффективности лекарственных средств, применяемых для стимуляции яичников, с использованием непрямого сравнения	84
4.3 Анализ затрат на лечение бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом яичников.....	88
4.4 Анализ «затраты-эффективность», «влияния на бюджет» при лечении бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом яичников	94
4.5 Моделирование отдаленных последствий более широкого применения экстракорпорального оплодотворения при лечении женского бесплодия в России	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 4.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Обзор зарубежных и отечественных фармакоэкономических исследований лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении	134
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Обзор клинических исследований лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Сведения о зарегистрированных гонадотропинах на отечественном фармацевтическом рынке	157
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Тарифы на проведение ЭКО в отдельных субъектах Российской Федерации	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бесплодие – острая социально-демографическая и медицинская проблема современного здравоохранения. С невозможностью забеременеть встречается каждая седьмая пара. В Российской Федерации показатель распространённости бесплодия увеличился в 5 раз (с 52 до 256,5 случаев на 100 тыс. населения) с 1995 по 2019 гг. [42]. Основными причинами, приводящими к бесплодию, являются патология матки и шейки матки, яичников, маточных труб, поражения эндометрия, генетические причины, инфекционные заболевания и андрологический фактор. Считается, что 10-20% случаев бесплодия являются идиопатическими. Развитие вспомогательных репродуктивных технологии (ВРТ) позволило решить проблему бесплодия у супружеских пар с данной проблемой. В настоящее время наблюдается увеличение возраста, в котором женщины становятся матерью, что приводит к обращению за медицинской помощью пациенток старшего репродуктивного возраста (≥ 35 лет), страдающих бесплодием. Совокупность факторов бесплодия, снижение овариального резерва у данной группы женщин требуют использования адаптированных к данному возрасту и сопутствующим патологиям ВРТ.

Европейское общество по репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) разработало критерии субоптимального ответа для снижения вероятности развития нежелательных явлений, вызванных лекарственной терапией во время стимуляции яичников, и повышения эффективности программ ВРТ [105]. Данные критерии позволяют идентифицировать пациенток с субоптимальным ответом на стимуляцию с целью достижения лучших результатов в программе ВРТ. По разным данным, частота встречаемости этой подгруппы пациенток колеблется от 24 до 40%, и с каждым годом она увеличивается [31, 103, 115]. Не менее трети пациенток с субоптимальным ответом – старшего репродуктивного возраста [1].

Экстракорпоральное оплодотворение покрывается за счет программы обязательного медицинского страхования (ОМС) с 2015 года [53]. Затраты на лечение женского бесплодия оказывают существенную нагрузку на бюджет государства, более того государство несет дополнительное экономическое бремя,

поскольку «нерождение» ребенка в семье, страдающей бесплодием, может привести к снижению экономического развития ввиду сокращения объема произведенного ВВП страны. Высокая стоимость терапии бесплодия и социальная значимость данного заболевания обуславливают необходимость проведения фармакоэкономического (ФЭК) анализа лекарственных средств для лечения женского бесплодия методом ЭКО.

Разработанные в ходе выполнения диссертационной работы фармакоэкономическая модель применения лекарственных средств, используемых в экстракорпоральном оплодотворении, и аналитическая модель принятия решений «Отдаленные последствия более широкого применения экстракорпорального оплодотворения при лечении женского бесплодия в России» позволяют определить наиболее эффективную схему терапии у пациенток с субоптимальным ответом, а также провести оценку окупаемости инвестиций и демографических последствий более широкого внедрения ЭКО в России.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время опубликован результат ряда ФЭК исследований, изучающих наиболее рациональные схемы терапии пациенток с женским бесплодием с учетом новых клинических данных. В ходе проведения информационного поиска были найдены отдельные ФЭК работы, посвященные области ЭКО в России (Боярского К.Ю., Куликова А.Ю., Серпик В.Г., Ягудиной Р.И. и др.). Однако в этих исследованиях не проводили сравнительного ФЭК анализа между рекомбинантными и менопаузальными гонадотропинами у пациенток с субоптимальным ответом. Также малоизученными остаются вопросы, касающиеся окупаемости инвестиций и демографических последствий более широкого внедрения ЭКО в России. Изложенные положения обусловили актуальность темы научной работы, а также обозначили цель и задачи.

Цель и задачи исследования

Целью диссертационной работы явилась разработка методических основ фармакоэкономического анализа применения лекарственных средств, используемых в ЭКО, а также оценка отдаленных демографических и

экономических последствий более широкого применения ЭКО. Для ее достижения были поставлены и решены следующие **задачи**:

1. На основе информационного скрининга научных работ, посвященных распространенности, диагностике и способам лечения женского бесплодия, определить существующие подходы к фармакотерапии в селективной группе пациенток с субоптимальным ответом и проанализировать опубликованные международные и отечественные ФЭКИ лекарственных средств, применяемых для стимуляции яичников в ЭКО.

2. Разработать методические подходы к определению критерия эффективности гонадотропинов с помощью метода PICO, анализу затрат, анализу «затраты-эффективность», анализу «влияния на бюджет» и анализу чувствительности при фармакоэкономической оценке лекарственных средств, применяемых для стимуляции яичников в ЭКО.

3. Адаптировать методы непрямого сравнения для проведения сравнительного анализа эффективности гонадотропинов.

4. Провести анализ лекарственного обеспечения пациенток, страдающих женским бесплодием, включающий сравнительный анализ ассортиментной доступности гонадотропинов и анализ объема их потребления в субъектах Российской Федерации.

5. Рассчитать и оценить прямые затраты при лечении женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом с позиции системы ОМС.

6. Разработать фармакоэкономическую модель применения лекарственных средств, используемых в ЭКО, и провести фармакоэкономическую оценку сравниваемых альтернатив с помощью анализа «затраты-эффективность», анализа «влияния на бюджет» и анализа чувствительности.

7. На основе математического моделирования разработать АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России».

Научная новизна

Впервые с помощью метода PICO был выделен наиболее релевантный

критерий эффективности лекарственной терапии при лечении женского бесплодия, который был положен в основу разработки ФЭК модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО, и определена наиболее эффективная схема лечения пациенток с субоптимальным ответом с точки зрения ФЭК анализа.

Впервые на примере анализа эффективности было показано, что адаптация методов непрямого сравнения позволяет с позиции доказательной медицины получить релевантные результаты, которые могут использоваться в качестве вспомогательного метода оценки эффективности рекомбинантных и менопаузальных гонадотропинов при отсутствии прямых сравнительных КИ.

С использованием структурно-логического и контент-анализа была проведена сравнительная оценка доступности, позволившая составить ассортиментный контур гонадотропинов, а также определена тенденция лекарственного обеспечения гонадотропинами для терапии женского бесплодия в России на основе анализа потребления.

Впервые с использованием метода прогнозирования денежных потоков с учетом экономических (уровень ВВП страны, заработной платы, стоимость одного цикла стимуляции и др.) и демографических показателей (рождаемость, смертность, количество рожденных детей за год и др.) разработана АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России», демонстрирующая окупаемость инвестиций и отражающая дополнительный прирост населения России при применении данного метода ВРТ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Методический подход для проведения ФЭК оценки гонадотропинов, включающий особенности терапии пациенток, страдающих женским бесплодием с субоптимальным ответом, с учетом выбора протокола стимуляции, количества циклов стимуляции, длительности применения и дозировки гонадотропинов, а также адаптация метода непрямого сравнения гонадотропинов при проведении сравнительного анализа эффективности в ФЭК исследовании представляют собой теоретическую значимость научной работы. Практическая значимость заключается в возможности использования результатов ФЭК анализа гонадотропинов при

лечении женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом организаторами здравоохранения при реализации мероприятий по увеличению доступности ЛС для пациенток с женским бесплодием, а также обосновании необходимости инвестирования в проведение процедуры ЭКО в России.

Результаты научно-квалификационной работы применяются в виде методических рекомендаций по использованию АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России» при изучении социально-демографических характеристик населения, а также экспертизе социальных научных программ и проектов ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко (акт внедрения от 08.11.2021), в учебном процессе на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (акт внедрения от 17.09.2021), ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 23.09.2021), при осуществлении образовательной деятельности и просветительской работе с населением Российской ассоциацией репродукции человека (акт внедрения от 28.09.2021). Материалы диссертационной работы также представлены в виде методических рекомендаций «Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении» при планировании и организации лечебного процесса пациенток с женским бесплодием в клинике «ДЖИ ЭМ ЭС ЭКО» (акт внедрения от 20.09.2021).

Методология и методы исследования

Объектом настоящего исследования явились результаты клинических исследований, оценивающих эффективность лекарственных средств, применяемых для терапии женского бесплодия, предельные отпускные цены производителей на лекарственные препараты (ЛП), количественные данные по объемам продаж гонадотропинов на российском фармацевтическом рынке. Предметом исследования служили критерии эффективности гонадотропинов, прямые затраты на терапию. Материалом исследования служили клинические рекомендации по лечению женского бесплодия, данные Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации (РФ), Государственного реестра предельных

отпускных цен (ГРПОЦ) производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), статистические издания Федеральной службы государственной статистики (Росстат), тарифы территориальных и федеральных фондов обязательного медицинского страхования (ФОМС), отчеты Российской ассоциации репродукции человека, отчеты Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека, нормативно-правовые акты, регламентирующие оказание медицинской помощи пациенткам с женским бесплодием, инструкции по медицинскому применению ЛП, цены на лекарственные средства (ЛС), данные территориальных программ государственных гарантий, данные аналитических обзоров фармацевтического рынка. За основу методологии исследования были взяты работы зарубежных и отечественных ученых в области управления и экономики фармации, организации лекарственного обеспечения, фармакоэкономики и доказательной медицины.

При выполнении научно-квалификационной работы применяли следующие методы исследования: информационный поиск проводили по методу PICO, критерий эффективности изучаемых альтернатив определили в ходе анализа данных с использованием методов группировки, выкопировки, систематизации и синтеза. Структурно-логический, сравнительный и контент-анализ применяли для оценки ассортиментной доступности и объемов потребления ЛС. При проведении непрямого сравнения гонадотропинов использовали параметрические методы описательной (дескриптивной) статистики: меры центральной тенденции, меры вариации. Разработку моделей осуществляли с использованием математических методов и электронной таблицы Office Excel 2016 в среде Microsoft Windows 10. При проведении ФЭК оценки использовали анализ затрат, «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», а также анализ чувствительности. При разработке АМПР применили метод прогнозирования денежных потоков, провели оценку окупаемости инвестиций и рассчитали демографический эффект при более широком применении ЭКО в России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отобранный критерий эффективности гонадотропинов, применяемых для стимуляции овуляции яичников в цикле ЭКО, с помощью метода PICO.
2. Результаты сравнительной оценки эффективности гонадотропинов, полученные с помощью адаптированного метода непрямого сравнения.
3. Результаты сравнительного анализа ассортиментной доступности гонадотропинов для терапии женского бесплодия и объема их потребления в субъектах Российской Федерации.
4. Результаты ФЭК оценки изучаемых альтернатив у пациенток с субоптимальным ответом, полученные в ходе разработки фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО.
5. АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов научно-квалификационной работы обеспечивается применением адекватных научных методов исследования, использованием современных методик, позволяющих решить поставленные задачи. Результаты диссертационной работы доложены на научно-практической конференции «Региональные модели лекарственного обеспечения – МедФармИнновации-2018» (Ростов-на-Дону, 2018 г.), «Региональные модели лекарственного обеспечения – МедФармИнновации-2021» (Сургут, 2021 г.), XVII ежегодной межрегиональной конференции «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи – МедФарм Пятигорск-2021», международных конференциях по фармакоэкономике «ISPOR 7th Latin America» (Богота, Колумбия, 2019 г.), «ISPOR 2020» (Орландо, США, 2020 г.). Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры фармации, кафедры промышленной фармации, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии, кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Личное участие автора

При проведении научно-квалификационной работы лично автор поставил задачи исследования, разработал методические подходы к фармакоэкономической оценке лекарственных средств, применяемых в ЭКО, выбрал первичные данные, провел их математическую и статистическую обработку. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Связь задач исследования с проблемным планом

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.03 – «Организация фармацевтического дела». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3 и 10 паспорта научной специальности.

Публикации основных результатов

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 статья в зарубежном научном издании, индексируемом Scopus), 7 публикаций в сборнике материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, разработку методики исследования и описания результатов собственного исследования, выводов, списка литературы, приложений, содержит 20 таблиц, 43 рисунка. Список библиографических источников включает 148 наименования, в том числе 66 на иностранном языке.

ГЛАВА 1. ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ И РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ЕГО ПРЕОДОЛЕНИЯ

1.1 Эпидемиологические и социально-экономические аспекты женского бесплодия

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером [19]. В настоящее время бесплодие остается мировой проблемой общественного здравоохранения. В развитых странах с невозможностью забеременеть сталкиваются 15% женщин, в то время как в менее развитых странах этот параметр достигает 30% [136]. В России частота бесплодных браков колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах [15, 69, 75]. В 2019 году бесплодие было диагностировано у 256,5 женщин в возрасте от 18 до 49 лет на 100 тысяч населения [42].

Проведенные эпидемиологические исследования, оценивающие распространенность бесплодия в ряде субъектов РФ, подчеркнули остроту данной проблемы среди женского населения страны. Так, в Забайкальском крае показатель превышает критический уровень в 15%, установленный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), а опрос, проведенный в Республике Бурятия, выявил, что каждая пятая женщина первично или вторично бесплодна [15, 75].

Одним из социальных аспектов женского бесплодия является позднее материнство. Откладывание рождения ребенка приводит к возрастающему количеству пар, обращающихся за лечением бесплодия. С возрастом способность к зачатию снижается. Так, фертильность тридцатилетней женщины почти вдвое ниже двадцатилетней и значительно ниже в возрасте 35 лет [94]. У мужчин параметры спермы также ухудшаются после 35 лет, но способность к зачатию остается высокой до 50 лет [129]. За последнюю четверть века средний возраст матери при рождении первого ребенка повысился на 5 лет по странам Организации экономического сотрудничества и развития и составил в 2019 г. 30,5 лет [133].

Курение оказывает существенное влияние на возможность зачатия, увеличивая шансы бесплодия в 1,6 раз (отношение шансов составляет 1,6, доверительный интервал 1,34-1,91) [49]. Ежедневное употребление более 20 грамм этанола увеличивает риск бесплодия на 60% [104]. Однако не только процессы физиологического старения репродуктивной функции и неблагоприятного социального образа жизни приводят к женскому бесплодию.

Причины бесплодия могут быть наследственными (генетическими) или приобретенными по своей природе. К первым относятся численные и структурные хромосомные нарушения, а также мутации генов, ответственных за репродуктивное старение [101, 111]. Среди приобретенных причин выделяют воспалительные заболевания таза, наличие хирургических вмешательств на яичниках в анамнезе, лучевая или химиотерапия, особенно при использовании алкирирующих цитостатиков, поскольку они в значительной степени уменьшают пул первичных фолликулов [30]. Бесплодие приводит к личностным, социальным и экономическим последствиям, негативно влияя на показатели качественной жизни: ухудшается ментальное здоровье, эмоциональное состояние, нарушается физическое и психическое функционирование. Бесплодие также связано с развитием стресса и депрессии. Лечение бесплодия может дополнительно спровоцировать проявление стресса, что еще больше усугубляется после неуспешной попытки забеременеть. Кроме того, бесплодие негативно влияет на экономические показатели страны, поскольку рабочая сила в экономике сокращается, а экономическое развитие и валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения могут снизиться.

Таким образом, женское бесплодие остается острой социально-экономической проблемой, широко распространенной во всем мире. В зависимости от развитости стран с невозможностью забеременеть сталкиваются от 15 до 30% женщин. Россия не является исключением по распространенности данного заболевания. В некоторых субъектах Российской Федерации показатель женского бесплодия достигает 25%. К факторам, влияющим на развитие женского бесплодия, относятся: позднее материнство, курение, алкоголизм, эндокринные заболевания,

а также генетическая предрасположенность. Бесплодие также оказывает и негативные экономические последствия, влияя на темпы развития экономики страны.

1.2 Современные подходы лечения женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом

В настоящее время преодоление женского бесплодия стало возможным благодаря развитию репродуктивных технологий, позволяющих преодолеть данное заболевание за короткий промежуток времени [16]. К этим методам относятся: ЭКО; инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ); рассечение оболочки эмбриона (вспомогательный хетчинг); донорство спермы; донорство ооцитов; донорство эмбрионов; суррогатное материнство; криоконсервация гамет, эмбрионов; преимплантационное генетическое тестирование; операции по получению сперматозоидов для ИКСИ [19]. Первые два метода ВРТ являются наиболее распространёнными методами преодоления бесплодия [18]. Внедрение программ ВРТ в повседневную практику врачей-репродуктологов позволяет весьма успешно преодолевать проблему бесплодия. Стоит отметить, что их эффективность как метода лечения бесплодия, по данным мировой статистики, не превышает 40%, в то время как максимальная естественная частота зачатия в наиболее фертильных человеческих парах составляет не более 30% на цикл, и в настоящее время показатели успеха программ ВРТ приближаются или превышают естественную частоту зачатия [16, 29]. В то же время существует вероятность развития многоплодной беременности, что повышает риск развития осложнений в сравнении с одноплодной беременностью. Кроме этого в ходе ВРТ может развиваться лихорадка, головная боль, гиперстимуляция яичников. Также возможно развитие и других осложнений, таких как эктопическая беременность, однако ее возникновение чаще связывают с имеющейся у женщин трубной патологией [2]. Несмотря на наличие определенного риска и вероятностью развития нежелательных явлений, метод ЭКО и перенос эмбрионов в полость

матки считается одним из выдающихся достижений и настоящим «технологическим чудом» XX века [18].

Согласно данным Международного комитета по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий (ICMART) в период с 1978 по 2018 гг. во всем мире родилось более 8 миллионов детей, зачатых с помощью ВРТ [139]. Однако начало развития ВРТ уходит в конец XVIII века. Первое упоминание, в котором L. Spallazani описывает получение щенков от искусственного оплодотворения собаки, встречается в 1783 г. Несмотря на важность этой работы, другие публикации, посвященные изучению репродуктивных механизмов человека и животных, были разрозненными и эпизодическими вплоть до 30-40-ых годов двадцатого века, когда начались первые попытки транспортировки эмбрионов в животноводстве и оплодотворения яиц млекопитающих в пробирке [4]. Главный прорыв был совершен P. Steptow и R. Edwards 25 июля 1978 г. Ученые добились рождения первого живого ЭКО-ребенка – Луизы Браун после проведения более чем 600 неудачных попыток. Первый ЭКО-ребенок в России родился в 1986 г.

Начиная с 1995 г. Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ) ведет регистр ВРТ, имеющий в своем распоряжении информацию о более чем 1 миллионе проведенных циклов, из которых 300 тысяч закончились рождением ребенка [21, 64, 65]. В последнем доступном для анализа отчете за 2019 г. количество проведенных циклов за год превысило 165 тысяч (рисунок 1) [65].

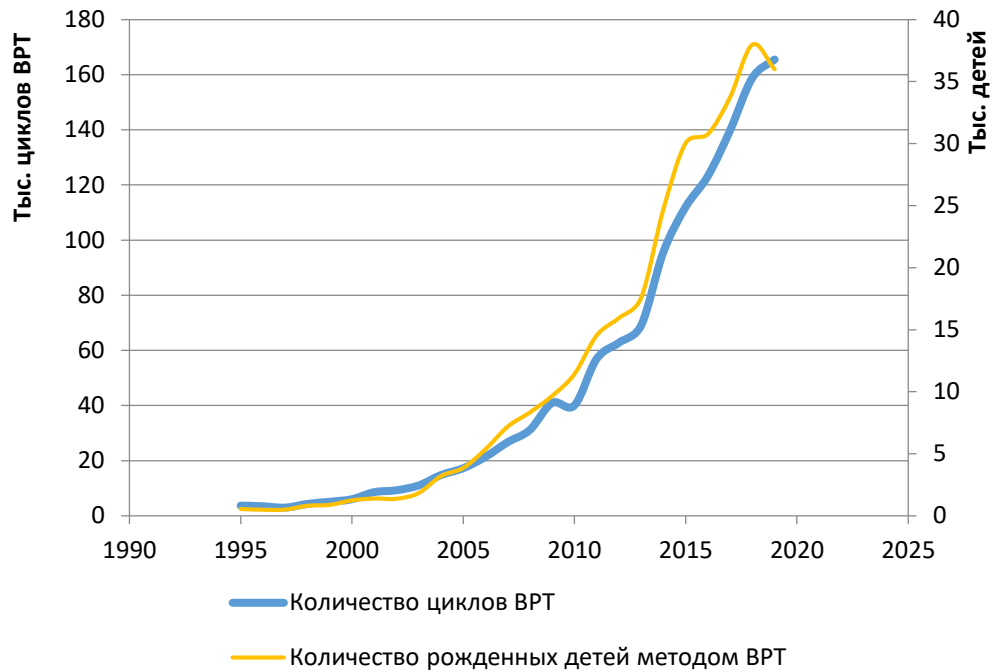


Рисунок 1 – Количество проведенных циклов ВРТ и рожденных детей методом ВРТ в России в 1995-2019 гг. (построено на основе отчетов РАРЧ) [65]

В отчете РАРЧ за 2003 г. сведения о проведенных циклах отправляли 36 центров ВРТ. К 2019 г. количество центров ВРТ, включенных в регистр, увеличилось в 6 раз, в то время как количество проводимых за год циклов ВРТ возросло в 15 раз, что отражает высокий спрос на проведение процедур ВРТ (рисунок 2).

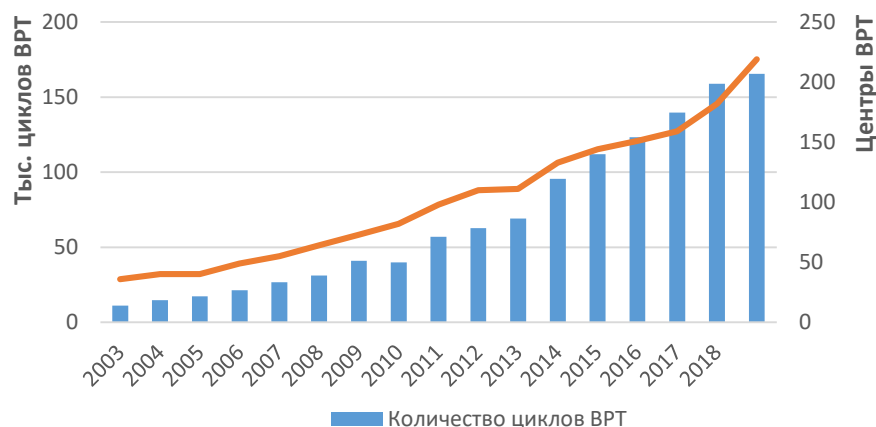


Рисунок 2 – Динамика количества центров ВРТ и проведенных циклов ВРТ, проведенных в России в 1995-2019 гг. (построено на основе отчетов РАРЧ) [65]

Наибольший рост количества проведенных циклов пришелся на 2014 г., когда количество проводимых циклов увеличилось по сравнению с 2013 г. на 39% (с 70 до 95 тысяч циклов ВРТ). Стоит отметить, что в отчете за 2019 год приняли участие 219 (73%) из 299 ВРТ-центров, действовавших на тот момент в России. В то же время доля государственных ВРТ-центров, участвующих в отчете за 2019 год, составила 27,4 % (в 2018 году – 33,3 %), в них было выполнено 27,8 % (в 2018 году – 30,6 %) всех циклов лечения.

Всемирная организация здравоохранения определила минимальную потребность процедур ВРТ на 1 млн населения равную 1 500 циклов [50]. В России провели 1 128 циклов ВРТ на 1 млн населения [65], что свидетельствует о неполном соответствии между определенной экспертами потребностью и действительно реализуемой в России (рисунок 3).

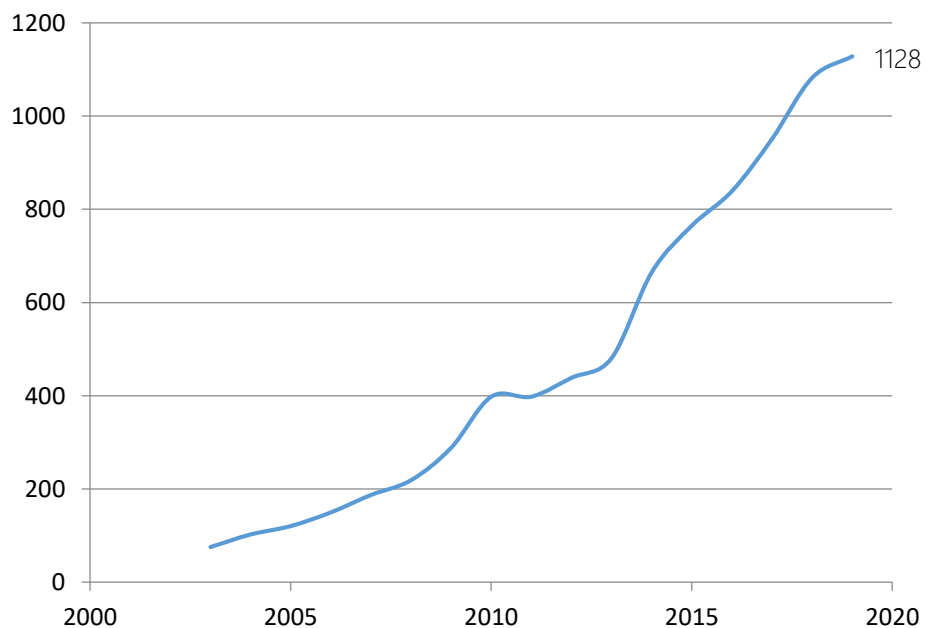


Рисунок 3 – Количество проведенных циклов ВРТ на 1 млн. населения с 2003 по 2019 гг. (построено на основе отчетов РАРЧ) [65]

Согласно опубликованному отчету ESHRE, в котором содержатся сведения о проведенных циклах ВРТ в 21 стране Европы, более 2,5 тысяч циклов на 1 миллион населения проводят в Бельгии, Дании и Чехии [110] (рисунок 4).

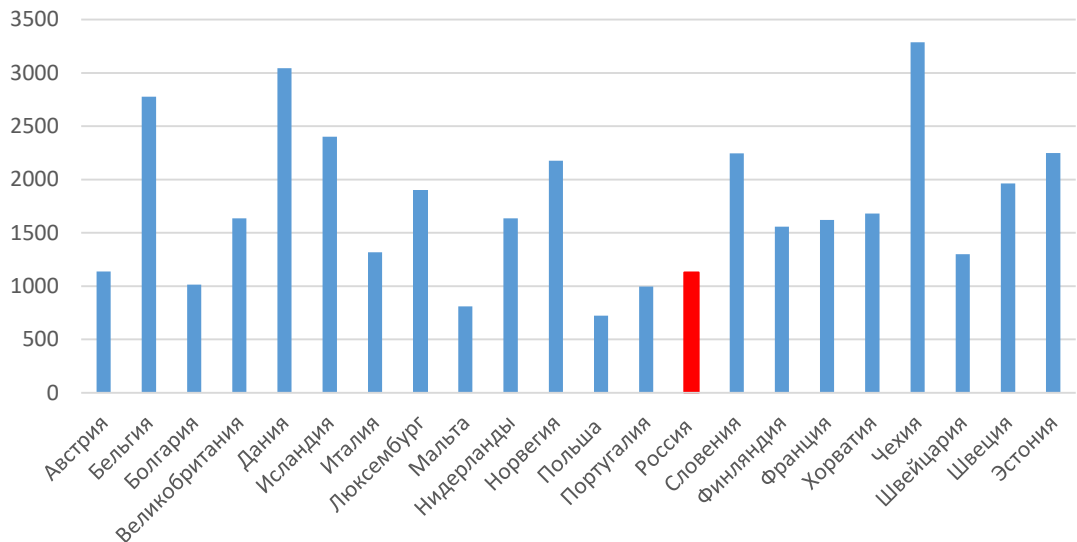


Рисунок 4 – Количество проведенных циклов ВРТ на 1 млн. населения по европейским странам (построено на основе отчетов ESHRE и РАРЧ) [65, 110]

Очевидно, что различия в показателях доступности ЭКО связаны с различиями в нормативно-правовом регулировании и реализуемой государственной политики в сфере здравоохранения.

Для стандартизации подходов сбора данных о проведенных ВРТ РАРЧ ведет национальный регистр в соответствии с градацией по возрасту, принятым ESHRE: до 34 лет, 35–39 лет и старше 40 лет. Согласно регистру РАРЧ в России на долю пациенток старшего репродуктивного возраста приходится более одной трети всех проведенных циклов ЭКО/ИКСИ [65].

Известно, что для этой группы пациенток характерны более низкие показатели фертильности на один менструальный цикл [1]. Однако кроме возрастного фактора эксперты выделили критерии потенциально низкой результативности программ ВРТ. Для выработки группового подхода к терапии пациенток эксперты ESHRE разработали «Болонские критерии» субоптимального ответа яичников, которые оценить состояние резерва яичников при наличии минимум двух критериев [105]:

1. Старший репродуктивный возраст (≥ 40 лет) или другие факторы риска снижения ответа на стимуляцию овуляции;
2. Слабая реакция яичников на предыдущую стимуляцию стандартными дозами гонадотропинов (≤ 3 полученных ооцитов или отмена протокола из-за отсутствия реакции яичников на стимуляцию);

3. Снижение резерва яичников (количество антральных фолликулов $\leq 5-7$ после УЗИ; антимюллеров гормон (АМГ) $\leq 0,5-1,1$ нг/мл).

Последние исследования показали, что пациентки с субоптимальным ответом встречаются в 24-40% случаев при проведении ВРТ [31, 103, 115, 126, 144]. Пациенткам этой группы требуется назначение более высоких доз гонадотропинов для достижения оптимального количества антральных фолликулов, что приводит к увеличению вероятности развития синдрома гиперстимуляции яичников, а также большим затратам на предотвращение нежелательных явлений и фармакотерапию [19, 52].

Важным аспектом фактором, влияющим на успешность ЭКО, является лекарственное сопровождение на этапе овариальной стимуляции. От количества и функциональной зрелости яйцеклеток, полученных в ходе стимуляции яичников, зависит вероятность наступления беременности [20]. ЛП для стимуляции овуляции представлены двумя основными группами гонадотропинов: человеческими менопаузальными и рекомбинантными [20].

В ответ на стимуляцию овуляции возможно развитие одного из четырех типов ответа яичников:

- гиперэргический или избыточный (20 ооцитов и более);
- нормальный (10-19 ооцитов);
- субоптимальный (4-9 ооцитов);
- «бедный» (1-3 ооцита) [19].

К настоящему времени имеются данные о несколько отличающейся эффективности гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом. Ученые приходят к выводу о необходимости добавления лютеинизирующего гонадотропина (ЛГ) к фолликулостимулирующему гонадотропину для получения более эффективных циклов ВРТ у пациенток с субоптимальным ответом [3, 86, 97, 107, 122].

Таким образом, развитие технологического прогресса позволило создать эффективные методы для преодоления женского бесплодия, одним из которых является ЭКО. Данный метод состоит из пяти последовательных этапов, на первом

из которых происходит фармакологическая стимуляция овуляции гонадотропинами. Гонадотропины представлены двумя типами ЛП в зависимости от способа получения: человеческие менопаузальные и рекомбинантные. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные в отношении преимущества той или иной группы ЛП для стимуляции овуляции в неселективной группе пациенток. Однако результаты клинических исследований (КИ) у пациенток с субоптимальным ответом демонстрируют лучшие показатели эффективности циклов ЭКО при добавлении в схему терапии ЛГ. Проведение фармакоэкономической оценки лечения пациенток данной группы является актуальным, ввиду увеличивающейся доли пациенток с субоптимальным ответом и необходимости рационального выбора лекарственной терапии при лечении женского бесплодия в условиях ограниченного финансирования системы ОМС.

1.3 Обзор фармакоэкономических исследований лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении

Изучение фармакоэкономической эффективности гонадотропинов при проведении циклов ЭКО представляет особый интерес, поскольку является дорогостоящей процедурой, финансируемой за счет средств ОМС. Принимая это во внимание, на следующем этапе диссертационного исследования провели анализ публикаций фармакоэкономических исследований схем лечения пациенток с женским бесплодием. Первоначально был выполнен скрининг информации в базе медицинских и биологических публикаций Национальной библиотеки медицины США (PubMed) и электронной базе Embase. Цель поиска заключалась в обнаружении ФЭКИ сравнения ЛП для стимуляции овуляции при проведении циклов ЭКО. Первый поисковый запрос выполнялся по базе данных PubMed. С этой целью были последовательно осуществлены два поисковых запроса с помощью логических операторов AND и OR, а также ключевых слов «pharmacoeconomics», «ovarian stimulation», «cost-effectiveness», «budget impact», «gonadotropins» (рисунок 5). Проведенный запрос выглядел следующим образом:

((((pharmacoeconomics) OR cost-effectiveness) OR budget impact) AND ovarian stimulation OR controlled ovarian stimulation) и позволил выявить более 5 тысяч опубликованных исследований, посвящённых фармакоэкономической оценке лечения женского бесплодия. Второй запрос был проведен по информационной базе Embase с теми же ключевыми словами и позволил найти 2 тысячи публикаций.

Затем были исключены повторяющиеся публикации, КИ, систематические обзоры и мета-анализы, оценивающие клиническую эффективность гонадотропинов при проведении циклов ЭКО (рисунок 5). После сортировки полученных результатов по заданным критериям поиска, для дальнейшего анализа отобрали 21 ФЭКИ гонадотропинов, применяемых для лечения женского бесплодия (приложение А, таблица А1).

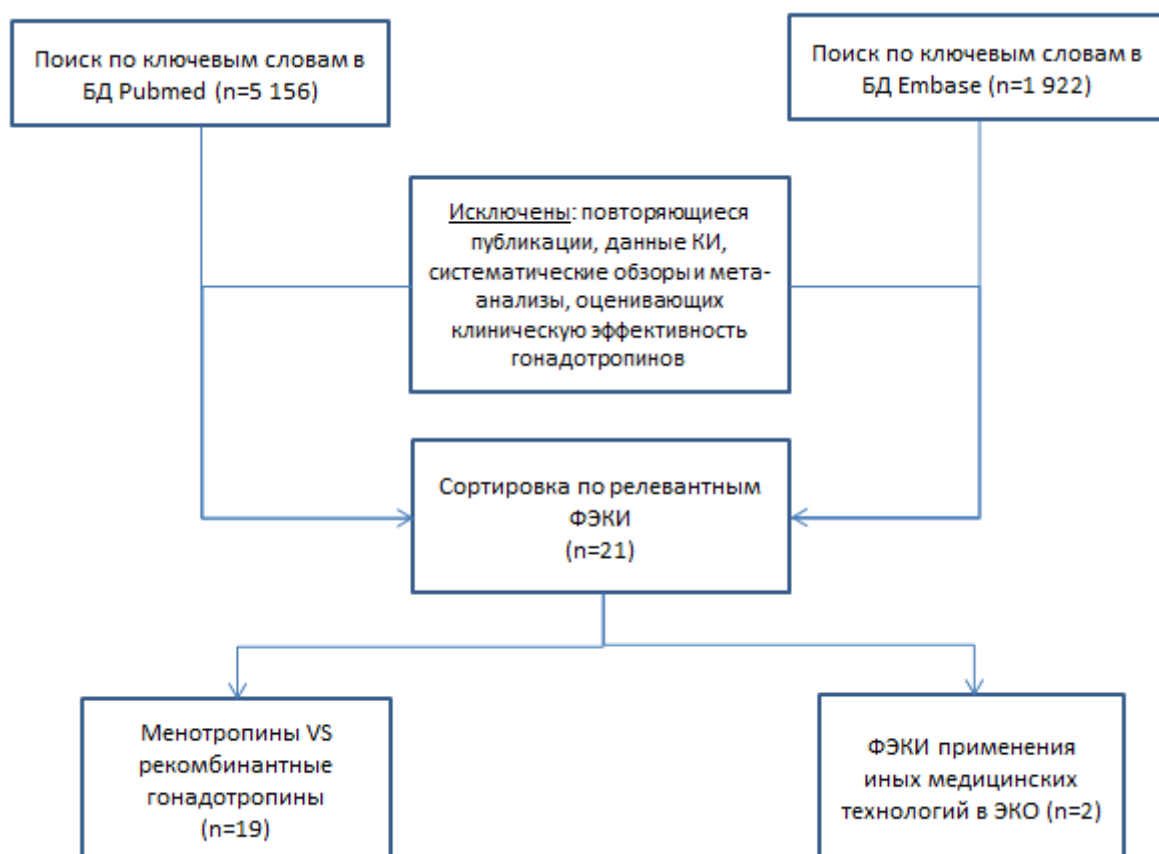


Рисунок 5 – Схема информационного поиска зарубежных ФЭКИ

На рисунке 6 отражена последовательность публикации зарубежных ФЭКИ в период с 1995 по 2018 гг.

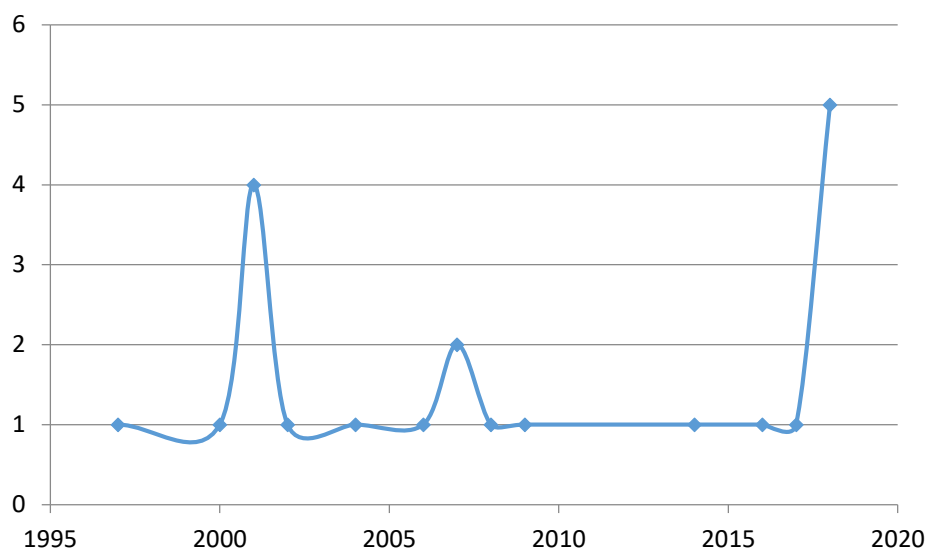


Рисунок 6 – Результаты скрининга информации зарубежных ФЭКИ

Как представлено на рисунке 6, первая публикация, посвященная ФЭКИ гонадотропинов, была проведена в 1997 г. в США [90]. В работе сравнивали затраты на перенос эмбрионов при внутриматочной инсеминации с помощью анализа «затраты-эффективность». Авторы установили, что затраты на стимуляцию менопаузальными гонадотропинами и цитратом кломифена одинаковы.

Большинство найденных ФЭКИ (90%) изучали рекомбинантные и менопаузальные гонадотропины. Найденные ФЭКИ, оценивающие гонадотропины, проводились с позиции здравоохранения в целом во Франции, Германии, Дании, Италии, Испании, Нидерландах и США [85, 91, 102, 109, 138, 141, 146]. Во всех ФЭКИ одним из критериев эффективности являлась частота живорождения ребенка. В шести ФЭКИ в качестве методов математического моделирования были применены модель Маркова, в пяти использовали дерево решений. Только в двух исследованиях, проведенных в Италии и США, были учтены затраты на 3 цикла стимуляции пациенток, в то время как в остальных ФЭКИ расчеты проводили только на один цикл, что связано с особенностями государственного финансирования ограниченного количества попыток ЭКО. Согласно результатам ФЭКИ, основанного на данных французского регистра, затраты на рождение ребенка составляли 16,4-18,7 тысяч евро [91]. В ФЭКИ Khoa

D. Le и соавторов была проведена сравнительная фармакоэкономическая оценка различных протоколов лечения пациенток, получивших один цикл ЭКО [123]. В исследовании были оценены стоимость рождения ребенка после применения крио-протокола и протокола со свежими эмбрионами. Авторы приходят к выводу, что применение крио-протокола с переносом замороженного эмбриона маловероятно является затратно-эффективным методом. В исследовании Gizzo и соавторов проводили сравнительную оценку применения референтных и воспроизведенных рекомбинантных фоллитропинов при проведении циклов ЭКО в репродуктивных центрах Германии, Италии и Испании [113]. В изучаемых странах затраты на рождение живого ребенка при применении воспроизведенных гонадотропинов оказались выше референтных. В найденных исследованиях в 71% проводили ФЭК оценку анализом «затраты-эффективность», в 19% случаев были применены два анализа: «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет». В 10% был проведен только анализ затрат на фармакотерапию гонадотропинов (рисунок 7).

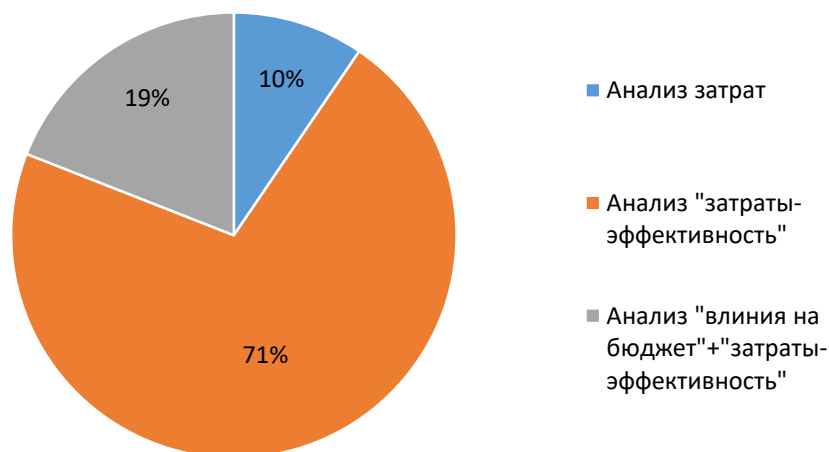


Рисунок 7 – Распределение иностранных ФЭКИ по методу исследования

Анализ найденных иностранных ФЭКИ установил, что ни в одном исследовании не проводили оценку применения гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом. К тому же попытка экстраполяции данных ФЭК исследований из одной страны в другую может привести к некорректным выводам и методологическим ошибкам ввиду различающихся эпидемиологических данных,

стоимости ЛП в различных странах, что объясняет необходимость проведения собственного ФЭКИ.

Затем провели поиск российских публикаций, посвященных фармакоэкономике ЛП для стимуляции овуляции при лечении женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом. Поиск осуществляли в базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (ЦНМБ) и российской научной электронной библиотеке (eLIBRARY). Для этого в поисковом запросе использовали ключевые слова: «фармакоэкономика», «гонадотропины», «стимуляция овуляции», «затраты-эффективность», «анализ минимизации затрат», «влияние на бюджет», «субоптимальный ответ» и др. Публикации, не относящиеся к проблеме лечения женского бесплодия, были исключены, после чего остались ФЭКИ, проведенные научными коллективами: Боярского К.Ю., Назаренко Т.А., Ягудиной Р.И. [5, 33, 68, 77] (приложение А, таблица А2).

В 2016 г. Серпик В.Г. провел первое в России ФЭКИ, посвященное оценке гонадотропинов в циклах ЭКО [68]. В работе были сравнены 3 альтернативы: два рекомбинантных фолликулостимулирующих гонадотропина (р-ФСГ): фоллитропин-альфа и фоллитропин-бета, и человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ) в общей популяции пациенток, получающих ЭКО. В исследовании был проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность». При этом для сравнения между рекомбинантными и менопаузальными гонадотропинами применялся анализ «затраты-эффективность», а для сравнения между рекомбинантными гонадотропинами был применен частный метод анализа «затраты-эффективность» – анализ «минимизации затрат». Автор пришел к выводу, что фоллитропин-альфа является доминантным ЛП по отношению к менопаузальному гонадотропину по критерию «частота наступления клинической беременности» и сопровождается экономией в размере от 1 973 до 4 861 руб. при сравнении с фоллитропин-бета [68].

В 2017 г. Назаренко Т.А. провела ФЭКИ применения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона пролонгированного действия в сравнении с

р-ФСГ ежедневного применения в протоколах ЭКО [33]. В работе был применен анализ «минимизации затрат», в результате которого установили, что назначение р-ФСГ длительного действия приводило к экономии бюджета здравоохранения.

В исследовании Боярского К.Ю. была проведена фармакоэкономическая оценка рекомбинантных гонадотропинов р-ФСГ: ЛП Гонал-Ф, Пурегон и Элонва в протоколах ЭКО с антагонистами гонадотропин релизинг гормона (антГнРГ) [5]. Автор проводил анализ на основании проспективного исследования, в котором были оценены результаты 613 циклов ЭКО. В результате проведенного исследования установлено, что добавление в схему терапии р-ФСГ длительного применения (ЛП Элонва) способствует более эффективному расходованию средств ОМС в сравнении с другими р-ФСГ. Стоимость одного переноса бластоцисты с использованием р-ФСГ длительного действия на 29% дешевле в сравнении с р-ФСГ ежедневного применения. С позиции анализа «влияния на бюджет», проведенного в рамках тарифа ЭКО, автор установил, что р-ФСГ длительного действия занимает меньшую долю в тарифе ЭКО в сравнении с р-ФСГ ежедневного применения (18% и 23% соответственно), что способствует более эффективному использованию средств тарифов ОМС на ЭКО среди других р-ФСГ.

Таким образом, проведенный скрининг зарубежных и отечественных исследований показал, что ранее не проводили ФЭКИ применения ЛП в циклах ЭКО у пациенток с субоптимальным ответом. Учитывая высокую частоту распространенности данной группы, актуальным явилось дополнительное проведение ФЭКИ, оценивающего ЛП для стимуляции овуляции у пациенток с субоптимальным ответом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 1

Женское бесплодие остается острой социально значимой проблемой, широко распространенной во всем мире. В зависимости от уровня развитости стран с невозможностью забеременеть сталкиваются от 15 до 30% населения. Россия не является исключением по распространенности данного заболевания. Развитие

технологического прогресса позволило создать эффективные методы для преодоления женского бесплодия, одним из которых является экстракорпоральное оплодотворение. Существует особая подгруппа женщин, у которых лечение методами ВРТ зачастую не приводит к наступлению желанной беременности, в частности, у пациенток с субоптимальным ответом [31]. Лечение такой группы пациенток требует дополнительного назначения ЛГ. Проведенный информационный поиск зарубежных и отечественных ФЭКИ подтвердил актуальность проведения настоящей работы и одновременно доказал необходимость проведения дополнительного ФЭКИ, оценивающего ЛП для стимуляции овуляции у пациенток субоптимальным ответом, поскольку ранние работы изучали популяцию в целом. Проведение ФЭК оценки лечения пациенток данной группы возможно благодаря разработке моделей, позволяющих сделать рациональный выбор лекарственной терапии. Также малоизученными остаются вопросы, касающиеся окупаемости инвестиций и демографических последствий более широкого внедрения ЭКО в России. Вышеизложенное предопределило актуальность разработки методических подходов к проведению фармакоэкономической оценки ЛП, применяемых в ЭКО.

ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ

2.1 Разработка программы фармакоэкономического исследования лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении

В соответствии с целью и задачами исследовательской работы была разработана программа фармакоэкономических исследований, которая включает в себя три основных этапа: сбор данных, анализ полученной информации и формирование выводов.

Первоначально мы провели информационный скрининг источников информации, которыми являлись: Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) (изучали зарегистрированные ЛС, формы выпуска, дозировки, дату регистрации); Государственный реестр предельных отпускных цен производителя на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП (владелец регистрационного удостоверения (РУ), предельная цена, код анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации); клинические рекомендации (КР) по женскому бесплодию, научные публикации, относящиеся к проблеме лечения бесплодия. Затем провели обзор нормативно-правовых документов, регламентирующих проведение ВРТ, в том числе лекарственное обеспечение пациенток, которым показано лечение с помощью ВРТ, а также изучили налоговый кодекс РФ на предмет оценки актуальной налоговой нагрузки на физических лиц. В обзор также вошли информационно-аналитические материалы Федеральной службы государственной статистики, демографические показатели, такие как рождаемость, смертность, заболеваемость бесплодием. В дальнейшем изучили программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальные тарифы фондов ОМС, тендерную статистику закупленных ЛС по субъектам РФ, и другие данные, относящиеся к лечению пациенток с бесплодием.

На следующем этапе рассмотрели порядок и показания к проведению ЭКО для лечения женского бесплодия. Методом выкопировки данных изучили ассортиментную доступность на российском рынке и определили объемы потребления зарегистрированных ЛП для стимуляции яичников. Анализ ассортиментной доступности проводили по АТХ классификации. Далее изучали завершенные контракты в период с 2015 по 2020 гг. на предмет объема закупок, структуры, динамики потребления и цен гонадотропинов в России (по данным компании IQVIA) [17]. Выбранный временной интервал позволил проследить динамику потребления изучаемых торговых наименований (ТН) с момента включения процедуры ЭКО в систему ОМС. Изучили госпитальный и коммерческий сектор рынка в натуральном и денежном выражении. Поиск осуществляли по предварительно заданным критериям: код АТХ и статус контракта. Ранжирование результатов проводили по доле закупок ЛП в субъектах России, а также наличию в перечне ЖНВЛП [26].

С помощью метода PICO (Patient-Intervention-Comparator-Outcome) провели информационный поиск клинических исследований, затем сгруппировали и систематизировали критерии эффективности гонадотропинов, которые использовались для дальнейшего ФЭК анализа. При помощи адаптации непрямого сравнения по «методу Бюхера» провели сравнительный анализ эффективности изучаемых гонадотропинов. Затем в фармакоэкономической модели выполнили анализ затрат, учитывающий курсовую стоимость гонадотропинов. Далее с помощью анализа «затраты-эффективность» определили стоимость достижения единицы эффективности изучаемых гонадотропинов. С помощью фармакоэкономического моделирования предложили сценарии распределения пациенток с бесплодием по изучаемым гонадотропинам в рамках анализа «влияния на бюджет». Для подтверждения устойчивости полученных результатов выполнили анализ чувствительности. На заключительном этапе разработки модели определили наиболее эффективную схему терапии женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом в ходе ЭКО с точки зрения фармакоэкономического анализа.

Для оценки экономических и демографических последствий разработали аналитическую модель принятия решений (АМПР), отражающую отдаленные последствия более широкого применения ЭКО в России. Расчет экономической эффективности проводили путем расчета чистой приведенной стоимости (NPV) денежного потока, создаваемой человеком, родившимся с использованием процедуры ЭКО. Демографический эффект определили путем расчета дополнительного прироста населения при условии проведения большего количества циклов ЭКО, достаточных для лечения женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, в России.

Необходимые вычисления проводили в среде MS Windows 10 с использованием Excel 2016. Разработанная нами программа проведения исследования представлена на рисунке 8.

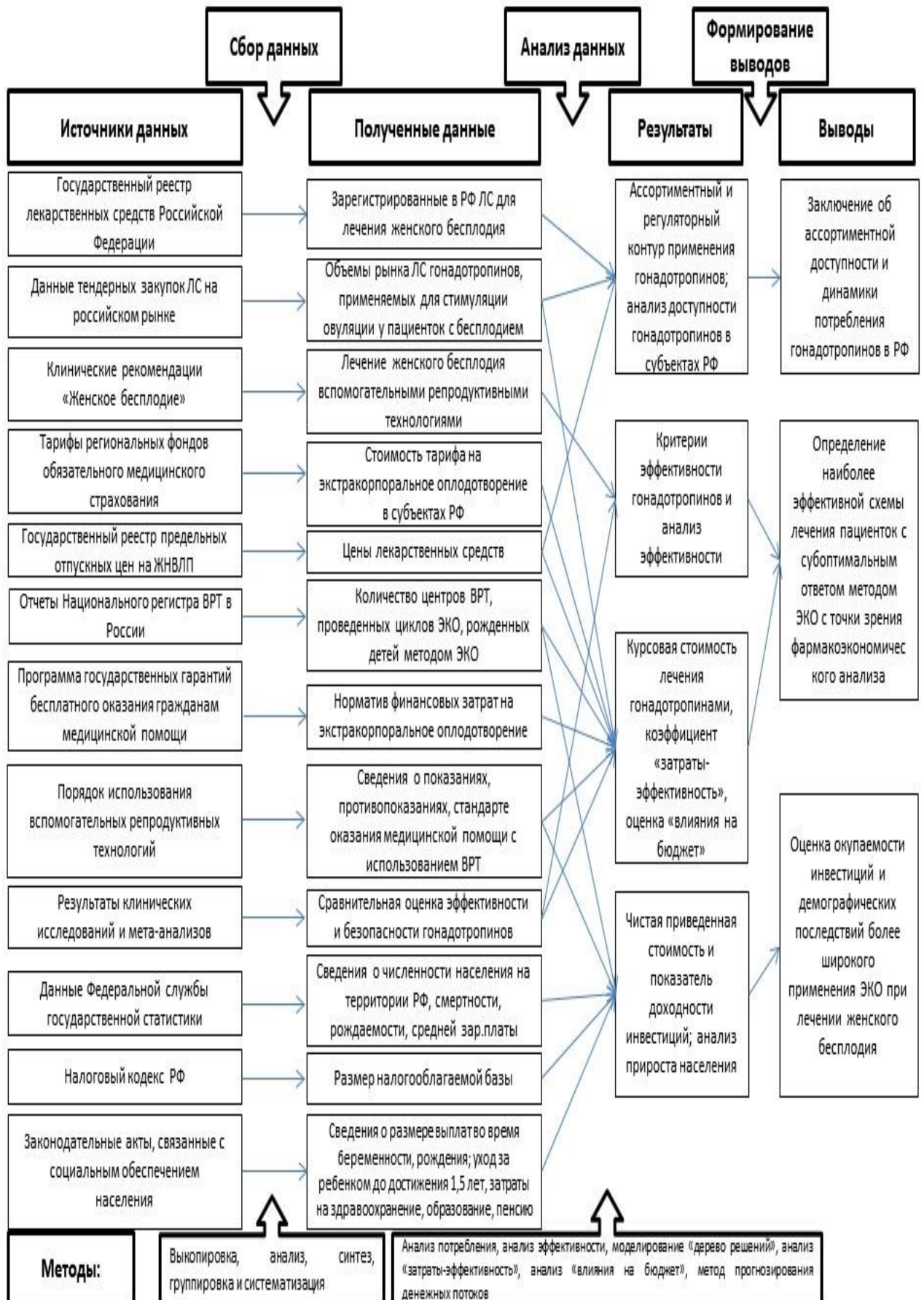


Рисунок 8 – Программа проведения исследования

2.2 Формирование алгоритма выбора критерия эффективности лекарственных средств при фармакоэкономической оценке лечения женского бесплодия

Метод PICO был использован для поиска клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность гонадотропинов в стимуляции овуляции у пациентов во время циклов ЭКО. На рисунке 9 приведен алгоритм действий, выполненный при проведении информационного поиска, для выбора критерия эффективности при лечении женского бесплодия с целью ФЭК анализа.

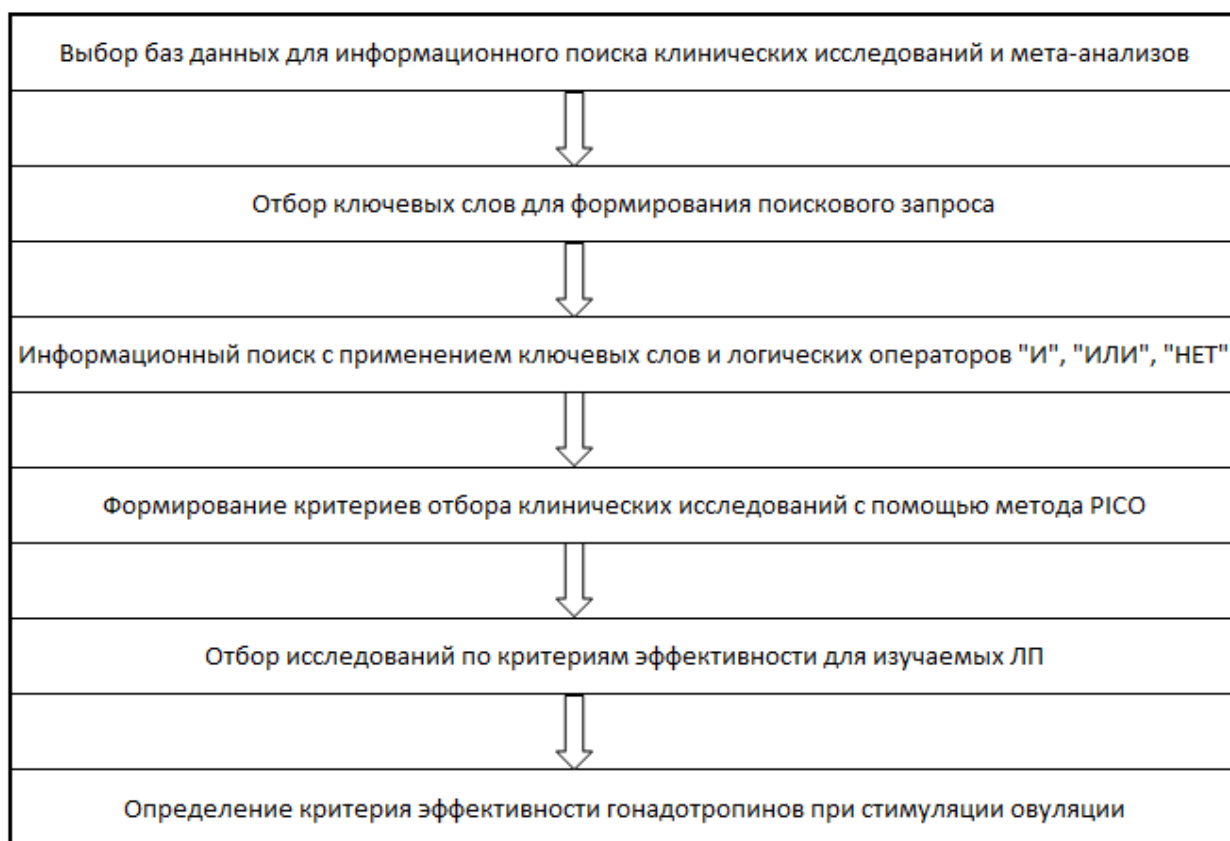


Рисунок 9 – Алгоритм выбора критерия эффективности гонадотропинов для стимуляции овуляции при лечении женского бесплодия

Метод PICO был адаптирован применительно к терапии гонадотропинами при проведении циклов ЭКО, позволил наиболее точно сформулировать поисковый запрос и определить критерий эффективности гонадотропинов в наибольшей степени отражающий цель и задачи данного ФЭКИ (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии отбора КИ по методу PICO

<i>Дизайн клинического исследования</i>
Учитывались рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ). Приоритет отдавался прямым сравнительным исследованиям с наибольшей выборкой
<i>Требования к популяции пациентов</i>
Пациентки с субоптимальным ответом на стимуляцию овуляции, которые получают лечение методом ЭКО
<i>Требования к вмешательству</i>
Проведение циклов ЭКО
<i>Требования к изучаемой терапии</i>
Рекомбинантные и менопаузальные человеческие гонадотропины при лечении женского бесплодия методом ЭКО
<i>Требования к оценке клинических исходов</i>
Все клинические результаты, изучаемые в исследованиях

Найденные в ходе информационного поиска по заранее установленным критериям отбора КИ приведены в приложении Б. Полученные данные в дальнейшем были использованы при проведении ФЭКИ.

Благодаря проведенному информационному поиску по методу PICO, был определен наиболее значимый с фармакоэкономической точки зрения критерий эффективности гонадотропинов. В то же время в результате проведенного анализа опубликованных работ, оценивающих клиническую эффективность гонадотропинов по заданному алгоритму, выбрали наиболее подходящее КИ, которое всесторонне соответствовало заранее установленным критериям отбора. В данном КИ была приведена сравнительная эффективность трех гонадотропинов (р-ФСГ в сравнении с р-ФСГ+р-ЛГ и чМГ) у пациенток с субоптимальным ответом в ходе ЭКО. Однако, в этом КИ не сообщается о наличии статистически значимых различий между группами пациенток, получавших р-ФСГ и чМГ, поэтому на следующем этапе провели не прямое сравнение (НС) между ними, при этом общим ЛС сравнения выступал р-ФСГ+р-ЛГ.

2.3 Адаптация метода непрямого сравнения при проведении анализа эффективности лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении

Из-за отсутствия сведений о статистически значимых различиях между р-ФСГ и чМГ в выбранном в ходе информационного поиска КИ, для проведения ФЭКИ было проведено адаптированное не прямое сравнение. При проведении НС использовали общепризнанный метод «метод Бюхера» [27]. В стандартном НС используются два отдельных прямых РККИ, в которых каждый изучаемый ЛП сравнивается с общим для них контролем. Благодаря такому сравнению для каждой пары сравнения рассчитывается относительный эффект изучаемых ЛП и границы доверительного интервала [37]. Затем рассчитывают отношение относительных эффектов и их доверительных интервалов между собой и соответствующим образом интерпретируют результат.

В случае проведения НС, основанного на клинических данных и сведениях о пациентах из разных КИ, присутствует фактор гетерогенности, поскольку сравнение проводится по разным критериям включения и исключения, в разное время, а также другим факторам, что в конечном итоге влияет на качество НС. Однако, при проведении адаптированного НС, основанного на данных только из одного КИ, гетерогенность в сравниваемых группах меньше, что способствует получению высоконадежных результатов НС [27].

Для проведения адаптированного НС выбранное КИ условно разделили на два квази-исследования так, что в первом сравнивали эффективность р-ФСГ+р-ЛГ (А) с р-ФСГ (В), во втором проводили сравнение между р-ФСГ+р-ЛГ (А) и чМГ (С) [27].

На следующем этапе провели оценку методологического качества РККИ, включенного в НС. Отдельное внимание уделили оценке возникновения рисков систематических ошибок [62].

После этого мы провели собственно НС, в ходе которого рассчитали меру исхода и границы доверительного интервала (англ. confidence interval, CI) [27]. В

качестве меры исходов выбрали бинарные данные: отношение шансов (англ. odds ratio, OR).

Отношение шансов рассчитывали по формуле 1 [37]:

$$OR = \frac{a * c}{b * d} \quad (1)$$

где a, c – положительные исходы в группах исследования; b, d – отрицательные исходы в группах исследования.

Далее для определения доверительного интервала в паре сравнения BA и CA рассчитывали стандартную ошибку (англ. standard error, SE) по формуле 2 [37]:

$$SE = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (2)$$

где a, c – положительные исходы в группах исследования; b, d – отрицательные исходы в группах исследования.

При проведении непрямого сравнения в паре BC стандартную ошибку рассчитывали по формуле 3 [37]:

$$SE(BC) = \sqrt{SE \ln OR(BA)^2 + SE \ln OR(CA)^2} \quad (3)$$

Доверительный интервал (CI) рассчитывали следующим образом (формулы 4, 5) [37]:

Верхняя граница CI

$$Up\ 95\%CI = \exp \ln OR + 1,96 * SE \quad (4)$$

Нижняя граница CI

$$Down\ 95\%CI = \exp \ln OR - 1,96 * SE \quad (5)$$

Поскольку отношение шансов было выбрано в качестве меры исходов изученных гонадотропинов, результаты адаптированного НС были интерпретированы в соответствии с левой стороной алгоритма, представленного на рисунке 10.

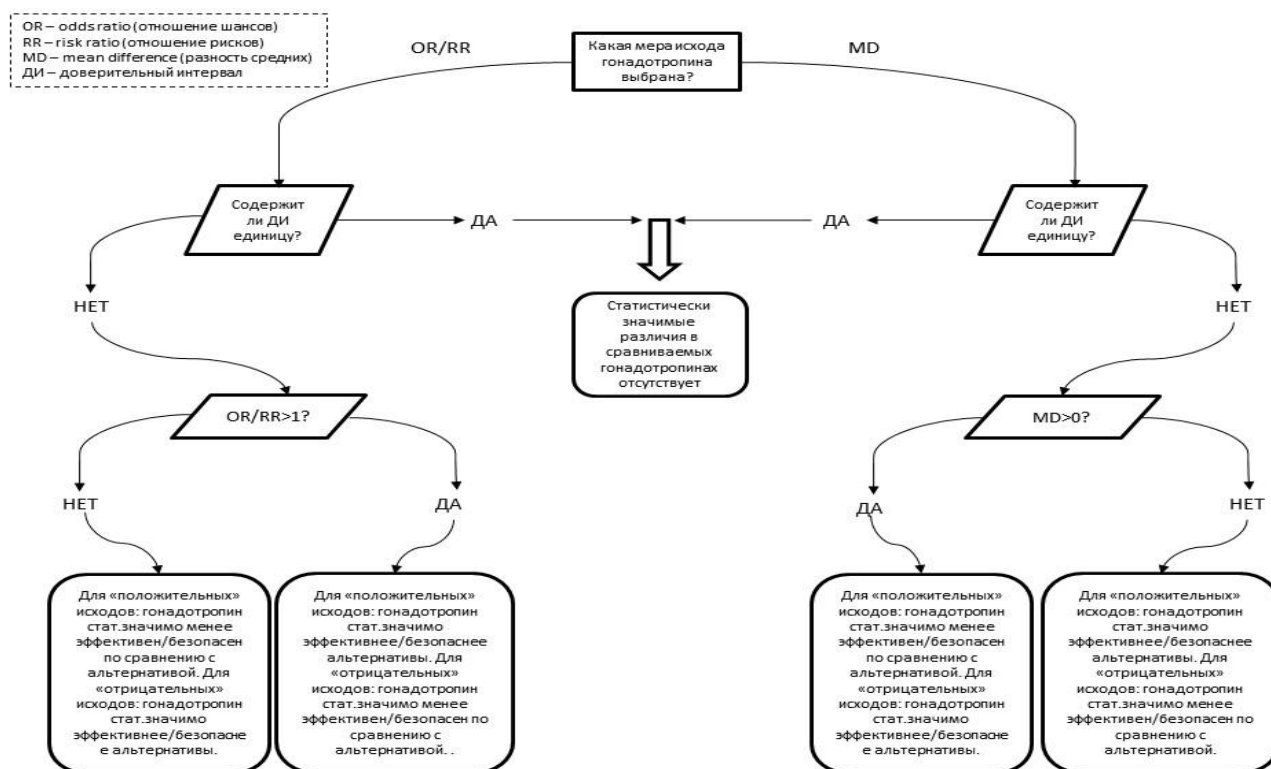


Рисунок 10 – Алгоритм интерпретации результатов НС гонадотропинов [37]

Если полученные значения доверительного интервала содержат единицу, то результаты НС, согласно алгоритму интерпретации, не имеют статистической значимости, в ином случае между сравниваемыми альтернативами имеются статистически значимые различия [37]. Результаты адаптированного НС были применены при выполнении следующих этапов фармакоэкономического анализа.

2.4 Методические подходы к разработке фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в экстракорпоральном оплодотворении

Для возможности учета различных факторов, определения долгосрочных перспектив и объективизации оценки медицинской технологии целесообразно применение методов моделирования. Модель Маркова и «дерево решения» являются наиболее часто встречаемыми в фармакоэкономике, методология применения которых подробно была описана в работах Ягудиной Р.И., Куликова А.Ю., Серпика В.Г. [28, 78]. В ряде случаев, когда для принятия решения требуется

учитывать большее количество влияющих факторов, применяются такие сложные по дизайну моделирования методы как метод Монте-Карло, дискретно-событийное моделирование или математическо-статистическая модель. В ходе выполнения диссертационной работы была разработана ФЭК модель применения ЛС, используемых в ЭКО с использованием Microsoft Office Excel 2016.

Разработка модели началась с создания концепта, в ходе которого был разработан алгоритм создания модели и выполнены 5 ключевых этапов:

1. определен дизайн модели (в том числе: цель, популяция пациентов, ЛП сравнения, точка зрения, временной горизонт)
2. разработано «дерево решений»
3. заполнены вводные данные
4. проведен ФЭК анализ
5. осуществлена валидация полученных результатов (рисунок 11).



Рисунок 11 – Этапы разработки ФЭК модели применения ЛС, используемых в ЭКО

В основу модели был положен логико-математический аппарат, с использованием которого проводили ФЭК анализ. Представленная ниже структура модели отражает функциональные возможности, реализуемые за счет различных элементов управления так, чтобы у пользователя была возможность моделировать ситуацию в режиме реального времени и поддерживать актуальность данных как на федеральном, так и на региональных уровнях системы здравоохранения (рисунок 12).



Рисунок 12 – Структура фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО

Для выбора территории, для которой проводился анализ, использовалось поле с «выпадающим» списком, состоящим из 85 субъектов РФ. Одновременно с этим выполнялась функция вертикального просмотра (ВПР), которая позволяла находить в массиве данных информацию, связанную с выбранным субъектом, а именно, с численностью населения, стоимостью территориального тарифа на

проведение ЭКО. Таким образом, фармакоэкономическая модель способна экстраполировать данные, полученные в ходе ФЭК исследования, на уровень региона путем выбора соответствующего субъекта РФ. Элемент управления «флажок» позволял пользователю сделать выбор из разных источников информации: регистра ВРТ или эпидемиологических данных о распространённости женского бесплодия. «Кнопки перехода», расположенные в верхней части страницы, позволяли осуществить переход к нужному разделу модели с использованием гиперссылки. Элемент управления «счетчик» применялся для изменения таких параметров как курсовая доза гонадотропинов, цена 1 МЕ гонадотропинов, а также в анализе «влияния на бюджет» при моделировании будущего сценария при распределении долей пациенток, получающих соответствующую терапию. Математические функции «корень квадратный», «степень» применялись при выполнении расчетов в ходе НС для определения доверительного интервала.

На этапе определения дизайна модели были обозначены цели моделирования, определена популяция пациенток, участвующих в моделировании, определен временной горизонт, сформулирована точка зрения или позиция, с которой проводилось моделирование, а также определены ЛП сравнения. В результате формирования дизайна модели была создана стартовая страница ФЭК модели (рисунок 13).

Фармакоэкономическая модель

«Фармакоэкономическая модель применения лекарственных средств, используемых в экстракорпоральном оплодотворении»

Аналитическая модель предназначена для фармакоэкономического анализа гонадотропинов используемых в экстракорпоральном оплодотворении, при лечении женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом в ЭКО на территории Российской Федерации. Модель позволяет с фармакоэкономической точки зрения оценить эффективность применения гонадотропинов с помощью методов анализа затрат, анализа "затраты-эффективность" анализа "влияния на бюджет" и анализа чувствительности.

В исследовании сравнивались:

- 1) Рекомбинантный фолликулостимулирующий гонадотропин (Гонал-Ф)
- 2) Рекомбинантный фолликулостимулирующий гонадотропин + рекомбинантный лютеинизирующий гонадотропин (Перговерис)
- 3) Менопаузальный гонадотропин (Менопур)

Яйцки, допускающие изменения, выделены цветом

Условные обозначения



"назад"



"далее"

Разработчик: кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОВ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).
 Руководитель: зав.кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, д.фарм.н., профессор Ягодина Р.И.
 Исполнитель: аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, Крылов В.А.



Рисунок 13 – Стартовая страница фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО

На следующем этапе построили «дерево решений» в соответствии с принятыми подходами по надлежащей практике моделирования [28]. Выбор данного метода был обусловлен особенностями течения заболевания: женское бесплодие характеризуется отсутствием стадийности, а также относительно коротким временным горизонтом. Широкие функциональные возможности «дерева решений» позволили наиболее полно и наглядно проследить путь пациентки от точки входа, то есть от постановки клинического диагноза женское бесплодие до точки выхода – наступления живорождения. Разработанная диаграмма представляет собой разветвленную структуру, состоящая из 3 звеньев: узлов принятия решений, вероятностных и замыкающих узлов (рисунок 14).

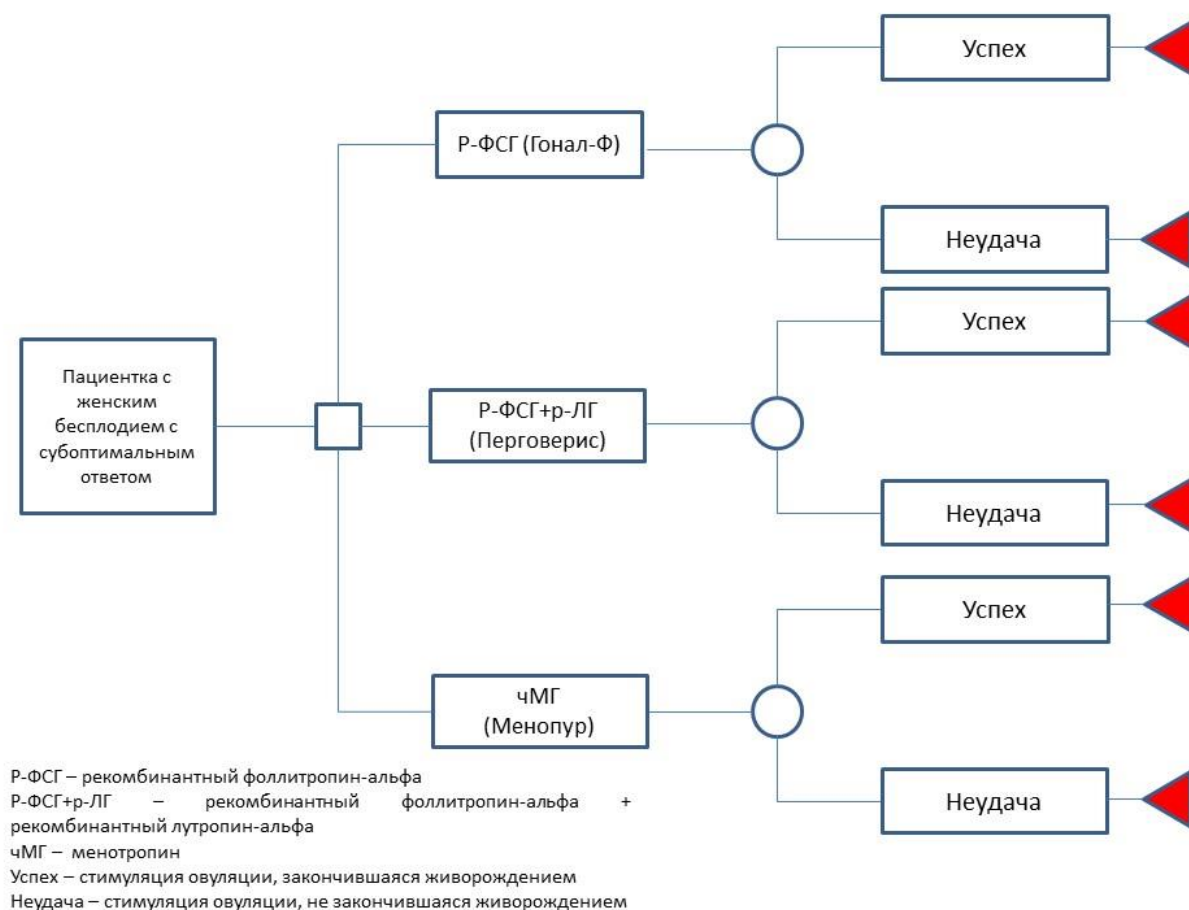


Рисунок 14 – Диаграмма «дерево решений» применения гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом в ЭКО

В качестве узлов принятия решений использовали имеющиеся подходы к стимуляции овуляции, из которых пользователь модели выбирал только один из нескольких возможных планов действия. В контексте научной работы ветви, выходящие из данного узла принятия решений, представляли ЛС для стимуляции овуляции, поскольку от них зависит успешность проведения этапа стимуляции в ЭКО и наступления живорождения. Вероятностные узлы соответствуют назначению того или иного ЛС при стимуляции овуляции, от выбора которого наступало случайное событие с тем или иным результатом. Ветви, выходящие из вероятностных узлов, представляют собой взаимно исключающие вероятностные события. В качестве клинически значимого события выбран наиболее весомый с ФЭЖ точки зрения критерий эффективности, отобранный в ходе информационного поиска, проведенного по методу PICO. Вероятности каждого клинического исхода рассчитываются в виде процентного отношения, в результате чего сумма

вероятностей ветвей каждого порядка составляла 100%. Значения вероятностей взяты из отобранного для проведения ФЭКИ клинического исследования. Замыкающие узлы отражают количество пациенток, достигших или не достигших наступления критерия эффективности, являются конечным итогом каждой ветви.

На следующем этапе исследования были проведены анализы ассортиментной доступности и динамики потребления, позволившие определить наиболее часто применяемые гонадотропины при лечении женского бесплодия, и рассмотрены три основных альтернативы: фоллитропин-альфа, фоллитропин-альфа + лутропин-альфа и менотропин. В качестве критерия эффективности гонадотропинов выступал показатель наступления частоты живорождения после стимуляции овуляции, значение которого для каждого гонадотропина было взято из отобранного в ходе информационного поиска КИ [106]. При моделировании был предусмотрен одногодичный временной горизонт, соответствующий проведению одного цикла стимуляции овуляции, поскольку данный временной интервал позволял оценить вероятность наступления клинического исхода. Обобщенно структура ФЭК представлена на рисунке 15 и выглядит следующим образом.

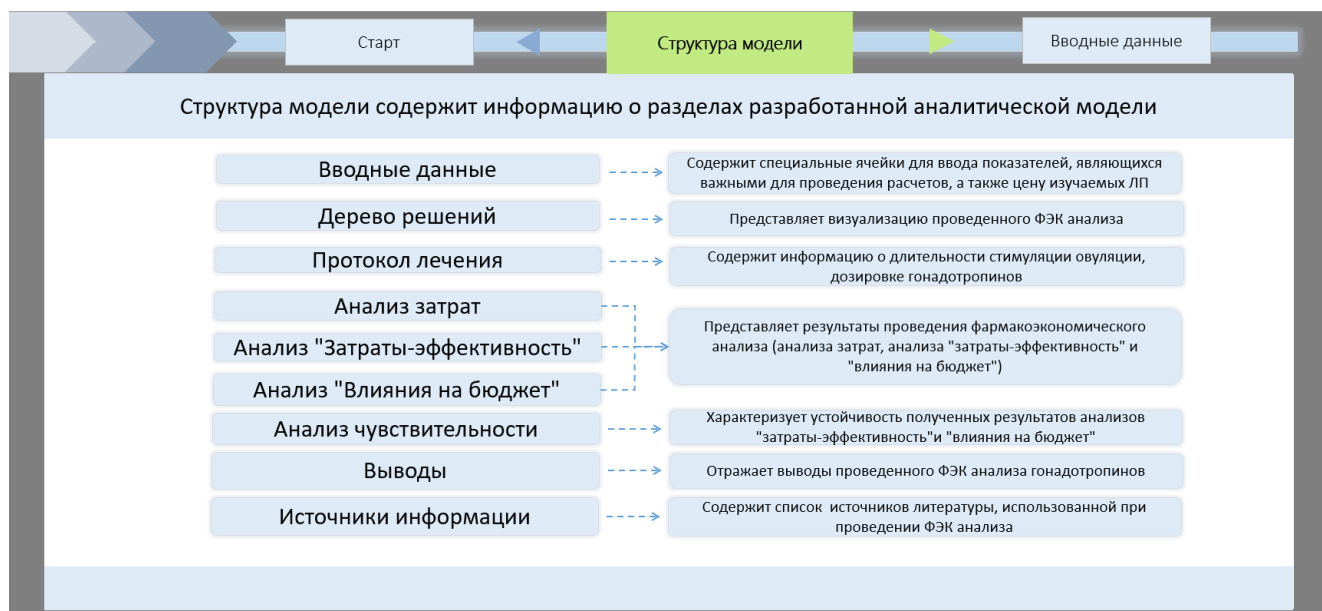


Рисунок 15 – Структура ФЭК модели применения ЛС, используемых в ЭКО

В модели предусмотрена лабильность по параметру вводных данных и возможность изменения как стоимостных характеристик, так и параметров

популяции пациенток при появлении более актуальных данных. Модель также позволяет пользователю устанавливать необходимые параметры модели либо самостоятельно («вручную»), либо с помощью раскрывающегося списка доступных значений. Переменными параметрами в модели приняты:

- Регион проведения исследования
- Количество проведенных циклов ЭКО
- Доля циклов ЭКО с субоптимальным ответом на стимуляцию овуляции
- Курсовая дозировка гонадотропинов
- Стоимость изучаемых гонадотропинов

Постоянными параметрами являлись:

- Форма выпуска и данные об эффективности изучаемых гонадотропинов
- Стоимость тарифа ЭКО по клинико-статистической группе (КСГ)

«Вводные данные» включают компоненты управления, что дает возможность установить субъект РФ из выпадающего поля со списком, а также установить регион-специфичные демографические параметры, а также остальные параметры модели пациентов (рисунок 16).

Старт **Вводные данные** Деревя решений

Исследование выполнено в Российской Федерации (ы)

Данные об исследуемом регионе

Население региона (чел.) 146 748 590

Численность женщин (чел, %) 79 244 239 54%

Численность женщин репродуктивного возраста (15-49 лет) (чел, %) 34 867 465 44%

Численность женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, (чел, %) 3 486 746 10%

Определение модели пациентов

Количество проведенных циклов ЭКО согласно отчету регистра РАРЧ за 2018 г. 92 546

Вероятность субоптимального ответа у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, % < 32% >

Максимально допустимое количество циклов стимуляции для 1 пациентки в год 2

Количество пациенток с субоптимальным ответом

На основе данных регистра ВРТ 14 807

На основе распространенности заболевания 1 115 759

Стоимость лекарственных средств

ТН	Форма выпуска	Цена
Перговерис	лиофилизат 150 МЕ рФСГ+ 75 МЕ рЛГ	2 675р.
Менопур	лиофилизат 75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ	1 423р.
Гонал-Ф	лиофилизат 75 МЕ рФСГ	1 084р.

Источник данных о стоимости лекарственных средств

Средневзвешенная стоимость по контрактам, заключенным в 2020 г.

Стоимость тарифа ЭКО по КСГ в условиях дневного стационара на 2020 г., р. 118 713,50

1

Рисунок 16 – Раздел «Вводные данные» фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО

В нижней левой части страницы расположены поля для определения модели пациенток, где указывается количество проведенных циклов ЭКО за год, частота субоптимального ответа у пациенток с бесплодием. Модель предусматривает определение популяции пациенток двумя способами: на основе данных регистра ВРТ либо с учетом эпидемиологических данных Росстата. В верхней правой части страницы приведена средневзвешенная цена изучаемых гонадотропинов по состоявшимся контрактам в 2020 г. В зависимости от выбранного субъекта РФ в нижней правой части страницы отображается стоимость процедуры ЭКО в условиях дневного стационара согласно территориальным тарифным соглашениям. По умолчанию используется стоимость ЭКО, установленная в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год [54].

Методологической основой для проведения ФЭК анализов являлись работы: Ягудиной Р.И., Куликова А.Ю., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т., Сороковикова И.В., отражающие практический алгоритм проведения фармакоэкономического

исследования [78-82].

В фармакоэкономическом исследовании значимую роль играет обоснованный подсчет затрат, понесенных на разных этапах оказания медицинской помощи. Качество результата ФЭК исследования напрямую определяется корректными первичными данными, используемыми в анализе [82]. Поскольку после проведения стимуляции овуляции следует стандартная последовательность действий, характеризующихся одинаковой стоимостью для всех пациенток, при проведении анализа затрат учитывали только прямые медицинские затраты на лекарственную терапию гонадотропинами. Изучали гонадотропины, отобранные в ходе информационного поиска, на предыдущем этапе ФЭКИ. Расчет затрат проводили, базируясь на сведениях о заключенных в 2020 г. контрактах (по данным IQVIA).

Цену международной единицы (МЕ) ФСГ гонадотропина определяли по формуле 6 [82]:

$$Price\ G_j = \frac{C_j}{Q_j * F_j}, \quad (6)$$

где $Price\ G_j$ – цена 1 МЕ j -го гонадотропина; C_j – цена за упаковку j -го гонадотропина; Q_j – количество МЕ ФСГ (дозировка) j -го гонадотропина; F_j – количество ЛФ в упаковке j -го гонадотропина (фасовка).

Средневзвешенную цену 1 МЕ ФСГ гонадотропина определяли по формуле 7 [82]:

$$WPrice\ G_j = \frac{\sum_{i=1}^n (Price\ G_{j_i} * U_i)}{\sum_{i=1}^n U_i}, \quad (7)$$

где $WPrice\ G_j$ – средневзвешенная цена 1 международной единицы j -го гонадотропина; $Price\ G_{j_i}$ – цена 1 МЕ j -го гонадотропина в i -той дозировке; U_i – количество упаковок гонадотропинов в i -той дозировке.

Стоимость курса фармакотерапии рассчитывали, как произведение курсовой дозы из отобранного КИ и средневзвешенной цены 1 МЕ ФСГ гонадотропина. Затраты на фармакотерапию гонадотропинами из расчета на одну пациентку рассчитывали по формуле 8 [82]:

$$\text{CostGj} = \text{DoseGj} * \text{WPriceGj}, \quad (8)$$

где CostGj – курсовая стоимость лечения j -ым гонадотропином на одну пациентку; DoseGj – курсовая доза j -го гонадотропина; WPriceGj – средневзвешенная цена за 1 МЕ j -го гонадотропина.

Для определения финансовой доступности гонадотропинов в субъектах РФ провели оценку стоимости тарифов ЭКО в 16 субъектах РФ, население административных центров которых на 1 января 2020 г. составляло более 1 миллиона человек.

Для этого изучили территориальные тарифные соглашения на 2020 г. на предмет значения базовой ставки, коэффициента относительной затратно-эффективности и поправочных коэффициентов соответствующего субъекта РФ [78]. При отсутствии в тарифном соглашении стоимости законченного случая лечения женского бесплодия методом ЭКО, расчет проводился по формуле 9 [48]:

$$\text{ДС}_{\text{КСГ}} = \text{БС} * \text{КЗ}_{\text{КСГ}} * \text{ПК} * \text{КД}, \quad (9)$$

где $\text{ДС}_{\text{КСГ}}$ – стоимость лечения методом ЭКО в дневном стационаре; БС – базовая ставка; $\text{КЗ}_{\text{КСГ}}$ – коэффициент относительной затратно-эффективности для ЭКО; ПК – поправочный коэффициент; КД – коэффициент дифференциации.

Поправочный коэффициент был установлен в размере 1,2 согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС [48]. Полученная стоимость медицинских услуг ЭКО для исследуемых регионов была объединена в единую информационную базу данных, на основе которой была составлена диаграмма, позволяющая определить максимальную сумму оплаты ЭКО в дневном стационаре, а также степень варьирования остатков тарифа после вычета затрат на стимуляцию овуляции гонадотропинами (Приложение Г).

Анализ «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis) позволил определить стоимость единицы эффективности гонадотропинов благодаря расчету коэффициента «затраты-эффективность» (CER). В дальнейшем полученные значения CER изучаемых гонадотропинов попарно сравнивали для определения доминантной схемы терапии. При этом использовался критерий эффективности,

отобранный в ходе информационного поиска по методу PICO.

CER представлял собой стоимость единицы показателя эффективности гонадотропинов и определялся по формуле 10 [80]:

$$CER_G = \text{Cost}_G (\text{затраты на стимуляцию гонадотропином}) / Ef_G, \quad (10)$$

(частота наступления живорождения),

где CER_G – коэффициент «затраты-эффективность» гонадотропина; Cost_G – курсовая стоимость лечения гонадотропином на одну пациентку; Ef_G – показатель эффективности гонадотропина.

Следующим этапом исследования являлось проведение анализа «влияния на бюджет» (BIA – budget impact analysis) для комплексной экономической оценки использования гонадотропинов при стимуляции овуляции в циклах ЭКО. С помощью разработанной модели были смоделированы два сценария BIA. Первый сценарий отражал суммарные затраты при текущем распределении пациенток по изучаемым схемам стимуляции овуляции, второй или будущий сценарий отражал затраты при моделируемом распределении пациенток. Для этого определили целевую популяцию пациенток, получающих изучаемые гонадотропины. Текущее распределение пациенток определялось на основании анализа количества закупленных упаковок в 2020 г. по маркетинговым данным, предоставленным компанией IQVIA. Долю пациенток, получавших один из трех гонадотропинов в текущем сценарии, рассчитывали, как отношение количества проданных в 2020 г. упаковок отдельно взятого гонадотропина к общему количеству проданных в 2020 г. трех гонадотропинов. Будущее распределение пациенток по получаемым гонадотропинам смоделировали в сторону увеличения доминантного гонадотропина с позиции СЕА и более финансово доступной схемы терапии. В результате сравнения полученных суммарных затрат BIA позволил определить экономические последствия перераспределения целевой популяции пациенток по изучаемым схемам стимуляции овуляции в циклах ЭКО. BIA выполняли по формулам 11-13 [81]:

$$S = \sum_{i=1}^n (Cost G_i * D_i) * N, \quad (11)$$

где S – суммарный экономический эффект сравниваемых схем лечения женского бесплодия методом ЭКО; $Cost G_i$ – курсовая стоимость лечения i -гонадотропином на одну пациентку; D_i – доля пациенток, получающих i -гонадотропин; N – выбранная популяция пациенток с субоптимальным ответом, получающих стимуляцию овуляции.

Формула 11 была адаптирована применительно к изучаемым гонадотропинам: фоллитропин-альфа, фоллитропин-альфа + лутропин-альфа и менотропин, и выглядела следующим образом:

$$S = (CostG_{\Phi} * D_{\Phi} + CostG_{\Phi\text{Л}} * D_{\Phi\text{Л}} + CostG_{\text{М}} * D_{\text{М}}) * N, \quad (12)$$

где S – суммарный экономический эффект сравниваемых схем лечения женского бесплодия методом ЭКО; $Cost G_{\Phi}$ – курсовая стоимость лечения фоллитропин-альфа на одну пациентку; $Cost G_{\Phi\text{Л}}$ – курсовая стоимость лечения фоллитропин-альфа + лутропин-альфа на одну пациентку; $Cost G_{\text{М}}$ – курсовая стоимость лечения менотропин на одну пациентку; D_{Φ} – доля пациенток, получающих фоллитропин-альфа; $D_{\Phi\text{Л}}$ – доля пациенток, получающих фоллитропин-альфа + лутропин-альфа; $D_{\text{М}}$ – доля пациенток, получающих менотропин; N – выбранная популяция пациенток с субоптимальным ответом, получающих стимуляцию овуляции.

Далее проводили парное сравнение общих экономических эффектов введения гонадотропинов между собой [23]. Расчеты проводили с использованием следующей формулы (формула 13) [81]:

$$BIA_G = S_1 - S_2, \quad (13)$$

где BIA_G – результат ВИА при лечении пациенток с женским бесплодием с субоптимальным ответом; S_1 – текущий суммарный экономический эффект сравниваемых схем лечения женского бесплодия методом ЭКО; S_2 – моделируемый суммарный экономический эффект сравниваемых схем лечения женского бесплодия методом ЭКО выражении.

Далее проводили анализ чувствительности для определения устойчивости полученных в ходе ранее проведенных СЕА и ВИА. Для СЕА изменяли цены изучаемых ЛП для стимуляции овуляции в диапазоне от -10% до $+10\%$, для ВИА – изменяли численность целевой популяции в диапазоне от -10% до $+10\%$.

Благодаря формированию автоматического полнотекстового отчета модель позволяет отражать результаты фармакоэкономического исследования с учетом введенных переменных значений, а также особенностей каждого субъекта Российской Федерации, таких как численность населения, стоимость оказания процедуры ЭКО по системе ОМС, количество проведенных циклов ЭКО и других изменяемых вводных параметров.

2.5 Методические подходы к разработке аналитической модели принятия решений «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России»

Разработанная АМПП предназначена для оценки отдаленных последствий применения ЭКО. Она позволяет выяснить окупаемость инвестиций в этой области, а также оценить возможный дополнительный прирост населения в случае более широкого применения ЭКО. Очевидно, что прирост ВВП и ускорение экономического развития невозможно без демографического роста и без роста рабочей силы [77].

Разработка модели принятия решений потребовала создания концепта, в ходе которого сформулировали пять ключевых этапов:

1. определили дизайн модели (в том числе: цель, популяция пациенток, временной горизонт)
2. заполнили вводные данные
3. применили метод прогнозирования денежных потоков
4. провели анализ прироста населения при более широком применении ЭКО
5. провалидировали полученные результаты (рисунок 17).



Рисунок 17 – Схема, иллюстрирующая основные этапы создания АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России»

В АМПР заложен логико-математический аппарат, учитывающий функции ссылки и поиска, и выполняющий математические функции с помощью электронной таблицы Microsoft Office Excel 2016, что, в конечном итоге, позволяет получить искомый результат (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Схема разработки аналитической модели принятия решения «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России»

Функцию, возвращающую абсолютное значение числа (ABS), применяли для расчета абсолютного значения отрицательных денежных потоков, создаваемых человеком, рожденным с помощью ЭКО. С помощью функции произведения рассчитывали пособие по беременности и родам. Функция гиперссылка и кнопки перехода, расположенные в верхней части страницы, позволяли перейти к нужной странице модели. Элемент управления «счетчик» применялся для изменения доли экономически активного населения.

На рисунке 19 представлена стартовая страница модели, содержащая информацию о цели моделирования и использованных методах анализа.

Аналитическая модель принятия решений

«Анализ отдаленных последствий более широкого применения экстракорпорального оплодотворения при лечении женского бесплодия в России»

Аналитическая модель принятия решений (АМПР) предназначена для фармакоэкономического анализа отдаленных последствий более широкого применения экстракорпорального оплодотворения при лечении женского бесплодия на территории Российской Федерации. Модель позволяет оценить чистую приведенную стоимость денежных потоков, создаваемых человеком, родившимся с помощью ЭКО по налоговым платежам и создаваемому ВВП. Также модель позволяет оценить влияние ЭКО на чистый прирост населения рассматриваемого региона.

Ячейки, допускающие изменения, выделены цветом

Условные обозначения

▶ "назад" ▶ "далее"

Разработчик: кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО Первой МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).
 Руководитель НИР: зав. кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, д. фарм. н., профессор Ягудина Р.И.
 Исполнитель: аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, Крылов В.А.



Рисунок 19 – Стартовая страница АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России»

Разработанная нами АМПР позволяет варьировать используемые клинические, демографические и социально-экономические показатели при учете более релевантных и актуальных данных.

К переменным данным в модели относятся:

- Численность населения
- Показатели рождаемости и смертности на 1 тысячу человек
- Количество проведенных циклов ЭКО
- Количество родов после проведенных циклов ЭКО
- Средние нормативы затрат на 1 случай ЭКО
- ВВП страны и ВВП на одного трудоустроенного
- Уровень заработной платы и государственные трансферты
- Уровень безработицы
- Ставка стабильного роста

К постоянным данным относятся:

- Средняя продолжительность жизни
- Ставка налоговой нагрузки
- Ставка дисконтирования

В рамках разработки АМПР особое внимание уделяли вводным параметрам,

которые подразделяли на три основные группы: демографические, клинические и социально-экономические. В качестве демографических вводных показателей были учтены численность населения, рождаемость и смертность на тысячу населения, средняя продолжительность жизни в России. Средняя продолжительность жизни была определена как временной горизонт исследования, источником которой являлась средняя ожидаемая продолжительность жизни по субъектам России за 2020 г. [43].

Среди клинических показателей принимали во внимание количество проведенных циклов ЭКО и родов согласно отчету регистра ВРТ, количество бесплодных женщин репродуктивного возраста по эпидемиологическим данным. Такие показатели как частота рождения на начатый цикл ЭКО, количество циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин и количество родов при более широком применении ЭКО являлись расчетными.

Показатель частоты родов на начатый цикл ЭКО рассчитывали по формуле 14 [19]:

$$R_B = \frac{N_{IVF}}{N_B} * 100\%, \quad (14)$$

где R_B – частота родов на начатый цикл ЭКО; N_{IVF} – количество проведенных циклов ЭКО в 2018 г. согласно отчету РАРЧ; N_B – количество родов в 2018 г. согласно отчету РАРЧ.

Количество циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин, рассчитывали с учетом того, что максимально пациентка за один год может получить два цикла стимуляции (формула 15) [50].

$$N_{IVF\ max} = N_{Inf} * 2, \quad (15)$$

где $N_{IVF\ max}$ – количество циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин; N_{Inf} – количество бесплодных женщин репродуктивного возраста по эпидемиологическим данным.

Количество родов при более широком применении ЭКО определяли с учетом показателя частоты рождения на начатый цикл ЭКО по формуле 16:

$$N_{B\ max} = N_{IVF\ max} * R_B, \quad (16)$$

где $N_{B\ max}$ – количество родов при более широком применении ЭКО; $N_{IVF\ max}$ – количество циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин; R_B – частота рождения на начатый цикл ЭКО.

Расчетными социально-экономическими показателями являлись: объем ВВП на одного трудоустроенного, пособие по беременности и родам и затраты на достижение одних родов.

Поскольку численность экономически активного населения включает занятых и безработных, то при расчете уровня ВВП на одного занятого в производстве учитывали долю безработицы (формула 17) [77]:

$$GDP_{emp} = \frac{GDP_V}{N_{act} - (N_{act} * R_{unemp})}, \quad (17)$$

где GDP_{emp} – уровень ВВП на одного занятого в производстве; GDP_V – уровень ВВП страны; N_{act} – численность экономически активного населения; R_{unemp} – уровень безработицы.

Пособие по беременности и родам рассчитывали исходя из уровня минимального размера оплаты труда в 2020 г. при продолжительности декрета 140 дней [55, 74] (формула 18):

$$Grant_m = \frac{Wage_{min}}{30} * 140, \quad (18)$$

где $Grant_m$ – пособие по беременности и родам (140 дней декрета); $Wage_{min}$ – уровень минимального размера оплаты труда в 2020 г.

Затраты на достижение одних родов рассчитывали по формуле 19 [77]:

$$Cost_B = \frac{N_{IVF} * AvCost_{IVF}}{N_B}, \quad (19)$$

где N_{IVF} – количество проведенных циклов ЭКО согласно отчету РАРЧ; $AvCost_{IVF}$ – средние нормативы затрат на 1 случай ЭКО; N_B – количество родов согласно отчету РАРЧ.

В ходе разработки данной модели учитывались денежные потоки, создаваемые на разных периодах жизни: от зачатия методом ЭКО и рождения ребенка до пенсионного возраста. Модель позволяет оценить ЭКО с точки зрения

окупаемости инвестиций в изучаемую технологию здравоохранения. Для формирования отрицательных денежных потоков, создаваемых государством на этапах беременности матери, первых полутора лет жизни ребенка, были найдены сведения о государственных трансфертах в 2020 г. Также отрицательные денежные потоки включали расходы на здравоохранение и образование. Отрицательные денежные потоки, учтенные в данной АМПП, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сведения о государственных трансфертах

Наименование трансферты	Размер, руб.	Источник
Единовременное пособие при рождении ребенка	18 004	Федеральный закон от 19 мая 1995 г. N 81-ФЗ "О государственных пособиях гражданам, имеющим детей".
Пособие по беременности и родам (140 дней на больничном)	56 607	Собственные расчеты Федеральный закон от 27.12.2019 N 463-ФЗ "О внесении изменений в статью 1 Федерального закона "О минимальном размере оплаты труда".
Ежемесячное пособие по уходу за ребенком до 1,5 лет	6 752	Федеральный закон от 08.06.2020 № 166-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в целях принятия неотложных мер, направленных на обеспечение устойчивого развития экономики и предотвращение последствий распространения новой коронавирусной инфекции".
Размер ежемесячной выплаты на ребенка	11 303	Федеральный закон "О ежемесячных выплатах семьям, имеющим детей" от 28.12.2017 N 418- Постановление от 31 декабря 2020 года №2406 "Об установлении величины прожиточного минимума на душу населения и по основным социально-демографическим группам населения в целом по Российской Федерации на 2021 год" .
Расходы на образование в расчете на человека (5-19 лет) в год	97 000	Образование в цифрах: 2020 : краткий статистический сборник / Л. М. Гохбер и соавт.; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики».
Средний размер пенсии	14 904	Росстат. Социально-экономическое положение России 2020.
Расходы на здравоохранение в год на 1 человека	16 400	Финансирование здравоохранения в России (2021–2024 гг.). Факты и предложения / Г.Э. Улумбекова и соавт. // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2019. №4 (18).

Для проведения расчетов положительных денежных потоков, то есть средств,

возвращаемых государству в течение жизни человека, рожденного методом ЭКО, были определены средние размеры заработной платы в России по восьми возрастным группам. Размер средней заработной платы в месяц составил от 38 до 50 тысяч рублей [46]. Далее умножали значение ежемесячной заработной платы на 33,2% – налоговую ставку [36]. После анализа демографических, клинических и социально-экономических показателей была разработана страница «Вводные данные» (рисунок 20).

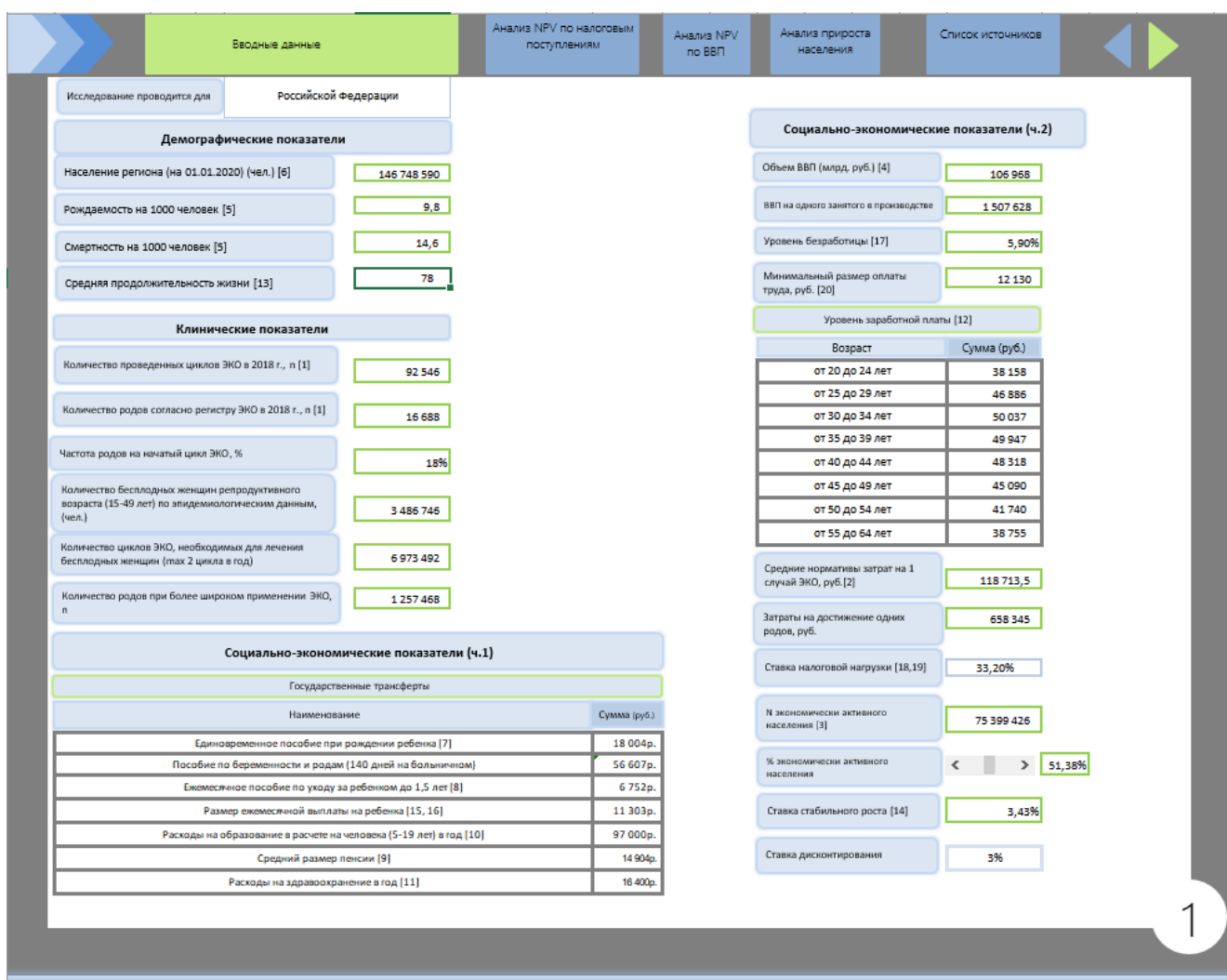


Рисунок 20 – Страница «Вводные данные» АМПП «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России»

Важной характеристикой АМПП является учет основных этапов периода жизни родившегося с помощью ЭКО человека. Первый этап, который определяется беременностью и рождением ребенка, характеризуется отрицательными денежными потоками со стороны государства. Здесь учитывали расходы на

достижение беременности, медицинское лечение методом ЭКО, затраты на ЛП во время родов. На втором этапе рассчитывали затраты, начинающиеся с момента рождения ребенка до достижения им трудоспособного возраста. В этот период времени учитывали государственные расходы на выплату социальных пособий, образование и здравоохранение. 3-ий, главный этап, наступает с достижения трудоспособного возраста. Непосредственно здесь формируется положительный финансовый поток, сущность которого состоит в том, то что человек, работая, выплачивает налоги стране. И, наконец, 4-этап начинается с пенсионного возраста, когда вновь создаются отрицательные денежные потоки, ввиду пенсионных выплат со стороны государства [77].

Затем, использование АМПР дает возможность установить чистую приведенную стоимость денежного потока, формируемого человеком, рожденным с использованием процедуры ЭКО. Вычисление чистой приведенной стоимости проводили согласно формуле 20 [77]:

$$NPV_{\text{ЭКО}} = \sum_{n=1}^N \frac{C(1+g)^n}{(1+r)^n} - C_{n0}, \quad (20)$$

где $NPV_{\text{ЭКО}}$ – чистая приведенная стоимость денежного потока, создаваемая человеком, рожденным с помощью ЭКО; C – денежный поток, создаваемый в n -ом периоде; C_{n0} – расходы на процедуру ЭКО; g – ставка стабильного роста; r – ставка дисконтирования; n – период.

Инвестиция считается выгодной в том случае, когда чистая приведенная стоимость оказывается положительной. Это, в свою очередь, позволяет оценить доходность инвестиций. Формула 21 используется для расчета окупаемости инвестиций [77]:

$$ROI_{\text{ЭКО}} = \frac{NPV_{\text{ЭКО}}}{\sum_{n=0}^n C_{neg}} * 100\%, \quad (21)$$

где $ROI_{\text{ЭКО}}$ – окупаемость инвестиций ЭКО; $NPV_{\text{ЭКО}}$ – чистая приведенная стоимость денежного потока, создаваемая человеком, рожденным с помощью ЭКО; C_{neg} – отрицательный денежный поток.

Разработанная АМПП учитывает фактор времени. Рост ВВП нашей страны с 2000 по 2020 гг. на основании данных Всемирного банка составил 3,431% [8]. Ставка дисконтирования установили на уровне 3% и применяли для минимизации риска возможности несоответствия прогностических результатов ввиду моделирования на несколько десятилетий вперед [79].

Затем мы оценили демографический эффект при условии более широкого применения ЭКО в России. Для этого рассчитали необходимое количество циклов ЭКО для лечения всех бесплодных женщин репродуктивного возраста в России по формуле 22 [77]:

$$Q_B = N_{B \max} + (B_R - M_R) * P_N, \quad (22)$$

где Q_B – прирост населения с учетом более широкого применения ЭКО; $N_{B \max}$ – количество родов при более широком применении ЭКО; B_R – рождаемость на 1 000 человек; M_R – смертность на 1 000 человек; P_N – численность населения России.

В результате полученные данные позволили оценить эффективность метода ЭКО с использованием анализа окупаемости инвестиций с учетом чистой приведенной стоимости денежного потока, создаваемого человеком, рожденным с помощью ЭКО. Также провели количественную оценку в абсолютном и относительном значении дополнительного прироста населения России при более широком применении метода ЭКО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 2

Таким образом, при проведении фармакоэкономической оценки гонадотропинов, используемых при стимуляции овуляции в ЭКО, были разработаны методические основы, включающие определение критерия эффективности гонадотропинов с помощью метода PICO, моделирование с использованием «дерева решений», а также адаптацию методов ФЭК анализа, учитывающего особенности терапии пациенток, страдающих женским бесплодием с субоптимальным ответом, протокол стимуляции, количество циклов стимуляции, длительность применения и дозировки гонадотропинов. Затем провели анализы

ассортиментной доступности и объемов потребления, позволившие определить наиболее часто применяемые гонадотропины при лечении женского бесплодия. Для выполнения анализа эффективности адаптировали метод НС, с помощью которого сопоставили клинический эффект изучаемых гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом. При оценке отдаленных последствий более широкого применения ЭКО в России были разработаны методические подходы, содержащие расчет чистой приведенной стоимости, создаваемой человеком, рожденным с помощью метода ЭКО, с учетом положительных и отрицательных денежных потоков, ставки стабильного роста и дисконтирования, позволяющие оценить экономические и демографические последствия более широкого применения ЭКО в России.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

3.1 Нормативно-правовое регулирование лекарственного обеспечения пациенток с женским бесплодием

Для изучения лекарственного обеспечения потребовалось проанализировать нормативно-правовое регулирование ВРТ в целом. В соответствии с формулировкой и учетом диагнозов в системе здравоохранения – Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-10) – женскому бесплодию присвоена кодировка N97 [35]. Диагноз с кодом N97 включает 7 уточняющих диагнозов (подрубрик МКБ) (Таблица 3):

Таблица 3 – Подрубрики диагноза N97 (Женское бесплодие) по МКБ-10

№	Код по МКБ-10	Описание заболеваний
1	N97.0	Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции
2	N97.1	Женское бесплодие трубного происхождения
3	N97.2	Женское бесплодие маточного происхождения
4	N97.3	Женское бесплодие цервикального происхождения
5	N97.4	Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами
6	N97.8	Другие формы женского бесплодия
7	N97.9	Женское бесплодие неуточненное

Согласно представленной на Всемирной ассамблее здравоохранения МКБ-11 пересмотра, вступающей в силу с 1 января 2022 г., предусмотрено подразделение женского бесплодия на первичное и вторичное. МКБ-11 представлена 10

подрубриками женского бесплодия и является детальной версией (таблица 4).

Таблица 4 – Подрубрики диагноза GA31 (Женское бесплодие) по МКБ-11 (вступает в силу с 01.01.2022 г.)

№	Код по МКБ -11	Описание заболеваний
1	GA31.0	Первичное женское бесплодие
2	GA31.00	Первичное женское бесплодие маточного происхождения
3	GA31.01	Первичное женское бесплодие трубного происхождения
4	GA31.0Y	Первичное женское бесплодие другого указанного происхождения
5	GA31.0Z	Первичное женское бесплодие неуточненного происхождения
6	GA31.1	Вторичное женское бесплодие
7	GA31.10	Вторичное женское бесплодие маточного происхождения
8	GA31.11	Вторичное женское бесплодие трубного происхождения
9	GA31.1Y	Вторичное женское бесплодие другого указанного происхождения
10	GA31.1Z	Вторичное женское бесплодие неуточненного происхождения

Медицинская помощь, оказываемая пациенткам с применением ЭКО, регулируется федеральными законами и приказами:

1) Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

2) Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

3) Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи от 28 декабря 2020 г. № 2299, утвержденная постановлением Правительства Российской Федерации [54];

4) Приказ Минздрава России от 31 июля 2021 г. №803н «О порядке

использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [59];

5) Клинические рекомендации «Женское бесплодие», одобренные научно-практическим советом Минздрава России [19].

Медицинская помощь с использованием ВРТ пациенткам с бесплодием оказывается в рамках специализированной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи в условиях дневного стационара. Имеется пять показаний в зависимости от возраста, опыта предшествующего лечения, особенностей состояния здоровья и др. Согласно действующему порядку право на применение ВРТ имеют мужчина и женщина, как состоящие, так и не состоящие в браке, при наличии обоюдного информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство. Одинокая женщина также имеет право на применение ВРТ при наличии ее информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство.

Оплата процедуры ЭКО производится по тарифу КСГ «Экстракорпоральное оплодотворение» [38]. Учитывая возможность этапного проведения процедуры, в модели КСГ предусмотрены коэффициенты сложности лечения пациента (КСЛП) (таблица 5).

Таблица 5 – Значения КСЛП в зависимости от этапа ЭКО

№	Наименование этапов ЭКО	Значение КСЛП
1	Проведение первого этапа экстракорпорального оплодотворения (стимуляция суперовуляции), I-II (стимуляция суперовуляции, получение яйцеклетки), I-III (стимуляция суперовуляции, получение яйцеклетки, ЭКО и культивирование эмбрионов) без последующей криоконсервации эмбрионов (неполный цикл)	0,6
2	Проведение I-III этапов экстракорпорального оплодотворения (стимуляция суперовуляции, получение яйцеклетки, ЭКО и культивирование эмбрионов) с последующей криоконсервацией эмбрионов (неполный цикл)	1
3	Полный цикл ЭКО без применения криоконсервации эмбрионов	1
4	Полный цикл ЭКО с криоконсервацией эмбрионов	1,1
5	Размораживание криоконсервированных эмбрионов с последующим переносом эмбрионов в полость матки (криоперенос)	0,19

Ежегодный объем проведения количества циклов ЭКО за счет базовой программы ОМС растет: в 2020 г. было проведено 74 тысячи циклов ЭКО, к 2024 г. планируется проведение 80 тысяч циклов в год [47].

На основании действующих регуляторных актов нами была разработана схема маршрутизации пациенток с бесплодием с учетом обновленного порядка использования ВРТ (рисунок 21).

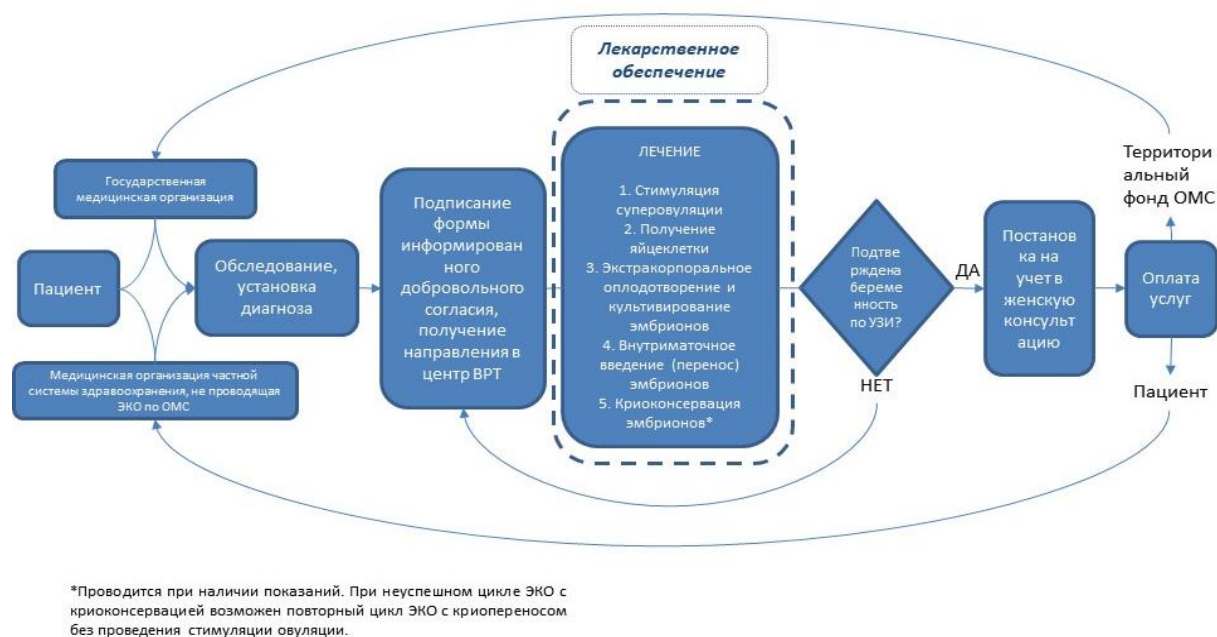


Рисунок 21 – Маршрутизация пациенток с бесплодием в России

Как видно из рисунка 21, схема маршрутизации включает следующие основные элементы: установку диагноза бесплодия, получения направления в центр ВРТ, лечение (проведение ЭКО), постановки на учет в женскую консультацию. При выявлении сложностей с зачатием ребенка пациентка обращается в медицинскую организацию, оказывающую первичную медико-санитарную помощь. Для получения лечения бесплодия методом ЭКО пациентка может обратиться в медицинскую организацию, выполняющую данную процедуру по ОМС или в частный центр ВРТ. Например, в Москве (по состоянию на февраль 2021 г.) процедура ЭКО по ОМС может быть оказана в одном из 46 центров ВРТ.

После получения направления на процедуру ЭКО пациентка обращается в выбранное медицинское учреждение, где проводится дополнительное

обследование и проводится поэтапное лечение, сопровождающееся лекарственной терапией, где проводится стимуляция овуляции гонадотропинами и дальнейшее обеспечение ЛП. При достижении оптимального количества и достаточного размера фолликулов, назначается человеческий хорионический гонадотропин (ХГЧ) – триггер финального созревания ооцитов, после чего осуществляется трансвагинальная пункция фолликулов и получение ооцитов. В условиях эмбриологической лаборатории происходит оплодотворение ооцитов генетическим материалом и культивирование. При наличии эмбрионов хорошего качества производится перенос эмбриона/эмбрионов в полость матки. В ходе цикла ЭКО дополнительно может быть проведена криоконсервация полученных эмбрионов хорошего качества для последующего их использования в случае неуспешной попытки.

Таким образом, проведенный анализ нормативно-правовой базы, регламентирующей организацию лекарственного обеспечения при оказании медицинской помощи, показал, что ЭКО проводится в условиях дневного стационара в рамках базовой программы ОМС и оплачивается по тарифу КСГ. Поскольку при проведении процедуры ЭКО назначается ряд дорогостоящих ЛП, важно экономически обоснованно осуществлять выбор гонадотропинов, используемых при стимуляции овуляции.

3.2 Сравнительный анализ ассортиментной доступности гонадотропинов для лечения женского бесплодия у пациенток на отечественном фармацевтическом рынке

Для исследования ассортиментной доступности лекарственных средств, используемых для стимуляции яичников, были выкопированы данные ГРЛС с последующим проведением анализа. Для этого изучали данные о регистрации ЛС, лекарственные формы (ЛФ), пути введения и дозировки. ЛС, предназначенные для лечения женского бесплодия, согласно АТХ классификации, относятся к группе G03G – гонадотропины и другие стимуляторы овуляции. По состоянию на

01.02.2021 эта группа представлена 11 подгруппами, приведенными в таблице 6. Из одиннадцати подгрупп для дальнейшего анализа были отобраны девять.

Таблица 6 – Принадлежность гонадотропинов к подгруппам АТХ-классификации

Анатомо-терапевтическая химическая классификация		
№	Код	Наименование подгруппы
1	G03GA01	Гонадотропин хорионический
2	G03GA02	Гонадотропин менопаузный
3	G03GA03	Гонадотропин сывороточный
4	G03GA04	Урофоллитропин
5	G03GA05	Фоллитропин альфа
6	G03GA06	Фоллитропин бета
7	G03GA07	Лутропин альфа
8	G03GA08	Хориогонадотропин альфа
9	G03GA09	Корифоллитропин альфа
10	G03GA10	Фоллитропин дельта
11	G03GA30	Комбинации гонадотропинов

Гонадотропин сывороточный и комбинации гонадотропинов не были включены в анализ, так как данные подгруппы не представлены ни одним ЛС. ЛС из группы G03GB – «Синтетические стимуляторы овуляции» также были исключены из анализа ассортиментной доступности ввиду их применения на подготовительном этапе, предшествующему стимуляции яичников.

В ходе выкопировки из базы ГРЛС были проанализированы данные на предмет представленности лекарственных форм, пути введения и дозировки изучаемых гонадотропинов. Также собирали информацию о владельце регистрационного удостоверения (РУ) ЛП для дальнейшего составления регуляторного контура ЛП для стимуляции овуляции, применяемых при лечении женского бесплодия.

Проведенный анализ ассортиментной доступности позволил установить, что по состоянию на 01.02.2021 группа гонадотропинов представлена в ГРЛС 10 МНН, по которым зарегистрированы 18 ТН (таблица 7). 13 ТН выпускаются в форме лиофилизата для приготовления раствора, 6 ТН – в форме раствора. Среди всех

зарегистрированных на российском рынке гонадотропинов ЛП Гонал-Ф единственный зарегистрирован в двух лекарственных формах. Стоит отметить, что рекомбинантный гонадотропин, зарегистрированный в 2020 г., образовал новую подгруппу – фоллитропин-дельта.

Таблица 7 – Зарегистрированные ТН для стимуляции овуляции и информация о владельце регистрационного удостоверения (по состоянию на 01.02.2021)

Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование (МНН)	Торговое наименование (ТН)	Держатель/Владелец РУ
Гонадотропин хорионический	Гонадотропин хорионический	Московский эндокринный завод
	Хорагон	Ферринг ГмБХ
Корифоллитропин альфа	Элонва	Органон
Лутропин альфа	Луверис	Мерк Сероно С.п.А.
Менотропины	Гонадотропин менопаузный	Эллара МЦ
	Меногон	Ферринг ГмБХ
	Менопур	Ферринг ГмБХ
	Менопур Мультидоза	Ферринг-Лечива
	Мериоферт	ИБСА институт биокимик
	ХуМоГ	Бхарат сирамс энд ваксинс
Урофоллитропин	Альтерпур	ИБСА институт биокимик
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф	Мерк Сероно Юороп Лимитед
	Примапур	ООО АйВиФарма
	Фоллитроп	Эл Джи Хем, Лтд.
Фоллитропин альфа+Лутропин альфа	Перговерис	ООО Мерк
Фоллитропин бета	Пурегон	Органон
Фоллитропин дельта	Рековелль	Ферринг Фармасьютикалс А/С
Хориогонадотропин альфа	Овитрель	ООО Мерк

В ходе анализа базы ГРЛС было выявлено, что изучаемые ЛП были зарегистрированы в период с 2004 по 2020 гг. (рисунок 22). Российские

фармацевтические компании являются владельцами РУ на 5 ЛП: ЛП Гонадотропин хорионический (Московский эндокринный завод), ЛП Гонадотропин менопаузный (Эллара МЦ), ЛП Перговерис (ООО Мерк), ЛП Примапур (ООО АйВиФарма) и ЛП Овитрель (ООО Мерк).

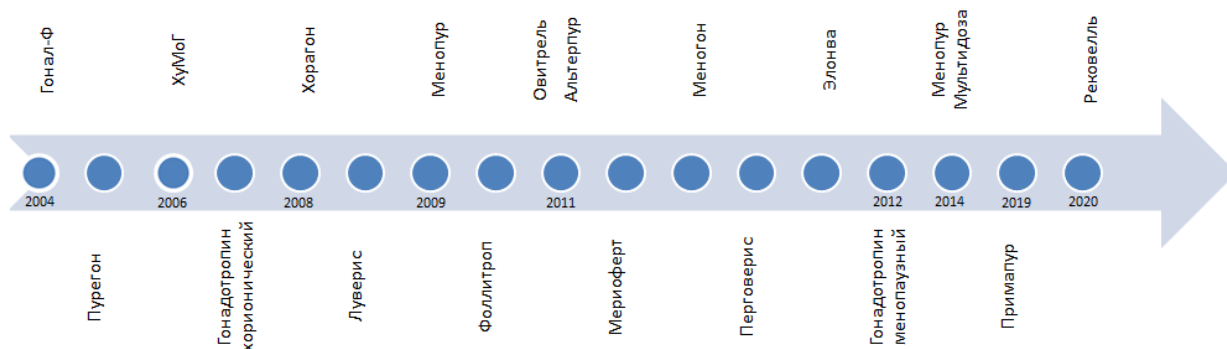


Рисунок 22 – Последовательность регистрации ЛП для стимуляции яичников

Проанализировав пути введения гонадотропинов, было установлено, что гонадотропины выпускаются для: внутримышечного, подкожного и внутримышечного и подкожного введения.

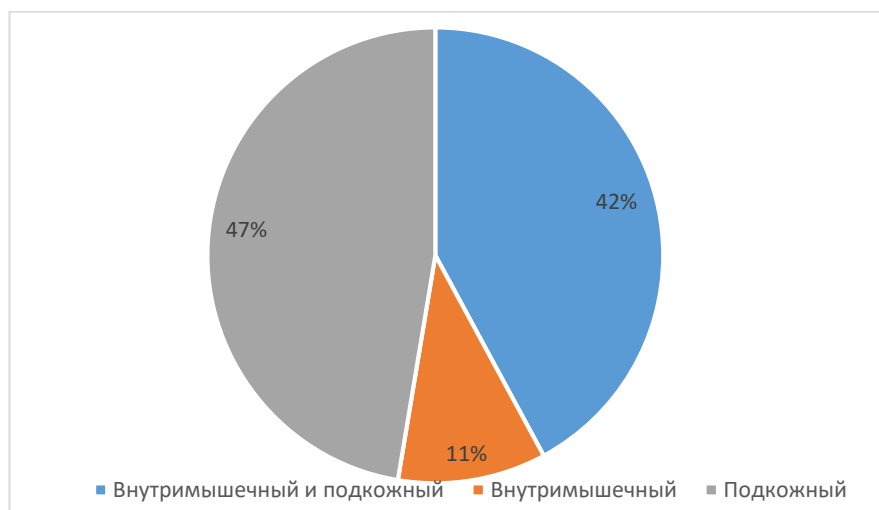


Рисунок 23 – Распределение зарегистрированных гонадотропинов в зависимости от пути введения

Подавляющая часть гонадотропинов вводится подкожно (47%), чуть меньшая доля вводится как внутримышечно, так и подкожно (42%). Дальнейший анализ гонадотропинов проводили на предмет имеющихся дозировок (таблица 8).

Таблица 8 – Зарегистрированные дозировки гонадотропинов

	Торговое наименование (ТН)	Альтерпур	Гонадотропин менопаузальный	Гонадотропин хорионический	Гонал-Ф	Луверис	Меногон	Менопур	Менопур Мультидоза	Мериоферт	Овитрель	Перговерис	Примапур	Пурегон	Рековелль	Фоллитроп	Хорагон	ХуМоГ	Элонва
Дозировка	75 МЕ	X	X			X	X	X		X						X		X	
	100 МЕ													X					
	150 МЕ	X								X				X				X	
	150 МЕ+75 МЕ											X							
	200 МЕ													X					
	250 МЕ										X								
	300 МЕ													X					
	500 МЕ				X														
	600 МЕ								X					X					
	900 МЕ													X					
	1000 МЕ				X														
	1200 МЕ								X										
	1500 МЕ				X												X		
	5000 МЕ				X												X		
	5,5 мкг					X													
	22 мкг					X								X					
	33 мкг					X								X					
	33,3 мкг														X				
66 мкг					X								X						
100 мкг					X								X					X	
150 мкг					X								X					X	

Расчет дозировки гонадотропинов ведется по МЕ ФСГ и количеству действующего вещества. Среди анализируемых гонадотропинов самая высокая дозировка зарегистрирована у ЛП Гонадотропин хорионический и Хорагон, она составляет 5 000 МЕ. Самая низкая дозировка, 75 МЕ, зарегистрирована у 8 ЛП, представляет собой самую распространенную дозировку среди всех гонадотропинов. Данная дозировка имеется у следующих ЛП: Альтерпур, Гонадотропин менопаузный, Луверис, Меногон, Менопур, Мериоферт, Фоллитроп и ХуМог.

В одной дозировке зарегистрированы 8 ЛП. К ним относятся: ЛП Гонадотропин менопаузный, ЛП Луверис, ЛП Меногон, ЛП Менопур, ЛП Овитрель, ЛП Перговерис, ЛП Рековелль и ЛП Фоллитроп. Лидером по количеству зарегистрированных дозировок является ЛП Пурегон. Он выпускается в виде раствора, имеющего шесть дозировок.

Далее изучаемые ЛП для стимуляции яичников были проанализированы на предмет наличия в перечне ЖНВЛП, наличия статуса референтного ЛП в разделе «особые отметки» регистрационного удостоверения, а также представленности в КР по ведению пациенток с женским бесплодием (таблица 9).

Таблица 9 – Зарегистрированные в России ЛП для стимуляции яичников

№	Торговое наименование	В перечне ЖНВЛП	Референтный
Гонадотропин хорионический			
1	Гонадотропин хорионический	ДА	НЕТ
2	Хорагон	ДА	НЕТ
Корифоллитропин-альфа			
3	Элонва	ДА	ДА
Лутропин-альфа			
4	Луверис	НЕТ	ДА
Менотропины			
5	Гонадотропин менопаузный	НЕТ	НЕТ

Продолжение Таблицы 9.

6	Меногон	НЕТ	НЕТ
7	Менопур	НЕТ	ДА
8	Менопур Мультидоза	НЕТ	ДА
9	Мериоферт	НЕТ	НЕТ
10	ХуМоГ	НЕТ	НЕТ
Урофоллитропин			
11	Альтерпур	НЕТ	ДА
Фоллитропин-альфа			
12	Гонал-Ф	ДА	ДА
13	Примапур	ДА	НЕТ
14	Фоллитроп	ДА	НЕТ
Фоллитропин-альфа+Лутропин-альфа			
15	Перговерис	ДА	ДА
Фоллитропин-бета			
16	Пурегон	НЕТ	ДА
Фоллитропин-дельта			
17	Рековелль	НЕТ	ДА
Хориогонадотропин-альфа			
18	Овитрель	НЕТ	НЕТ

Из проведенного анализа базы ГРЛС на предмет наличия изучаемых гонадотропинов в перечне ЖНВЛП было установлено, что 40% МНН (4 из 10) присутствуют в перечне ЖНВЛП [14]. Следует отметить, что ни один гонадотропин, входящий в наиболее широко представленную группу «менотропины», не присутствует в перечне ЖНВЛП. 9 гонадотропинов, зарегистрированных в РФ, являются референтными. По результатам проведенного анализа были составлены два контура. Ассортиментный контур включал распределение гонадотропинов по ЛФ и пути введения (рисунок 24).

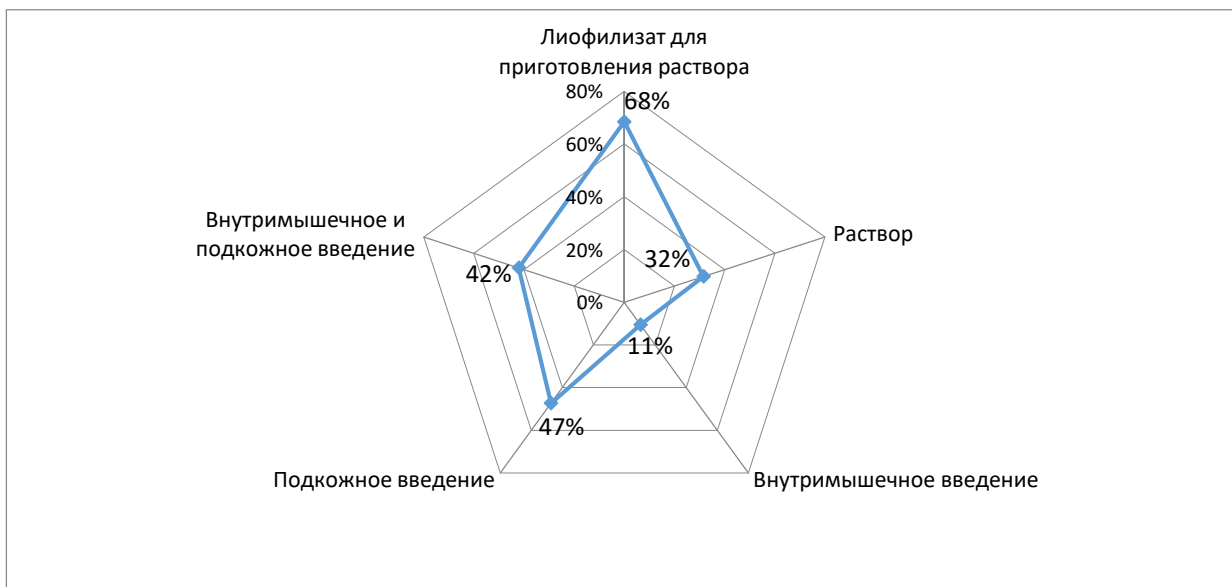


Рисунок 24 – Ассортиментный контур ЛП для стимуляции овуляции, применяемых при лечении женского бесплодия

Регуляторный контур отражал представленность гонадотропинов по следующим показателям: наличие в ЖНВЛП, наличие в КР по женскому бесплодию, статусу референтного ЛП, а также стране-держателе РУ (рисунок 25).

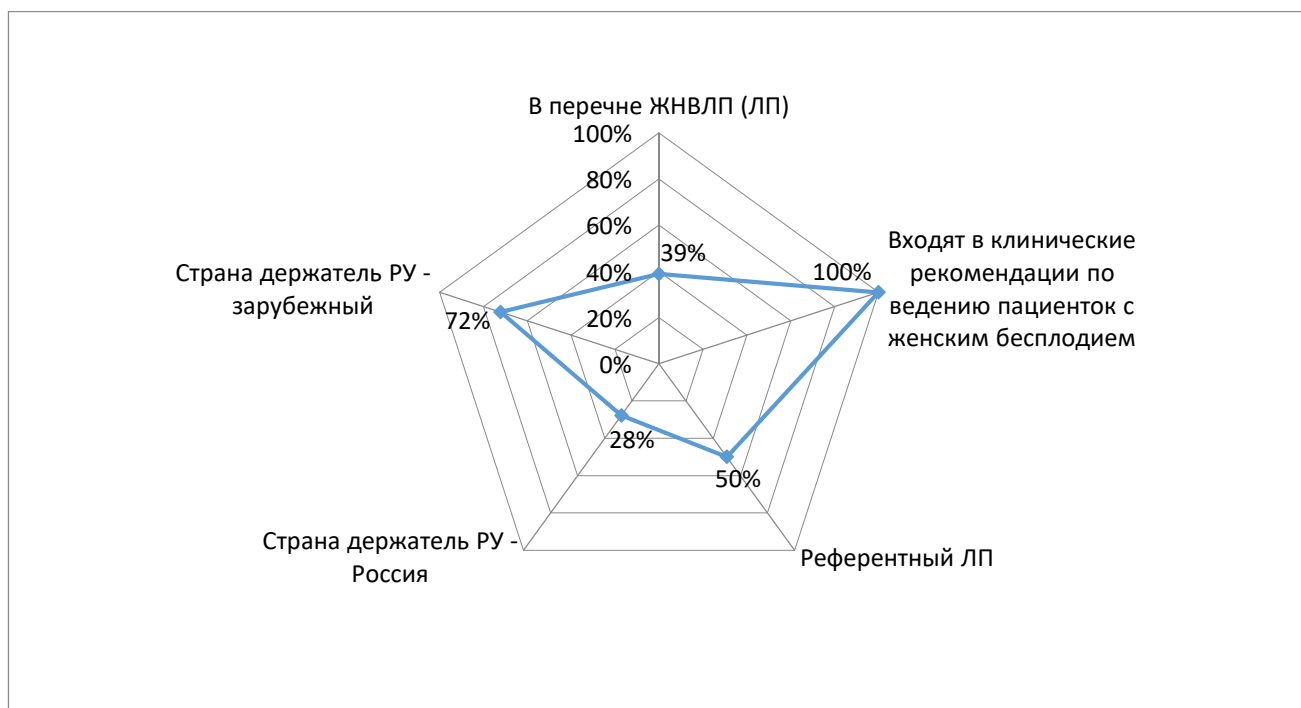


Рисунок 25 – Регуляторный контур ЛП для стимуляции овуляции, применяемых при лечении женского бесплодия

На основании проведенного сравнительного анализа ассортиментной

доступности гонадотропинов были подведены следующие итоги: по состоянию на 01.02.2021 в базе ГРЛС зарегистрированы 18 ТН (10 МНН), преимущественно выпускающиеся в форме лиофилизата для приготовления раствора с подкожной формой введения. Наиболее высокая дозировка зарегистрирована у ТН Гонадотропин хорионический и Хорагон, составляет 5 000 МЕ, наиболее низкая дозировка, 75 МЕ, зарегистрирована у 7 ТН, представляет собой самую распространенную дозировку среди всех гонадотропинов. Лидером по количеству зарегистрированных в рамках одного ТН дозировок является МНН фоллитропин-бета, представленный ТН Пурегон, выпускающийся в виде раствора в шести дозировках. 4 из 10 МНН изучаемых гонадотропинов присутствуют в перечне ЖНВЛП. Все ЛС, входящие в группы «гонадотропин хорионический», «корифоллитропин-альфа», «фоллитропин-альфа» и «фоллитропин-альфа+лутропин-альфа», присутствуют в перечне ЖНВЛП, при этом ни один гонадотропин, входящий в наиболее широко представленную группу «менотропины», не присутствует в перечне ЖНВЛП. 50% зарегистрированных в ГРЛС ТН гонадотропинов являются референтными.

Следующим этапом диссертационной работы являлась оценка доступности гонадотропинов и динамики их потребления в субъектах РФ в период с 2015 по 2020 гг. и определение наиболее часто закупаемых ЛП.

3.3 Анализ объема, структуры и динамики потребления гонадотропинов для лечения женского бесплодия в России

Исследование доступности начали с анализа цен на ЛП путем выкопировки базы ГРПОЦ на гонадотропины, используемые при стимуляции овуляции, зарегистрированные в РФ (Приложение В). Далее проводили анализ объемов, структуры и динамики потребления гонадотропинов (по данным компании IQVIA).

Установили, что наиболее дорогостоящим гонадотропином является ЛП Элонва 100 №1 и 150 МЕ №1, цена упаковки составляет 18 235,29 руб., наиболее дешевым ЛП является ЛП Гонадотропин хорионический 500 МЕ №5 – 355,90 руб.

В ходе научной работы была проанализирована динамика потребления гонадотропинов, используемых для стимуляции овуляции, в денежном и натуральном выражениях за 2015-2020 гг. (рисунок 26). Данный временной диапазон был определен тем, что процедура ЭКО вошла в базовую программу ОМС с 2015 г.

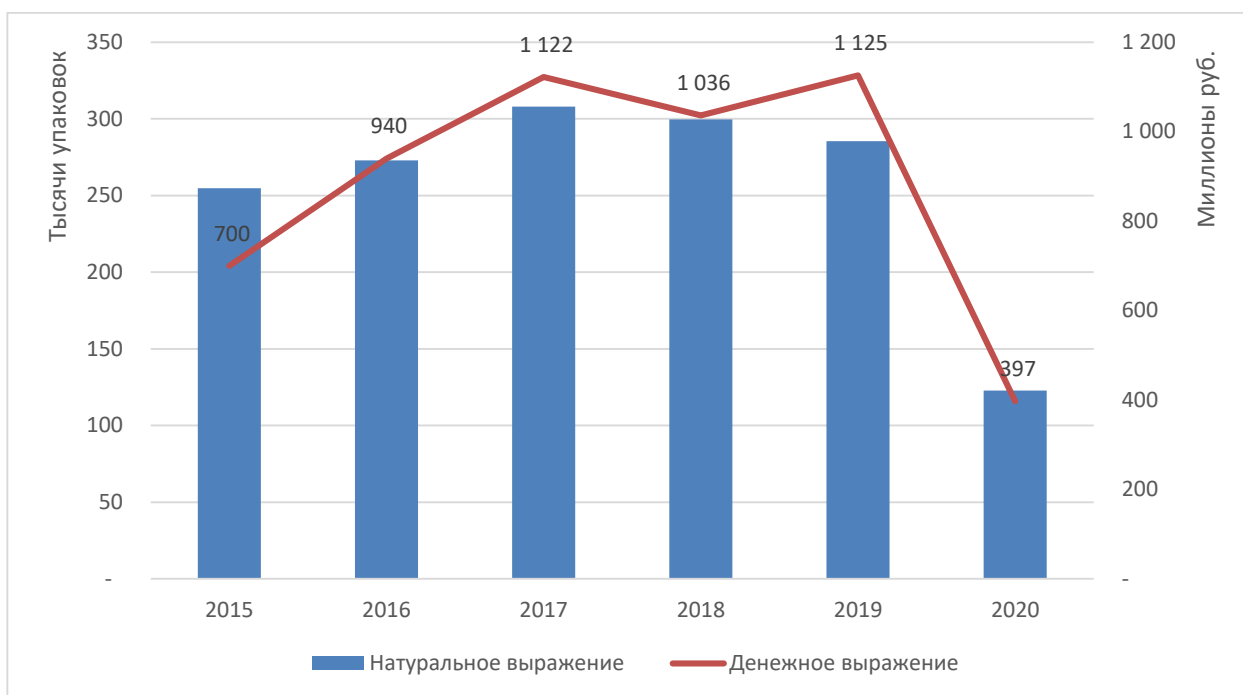


Рисунок 26 – Динамика потребления гонадотропинов за 2015-2020 гг.

Рисунок 26 отражает динамику потребления гонадотропинов в целом по рынку в денежном и натуральном выражении по завершённым контрактам за период с 2015 по 2020 гг. Потребление гонадотропинов характеризовалось постепенным увеличением к 2017 г. до 1,12 млрд. руб. (+42%), плавным снижением в 2018 г. (на 8%), с последующим возвращением в 2019 г. на уровень 2017 г. и резким снижением в 2020 гг. до 397 млн. руб. (-183%).

В натуральном выражении потребление изучаемых ЛП в период с 2015 по 2020 гг. характеризовалось умеренным ростом в период с 2015 по 2017 гг. (+18%), с 2017 по 2019 гг. потребление гонадотропинов было стабильно на уровне 300 тыс. упаковок в год, а в 2020 г. наблюдалось резкое снижение – на 162,7 тыс. упаковок (-132%). Столь значительное снижение объемов потребления как в денежном, так

и натуральном объеме гонадотропинов в 2020 г., на наш взгляд, обусловлено пандемией коронавирусной инфекции COVID-19, вызвавшей определенные ограничения доступности медицинской помощи по лечению бесплодия с применением ЭКО [38, 51].

Также было установлено, что средняя цена упаковки гонадотропинов в период с 2015 по 2020 гг. изменялась аналогично потреблению гонадотропинов: выросла с 2015 по 2018 гг. на 9%: с 6 802 руб. до 7 461 руб., а затем с 2018 по 2020 гг. снизилась на 31% до 5 667 руб.

Далее мы провели анализ рынка гонадотропинов с дифференциацией по госпитальному и коммерческому сегменту за период с 2015-2020 гг. (рисунки 27, 28).

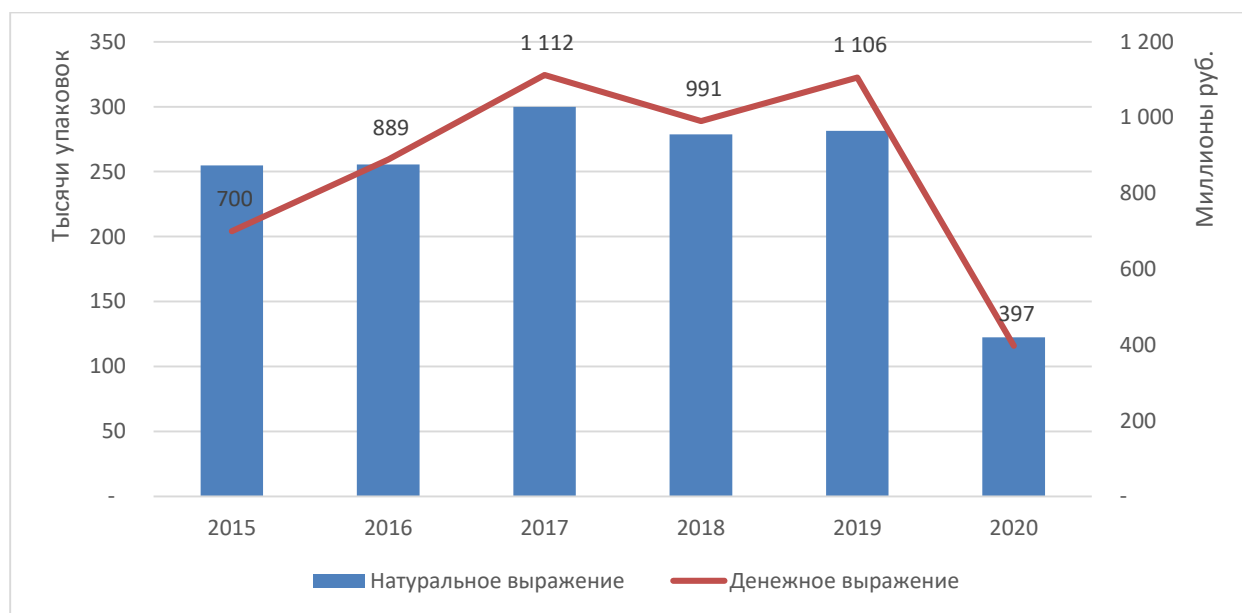


Рисунок 27 – Динамика потребления гонадотропинов для стимуляции овуляции в госпитальном сегменте

Данные, представленные на рисунке 27, отражают потребление гонадотропинов в натуральном выражении. Оно характеризовалось ростом в период до 2017 гг. на 45,2 тыс. упаковок (+16%). С 2017 по 2019 гг. наблюдалось стабильное потребление гонадотропинов на уровне 280 тыс. упаковок в год. В течение 2020 г. выявлено снижение потребления гонадотропинов на 158,8 тыс. упаковок (–130%). Аналогичные тенденции были отмечены в госпитальном сегменте и в денежном выражении. В среднем в течение пяти лет (с 2015 по 2019 гг.) в госпитальном сегменте наблюдали стабильный рост на 101,5 млн. руб.

(+10%).

В коммерческом сегменте наблюдали волнообразное изменение объемов потребления гонадотропинов с достижением максимальных значений в 2018 г. в размере 21 тыс. упаковок. Начиная с 2018 по 2020 гг. отмечается резкое снижение потребления на 45,2 млн. руб. до уровня 2015 г.

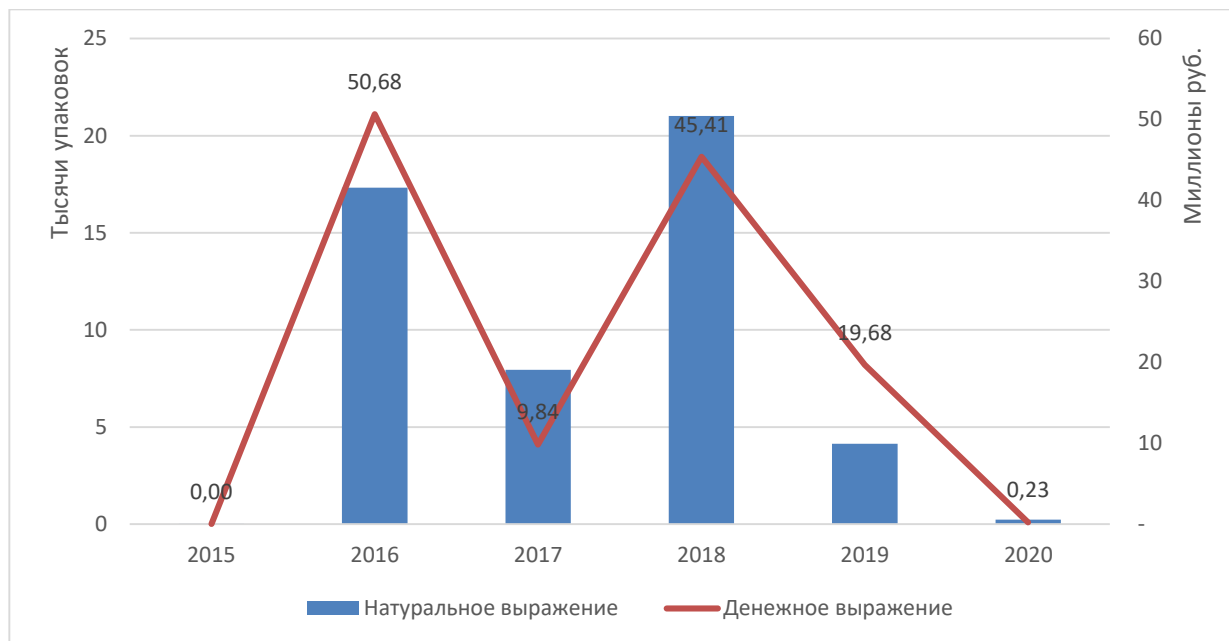


Рисунок 28 – Динамика потребления гонадотропинов для стимуляции овуляции в коммерческом сегменте

Затем определяли динамику потребления гонадотропинов, используемых при стимуляции овуляции, в денежном и натуральном выражениях в разрезе конкретных ТН за период 2015-2020 гг., а также определяли наиболее часто закупаемые ЛП в субъектах РФ. В таблице 10 представлены сведения об объемах продаж в денежном и натуральном выражении гонадотропинов, закупаемых в 2015-2020 гг.

Таблица 10 – Объем продаж гонадотропинов в денежном и натуральном выражении за 2015-2020 гг.

ТН	Количество проданных упаковок за 2015-2020 гг.	Сумма контрактов за 2015-2020 гг., руб.
Гонал-Ф	732 700	2 362 115 393
Пурегон	80 293	639 036 266
Менопур	45 743	587 639 619
Перговерис	171 920	499 226 759

Продолжение Таблицы 10.

Элонва	9 996	220 107 401
Овирель	75 591	175 283 225
Мериоферт	69 725	93 822 081
Гонадотропин хорионический	63 684	83 831 515
Мерионал	54 957	70 824 653
ХуМоГ	57 585	46 148 493
Фоллитроп	58 992	34 227 783
Меногон	4 191	31 783 549
Прегнил	65 295	20 960 897
Луверис	11 114	20 434 286
Альтерпур	3 670	5 279 221
Примапур	1 270	5 225 067
Хорагон	2 939	2 577 804
Гонадотропин менопаузный	120	666 333
Бравелль	230	623 711
ВСЕГО	1 543 525	5 320 158 596

Анализ потребления гонадотропинов в денежном выражении установил, что наиболее широко используемым является Гонал-Ф (2,4 млрд. руб.). Затем по объему заключенных контрактов следуют закупки ЛП Пурегон (639,0 млн. руб.), Менопур (587,6 млн. руб.) и Перговерис (499,2 млн. руб.). Примечательно, что в период с 2015 по 2019 гг. потребление Гонал-ф выросло на 214,5 млн. руб. (+40%), Пурегон – на 14,1 млн. руб. (+11%), Перговерис – на 55,8 млн. руб. (+53%), а закупки ЛП Менопур сократились на 74,2 млн. руб. (-155%) (рисунок 29).

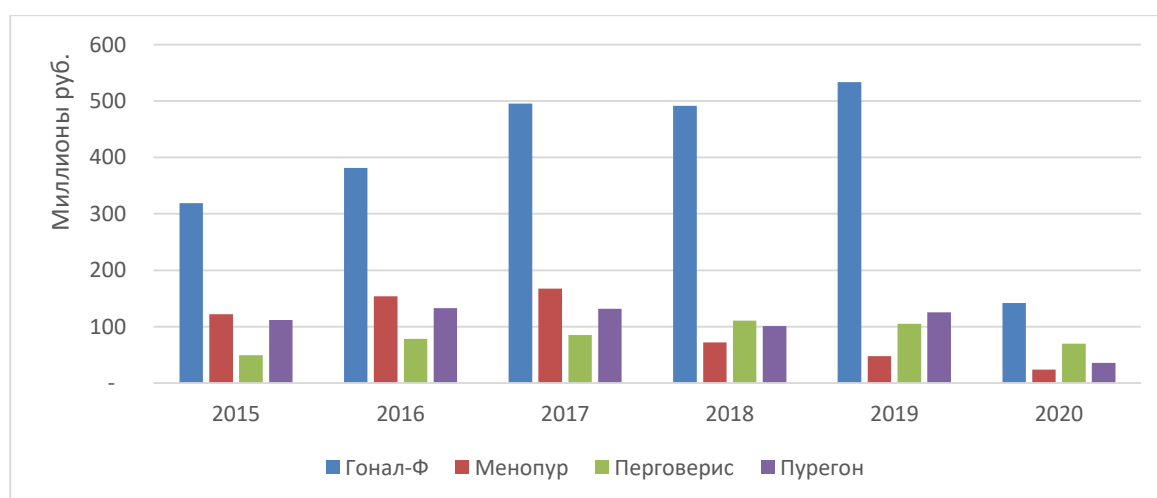


Рисунок 29 – Динамика потребления гонадотропинов для стимуляции овуляции в денежном выражении в целом по фармацевтическому рынку за 2015-2020 гг. (млн. руб.)

Проведенный анализ установил, что наиболее часто закупаемым гонадотропином также является Гонал-Ф (732,7 тыс. упаковок). Следующими гонадотропинами по объему закупок в денежном выражении являются Перговерис (171,9 тыс. упаковок) и Пурегон (80,3 тыс. упаковок). В период с 2015 по 2019 гг. потребление ЛП Гонал-Ф сократилось на 26,9 тыс. упаковок (–20%), ЛП Менопур сократилось на 4,5 тыс. упаковок (–87%), в то время как ЛП Пурегон увеличил объемы потребления на 2,9 тыс. упаковки (+18%), а ЛП Перговерис увеличил на 21,2 тыс. упаковок (+57%) (рисунок 30).

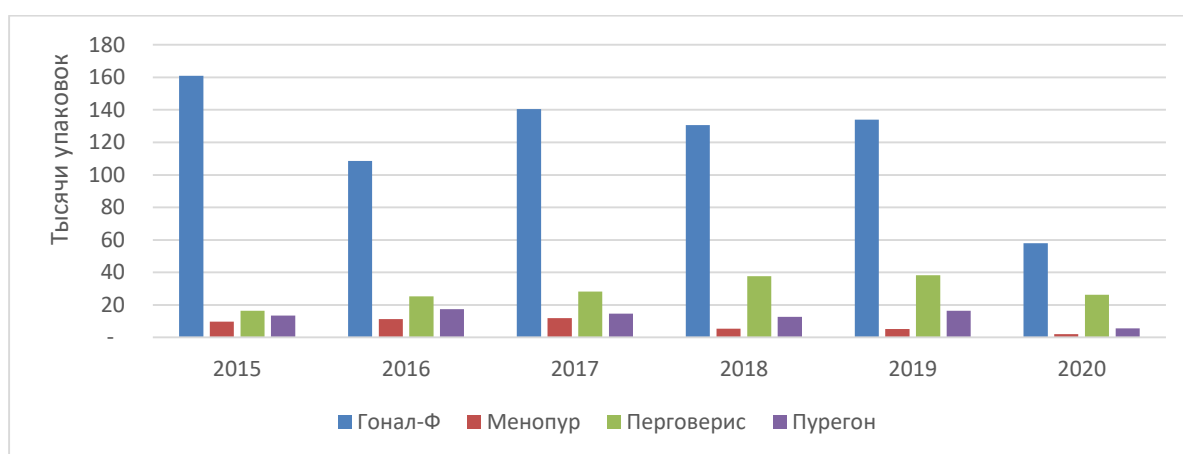


Рисунок 30 – Динамика потребления гонадотропинов для стимуляции овуляции в натуральном выражении в целом по фармацевтическому рынку за 2015-2020 гг. (тысяч упаковок)

Наибольший объем потребления в денежном выражении за период с 2015 по 2019 гг. наблюдается у Гонал-Ф: рост потребления составил 214,5 млн. руб. (+40%). Несмотря на снижающийся объем потребления, Менопур остается в тройке наиболее закупаемых ЛП (587,6 млн. руб. за 5 лет). Самые высокие показатели роста в натуральном выражении отмечены у ЛП Перговерис – за последние пять лет объем потребления увеличились на 55,8 млн. руб. (+53%). Таким образом, для дальнейшей фармакоэкономической оценки были отобраны три наиболее часто закупаемые гонадотропины: Гонал-ф, Менопур и Перговерис, на долю которых приходится 65% всего рынка гонадотропинов.

Далее был проведен анализ представленности гонадотропинов в закупках на уровне субъектов РФ. Для этого был выполнен контент-анализ заключенных

контрактов на закупку гонадотропинов в 2015-2020 гг. Изучали госпитальный и коммерческий сегменты рынка в натуральном и денежном выражении по критериям: код АТХ – G03GA (гонадотропины), статус контракта – исполнение завершено. Ранжирование результатов проводилось по занимаемой доле ЛП в субъектах России. Дата проведения анализа актуальна на 01.02.2021.

Было выявлено, что 53 субъекта РФ (62%) закупали гонадотропины в период с 2015 по 2020 гг. Лидером в закупке гонадотропинов в денежном выражении являлись Москва (778,9 млн руб.), Санкт-Петербург (383,2 млн руб.), Самарская область (301,3 млн руб.), Краснодарский край (276,7 млн руб.) и Алтайский край (276,1 млн руб.). Больше всего гонадотропины в упаковках закупали Москва (348 тыс. уп.), Ивановская область (96,2 тыс. уп.), Самарская область (89,3 тыс. уп.), Санкт-Петербург (87,5 тыс. уп.) и Свердловская область (81,3 тыс. уп.). Однако, проведенный анализ доступности гонадотропинов в расчете на 1 тыс. населения позволил определить, что наиболее высокие показатели наблюдались в Алтайском крае (159 уп. на 1 тыс. населения), Ивановской (96 уп. на 1 тыс. населения), Брянской областях (45 уп. на 1 тыс. населения).

Дальнейший анализ проводили по трем гонадотропинам: Гонал-Ф, Менопур и Перговерис, отобранным для фармакоэкономического исследования. Изучаемые гонадотропины были проанализированы по объему закупок в денежном и натуральном выражении по субъектам РФ. Проведенный анализ установил, что Гонал-ф в денежном и натуральном выражении больше всего закупали в Москве. Всего за 2015-2020 гг. было закуплено 249,1 тыс. уп. общей суммой контрактов на 436,1 млн. руб. Менопур также был закуплен в Москве больше всего как в денежном (162,5 млн руб.), так и натуральном выражении (11,8 тыс. уп.). Перговерис больше всего был закуплен в Иркутской области. За анализируемый период его объемы составили 50,4 млн. руб. (17 тыс. уп.). Далее проанализировали динамику средней цены 1 МЕ изучаемых гонадотропинов. Для этого сопоставили средние цены 1 МЕ по контрактам, заключенным в 2015-2020 г. со средними ценами контрактов в 2020 г. (таблица 11).

Таблица 11 – Изменение средних цен 1 МЕ гонадотропинов в 2015-2020 гг.

Средние цены 1 МЕ гонадотропинов, руб.			
ТН	2015-2020 гг.	2020 г.	% изменение
Гонал-ф	14,67	14,45	-2%
Менопур	15,18	18,97	+20%
Перговерис	19,30	17,83	-8%

Было установлено, что в 2020 г. по сравнению с 2015-2020 гг. средние цены за 1 МЕ на Гонал-Ф и Перговерис снизились на 2% и 8% соответственно, в то время как цена 1 МЕ на Менопур выросла на 20%. Рост цены на Менопур объясняется отсутствием возможности ценового регулирования со стороны государства на ЛП, не включенные в перечень ЖНВЛП.

Проведенный анализ объема, структуры и динамики потребления гонадотропинов для лечения женского бесплодия в РФ по состоянию на 01.02.2021 установил, что за анализируемый период с 2015-2020 гг. потребление гонадотропинов в денежном выражении в целом по рынку характеризовалось волнообразным течением с постепенным увеличением в период с 2015 по 2017 гг. на 422,7 млн. руб. (+42%), плавным снижением в 2018 на 8% с последующим возвращением в 2019 г. на уровень 2017 г. и резким снижением в 2020 гг. на 728,2 млн. руб. (-183%). Наибольший объем потребления среди анализируемых гонадотропинов в период с 2015 по 2020 гг. наблюдается у ЛП Гонал-Ф: рост его потребления составил 214,5 млн. руб. (+40%). ЛП Менопур остается в тройке наиболее покупаемых ЛП (587,6 млн. руб. за 5 лет). ЛП Перговерис за последние пять лет увеличил объем потребления на 55,8 млн. руб. (+53%). Таким образом, для дальнейшей фармакоэкономической оценки были отобраны три наиболее часто покупаемые гонадотропины: Гонал-ф, Менопур и Перговерис. Анализ доступности гонадотропинов в субъектах РФ определил, что 53 субъекта РФ (62%) закупали гонадотропины в период с 2015 по 2020 гг. Лидером в закупке гонадотропинов в денежном и натуральном выражении являлась Москва (778,9 млн руб. или 348 тыс.

уп.), однако в расчете на 1 тыс. населения наиболее высокие показатели доступности гонадотропинов наблюдались в Алтайском крае (159 уп. на 1 тыс. населения), Ивановской (96 уп. на 1 тыс. населения) и Брянской областях (45 уп. на 1 тыс. населения) [26]. Анализ представленности гонадотропинов в субъектах РФ показал, что ЛП Гонал-ф в денежном и натуральном выражении больше всего закупали в Москве. Всего за 2015-2020 гг. было закуплено 249,1 тыс. уп. общей суммой контрактов на 436,1 млн. руб. ЛП Менопур также был закуплен в Москве больше всего как в денежном (162,5 млн руб.), так и натуральном выражении (11,8 тыс. уп.). ЛП Перговерис больше всего был закуплен в Иркутской области: за анализируемый период его объемы составили 50,4 млн. руб. (17 тыс. уп.). В 2020 г. по сравнению с 2015-2020 гг. средние цены за 1 МЕ ЛП Гонал-Ф и Перговерис снизились на 2% и 8% соответственно, в то время как цена 1 МЕ ЛП Менопур, отсутствующего в перечне ЖНВЛП, увеличилась на 20%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 3

Проведенный анализ нормативно-правовой базы, регламентирующей организацию лекарственного обеспечения при оказании медицинской помощи, показал, что ЭКО проводится в условиях дневного стационара в рамках базовой программы ОМС и оплачивается по тарифу КСГ. Поскольку при проведении процедуры ЭКО назначается ряд дорогостоящих ЛП, финансируемых за счет ОМС, то особенно важно экономически обоснованно осуществлять выбор гонадотропинов, используемых при стимуляции овуляции.

В результате анализа ассортимента ЛП, используемых в терапии женского бесплодия, было определено, что в государственном реестре содержится 10 МНН, по которым представлено 18 ТН гонадотропинов, зарегистрированные в ГРЛС с 2004 по 2020 гг. Две трети гонадотропинов выпускаются в форме лиофилизата для приготовления раствора. Почти половина гонадотропинов вводится подкожно. 40% МНН (4 из 10) присутствовали в перечне ЖНВЛП, при этом ни один гонадотропин, входящий в наиболее широко представленную группу «менотропины», не включен в перечень ЖНВЛП.

Анализ доступности гонадотропинов в субъектах РФ определил, что 53 субъекта РФ (62%) закупали гонадотропины в период с 2015 по 2020 гг. Лидером в закупке гонадотропинов в денежном и натуральном выражении являлась Москва (778,9 млн руб. или 348 тыс. уп.), однако в расчете на 1 тыс. населения наиболее высокие показатели доступности гонадотропинов наблюдались в Алтайском крае (159 уп. на 1 тыс. населения), Ивановской (96 уп. на 1 тыс. населения) и Брянской областях (45 уп. на 1 тыс. населения).

В результате изучения объемов потребления гонадотропинов, используемых в терапии женского бесплодия, установили наиболее часто закупаемые гонадотропины: Гонал-ф, Менопур и Перговерис, на долю которых приходилось 65% всего рынка гонадотропинов. Далее в соответствии с программой исследования с помощью метода PICO выбирали критерий эффективности гонадотропинов для проведения фармакоэкономической оценки.

ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С СУБОПТИМАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ

4.1 Выбор критерия эффективности гонадотропинов для фармакоэкономической оценки лечения женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом яичников

Согласно разработанной программе исследования для выполнения анализа эффективности определили этапы информационного поиска и анализа результатов КИ, имеющих отношение к проводимому нами ФЭКИ. Для этого проводили поиск КИ по ключевым словам: «clinical trial», «luteinizing hormone», «ovarian hyperstimulation», «assisted reproduction techniques», «suboptimal response», что позволило обнаружить более 1,5 тысяч исследований. Скрининг информации проводили в базе данных медицинских и биологических публикаций Национальной библиотеки медицины США (PubMed), в базе «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в базе данных Embase с использованием медицинских предметных рубрик MESH и логических операторов AND, OR, NOT (И, ИЛИ, НЕТ) [24].

В соответствии с алгоритмом отбора КИ был следующим: из обнаруженных обзоров и мета-анализов, включая рандомизированные КИ, были исключены повторы, а также данные тех исследований, в которых не оценивались пациентки с субоптимальным ответом на стимуляцию овуляции. Также были исключены работы, информация о которых не была полнотекстовой. В результате были отобраны для обзора 37 КИ, указанных в приложении Б. К ним были применены критерии отбора, установленные методом PICO. Изучали КИ, оценивающие эффективность гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом, в которых в качестве исследуемой терапии являлись фоллитропин-альфа, фоллитропин-альфа+лутропин-альфа и менотропин. При этом показателями клинической эффективности терапии являлась частота живорождения. При отборе данных

предпочтение отдавали прямым сравнительным КИ (рисунок 31).

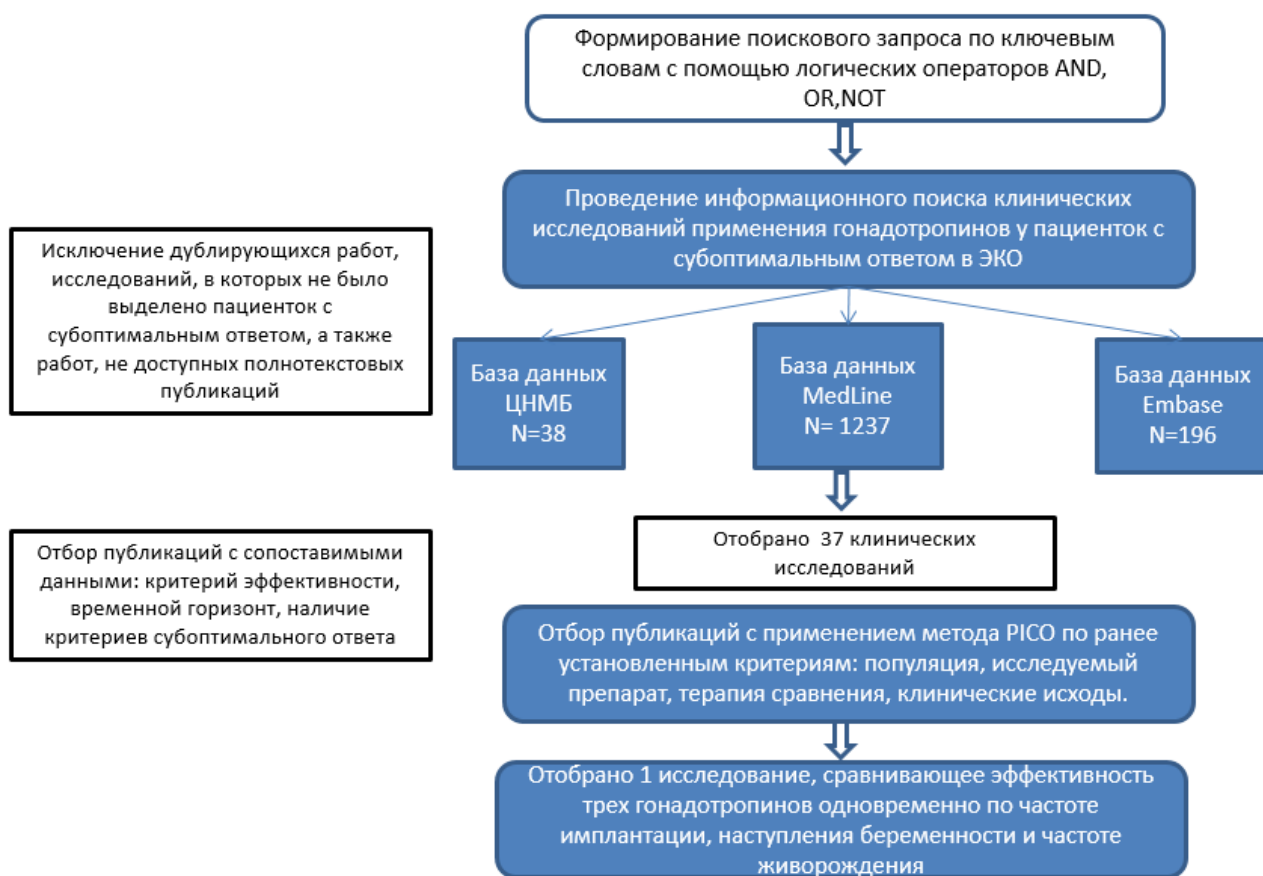


Рисунок 31 – Результат скрининга информации с помощью метода PICO

Среди найденных КИ эффективность гонадотропинов оценивалась по частоте имплантации, частоте наступления клинической беременности и частоте живорождения [95, 97, 107, 115, 122]. Эти критерии обычно применяются ведущими репродуктологами при выборе лекарственной терапии для стимуляции овуляции [20, 92]. Поскольку при проведении ФЭК анализа для получения наиболее убедительных результатов необходимо выбирать конечные критерии эффективности, используемые при лечении конкретного заболевания, в ходе нашего фармакоэкономического исследования определили наиболее весомый критерий эффективности – частота живорождения.

В результате проведенного информационного поиска определили, что рандомизированное контролируемое сравнительное КИ Ferraretti и соавторов является наиболее полно удовлетворяющим заданным критериям отбора и выбрали его источником данных об эффективности гонадотропинов для проведения

фармакоэкономического исследования [106]. Данное КИ являлось единственным, в котором было проведено прямое сравнительное исследование эффективности трех гонадотропинов фоллитропин-альфа, фоллитропин-альфа + лутропин-альфа и менотропин у пациенток с субоптимальным ответом. Описание и результаты исследований приведены на таблицах 12, 13.

Таблица 12 – Характеристики пациенток, включенных в КИ Ferraretti и соавторов [106]

Схема терапии	Фоллитропин-альфа	Фоллитропин-альфа + Лутропин-альфа	Менотропин
Название КИ	Применение экзогенного лютеинизирующего гормона для контролируемой овариальной гиперстимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с субоптимальным ответом на лечение [106]		
Дизайн КИ	Рандомизированное контролируемое клиническое исследование		
Число участников, человек	50	54	22
Возраст (среднее \pm SD), г.	31,66 \pm 2,8	31,49 \pm 3,2	32,02 \pm 4,1
Дополнительный фактор: мужское бесплодие	36 (72%)	31 (57%)	12 (54%)
Только женское бесплодие	10 (20%)	21 (39%)	10 (45%)
Другие дополнительные факторы	4 (8%)	2 (4%)	0
Число прерванных циклов стимуляции	2	4	2
Общая доза ФСГ (среднее \pm SD), МЕ	4320 \pm 600 ^a	3560 \pm 850	3225 \pm 950
Общая доза ЛГ (среднее \pm SD), МЕ	—	525 \pm 300	475 \pm 300

a - группа фоллитропин-альфа в сравнении с группами фоллитропин-альфа + лутропин-альфа и менотропин; $p < 0,05$.

В отобранном исследовании было установлено, что у пациенток, получавших лечение в виде ЛС фоллитропин-альфа + лутропин-альфа (А) статистически значимо чаще наступала клиническая беременность в сравнении с группами пациенток, получавших ЛС фоллитропин-альфа (В) и ЛС менотропин (С) [106]. Таблица 13 иллюстрирует основные клинические исходы отобранного КИ.

Таблица 13 – Основные клинические исходы КИ Ferraretti и соавторов [106]

Критерий эффективности	Фоллитропин-альфа	Фоллитропин-альфа + лутропин-альфа	Менотропин
Частота имплантации ооцитов, %	14,1 (12/85)	36,8 (24/65)	7,4 (2/27)
Частота наступления клинической беременности (от числа перенесенных эмбрионов), %	11 (24,4 %)	22 (54 %) ^a	2 (11 %)
Частота живорождения, % (n) (от числа начатых циклов)	22 % (11)	40,7 % (22)	18 % (4)

a- группа фоллитропин-альфа + лутропин-альфа в сравнении с группами фоллитропин-альфа и менотропин; $p < 0,05$.

Однако в исследовании Ferraretti и соавторов не приводится информации о наличии статистически значимых различий между группами В и С, поэтому мы провели не прямое сравнение между ними при условии, что в качестве общего ЛП сравнения выступал ЛС фоллитропин-альфа + лутропин-альфа (А) [27].

4.2 Анализ эффективности лекарственных средств, применяемых для стимуляции яичников, с использованием непрямого сравнения

Прямые сравнительные КИ, оценивающие эффективность между ЛС менотропином и ЛС фоллитропин-альфа у пациенток с субоптимальным ответом, в ходе информационного поиска обнаружены не были, в связи с чем стало актуальным проведение сравнительной оценки клинической эффективности с помощью метода НС, который был нами адаптирован в соответствии с целью и задачами научного исследования.

Рисунок 32 показывает в графическом виде дизайн применения метода НС, где данные, полученные в КИ А. Ferraretti и соавторов, отображаются сплошной линией, а прерывистой линией – результаты нашего непрямого сравнения.



Рисунок 32 – Представление сети непрямого сравнения гонадотропинов

Примененный нами подход основывался на следующем. Исследование Ferraretti и соавт. было условно разделено на два квази-исследования так, что в первом исследовании сравнивали эффективность фоллитропин-альфа + лутропин-альфа (А) с фоллитропин-альфа (В), а во втором – фоллитропин-альфа + лутропин-альфа с менотропином (С) [27].

В нашем случае в качестве меры исходов были выбраны бинарные – отношение шансов (OR) [37]. Основным критерием эффективности в НС гонадотропинов была выбрана частота живорождения. Затем провели оценку методологического качества КИ, включенного в не прямое сравнение. Согласно проведенной оценке возникновения рисков систематической ошибки отобранного КИ по 6 основным доменам и интерпретации результатов их оценки [62] в КИ Ferraretti и соавт. наблюдается средний риск возникновения систематической ошибки, ввиду отсутствия информации об «ослеплении» врачей и пациентов. Это позволило перейти к следующему этапу проведения НС, основываясь на результатах клинической эффективности гонадотропинов и сравниваемых группах пациентов из отобранного КИ Ferraretti и соавт. в качестве источника данных. Далее мы перешли к расчету отношения шансов и доверительного интервала (CI)

для пары сравнения ВА.

Таблица 14 иллюстрирует результаты КИ, проведенных Ferraretti и соавторов. Здесь в качестве положительного эффекта стимуляции рассматривалось число беременностей, закончившихся живорождением, а в качестве отрицательного – значение, соответствующее разности между общим количеством пациенток, и тех из них, у которых беременность закончилась живорождением [27].

Таблица 14 – Распределение исходов КИ Ferraretti и соавторов (1-ая пара сравнения)

	Р-ФСГ (В)	Р-ФСГ+р-ЛГ (А)
Положительный исход	11 (a)	22 (c)
Отрицательный исход	39 (b)	32 (d)
Общее кол-во пациенток	50 (a+b)	54 (c+d)

Применение формулы 1, приведенной во второй главе диссертации (стр. 38), позволило рассчитать отношение шансов в паре сравнения ВА. Расчеты имели следующий вид:

$$OR(ВА) = \frac{(11 * 32)}{(39 * 22)} = 0,41$$

По формуле 2 была рассчитана стандартная ошибка, используемая в дальнейшем при определении границ доверительного интервала:

$$SE = \left(\frac{1}{11} + \frac{1}{22} + \frac{1}{32} + \frac{1}{39} \right)^{0,5} = 0,44$$

Верхнюю и нижнюю границы доверительного интервала (CI) рассчитывали по формулам 4, 5, и они составили:

$$CI(ВА) = 0,17 \text{ to } 0,97$$

Интерпретация полученного результата сравнения р-ФСГ (В) и р-ФСГ+р-ЛГ (А) показала, что р-ФСГ статистически значимо менее эффективен, чем р-ФСГ+р-ЛГ (OR 0,41 (0,17;0,97)).

Затем аналогично были рассчитаны OR и CI для второй пары сравнения: СА. Исходы КИ Ferraretti и соавторов приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Распределение исходов КИ Ferraretti и соавторов (2-ая пара сравнения)

	чМГ (С)	р-ФСГ+р-ЛГ (А)
Положительный исход	4 (a)	22 (c)
Отрицательный исход	18 (b)	32 (d)
Общее кол-во пациенток	22 (a+b)	54 (c+d)

$$OR(CA) = \frac{(4 * 32)}{(18 * 22)} = 0,32$$

$$SE = \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{22} + \frac{1}{32} + \frac{1}{18} \right)^{0,5} = 0,62$$

$$CI(CA) = 0,09 \text{ to } 1,08$$

В результате сравнения чМГ (С) и ЛС р-ФСГ+р-ЛГ (А) установлено, что ЛС чМГ менее эффективен, чем ЛС р-ФСГ+р-ЛГ, однако без статистически значимых различий (OR 0,32 (0,09;1,08)).

На заключительном этапе было проведено собственно не прямое сравнение полученных мер эффектов OR (BA и CA) и их CI в паре BC [27]. Расчет OR проводили по формуле 1:

$$OR(BC) = \frac{0,41}{0,32} = 1,27$$

Стандартную ошибку в паре BC определяли по формуле 3:

$$SE = \sqrt{0,44^2 + 0,62^2} = 0,76$$

С помощью формул 4 и 5 определили границы доверительного интервала в паре BC. Верхняя и нижняя границы были равны:

$$95\%CI = 0,29 \text{ to } 5,6$$

Результат проведенного НС показал, что шанс наступления живорождения на фоне применения ЛС фоллитропин-альфа в 1,27 раза выше, чем при применении ЛС менотропин, однако, так как доверительный интервал содержит единицу, то данные различия, согласно алгоритму интерпретации результатов непрямого сравнения, статистически не значимы (OR 1,27 (0,29;5,6)). Результаты

адаптированного НС приведены на рисунке 33.



Рисунок 33 – Результаты адаптированного непрямого сравнения гонадотропинов

Выполненное нами НС в рамках КИ Ferraretti и соавт. позволило сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий между терапиями фоллитропином-альфа и менотропином (OR 1,27 (0,29;5,6)), что было использовано при выполнении последующих этапов ФЭК анализа.

Таким образом, адаптированный метод непрямого сравнения позволил с точки зрения доказательной медицины получить релевантные результаты, которые могут использоваться в качестве вспомогательного метода оценки эффективности гонадотропинов при отсутствии прямых сравнительных клинических исследований [118, 119].

4.3 Анализ затрат на лечение бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом яичников

При выборе учитываемых параметров для проведения анализа затрат выявили, что протоколы лечения, способы и кратность введения ЛП, лабораторные

исследования, необходимые для контроля за состоянием пациентки, не отличаются при использовании сравниваемых альтернатив [24]. Назначение гонадотропинов очень часто сопровождалось образованием кист яичников [11-13]. Синдром гиперстимуляции яичников легкой и средней степени возникал часто, а тяжелой степени – нечасто [11-13]. Редко возникали апоплексия, внематочная, многоплодная беременность, перекрут яичников [11-13]. Поскольку по результатам проведенного анализа инструкций по медицинскому применению ЛПП Перговерис, Гонал-ф и Менопур не установили различий в возможной частоте наступления побочных явлений, затраты на их купирование не учитывали, в связи с чем анализ затрат проводили только по курсовой стоимости гонадотропинов [24].

Так как ранее в ходе анализа потребления гонадотропинов было установлено, что на один из трех наиболее часто закупаемых гонадотропинов, ЛПП Менопур, цена не зарегистрирована, то для соблюдения принципа сопоставимости, для проведения анализа затрат изучаемых гонадотропинов использовали сведения о ценах на ЛПП из контрактов, заключенных в 2020 г. Информация о закупленных гонадотропинах, включая лекарственную форму, дозировку, фасовку, количество проданных упаковок, сумму контрактов являлась базой для расчета средневзвешенной цены 1 МЕ [17]. В таблице 16 приведены сведения о проданных гонадотропинах на завершенных аукционах в 2020 г. (по данным IQVIA).

Таблица 16 – Сведения о проданных гонадотропинах на завершенных аукционах в 2020 г.

ЛПП	Лекарственная форма	Дозировка	Фасовка	Кол-во проданных упаковок в 2020 г.	Сумма контракта (руб.)	Цена за упаковку (руб.)
Гонал-Ф	раствор для подкожного введения	75 МЕ 5.5 мг	1	43 770	44 911 739	1 026
		300 МЕ 22 мг	1	9 223	43 855 246	5 011
		450 МЕ 33 мг	1	3 036	23 276 358	7 929

Продолжение Таблицы 16.

		900 МЕ 66 мкг	1	1 963	29 904 284	14 615
Перговерис	лиофилизат для приготовления раствора	150 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ (11 мкг+3 мкг)	1	26 304	69 946 912	2 675
Менопур	лиофилизат для приготовления раствора	75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ	10	1 999	28 436 745	14 225

Расчет средневзвешенной цены 1 МЕ гонадотропинов осуществляли по формуле 7:

$$Price_{\text{Гонал}_\phi} =$$

$$= \frac{\left(\frac{1\,026}{75 * 1} * 43\,770\right) + \left(\frac{5\,011}{300 * 1} * 9\,223\right) + \left(\frac{7\,929}{450 * 1} * 3\,036\right) + \left(\frac{14\,615}{900 * 1} * 1\,963\right)}{43\,770 + 9\,223 + 3\,036 + 1\,963}$$

$$= 14,45 \frac{\text{руб.}}{\text{МЕ}}$$

$$Price_{\text{Перговерис}} = \frac{\left(\frac{2\,675}{150 * 1} * 26\,304\right)}{26\,304} = 17,83 \frac{\text{руб.}}{\text{МЕ}}$$

$$Price_{\text{Менопур}} = \frac{\left(\frac{14\,225}{75 * 10} * 1\,999\right)}{1\,999} = 18,97 \frac{\text{руб.}}{\text{МЕ}}$$

Затраты на основную фармакотерапию из расчета на одну пациентку с субоптимальным ответом рассчитывали по формуле 8:

$$Cost_{\text{Гонал}_\phi} = 14,45 \frac{\text{руб.}}{\text{МЕ}} * 4320 \text{ МЕ} = 62\,424 \text{ руб.}$$

$$Cost_{\text{Перговерис}} = 17,83 \frac{\text{руб.}}{\text{МЕ}} * 3560 \text{ МЕ} = 63\,475 \text{ руб.}$$

$$Cost_{\text{Менопур}} = 18,97 \frac{\text{руб.}}{\text{МЕ}} * 3225 \text{ МЕ} = 61\,178 \text{ руб.}$$

Результаты анализа затрат, представляющие курсовую стоимость гонадотропинов, рассчитанные на одну пациентку с субоптимальным ответом,

приведены в таблице 17.

Таблица 17 – Стоимость курса терапии гонадотропинами

ЛП	Средневзвешенная цена 1 МЕ ФСГ, руб.	Курсовая доза по статье Ferraretti и соавт., МЕ ФСГ	Стоимость за курс, руб.
Гонал-Ф	14,45	4 320 МЕ	62 424
Перговерис	17,83	3 560 МЕ	63 475
Менопур	18,97	3 225 МЕ	61 178

Анализ затрат показал, что курсовая стоимость терапии ЛП Менопур минимальна и составила 61,2 тысячи рублей, в то время как терапия ЛП Перговерис является наиболее дорогой, равна 63,5 тысячам рублей.

Ввиду того, что тариф КСГ помимо расходов на медицинскую помощь включает в себя начисления на оплату труда, организацию питания и прочие производственные расходы, лечебное учреждение заинтересовано в рациональном использовании денежных средств [5]. Поскольку процедура ЭКО финансируется за счет средств ОМС, актуальным являлось определение размера КСГ, оставшегося после проведения стимуляции овуляции. Для этого была проведена оценка стоимости тарифов ЭКО в условиях дневного стационара по 16 субъектам РФ, население административных центров которых на 1 января 2020 г. составляло более 1 миллиона человек [39].

Стоимость законченного случая лечения женского бесплодия методом ЭКО в дневном стационаре на основе КСГ определялась из установленного тарифа или рассчитывалась по формуле 9. При этом в качестве источника информации о стоимости законченного случая лечения методом ЭКО являлись данные территориальных фондов ОМС.

$$ДС_{КСГ \text{ Краснодар}} = 13\,332 \text{ руб.} * 9,79 * 1,2 * 1 = 156\,624,34 \text{ руб.}$$

Аналогично проводили расчет стоимости КСГ на ЭКО в остальных анализируемых субъектах РФ. Полученные значения стоимости законченного случая лечения методом ЭКО для каждого изучаемого субъекта РФ сводились в

единую базу (приложение Г – таблица 1). Далее построили диаграмму, позволяющую определить размеры тарифов на проведение ЭКО в отобранных субъектах РФ, а также степень варьирования остатка средств после стимуляции овуляции изучаемыми гонадотропинами. Полный список субъектов РФ, отобранных для анализа, и размер тарифов ЭКО приведены в приложении Г.

Проведенный анализ стоимости КСГ и тарифа на оплату ЭКО в условиях дневного стационара установил, что среди 16 выбранных субъектов РФ в Санкт-Петербурге размер КСГ является наибольшим и составляет 199 211 руб., а в Москве наименьший – 118 714 руб. В среднем по 16 субъектам РФ после проведения стимуляции овуляции от тарифа ЭКО/КСГ остается до 69% средств, при этом среднее значение тарифа на ЭКО составляет 156 159 руб (рисунок 34).

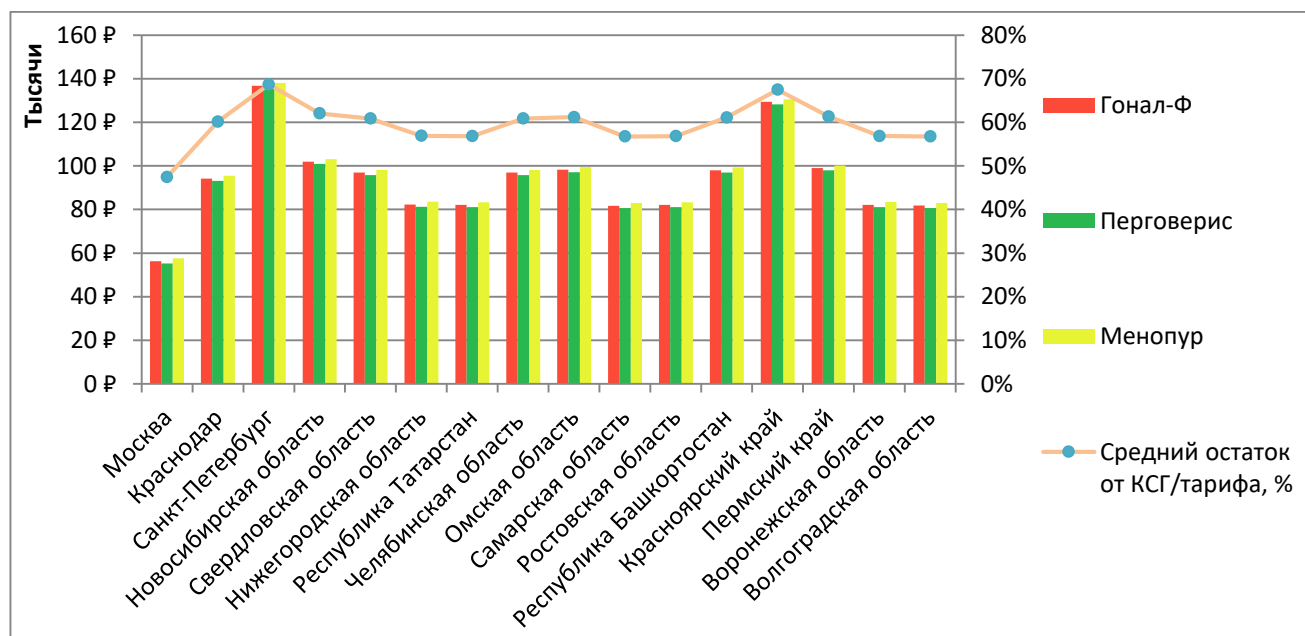


Рисунок 34 – Остаток тарифа КСГ после курса лечения гонадотропинами в субъектах РФ

Среди анализируемых гонадотропинов закупка ЛП Менопур является наименее затратной технологией с позиции системы ОМС, поскольку после проведения стимуляции овуляции лечебное учреждение сохраняет до 69,3% средств тарифа. Стимуляция ЛП Перговерис позволяет оставлять стационару до 68,1% средств, при использовании Гонал-Ф – до 68,7%.

Проведенный анализ затрат был применен в фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в экстракорпоральном

оплодотворении. Результаты, полученные при выполнении анализа затрат по РФ в целом, представлены в разделе «Анализ затрат» модели (рисунок 35).

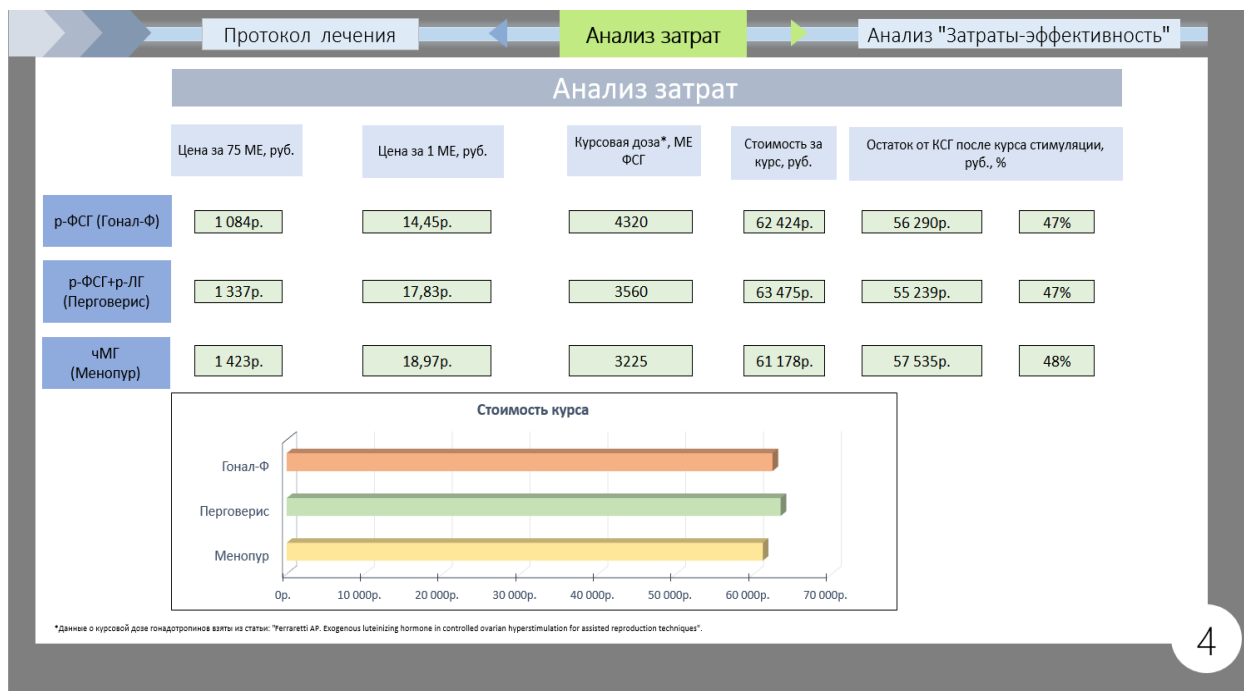


Рисунок 35 – Раздел «Анализ затрат» фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО

Раздел «Анализ затрат» отражает прямые затраты на стоимость курса стимуляции овуляции изучаемыми гонадотропинами у пациенток с субоптимальным ответом с учетом курсовой дозы. В правой части страницы «Анализ затрат» показан объем КСГ, оставшийся после проведения стимуляции овуляции гонадотропинами, в денежном и процентном эквиваленте.

Таким образом, проведенный анализ затрат установил, что курсовая стоимость терапии гонадотропинами, применяемых для стимуляции овуляции у пациенток с субоптимальным ответом, варьирует от 61,2 до 63,5 тысяч рублей. Тариф на оплату ЭКО среди 16 выбранных субъектов РФ в условиях дневного стационара в Санкт-Петербурге является наибольшим и составляет 199 211 руб., а в Москве наименьший – 118 714 руб. После стимуляции овуляции ЛП Перговерис от тарифа на ЭКО остается до 68,1% средств, при использовании ЛП Гонал-Ф – до 68,7%. Следующим этапом являлось определение доминантной схемы лечения женского бесплодия анализом «затраты-эффективность», а также расчет экономических

последствий внедрения изучаемых гонадотропинов.

4.4 Анализы «затраты-эффективность», «влияния на бюджет» при лечении бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом яичников

Разработанная ФЭЖ модель применения ЛС, используемых в ЭКО позволила провести СЕА с учетом полученных на предыдущих этапах данных [23, 120]. Страница модели «анализ «затраты-эффективность»» демонстрирует количественные показатели CER изучаемых гонадотропинов по критериям эффективности, изучаемым в КИ Ferraretti и соавт., в том числе, частоте живорождения (рисунок 36). Данный анализ позволяет определить доминантную альтернативу, для которой значение CER будет минимальным.

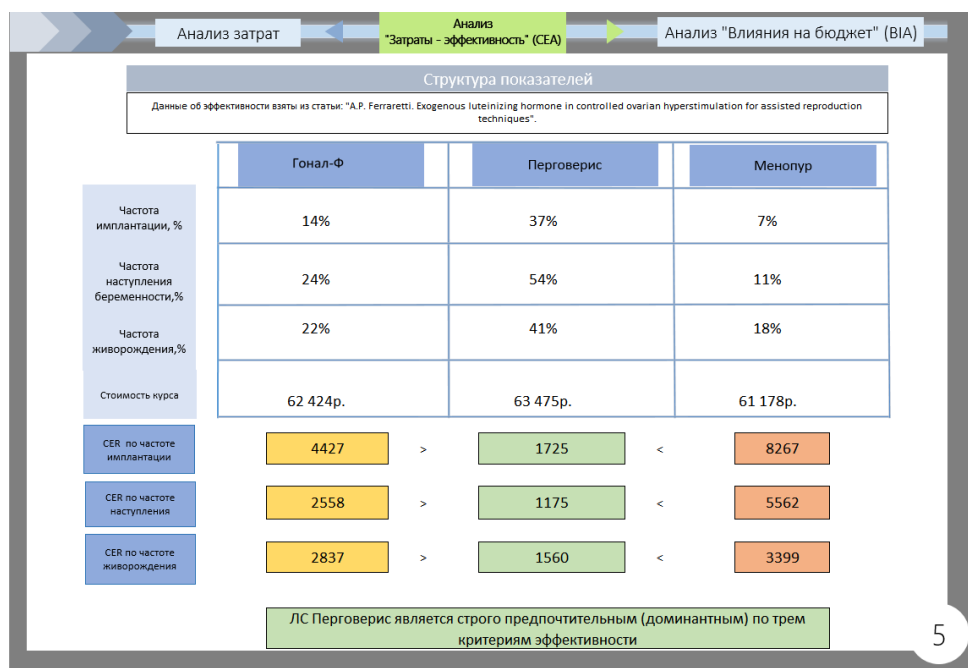


Рисунок 36 – Раздел «Анализ «затраты-эффективность»» фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО

CER определяли по формуле 10 с использованием результатов анализа затрат на курсовую стоимость терапии изучаемыми гонадотропинами. Для каждого изучаемого гонадотропина были определены CER по частоте живорождения.

$$CER_{\text{Перговерис}} = \frac{63\,475 \text{ руб.}}{41\%} = 1\,560 \text{ руб./\%}$$

$$CER_{\text{Менопур}} = \frac{61\,178 \text{ руб.}}{18\%} = 3\,399 \text{ руб./\%}$$

$$CER_{\text{Гонал_ф}} = \frac{62\,424 \text{ руб.}}{22\%} = 2\,837 \text{ руб./\%}$$

Проведенный СЕА установил, что достижение выбранного критерия эффективности требует меньших затрат при применении ЛП Перговерис, таким образом он является доминантным среди анализируемых гонадотропинов.

Следующим этапом ФЭКИ являлось проведение ВИА с позиции системы здравоохранения по двум сценариям – текущее и моделируемое распределение пациенток [121]. Данные сценарии позволяют моделировать целевую популяцию пациенток, а также ее распределение по изучаемым гонадотропинам.

В начале проведения ВИА была рассчитана популяция пациенток с субоптимальным ответом. Для ее определения применяли два подхода: эпидемиологический и основанный на реальной клинической практике – регистра ВРТ.

Первый подход сводился к использованию статистических материалов из данных Росстата. Согласно статистическому ежегоднику за 2020 г. в России доля женщин от общего населения составляет 54%, из них 44% репродуктивного возраста (15-49 лет) [39]. Известно, что 10-20% женщин детородного возраста страдают бесплодием [31, 32]. Для моделирования целевой популяции пациенток использовали минимальный показатель распространенности бесплодия – 10%. Принимая во внимание, что частота встречаемости субоптимального ответа на стимуляцию овуляции в циклах ЭКО, составляет 24-40%, для моделирования приняли среднее значение на уровне 32% [31, 103, 115]. Популяция бесплодных пациенток репродуктивного возраста с субоптимальным ответом в России составила 1,1 млн. человек.

Для реализации второго подхода был проанализирован последний опубликованный отчет регистра ВРТ по состоянию на 2021 год. В отчете ВРТ указано, что всего в России за 2018 г. было проведено 92 546 циклов ЭКО [65]. Учитывая, что вероятность субоптимального ответа составляет 32% и максимально

пациентка за один год может получить два цикла стимуляции, расчетное количество пациенток с субоптимальным ответом, получивших лечение методом ЭКО, составило 14,8 тысяч человек [50]. Поскольку данные регистра ВРТ в большей степени отражают реальные объемы оказания медицинской помощи бесплодным пациенткам, для дальнейшего выполнения ВИА регистр ВРТ был выбран основным источником для моделирования целевой популяции пациенток с субоптимальным ответом (таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика целевой популяции пациенток для ФЭЖ анализа

Популяция	Численность	Источник
Количество проведенных циклов ЭКО в отчете Регистра РАРЧ за 2018 г.	92 546 циклов	Расчетное значение. Отчет регистра РАРЧ за 2018 г.
Количество циклов ЭКО с субоптимальным ответом	29 615 циклов	Расчетное значение. 32% Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Bosch E, Garcia-Velasco J, Blockeel C, Romito A, Tournaye H and Polyzos NP (2018) The Effect of Dose Adjustments in a Subsequent Cycle of Women With Suboptimal Response Following Conventional Ovarian Stimulation. Front. Endocrinol. 9:361.
Количество бесплодных женщин с субоптимальным ответом, получающих ЭКО (n)	14 807 чел.	Расчетное значение. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2016 г. № 15-4/10/2-1895 Об информационно-методическом письме «О направлении граждан Российской Федерации для проведения процедуры ЭКО»

На следующем этапе определили текущее распределение пациенток по изучаемым схемам терапии. Источником данных о текущем распределении служили маркетинговые отчеты компании IQVIA об объеме закупок гонадотропинов в 2020 г. Так, за 2020 год было закуплено 58 тысяч упаковок ЛП Гонал-Ф, 26,3 тысячи ЛП Перговерис и 2 тысячи ЛП Менопур. Таким образом,

можно сделать вывод, что 67,2% пациенток получили Гонал-Ф, 30,5% – Перговерис и 2,3% – Менопур. В качестве будущего сценария смоделировали перераспределение пациенток по получаемым гонадотропинам в сторону увеличения доминантного с позиции СЕА ЛП Перговерис, а также более финансово доступной схемы терапии ЛП Менопур. Далее по формуле 12 определяли суммарный экономический эффект при текущем и будущем сценарии.

$$S_1 = (62\,424 \text{ руб.} * 67\% + 63\,475 \text{ руб.} * 31\% + 61\,178 \text{ руб.} * 2\%) * 14\,807 \\ = 928\,656\,046 \text{ руб.}$$

$$S_2 = (62\,424 \text{ руб.} * 37\% + 63\,475 \text{ руб.} * 41\% + 61\,178 \text{ руб.} * 22\%) * 14\,807 \\ = 926\,644\,819 \text{ руб.}$$

Затем проводили сравнение рассчитанных суммарных экономических эффектов между собой по формуле 13.

$$BIA_G = 928\,656\,046 \text{ руб.} - 926\,644\,819 \text{ руб.} = 2\,011\,227 \text{ руб.}$$

Результаты проведенного ВИА представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Результат ВИА изучаемых гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом

Сценарии	Схема терапии	Доля пациенток	Затраты, руб.
Текущее распределение	Гонал-Ф	67%	928 656 046
	Перговерис	31%	
	Менопур	2%	
Будущее распределение	Гонал-Ф	37%	926 644 819
	Перговерис	41%	
	Менопур	22%	

ВИА продемонстрировал, что при увеличении на 10% доли пациенток, получающих доминантный с позиции СЕА ЛП Перговерис и на 20% финансово доступный гонадотропин ЛП Менопур, будет наблюдаться экономия в размере 2 млн. руб на всю популяцию пациенток с субоптимальным ответом за один год.

Следует отметить, что при появлении актуальной информации возможно внесение изменений в переменные параметры модели и получение результатов в

режиме реального времени. На рисунке 37 представлено, как реализован ВИА в ФЭК модели применения ЛС, используемых в ЭКО.

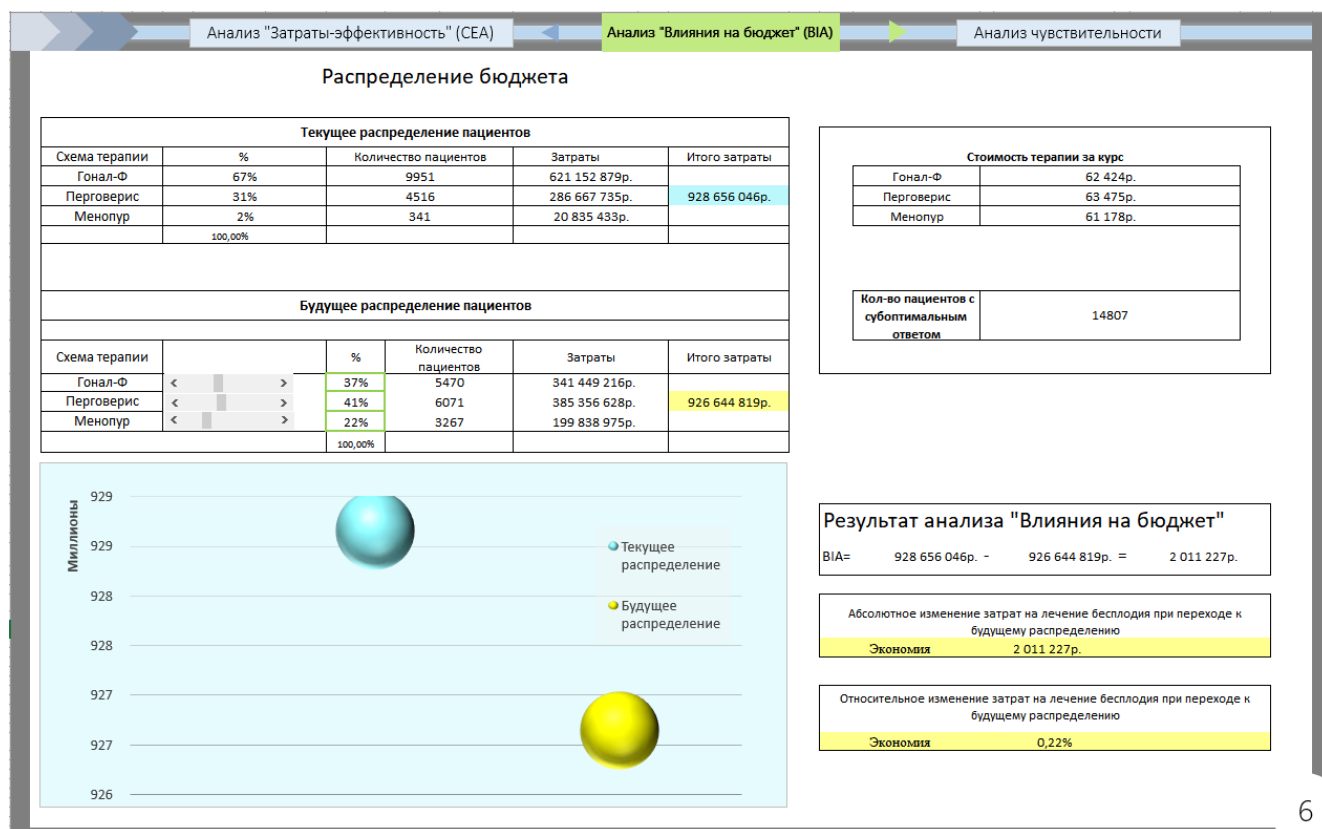


Рисунок 37 – Раздел «Анализ «влияния на бюджет»» фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО

В верхней левой части раздела приводится распределение пациентов по схемам терапии. С помощью элемента управления «счетчик» возможно регулирование будущего распределения пациенток по изучаемым гонадотропинам, демонстрируя при этом изменение бюджета, необходимого для лечения пациенток с субоптимальным ответом. С помощью проведенного ВИА становится возможным предположить, какое экономическое влияние окажет перераспределение пациенток, получающих изучаемые гонадотропины, при лечении женского бесплодия.

В соответствии с алгоритмом проведения фармакоэкономического исследования на следующем этапе была осуществлена валидация полученных результатов. Для оценки устойчивости полученных результатов проведенного СЕА выполнили двухфакторный анализ чувствительности. Для этого цену 1 МЕ

изучаемых гонадотропинов и курсовую дозу уменьшали, а затем увеличивали на 10% (рисунок 38).

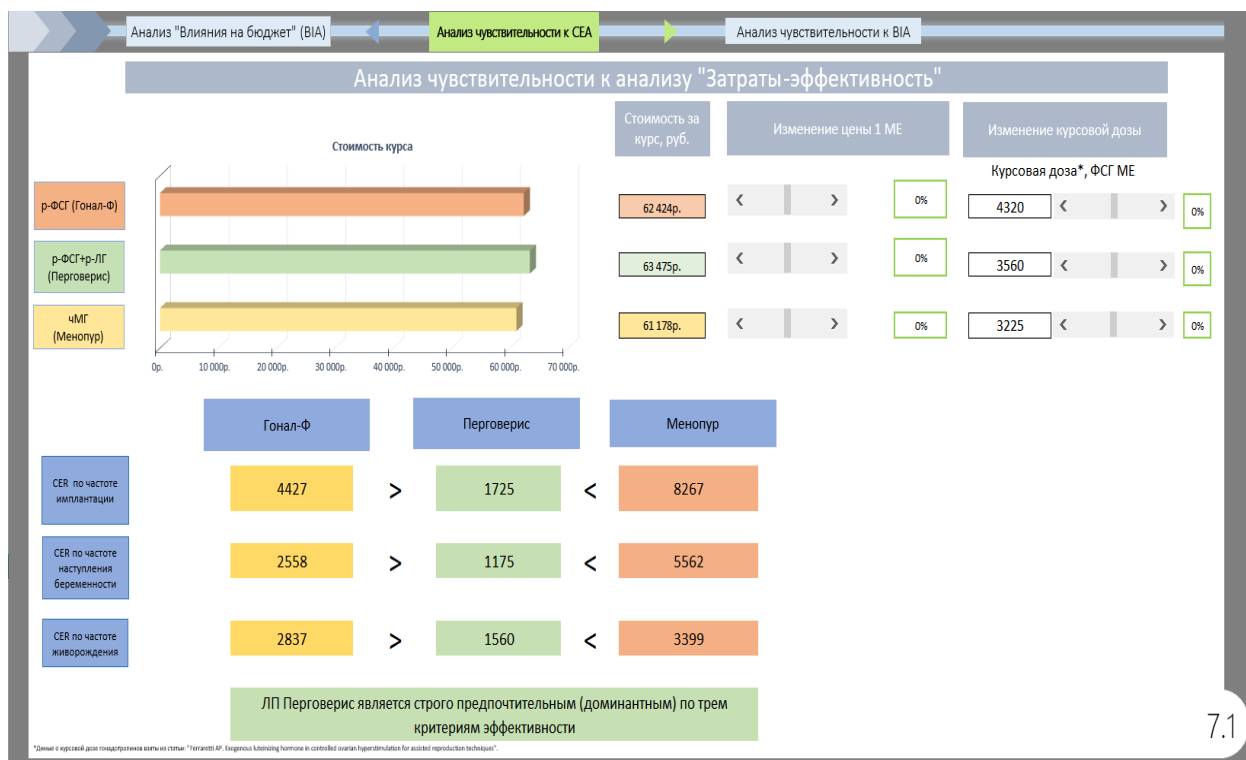


Рисунок 38 – Результаты анализа «затраты-эффективность» с учетом двухфакторного анализа чувствительности

В результате проведения данного анализа мы убедились, что при увеличении цены и курсовой дозы на 10% коэффициенты CER остаются наименьшими у ЛП Перговерис, что позволяет сделать вывод об устойчивости полученных результатов с позиции анализа «затраты-эффективность».

Затем для оценки устойчивости результатов проведенного ВИА провели однофакторный анализ чувствительности. Для этого изменяли численность целевой популяции пациенток на величину от -10% до $+10\%$ (рисунок 39).

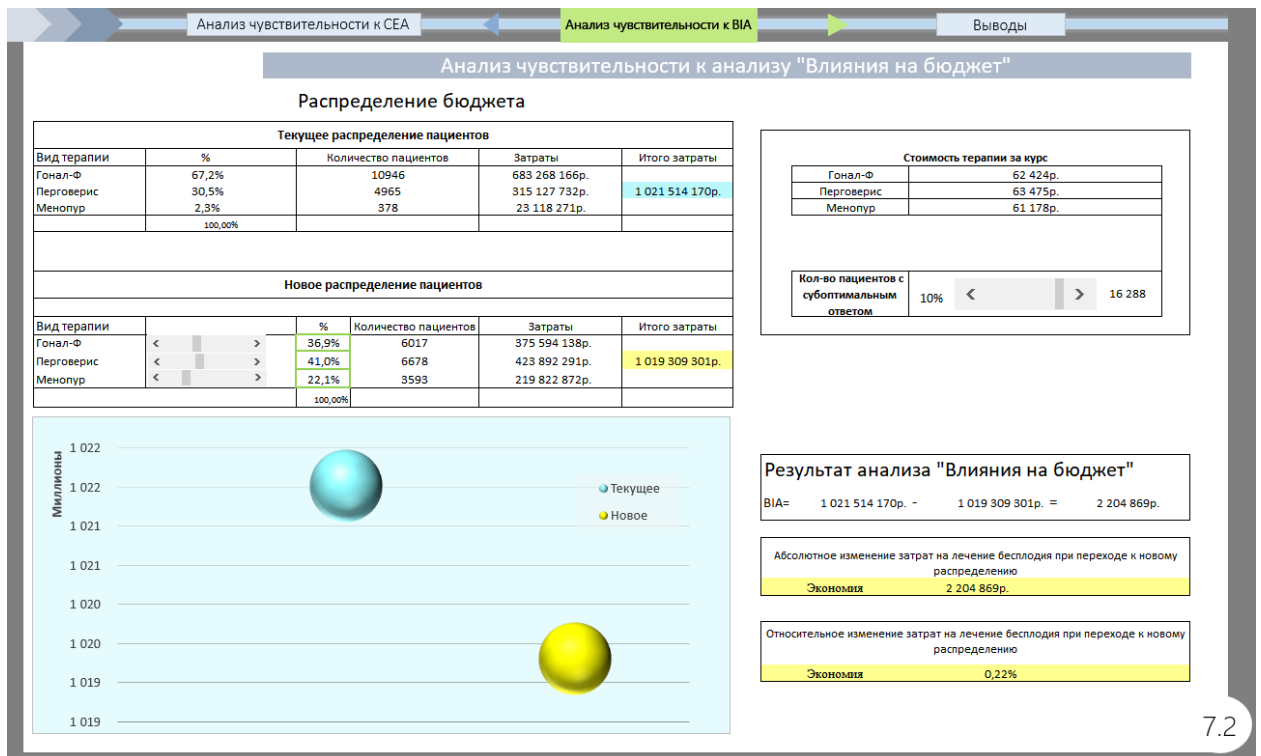


Рисунок 39 – Результаты анализа «влияния на бюджет» с учетом двухфакторного анализа чувствительности

В результате проведения данного анализа было показано, что увеличение численности целевой популяции пациенток приводит к росту суммарных экономических эффектов, однако сопровождается большей экономией средств с позиции VIA, что также позволяет сделать вывод об устойчивости полученных результатов.

Последний раздел разработанной модели отражает выводы проведенного фармакоэкономического анализа гонадотропинов, используемых при стимуляции овуляции в ЭКО для выбранного субъекта РФ с учетом ранее введенных значений. В нижней части страницы имеется кнопка, при нажатии на которую, формируется автоотчет (рисунок 40).

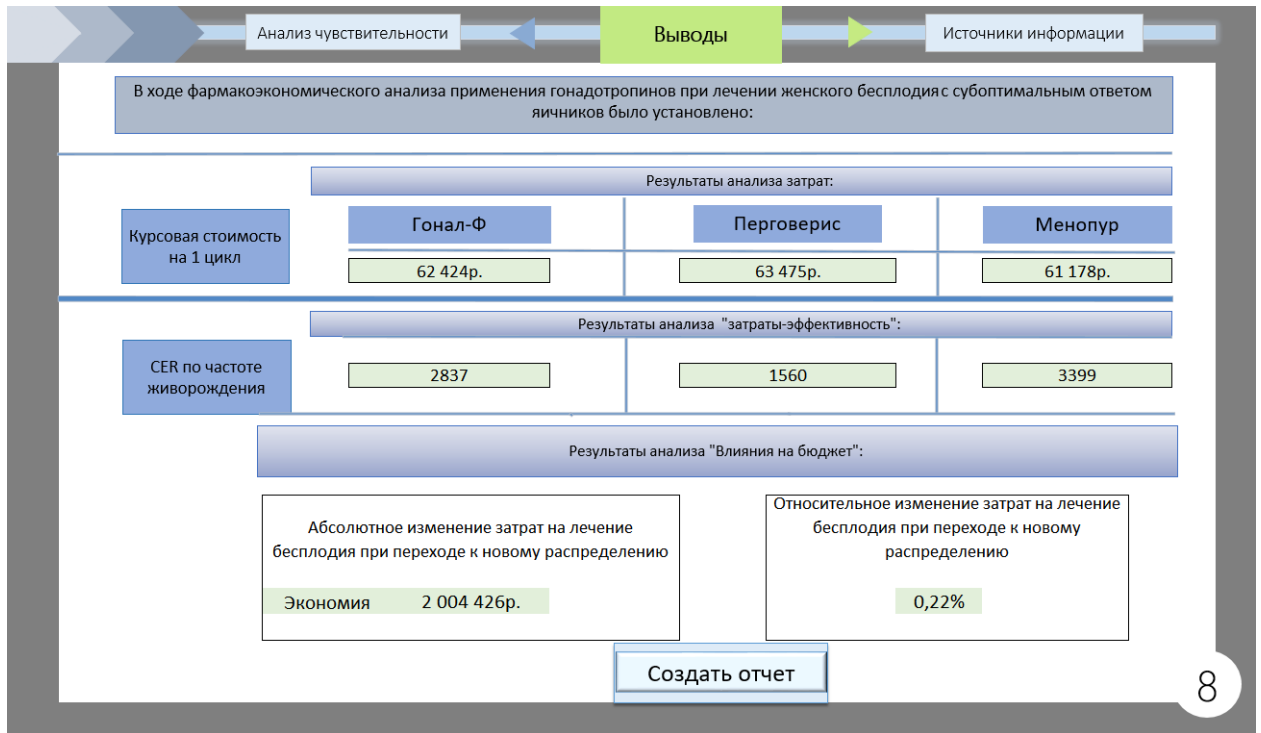


Рисунок 40 – Раздел «Выводы» фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО

Таким образом, фармакоэкономическая модель применения лекарственных средств, используемых в ЭКО, разработанная в соответствии с поставленными задачами диссертационного исследования, позволила провести оценку с использованием методов моделирования, анализа затрат, СЕА, ВИА и анализа чувствительности. Полученные результаты фармакоэкономического исследования предоставляют объективную информацию для совершения рационального выбора гонадотропинов, применяемых при стимуляции овуляции в циклах ЭКО. Пользователь модели имеет возможность заполнить вводные данные и получить результаты фармакоэкономического анализа в режиме реального времени, поддерживая актуальность полученных данных как на федеральном, так и на региональных уровнях системы здравоохранения, что имеет высокую практическую значимость при планировании расходов бюджета здравоохранения.

4.5 Моделирование отдаленных последствий более широкого применения экстракорпорального оплодотворения при лечении женского бесплодия в России

Для определения экономических и демографических последствий более широкого применения метода ЭКО была разработана аналитическая модель принятия решений «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России». В ходе разработки данной модели учитывали денежные потоки, создаваемые на разных периодах жизни: от зачатия методом ЭКО и рождения ребенка до пенсионного возраста. Модель позволяет оценить ЭКО с точки зрения окупаемости инвестиций в изучаемую технологию здравоохранения.

Согласно алгоритму разработки АМПП после формулирования цели и задач исследования приступили к заполнению вводных данных. Для этого были вычислены такие показатели как частота родов на начатый цикл ЭКО, количество циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин и количество родов при более широком применении ЭКО.

Показатель частоты родов на начатый цикл ЭКО определяли по формуле 14.

$$R_B = \frac{16\ 688}{92\ 546} * 100\% = 18\%$$

Количество циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин, рассчитывали с учетом того, что максимально пациентка за один год может получить два цикла стимуляции по формуле 15 [50].

$$N_{IVF\ max} = 3\ 486\ 746 * 2 = 6\ 973\ 492\ \text{циклов}$$

Количество родов при более широком применении ЭКО определяли с учетом показателя частоты рождения на начатый цикл ЭКО по формуле 16.

$$N_{B\ max} = 6\ 973\ 492 * 18\% = 1\ 257\ 468\ \text{родов}$$

Расчетными социально-экономическими показателями являлись: объем ВВП на одного трудоустроенного, пособие по беременности и родам и затраты на достижение одних родов.

Поскольку численность экономически активного населения включает занятых

и безработных, то при расчете уровня ВВП на одного занятого в производстве учитывали долю безработицы (формула 17):

$$GDP_{emp} = \frac{106\,968 * 10^9}{75\,399\,426 - (75\,399\,426 * 5,9\%)} \\ = 1\,507\,628 \text{ руб.}$$

Пособие по беременности и родам была определена исходя из уровня минимального размера оплаты труда в 2020 г. при продолжительности декрета 140 дней по формуле 18: [77]

$$Grant_m = \frac{12\,130}{30} * 140 = 56\,607 \text{ руб.}$$

Следующий шаг в наших расчетах позволил оценить затраты на рождение ребенка. Один курс ЭКО требовал вложения 118 317,5 руб., причем эти затраты рассматривались в качестве первоначальных и не дисконтированных. Формула 19 позволила получить средние затраты на достижение одних родов. Здесь они составили 658 345 руб.

$$Cost_B = \frac{92\,546 * 118\,713,5}{16\,688} = 658\,345 \text{ руб.}$$

Следующими составляющими отрицательного денежного потока являлись государственные трансферты: единовременное пособие при рождении ребенка, пособия по беременности и родам, по уходу за ребенком, ежемесячные выплаты на ребенка, расходы на здравоохранение и пенсионное обеспечение. Ввиду моделирования экономических последствий на десятилетия вперед необходимо было учитывать при расчете государственных выплат ежегодно увеличивающуюся ставку стабильного роста в размере 3,43% и ставку дисконтирования в размере 3%.

Далее оценивали положительный денежный поток, генерируемый человеком за работоспособный период времени. Расчет основан на величинах средней заработной платы в нашей стране по возрастным группам с учетом допущения, что в среднем начало работоспособного периода происходит с двадцатилетнего возраста. При этом ставка налоговой нагрузки составляла 33,2% в течение всего периода работоспособности [36].

Отрицательные денежные потоки, создаваемые человеком, формировались в

период жизни от достижения пенсионного возраста с учетом ожидаемой продолжительности жизни при помощи моделирования. Необходимо было учитывать ожидаемые изменения в демографической и социальной сфере, указанные в плане по достижению национальных целей развития здравоохранения и пенсионной реформе [43, 61]. Ожидается, что в 2028 г. пенсионный возраст для мужчин составит 65 лет, для женщин 60. Согласно национальной цели развития здравоохранения в 2030 г. продолжительность жизни составит 78 лет. Учитывая, что доля женского населения составляет 54%, сделали допущение, что «условный россиянин» выходит на пенсию в 62 года [61], тогда, при ожидаемой продолжительности жизни в 78 лет, отрицательный денежный поток продлится 16 лет за счет расходов на здравоохранение и пенсионное обеспечение [43].

Расчеты показали, что человек, рожденный в России с помощью ЭКО, до достижения им пенсионного возраста генерирует NPV по налоговым платежам, равную 3,4 млн. руб., при этом в целом за всю жизнь NPV составила –756 тыс. руб. Доходность инвестиций по налоговым платежам (return on investment, ROI), рассчитанная до наступления пенсионного возраста, составила 61%, ROI за всю жизнь –8%.

$$ROI_{\text{ЭКО}} = \frac{3\,437\,508 \text{ руб.}}{5\,591\,520 \text{ руб.}} * 100\% = 61\%$$

$$ROI_{\text{ЭКО}} = \frac{-756\,662 \text{ руб.}}{9\,786\,090 \text{ руб.}} * 100\% = -8\%$$

Рисунок 41 графически иллюстрирует временную зависимость чистой приведенной стоимости по налоговым платежам нарастающим итогом.

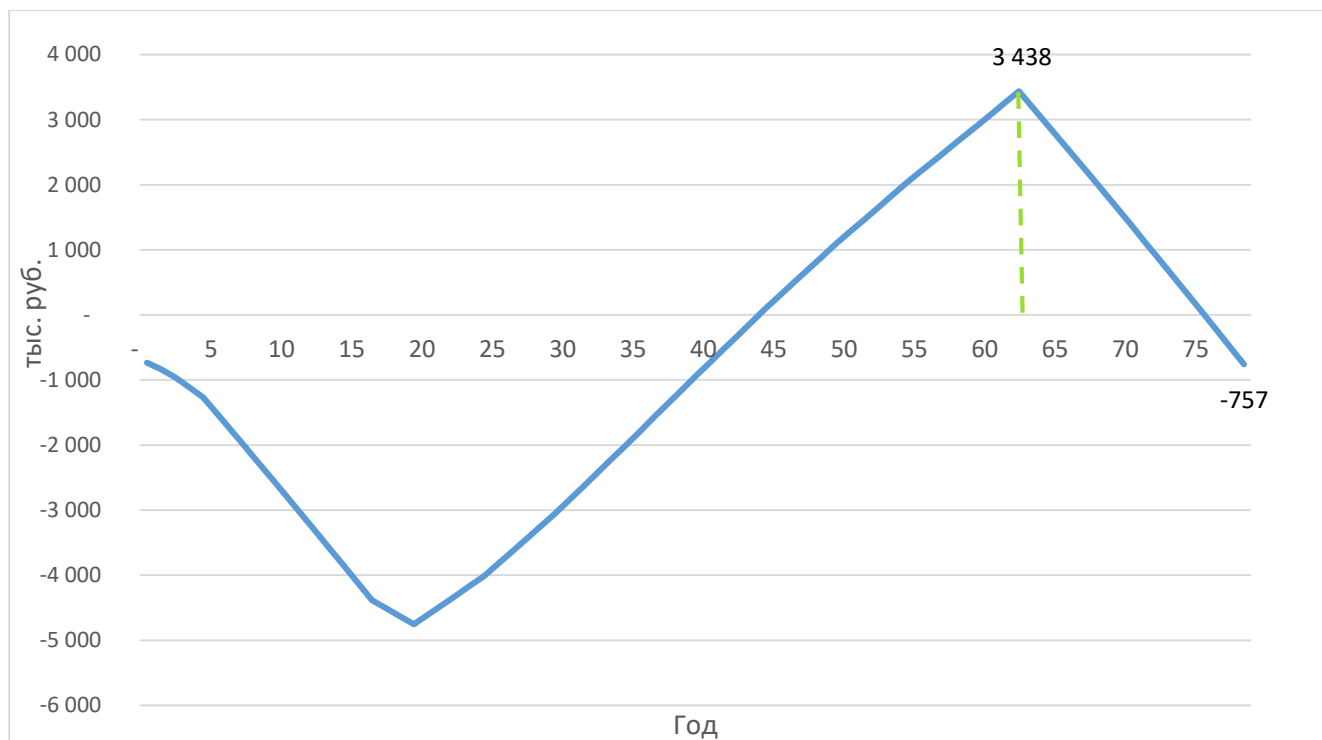


Рисунок 41 – NPV по налоговым платежам нарастающим итогом

Расчеты показали, что снижение чистой приведенной стоимости нарастающим итогом происходит, начиная с шестидесятидвухлетнего возраста, в связи с пенсионными отчислениями, что показано прерывистой линией на рисунке 41.

Далее определили влияние NPV денежного потока, генерируемого человеком, рожденным с помощью ЭКО, на экономику страны в целом. Для этого выразили положительный денежный поток в размере ВВП на трудоустроенного в соответствии с методическими подходами, изложенными выше, который в денежном выражении составил 67,25 млн. руб. В этом случае ROI по произведенному ВВП оказался равен 687%:

$$ROI_{\text{ЭКО}} = \frac{67\,251\,616 \text{ руб.}}{9\,786\,090 \text{ руб.}} * 100\% = 687\%$$

На рисунке 42 представлена зависимость от времени величины NPV нарастающим итогом по произведенному ВВП на работающего.

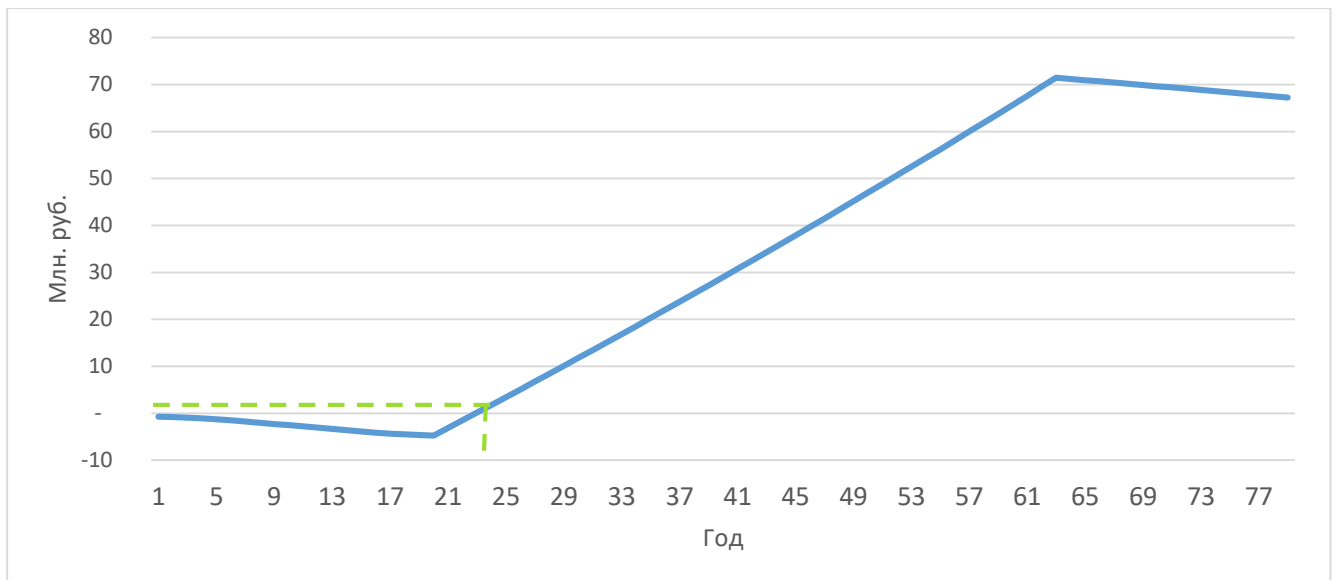


Рисунок 42 – NPV по произведенному ВВП нарастающим итогом

Как видно из рисунка 42, линейный рост функции NPV пересекает ось абсцисс в точке, соответствующей двадцати трем годам. Это свидетельствует о том, что именно за этот срок происходит окупаемость всех затрат. Подчеркнем, что уже к окончанию третьего года трудоустройства экономический эффект для государства выходит на положительный уровень благодаря компенсации предыдущих (до достижения работоспособного возраста) государственных расходов. Проведенный анализ доказывает высокую степень экономической целесообразности применения государственных мер для стимуляции бесплодных пар к рождению детей с помощью технологии ЭКО.

Далее мы сравнили два варианта развития событий: оценивали прирост населения РФ при широком использовании ЭКО и без такового. Первый вариант учитывал дополнительный прирост рождаемости при проведении 6 973 492 циклов ЭКО (формула 15). Именно такое количество циклов ЭКО было рассчитано, как необходимое для лечения бесплодных женщин репродуктивного возраста в России по состоянию на 2020 г. В том случае, когда показатель частоты рождения на начатый цикл ЭКО был равным 18%, дополнительное количество родов при широком применении ЭКО составило 1 257 468 человек.

Далее был рассчитан естественный прирост населения с учетом коэффициентов рождаемости и смертности по состоянию на 2020 г. (9,8 и 14,6 на

тысячу человек соответственно) [44]. Естественная убыль населения составила более 700 тысяч человек.

Наши дальнейшие вычисления показали, что положительный демографический эффект может быть достигнут за счет широкого применения технологии ЭКО. В случае дополнительного оказания 6 973 492 циклов ЭКО прирост населения составил 553 075 человек (формула 22).

$$Q_B = 1\,257\,468 + (9,8 - 14,6) * 146\,748\,590 = 553\,075 \text{ чел.}$$

Обобщенно результаты анализа демографических последствий более широкого применения ЭКО в России приведены в таблице 20 и на рисунке 43.

Таблица 20 – Демографический эффект от дополнительного применения ЭКО

Показатель	С текущим применением	С широким применением	Изменение (абсолютное)	Изменение (относительное)
Количество родившихся	1 438 136	2 695 604	1 257 468	87,4%
Количество умерших	2 142 529	2 142 529	0	0%
Прирост населения (чел.)	-704 393	553 075	1 257 468	178,5%

Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительное оказание 6,9 млн циклов ЭКО приводит к увеличению прироста населения РФ на 178,5%.

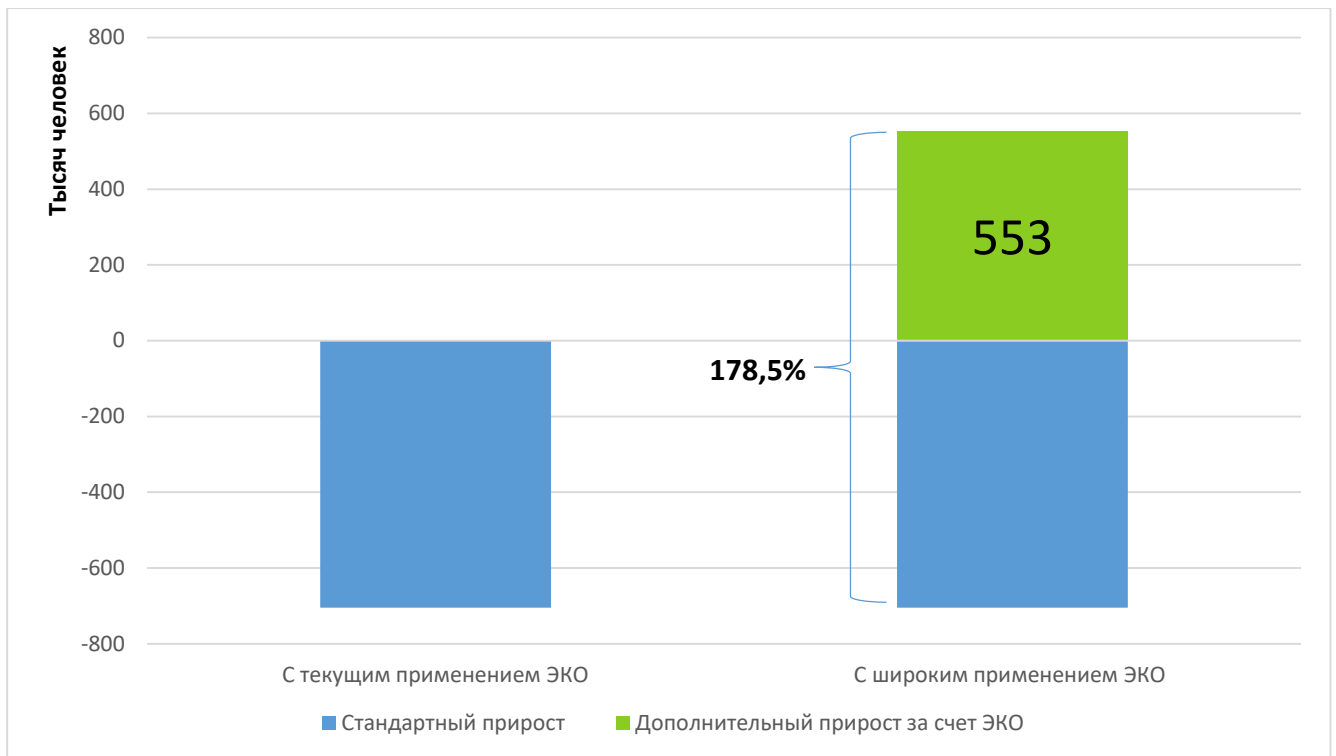


Рисунок 43 – Показатели абсолютного прироста населения с текущим и более широким использованием процедуры ЭКО

Таким образом, разработанная АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России» позволила определить чистую приведенную стоимость, рассчитанную по налоговым платежам и по уровню ВВП на трудоустроенного, оценить окупаемость инвестиций, а также смоделировать демографический эффект, возникающий при проведении достаточного количества циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин репродуктивного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 4

На основании проведенного с помощью метода PICO информационного поиска КИ гонадотропинов в качестве критерия эффективности был выбран показатель частоты живорождения. Результаты, полученные в ходе НС по критерию «частота живорождения» у пациенток с субоптимальным ответом, определили отсутствие статистически значимых различий между терапиями фоллитропином-альфа и менотропином (OR 1,27 (0,29;5,6)).

В ходе анализа затрат рассчитали расходы на курсовую стоимость стимуляции овуляции изучаемыми гонадотропинами, а также определили остаток тарифа КСГ после курса лечения гонадотропинами в 16 субъектах РФ. Терапия с использованием ЛП Менопур характеризовалась наименьшими затратами в сравнении с другими гонадотропинами, при этом после проведения стимуляции овуляции лечебное учреждение сохраняет до 69,3% средств тарифа КСГ.

Выполненный анализ «затраты-эффективность» показал, что терапия ЛП Перговерис является доминантной по сравнению с двумя другими гонадотропинами, поскольку характеризуется лучшей эффективностью и меньшим значением коэффициента «затраты-эффективность».

Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал, что при увеличении доли пациенток, получающих доминантный с позиции анализа «затраты-эффективность» ЛП Перговерис и более финансово доступный с позиции анализа затрат гонадотропин ЛП Менопур, будет наблюдаться экономия в размере 2 млн руб. на популяцию пациенток с субоптимальным ответом за один год.

В результате разработанной АМППР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России» была произведена оценка экономического и демографического эффекта, установившая, что чистая приведенная стоимость по налоговым платежам, генерируемая за ожидаемый период жизни от рождения до выхода на пенсию человека, рожденного с помощью ЭКО, составила 3,4 млн. руб., за всю жизнь –756 тыс. руб. Показатель доходности инвестиций, рассчитанный до наступления пенсионного возраста, составил 61%, за всю жизнь –8%. Дополнительное проведение 6,9 млн. циклов ЭКО приводит к увеличению абсолютного прироста населения Российской Федерации на 178,5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ходе анализа опубликованных данных установлено отсутствие как отечественных, так и зарубежных ФЭКИ, оценивающих применение ЛП у широко распространенной группы больных, страдающих женским бесплодием, – пациенток с субоптимальным ответом, что подтвердило актуальность разработки методических подходов к ФЭК оценке ЛП, применяемых в ЭКО.

2. С помощью метода PICO был определен наиболее приемлемый для ФЭК анализа критерий эффективности гонадотропинов, применяемых при стимуляции овуляции в ЭКО – показатель частоты живорождения. Разработаны методические основы проведения ФЭКИ, оценивающего ЛС, применяемые в ЭКО, включающие моделирование с использованием «дерева решений» с учетом течения женского бесплодия, а также адаптацию методов анализа затрат, «затраты-эффективность», «влияния на бюджет» и анализа чувствительности у пациенток с субоптимальным ответом с учетом выбора протокола стимуляции, количества циклов стимуляции, длительности применения и дозировки гонадотропинов.

3. В результате адаптации метода НС по выбранному критерию эффективности гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом определили отсутствие статистически значимых различий между терапиями р-ФСГ и чМГ (OR 1,27 (0,29;5,6)). Установлено, что проведение непрямого сравнения способствует получению релевантных результатов, которые могут использоваться в качестве вспомогательного метода оценки эффективности гонадотропинов при отсутствии прямых сравнительных КИ.

4. Проведенный анализ ассортиментной доступности ЛП позволил установить, что на отечественном фармацевтическом рынке представлены 18 ТН гонадотропинов, 7 из которых входят в перечень ЖНВЛП. Анализ доступности гонадотропинов в субъектах РФ определил, что 53 субъекта РФ закупили гонадотропины в анализируемый период. Наиболее часто закупаемыми гонадотропинами являлись: Гонал-ф, Менопур и Перговерис, на долю которых приходилось 65% всего рынка гонадотропинов.

5. Установлено, что стимуляция овуляции с использованием человеческого менопаузального гонадотропина сопровождается наименьшими затратами. Курсовая стоимость изучаемых гонадотропинов находилась в пределах от 61,2 до 63,5 тыс. руб. для пациенток с субоптимальным ответом. В рамках анализа затрат с позиции системы ОМС по 16 изучаемым субъектам РФ установлено, что после проведения стимуляции овуляции лечебное учреждение сохраняет достаточное количество средств (до 69,3%) от тарифа КСГ на ЭКО.

6. На основе разработанной фармакоэкономической модели применения ЛС, используемых в ЭКО, установили, что с точки зрения анализа «затраты-эффективность» лечение женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом в схемах с применением р-ФСГ+р-ЛГ является доминантным, поскольку характеризуется лучшей эффективностью и меньшим значением коэффициента «затраты-эффективность» по сравнению с изучаемыми гонадотропинами. Анализ «влияния на бюджет», проведенный на популяции пациенток с субоптимальным ответом показал, что при увеличении на 10% доли пациенток, получающих доминантный с позиции анализа «затраты-эффективность» р-ФСГ+р-ЛГ и на 20% более финансово доступный с позиции анализа затрат чМГ, будет наблюдаться экономия в размере 2 млн. руб за один год.

7. Разработана АМПП «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России», позволившая на основе метода прогнозирования денежных потоков установить, что чистая приведенная стоимость по налоговым платежам, генерируемая за ожидаемый период жизни от рождения до выхода на пенсию человека, рожденного с помощью ЭКО, составила 3,4 млн. руб., за всю жизнь –756 тыс. руб. Показатель доходности инвестиций, рассчитанный до наступления пенсионного возраста, составил 61%, за всю жизнь –8%. Дополнительное проведение 6,9 млн. циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин, приводит к увеличению абсолютного прироста населения РФ на 178,5%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГнРГ - Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

АМГ - Антимюллеров гормон

АМПР - Аналитическая модель принятия решений

антГнРГ - Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона

АТХ классификация - Анатомо-терапевтически-химическая классификация

ВВП - Валовой внутренний продукт

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВРТ - Вспомогательные репродуктивные технологии

ГРЛС - Государственный реестр лекарственных средств

ГРПОЦ - Государственный реестр предельных отпускных цен производителей

ЖНВЛП - Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ИКСИ - Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

КИ - Клиническое исследование

КСГ - Клинико-статистическая группа

КСЛП - Коэффициент сложности лечения пациента

ЛГ - Лютеинизирующий гормон

ЛП - Лекарственный препарат

ЛС - Лекарственное средство

ЛФ - Лекарственная форма

МЕ - Международная единица

МКБ-10 - Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра

МНН - Международное непатентованное наименование

НС - Непрямое сравнение

ОМС - Обязательное медицинское страхование

РАРЧ - Российская ассоциация репродукции человека

РККИ - Рандомизированное контролируемое клиническое исследование

р-ЛГ - Рекомбинантный лютеинизирующий гормон

РФ - Российская Федерация

р-ФСГ - Рекомбинантный фоллитропин

СГЯ - Синдром гиперстимуляции яичников

ТН - Торговое наименование

УЗИ - Ультразвуковое исследование

ФОМС - Фонд обязательного медицинского страхования

ФСГ - Фолликулостимулирующий гормон; фоллитропин

ФЭКИ - Фармакоэкономическое исследование

ХГЧ - Хорионический гонадотропин человека

чМГ - Человеческий менопаузальный гонадотропин

ЭКО - Экстракорпоральное оплодотворение

BIA (budget impact analysis) - Анализ «влияния на бюджет»

CI (confidence interval) - Доверительный интервал (ДИ)

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) - Европейское общество по репродукции и эмбриологии человека

ICMART (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies) - Международный комитет по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий

NPV (net present value) - Чистая приведенная стоимость

OR (odds ratio) - Отношение шансов (ОШ)

PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) - Пациент-вмешательство-препарат сравнения-исход

QALY (quality adjusted life year) - Год качественной жизни

ROI (return on investment) - Показатель доходности инвестиций

SD (standard deviation) - Среднеквадратическое отклонение

SE (standard error) - Стандартная ошибка (СО)

CEA (cost-effectiveness analysis) - Анализ «затраты-эффективность»

CER (cost-effectiveness ratio) - Коэффициент «затраты-эффективность»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абляева, Э.Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенного лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий / Э.Ш. Абляева // РМЖ. – 2015. – № 14. – С. 821-824.
2. Архипов, В.В. Многоплодная беременность – риск преждевременных родов / В.В. Архипов, Е.В. Кулавский // МиД. – 2012. – № Спецвыпуск 1. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mnogoplodnaya-beremennost-risk-prezhdevremennyh-rodov>
3. Бекетова, А.Н. Мочевые и рекомбинантные гонадотропины в программах ЭКО (обзор литературы) / А.Н. Бекетова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – №3. – С. 45-52.
4. Сухих, Г.Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.
5. Боярский, К.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных препаратов фолликулостимулирующего гормона для стимуляции овуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения с препаратами антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. / К.Ю. Боярский // Акушерство и гинекология. – 2018. – №11. – С. 128-36.
6. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). / П.А. Воробьев [и др.]. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
7. Васькова, Л.Б. Фармакоэкономика в фармации / Л.Б. Васькова [и др.]. – М.: издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2012. – 188 с.

8. Всемирный банк [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://data.worldbank.org/indicator>
9. Гохберг, Л.М. Образование в цифрах: 2020: краткий статистический сборник / Л.М. Гохберг [и др.] – М.: НИУ ВШЭ, 2020. – 120 с.
10. Глембоцкая, Г.Т. В лабиринтах фармацевтического менеджмента / Г.Т. Глембоцкая. – М.: Литтерра, 2007. – 195 с.
11. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Перговерис. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d752923-5994-454c-b6c1-06e170e4f4c2&t=
12. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Гонал-Ф. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=765352d2-07d3-4e29-b18e-80ee2c354287&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=765352d2-07d3-4e29-b18e-80ee2c354287&t=)
13. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Менопур. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bb36d612-5bb4-4fba-979d-0ed0af8e0778&t=
14. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcn/visual>.
15. Даржаев, З.Ю. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования / З.Ю. Даржаев // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2017. – №4. – С. 14-21.
16. Девятова, Е.А. Роль оценки перистальтики эндометрия в прогнозировании успеха имплантации / Е.А. Девятова [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2016. – №4. – С. 47-51. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/repro201622447-51>

17. Информационно-аналитическая система «IQVIA». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia>.

18. Кешишян, Е.С. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Е.С. Кешишян [и др.] // Рос вестн перинатол и педиат. – 2014. – №5. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-zdorovya-i-razvitie-detey-rozhdennyh-posle-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya>

19. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения «Женское бесплодие» 2021 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_1

20. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия. – 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://rahr.ru/d_pech_mat_metod/sgfinal.pdf

21. Корсак, В.С. РАРЧ Отчет регистра ВРТ за 2015 год. / В.С. Корсак [и др.] // В кн.: Материалы XXVII международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – СПб.: 2017.

22. Крылов, В.А. Актуальность проведения клинико-экономической оценки лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) в Российской Федерации / Крылов В.А. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 55.

23. Крылов, В.А. Клинико-экономический анализ применения фоллитропина-альфа+лутропина-альфа (лекарственный препарат Перговерис) в лечении бесплодия у женщин с субоптимальным ответом яичников в Российской Федерации. / Крылов В.А., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т.6. – №3. – С. 11-16.

24. Крылов, В.А. Фармакоэкономический анализ лечения бесплодия у женщин с субоптимальным ответом яичников / Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А. // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 77-84.

25. Крылов, В.А. Эволюция лекарственного сопровождения в протоколах контролируемой овариальной стимуляции / Ягудина Р.И., Крылов В.А. // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – № 2. – С. 124.
26. Крылов, В.А. Анализ потребления лекарственных препаратов группы гонадотропинов в субъектах Российской Федерации / Крылов В.А. // Сборник материалов конгресса Человек и Лекарство, 2020. – С. 37.
27. Крылов, В.А. Практическое применение методологии непрямых сравнений / В.А. Крылов // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – Т. 7. – №3. – С. 11-16.
28. Куликов, А.Ю. Методология моделирования в фармакоэкономике / Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2011. – № 4. – С. 8-17. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-modelirovaniya-v-farmakoeconomike>.
29. Лапштаева, А.В. Актуальность разработки персонализированного подхода к стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения. / Лапштаева А.В., Ерёмкина Т.Я., Сычѳв И.В. // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2019. – №1. – С. 17-24. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10037>.
30. Меркулова, А.И. Ингибиторы ароматазы в лечении бесплодия у пациенток со «слабым» ответом на стимуляцию овуляции/ А.И. Меркулова // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2017. – №3. – С. 6.
31. Назаренко, Т.А. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО / Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 80 с.
32. Назаренко, Т.А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы: руководство для врачей / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева. – М.: МедПресс-информ, 2016. – 216 с.
33. Назаренко Т.А. Клинико-экономическое обоснование применения пролонгированного гонадотропина в программах экстракорпорального

оплодотворения и новые возможности корифоллитропина альфа. Гинекология. 2017. №19 (3). С. 4-11.

34. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко. – 6-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 304 с.

35. Назаренко, Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс] / Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.

36. Налоговый кодекс Российской Федерации часть 2 (НК РФ ч.2) Статья 224 - 425. Налоговые ставки. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28165/3e4bbd6dd9fb5dd4e9394f447653506e1d6fa3a9/

37. Омеляновский, В.В. Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов / В.В. Омеляновский [и др.]. – М.: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, 2017. – 22 с.

38. Отчет о результатах экспертно-аналитического мероприятия «Анализ эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в 2019 году и истекшем периоде 2020 года при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://ach.gov.ru/upload/iblock/9b0/9b06bc06ddedb49a807822ad7cd21621.pdf>.

39. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

40. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Численность мужчин и женщин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

41. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Число женщин на 1000 мужчин соответствующей возрастной группы. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.
42. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Заболеваемость женщин отдельными болезнями. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>
43. «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 г.» Указ Президента Российской Федерации № 474 от 21 июля 2020 года. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726>
44. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Рождаемость, смертность и естественный прирост за 2020 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
45. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Социально-экономическое положение России 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/50801>
46. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Сведения о заработной плате работников в организациях по категориям персонала и профессиональным группам работников. 2019 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/60671>
47. Паспорт федерального проекта "Финансовая поддержка семей при рождении детей" (утв. Минтрудом России) (вместе с "Планом реализации федерального проекта", "Результатами федерального проекта по субъектам Российской Федерации") от 14.12.2018 г. № 3. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_384767/
48. Письмо Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 30 декабря 2020 г. N 11-7/и/2-20691, 00-10-26-2-04/11-51 "О Методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования".

[Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:
<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400090868/>

49. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1218 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:
<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72094308/>

50. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 26 февраля 2018 г. N 15-4/682-07 "О совершенствовании медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий". [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:
<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71818258/>

51. Письмо от 09.10.2020 №15-4/1033 Руководителям органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения. Руководителям медицинских организаций всех форм собственности, оказывающих медицинскую помощь с применением ЭКО за счет средств ОМС от Директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Е.Н. Байбаринной. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:
https://rahr.ru/d_index/zaprosMZ-1.pdf

52. Петров, Ю.А. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. // Главврач Юга России. – 2019. – №2 – С. 66.

53. Постановление от 28 ноября 2014 г. № 1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://static.government.ru/media/files/z4YWAm1KswA.pdf>

54. Постановление от 28 декабря 2020 г. № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». [Электронный ресурс]. –

- Режим доступа: URL:
<http://static.government.ru/media/files/A4x4tZ4dNAtRAIgIlyTOFeRtzAMjy8W3.pdf>
55. Постановление от 31 декабря 2020 года №2406 "Об установлении величины прожиточного минимума на душу населения и по основным социально-демографическим группам населения в целом по Российской Федерации на 2021 год" [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/7qHRWJRnRj4kzMZ21XI8Ojs1XxAxKxps.pdf>
56. Постановление Правительства РФ от 29.01.2020 N 61 "Об утверждении коэффициента индексации выплат, пособий и компенсаций в 2020 году" [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_344133/
57. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 108н (ред. от 26.03.2021) "Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2019 N 54643). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/72243038/>
58. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70218364>
59. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению"(Зарегистрирован 19.10.2020 № 60457). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010190041>
60. Приказ Минздрава России от 30 октября 2012 г. № 556н (ред. от 01.02.2018) «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://base.garant.ru/70347242/>

61. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 ноября 2014 г. N 884н (с изм. и доп., вступ. в силу с 18 июня 2020 г.) "Об утверждении Правил обращения за страховой пенсией, фиксированной выплатой к страховой пенсии с учетом повышения фиксированной выплаты к страховой пенсии, накопительной пенсией, в том числе работодателями, и пенсией по государственному пенсионному обеспечению, их назначения, установления, перерасчета, корректировки их размера, в том числе лицам, не имеющим постоянного места жительства на территории Российской Федерации, проведения проверок документов, необходимых для их установления, перевода с одного вида пенсии на другой в соответствии с федеральными законами "О страховых пенсиях", "О накопительной пенсии" и "О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации". [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://base.garant.ru/70843566/>

62. Реброва, О.Ю. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. / Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатарян Г.Р.// Оценка и выбор. – 2015. – №1 – С. 6.

63. Реброва, О. Ю. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ / Реброва О. Ю., Горяйнов С. В. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2013. – №4 (14). [Электронный ресурс]. – Режим доступа URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nepryamyie-i-smeshannyye-sravneniya-meditsinskih-tehnologiy-setevoy-meta-analiz>

64. Российская Ассоциация Репродукции Человека: Регистр ВРТ Отчет за 2018 год. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf

65. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ Отчет за 2019 год. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: https://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2019.pdf

66. Ринчиндоржиева, М.П. Эпидемиология женского бесплодия городского населения Республики Бурятия / М.П. Ринчиндоржиева [и др.] //ВСНЦ

СО РАМН, 2011. – №4 (80) часть 2. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-zhenskogo-besplodiya-gorodskogo-naseleniya-respubliki-buryatiya/viewer>

67. Савельева, Г.М. Акушерство. / Г.М. Савельева [и др.]. – М.: ГОЭТАР Медиа, 2020. – 563 с.

68. Серпик, В.Г. Фармакоэкономический анализ гормональных лекарственных препаратов при проведении экстракорпорального оплодотворения/ В.Г. Серпик // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – Т.4. – №2. – С. 23-30.

69. Устинова, Т.А. Бесплодие в Кемеровской области/ Т.А. Устинова [и др.]. //Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – №4. – С. 37-9.

70. Управление и экономика фармации: учебник / под ред. И.А. Наркевича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 928 с.

71. Улумбекова, Г.Э. Финансирование здравоохранения в России (2021–2024 гг.). Факты и предложения / Г.Э. Улумбекова [и др.] // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2019. – Т.5. – № 4. – С. 4-19.

72. Федеральный закон "О ежемесячных выплатах семьям, имеющим детей" от 28.12.2017 N 418-ФЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа:[hhttp://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201712280088.pdf](http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201712280088.pdf)

73. Федеральный закон от 08.06.2020 № 166-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в целях принятия неотложных мер, направленных на обеспечение устойчивого развития экономики и предотвращение последствий распространения новой коронавирусной инфекции" [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354459/

74. Федеральный закон от 27.12.2019 N 463-ФЗ "О внесении изменений в статью 1 Федерального закона "О минимальном размере оплаты труда". [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_341748/

75. Фролова, Н.И. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. / Фролова Н.И. [и др.] // Acta Biomed Sci (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). – 2014. – №4. – С. 54-58.
76. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях. / Под редакцией Т.А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2016. – 128 с.
77. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономический анализ отдаленных последствий более широкого использования экстракорпорального оплодотворения в лечении бесплодия на региональном и федеральном уровнях с позиции общества в целом в Российской Федерации / Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Тищенко Д.Г. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2017. – Т.5. – №1. – С. 34-39.
78. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. Алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки. / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Куликов А.Ю. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т.2. – №1. – С. 5-12.
79. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономика: учеб. пособие / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик. – Ростов н/Д : Феникс, 2017. – 237 с.
80. Ягудина, Р.И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т.2, №2. – С. 23-26.
81. Ягудина, Р.И. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т.3. – №4. – С. 5-8.
82. Ягудина, Р.И. Методология анализа затрат/ Ягудина Р.И., Серпик В.Г. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – Т.4. – №2. – С. 5-9.
83. Alvaro, VM. Characterization of a suboptimal IVF population and clinical outcome after two IVF cycles / Alvaro VM [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2018. – №34 (2). – P. 125-128. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868939/>

84. Andersen, AN. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. / Andersen AN, Devroey P, Arce JC. // Hum Reprod. – 2006. №21(12). – P. 17-27.
85. Afnan, MA. Recombinant or urinary follicle-stimulating hormone? A cost-effectiveness analysis derived by particularizing the number needed to treat from a published meta-analysis. / Afnan MA. [et al.] // Fertil Steril. – 2001. – №75(6). – P. 1106-1110. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11384634/>
86. Alviggi, C. International Collaborative Group for the Study of r-hLH (iCOS-LH). Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. / Alviggi C. [et al.] // Fertil Steril. – 2018/ – № 109(4). – P. 644-664. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653717/>
87. Inany, HG. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. Al-Inany HG. [et al.] // Reprod Biomed Online. – 2008. – №16 (1). – P. 81-88. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18252052/>
88. Al-Inany, HG. HMG versus rFSH for ovulation induction in developing countries: a cost-effectiveness analysis based on the results of a recent meta-analysis. / Al-Inany HG [et al.] // Reprod Biomed Online. – 2006. №12(2). – P. 163-169. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478578/>
89. Balasch, J. Clinical Assisted Reproduction: The Effect of Exogenous Luteinizing Hormone (LH) on Oocyte Viability: Evidence from a Comparative Study Using Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone or in Combination with Recombinant LH for Ovarian Stimulation in Pituitary-Suppressed Women Undergoing Assisted Reproduction. / Balasch J [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2001. № 18(5). – P. 250-256. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464575/>
90. Bradley, J. Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study / Bradley J [et al.] // Fertility and Sterility. – 1997. №67 (5). – 1997, P. 830-836. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9130886/>

91. Barriere, P. Cost-Effectiveness Analysis of the Gonadotropin Treatments HP-hMG and rFSH for Assisted Reproductive Technology in France: A Markov Model Analysis. / Barriere P., Porcu-Buisson G., Hamamah S. //Appl Health Econ Health Policy. – 2018. – №16(1). – P. 65-77. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29124676/>

92. Bühler, K.F. Recombinant human LH supplementation versus supplementation with urinary hCG-based LH activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol: a matched case–control study / Bühler K.F., Fischer R. // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – №28(5). – P. 345-50. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22115012/>

93. Balasch, J. Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction. The clinician's perspective. /Balasch J, Barri PN. //J Assist Reprod Genet. – 2001. – №18 (2). P. 45-55. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11285980/>

94. Bolyard, E. Guideline for infection control in health care personnel. Centers for Disease Control and Prevention. Infection Control and. / Bolyard E. [et al.] //Hosp Epidemiol. – 1998. – №19. – P. 408-63. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9669622/>

95. Coomarasamy, A. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. / Coomarasamy A. [et al.] //Hum Reprod. – 2008. – №23(2). – P. 310-315. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056719/>

96. Connolly, MP. Long-term economic benefits attributed to IVF-conceived children: a lifetime tax calculation. / Connolly MP. [et al.] //Am J Manag Care. – 2008. – №14(9). – P. 598-604. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056719/>

97. Conforti, A. The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. / Conforti A. [et al.] //Reprod Biol Endocrinol. – 2019. – №17(1). – P.18. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871582/>

98. Cédric-Durnerin, D. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study / Cédric-Durnerin D. [et al.]. //Human Reproduction. – 2004. – №19(9). – P. 1979-1984. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15192072/>
99. Cruz, M. Economic impact of ovarian stimulation with corifollitropin alfa versus conventional daily gonadotropins in oocyte donors: a randomized study. / Cruz M. [et al.]. //Reprod Biomed Online. – 2017. – №34(6). – P. 605-610. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15192072/>
100. Dahan, MH. A comparison of outcomes from in vitro fertilization cycles stimulated with either recombinant luteinizing hormone (LH) or human chorionic gonadotropin acting as an LH analogue delivered as human menopausal gonadotropins, in subjects with good or poor ovarian reserve: a retrospective analysis. / Dahan MH. [et al.]. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. – №172. – P. 70-3. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314801/>
101. De Vos, M. Primary ovarian insufficiency. / De Vos M [et al.]. // The Lancet. – 2010. – №376(9744). – P. 911-921. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20708256/>
102. Daya, S. Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. / Daya S. [et al.] //Hum Reprod. – 2001. – №16(12). – P. 2563-2569. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11726575/>
103. Drakopoulos, P. The Effect of Dose Adjustments in a Subsequent Cycle of Women With Suboptimal Response Following Conventional Ovarian Stimulation. / Drakopoulos, P [et al.] //Front. Endocrinol. – 2018. – № 9. – P.361. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083131/>
104. Eggert, J. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. / Eggert J., Theobald H., Engfeldt P. //Fertil Steril. – 2004. – № 81(2). – P. 379-83. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14967377/>
105. Ferraretti, AP. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro

fertilization: the Bologna criteria. / Ferraretti AP. [et al.] // Hum Reprod. – 2011. – № 26. – P. 1616-1624. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505041/>

106. Ferraretti, AP. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. / Ferraretti, AP [et al.] // Fertility and sterility. – 2004. №82 (6). – P. 1521-6. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15589853/>

107. Franco, J.G. Jr. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a metaanalysis. / Franco J.G. Jr [et al.]//Reprod. Biomed. Online. – 2006. № 13(5). – P. 618–27. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169170/>

108. Fragoulakis, V. Economic Evaluation of Three Frequently Used Gonadotrophins in Assisted Reproduction Techniques in the Management of Infertility in the Netherlands. / Fragoulakis V. [et al. //Appl Health Econ Health Policy. – 2016. – №14(6). – P. 719-727. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27581117/>

109. Goverde, AJ. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. / Goverde AJ [et al.] // The Lancet. – 2000. – № 355 P. 13-18. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10615885/>

110. Geyter, Ch De. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)//Geyter Ch De. [et al.] //Human Reproduction Open. – 2021. – №3. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32042927/>

111. Gleicher, N. Early decline in functional ovarian reserve in young women with low (CGGn < 26) FMR1 gene alleles / Gleicher N. [et al.] // Translational Research. – 2015. – №166(5). – P. 502-7. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209748/>

112. Gerli, S. Cost-effectiveness of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus human FSH in intrauterine insemination cycles: a statistical model-derived analysis. / Gerli S, Bini V, Di Renzo GC. // Gynecol Endocrinol. – 2008. – №24(1). – P. 18-23. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18224540/>

113. Gizzo, S. A cost-effectiveness modeling evaluation comparing a biosimilar follitropin alfa preparation with its reference product for live birth outcome in Germany, Italy and Spain. / Gizzo, S. Ferrando M, Lispi M, Ripellino C, Cataldo N, Buhler K. // *J Med Econ.* – 2018. – №21(11). – P. 1096-1101. – [Electronic resource] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113238/>

114. Humaidan P. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. / Humaidan P. [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online.* – 2004. – №8(6) – P. 635-643. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169576/>

115. Jeve, YB. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis / Jeve YB. // *J Hum Reprod Sci.* – 2016. – №9 (20). – P. 70-81. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382230/>

116. Jaroslaw, W. An economic evaluation of highly purified HMG and recombinant FSH based on a large randomized trial. / Jaroslaw W [et al.] // *Reproductive BioMedicine.* – 2007. – №15. – P. 500-506. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18028739/>

117. Kilani, Z. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. / Kilani Z. [et al.] // *Hum Reprod.* – 2003. – №18(6). – P. 1194-9. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12773445/>

118. Krylov, V. Indirect comparison of neuroprotectors in the treatment of ischemic stroke in the Russian Federation / R. Yagudina, A. Kulikov, V. Serpik, V. Krylov // *Value in Health.* – 2019. – №22. – P. 554. [Electronic resource]. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(19\)33174-2/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(19)33174-2/fulltext)

119. Krylov, V. Adjusted indirect comparison of the medicines using in controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology/ R. Yagudina, A. Kulikov, V. Serpik, V. Krylov // *Value in Health.* – 2020. – № 23. – P. 163-164.

120. Krylov, V. Cost-effectiveness analysis of medicines for controlled ovarian stimulation in the treatment of infertility in patients with an suboptimal ovarian response

in the Russian Federation / R. Yagudina, A. Kulikov, V. Serpik, V. Krylov // Value in Health Regional Issues. – 2019. – №19. – P. 36.

121. Krylov, V. Budget impact analysis of medicines for controlled ovarian stimulation in the treatment of infertility in patients with an suboptimal ovarian response in the Russian Federation/ R. Yagudina, A. Kulikov, V. Serpik, V. Krylov // Value in Health Regional Issues. – 2019. – №19 – P. 36.

122. Leherter, P. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and metaanalysis. / Leherter P //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2014. – P. 12-17. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24555766/>

123. Khoa, Le D. A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women./ Khoa Le D [et al.] // Hum Reprod. – 2018. – №33(10). – P. 1907-1914. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239784/>

124. Lisi, F. Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Luperis) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization / Lisi F. [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – №79. – P. 1037-1038. – [Electronic resource]. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04917-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04917-8)

125. Mercadal, BA. Characterization of a suboptimal IVF population and clinical outcome after two IVF cycles. / Mercadal BA. [et al.] //Gynecological Endocrinology. – 2018 №34(2). P.125-128. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868939/>

126. Musters, A.M. The effect of recombinant LH on embryo quality: a randomized controlled trial in women with poor ovarian reserve. / Musters A.M [et al.] // Human Reproduction. – 2012. – №27(1). – P. 244-250. [Electronic resource] <https://doi.org/10.1093/humrep/der371>

127. Marrs, R. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing

assisted reproduction treatment / Marrs R. [et al.] //Reproductive BioMedicine. – 2004. – №8(2). – P. 175-182. – [Electronic resource]. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60513-5](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60513-5).

128. Mennini, FS. Probabilistic cost-effectiveness analysis of controlled ovarian stimulation with recombinant FSH plus recombinant LH vs. human menopausal gonadotropin for women undergoing IVF. / Mennini FS. [et al.] //Reprod Biol Endocrinol. – 2018. №16(1). – P. 68. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021630>

129. Menken, J. Age and infertility. / Menken J, Trussell J, Larsen U. //Science. – 1986. №233(4771). – P. 1389-94.

130. Mochtar, MH. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. / Mochtar MH. [et al.] //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – №5. [Electronic resource]. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005070.pub3>

131. Matorras, R. Long-term fiscal implications of funding assisted reproduction: a generational accounting model for Spain. / Matorras R. [et al.] //Reprod Biomed. – 2016. – №13(2). – P. 113-122. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29911192/>

132. Mandrik, O. Economic value of in vitro fertilization in Ukraine, Belarus, and Kazakhstan. / Mandrik O, Knies S, Severens JL. //Clinicoecon Outcomes Res. – 2015. – №12(7). – P. 347-56. [Electronic resource] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109873/>

133. SF2.3: Age of mothers at childbirth and age-specific fertility:// OECD Family Database. [Electronic resource]. URL: http://www.oecd.org/els/soc/SF_2_3_Age_mothers_childbirth.pdf

134. Papaleo E. Cost-effectiveness analysis on the use of rFSH + rLH for the treatment of anovulation in hypogonadotropic hypogonadal women. / Papaleo E. [et al.] //Ther Clin Risk Manag. – 2014. – №10. – P. 479-484.

135. Placido, GD. Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to

recombinant FSH/ Placido GD.// Human Reproduction. – 2001. – №16. (9) – P. 1875-1879. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11527891/>

136. Petraglia, F. The changing prevalence of infertility. / Petraglia F., Serour GI., Chapron C. // Int J Gynaecol Obstet.– 2013. №123 (2) – P. 4-8. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112745/>

137. Poulsen, PB. Sundheds Økonomiske konsekvenser af valg af follikelstimulerende hormonpraeparat ved in vitro-fertilisationsbehandlinger [Health economic consequences of the choice of follicle stimulating hormone alternatives in IVF treatment]. / Poulsen PB, Hajgaard A, Quartarolo JP. //Ugeskr Laeger. – 2007. – №169(14). – P. 1313-1317.

138. Peeraer, K. Cost-effectiveness of ovarian stimulation with gonadotrophin and clomiphene citrate in an intrauterine insemination programme for subfertile couples. / Peeraer K. [et al.] // Reprod Biomed. – 2018. – №36(3). – P.302-310. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395750/>

139. Reigstad, MM. Development of In Vitro Fertilization, a Very Important Part of Human Reproductive Medicine, in the Last 40 Years. / Reigstad MM, Storeng R. //Int J Womens Health Wellness. – 2019 №5. – [Electronic resource]. <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijwhw/international-journal-of-womens-health-and-wellness-ijwhw-5-089.php?jid=ijwhw>

140. Rongieres, C. Adding luteinizing hormone to follicle stimulating hormone during ovarian stimulation increases pregnancy rate in IVF for poor ovarian responders. / Rongieres C. [et al.] //Fertility and Sterility. – 2012. №98(3). – P.78. – [Electronic resource]. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.281

141. Sykes, D. The cost-effectiveness of IVF in the UK: a comparison of three gonadotrophin treatments. / Sykes D. [et al.] //Hum Reprod. – 2001. №16(12). – P. 2557-2562. [Electronic resource] doi:10.1093/humrep/16.12.2557

142. Silverberg, K. Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States. / Silverberg K [et al.] // Fertil Steril. – 2002. – №77(1). – P. 107-113. [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779599/>

143. Sills, ES. A prospective, randomized comparison of ovulation induction using highly purified follicle-stimulating hormone alone and with recombinant human luteinizing hormone in in-vitro fertilization. / Sills ES. [et al.] // Human Reproduction. – 1999. – №14 (9). – P. 2230-2235. [Electronic resource]. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.9.2230>

144. Ubaldi, F. Management of poor responders in IVF: is there anything new? / Ubaldi F. [et al.] / Biomed Res Int. – 2014. – 2014:352098. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25136579/>

145. Wely, M. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A cochrane review. / Wely M. [et al.] // Hum Reprod Update. – 2012. – №18(2). – P. 111-28.

146. Wechowski J. Cost-saving treatment strategies in in vitro fertilization: a combined economic evaluation of two large randomized clinical trials comparing highly purified human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone alpha. / Wechowski J. [et al.] // Fertil Steril. – 2009. – №91(4). – P. 1067-1076. – [Electronic resource]. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.034.

147. Yazici, YF. The evaluation of recombinant LH supplementation in patients with suboptimal response to recombinant FSH undergoing IVF treatment with GnRH agonist down-regulation. / Yazici YF. [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2015. – P. 141-4. [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.965675>.

148. Zinaman, MJ. Estimates of human fertility and pregnancy loss. / Zinaman MJ. [et al.] // Fertil Steril. – 1996 №65(3). – P. 503-9. – [Electronic resource]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774277/>

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Обзор зарубежных и отечественных фармакоэкономических исследований лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении

Таблица А.1 – Обзор зарубежных ФЭКИ применения гонадотропинов

№	Авторы, год	Тип работы	Методы анализа	Сравниваемые альтернативы	Виды затрат	Критерии эффективности	Ссылка
1	Bradley J. Van Voorhis et al., 1997	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Внутриматочная инсеминация, кломифен цитрат и внутриматочная инсеминация; чМГи внутриматочная инсеминация; метод ЭКО	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на перенос эмбриона	<i>Bradley J. Van Voorhis, Amy E.T. Sparks, Brian D. Allen, Dale W. Stovall, Craig H. Syrop, F.K. Chapler, Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study, Fertility and Sterility, Volume 67, Issue 5, 1997, Pages 830-836, ISSN 0015-0282, https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81393-3</i>
2	Angelique J Goverde et al., 2000	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Внутриматочная инсеминация; внутриматочная инсеминация после мягкой стимуляции овуляции; метод ЭКО	Затраты на фармакотерапию 8 циклов	Затраты на наступление беременности в пересчёте на цикл	<i>Angelique J Goverde, Joseph McDonnell, Jan PW Vermeiden, Roel Schats, Frans FH Rutten, Joop Schoemaker, Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis, The Lancet, Volume 355, Issue 9197, 2000, Pages 13-18, ISSN 0140-6736, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04002-7.</i>
3	Daya S et al., 2001	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины (чМГ) и рекомбинантные гонадотропины (р-ФСГ)	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности	<i>Daya S, Ledger W, Auray JP, et al. Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. Hum Reprod. 2001;16(12):2563–2569. doi:10.1093/humrep/16.12.2563</i>

Продолжение Таблицы А.1

4	Balash J et al., 2001	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности	<i>Balash J, Barri PN. Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction. The clinician's perspective. J Assist Reprod Genet. 2001;18(2):45-55. doi:10.1023/a:1026501821849</i>
5	Sykes D et al., 2001	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины; высоко очищенные менопаузальные гонадотропины; рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности	<i>Sykes D, Out HJ, Palmer SJ, van Loon J. The cost-effectiveness of IVF in the UK: a comparison of three gonadotrophin treatments. Hum Reprod. 2001;16(12):2557-2562. doi:10.1093/humrep/16.12.2557</i>
6	Ola B et al., 2001	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности	<i>Ola B, Papaioannou S, Afnan MA, Hammadieh N, Gimba S. Recombinant or urinary follicle-stimulating hormone? A cost-effectiveness analysis derived by particularizing the number needed to treat from a published meta-analysis. Fertil Steril. 2001;75(6):1106-1110. doi:10.1016/s0015-0282(01)01808-8</i>
7	Silverberg K et al., 2002	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 3 циклов	Затраты на наступление беременности	<i>Silverberg K, Daya S, Auray JP, et al. Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States. Fertil Steril. 2002;77(1):107-113. doi:10.1016/s0015-0282(01)02945-4</i>
8	Gerli S et al., 2004	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на цикл при внутриматочной инсеминации	<i>Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Bini V, Di Renzo GC. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. Fertil Steril. 2004 Sep;82(3):573-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.04.026. PMID: 15374698</i>

Продолжение Таблицы А.1

9	Al-Inany HG et al. 2006	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности	<i>Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. HMG versus rFSH for ovulation induction in developing countries: a cost-effectiveness analysis based on the results of a recent meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2006;12(2):163–169. doi:10.1016/s1472-6483(10)60856-5</i>
10	Poulsen PB et al., 2007	Научная статья	Анализ затрат	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности	<i>Poulsen PB, Hajgaard A, Quartarolo JP. Sundheds Økonomiske konsekvenser af valg af follikelstimulerende hormonpraeparat ved in vitro-fertilisationsbehandling [Health economic consequences of the choice of follicle stimulating hormone alternatives in IVF treatment]. Ugeskr Laeger. 2007;169(14):1313–1317.</i>
11	Jaroslav Wechowski et al., 2007	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на достижение живорождения	<i>Jaroslav Wechowski, Mark Connolly, Philip McEwan, Richard Kennedy, An economic evaluation of highly purified HMG and recombinant FSH based on a large randomized trial, Reproductive BioMedicine Online, Volume 15, Issue 5, 2007, Pages 500-506, ISSN 1472-6483, https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60380-X.</i>
12	Gerli S et al., 2008	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности	<i>Gerli S, Bini V, Di Renzo GC. Cost-effectiveness of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus human FSH in intrauterine insemination cycles: a statistical model-derived analysis. Gynecol Endocrinol. 2008;24(1):18–23. doi:10.1080/09513590701690241</i>
13	Wechowski J et al., 2009	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на цикл ЭКО; затраты на достижение живорождения	<i>Wechowski J, et al. Cost-saving treatment strategies in in vitro fertilization: a combined economic evaluation of two large randomized CT. Fertil Steril. 2009;91(4):1067–1076. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.034</i>

Продолжение Таблицы А.1

14	Papaleo E et al., 2014	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины (р-ФСГ+р-ЛГ)	Затраты на фармакотерапию 3 циклов	Затраты на наступление живорождения, наступление беременности	<i>Papaleo E, Alviggi C, Colombo G, Pisanelli C, Ripellino C, Longobardi S, Canonico PL. Cost-effectiveness analysis on the use of rFSH + rLH for the treatment of anovulation in hypogonadotropic hypogonadal women. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:479-484</i>
15	Fragoulakis V et al., 2016	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет»	Высоко очищенный менопаузальный гонадотропин; мочевого ФСГ; рекомбинантный ФСГ гонадотропин	Затраты на фармакотерапию 3 циклов	Затраты на наступление живорождения	<i>Fragoulakis V, Pescott CP, Smeenk JM, et al. Economic Evaluation of Three Frequently Used Gonadotrophins in Assisted Reproduction Techniques in the Management of Infertility in the Netherlands. Appl Health Econ Health Policy. 2016;14(6):719-727. doi:10.1007/s40258-016-0259-9</i>
16	Cruz M et al., 2017	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на полученный зрелый ооцит	<i>Cruz M, Alam P, Muuoz M, et al. Economic impact of ovarian stimulation with corifollitropin alfa versus conventional daily gonadotropins in oocyte donors: a randomized study. Reprod Biomed Online. 2017;34(6):605-610. doi:10.1016/j.rbmo.2017.03.003</i>
17	Peeraer K et al., 2018	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины в сочетании с кломифеном цитрат	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности	<i>Peeraer K, Luyten J, Tomassetti C, et al. Cost-effectiveness of ovarian stimulation with gonadotrophin and clomiphene citrate in an intrauterine insemination programme for subfertile couples. Reprod Biomed Online. 2018;36(3):302-310. doi:10.1016/j.rbmo.2017.12.007</i>
18	Barriere P et al., 2018	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление живорождения	<i>Barriere P, Porcu-Buisson G, Hamamah S. Cost-Effectiveness Analysis of the Gonadotropin Treatments HP-hMG and rFSH for Assisted Reproductive Technology in France: A Markov Model Analysis. Appl Health Econ Health Policy. 2018;16(1):65-77. doi:10.1007/s40258-017-0361-7</i>

Продолжение Таблицы А.1

19	Mennini FS et al., 2018	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины (р-ФСГ+р-ЛГ)	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление беременности; QALY	<i>Mennini FS, Marcellusi A, Viti R, et al. Probabilistic cost-effectiveness analysis of controlled ovarian stimulation with recombinant FSH plus recombinant LH vs. human menopausal gonadotropin for women undergoing IVF. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):68. Published 2018 Jul 18. doi:10.1186/s12958-018-0386-2</i>
20	Le KD et al., 2018	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Протокол с крио-переносом в сравнении с протоколом свежими эмбрионами	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление живорождения	<i>Le KD, Vuong LN, Ho TM, et al. A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women. Hum Reprod. 2018;33(10):1907–1914. doi:10.1093/humrep/dey253</i>
21	Gizzo S et al., 2018	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Референтные и воспроизведенные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление живорождения	<i>Gizzo S, Ferrando M, Lispi M, Ripellino C, Cataldo N, Buhler K. A cost-effectiveness modeling evaluation comparing a biosimilar follitropin alfa preparation with its reference product for live birth outcome in Germany, Italy and Spain. J Med Econ. 2018;21(11):1096–1101. doi:10.1080/13696998.2018.1511567</i>

Таблица А.2 – Обзор отечественных ФЭКИ применения гонадотропинов

№	Авторы, год	Тип работы	Методы анализа	Сравниваемые альтернативы	Виды затрат	Критерии эффективности	Ссылка
1	Серпик В.Г., 2016	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на наступление клинической беременности	<i>Серпик В.Г. Фармакоэкономический анализ гормональных лекарственных препаратов при проведении экстракорпорального оплодотворения // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №2. - С.23-30 DOI: https://doi.org/10.30809/phe.2.2016.6</i>
2	Назаренко Т.А., 2017	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность»	Рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	н/д	<i>Назаренко Т.А. Клинико-экономическое обоснование применения пролонгированного гонадотропина в программах экстракорпорального оплодотворения и новые возможности корифоллитропина альфа. Гинекология. 2017; 19 (3): 4–11. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.4-11</i>
3	Ягудина Р. И. и соавт., 2017	Научная статья	Анализ затрат	Менопаузальные гонадотропины и рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	н/д	<i>Ягудина Р. И., Куликов А.Ю., Тищенко Д.Г. Фармакоэкономический анализ отдаленных последствий более широкого использования экстракорпорального оплодотворения в лечении бесплодия на региональном и федеральном уровнях с позиции общества в целом в Российской Федерации // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т.5, №1. - С.34-39 DOI: https://doi.org/10.30809/phe.1.2017.29</i>
4	Боярский К.Ю., 2018	Научная статья	Анализ «затраты-эффективность» и анализ «влияния на бюджет»	Рекомбинантные гонадотропины	Затраты на фармакотерапию 1 цикла	Затраты на перенос бластоцисты	<i>Боярский К.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных препаратов фолликулостимулирующего гормона для стимуляции овуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения с препаратами антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 128-36.</i>

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Обзор клинических исследований лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении

Таблица Б.1 – Клинические исследования, найденные в ходе информационного поиска по заранее установленным критериям отбора

№	Название исследования	Год	Дизайн исследования	Объекты исследования (ЛС)	Число пациентов	Критерии эффективности	Результаты исследования	Ссылка
1	A prospective, randomized comparison of ovulation induction using highly purified follicle-stimulating hormone alone and with recombinant human luteinizing hormone in in-vitro fertilization	1999	Проспективное РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	31 пациент; 14 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 17 - р-ФСГ	Частота имплантации (ЧИ), частота клинической беременности (ЧКБ)	ЧИ в гр. Р-ФСГ 26,9%, 11,9% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ; ЧНБ в гр. Р-ФСГ 64,7%, 35,7% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ	<i>E.Scott Sills, Delphine P. Levy, Maureen Moomjy, Monnie McGee, Zev Rosenwaks, A prospective, randomized comparison of ovulation induction using highly purified follicle-stimulating hormone alone and with recombinant human luteinizing hormone in in-vitro fertilization, Human Reproduction, Volume 14, Issue 9, September 1999, Pages 2230–2235, https://doi.org/10.1093/humrep/14.9.2230</i>
2	Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH	2001	РККИ	чМГ+р-ФСГ; р-ФСГ	43 пациента с субоптимальным ответом на длинный протокол	Частота наступления беременности (ЧНБ)	ЧНБ у получавших чМГ+р-ФСГ-50%, получающих р-ФСГ-34,8%	<i>Giuseppe De Placido, Antonio Mollo, Carlo Alviggi, Ida Strina, Maria Teresa Varricchio, Antonio Ranieri, Nicola Colacurci, Achille Tolino, Martin Wilding, Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women, Human Reproduction, Volume 16, Issue 9, September 2001, Pages 1875–1879, https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1875</i>

Продолжение Таблицы Б.1

3	Clinical Assisted Reproduction: The Effect of Exogenous Luteinizing Hormone (LH) on Oocyte Viability: Evidence from a Comparative Study Using Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone or in Combination with Recombinant LH for Ovarian Stimulation in Pituitary-Suppressed Women Undergoing Assisted Reproduction	2001	РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	28 пациентов; 15 пациентов получали р-ФСГ+р-ЛГ; 13 - р-ФСГ	Количество ооцитов во 2-ой метафазе мейоза; ЧНБ	Статистически значимо большее кол-во ооцитов во 2-ой фазе мейоза и ЧНБ была у пациентов, получавших р-ФСГ	<i>Balash, J., Creus, M., Fàbregues, F. et al. Clinical Assisted Reproduction: The Effect of Exogenous Luteinizing Hormone (LH) on Oocyte Viability: Evidence from a Comparative Study Using Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone or in Combination with Recombinant LH for Ovarian Stimulation in Pituitary-Suppressed Women Undergoing Assisted Reproduction. J Assist Reprod Genet 18, 250–256 (2001). https://doi.org/10.1023/A:1016662100572</i>
4	Use of recombinant LH in a group of unselected IVF patients	2002	РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	453 пациента; гр. А 122 п. р-ФСГ+р-ЛГ; гр. В 331 п.- р-ФСГ	Кол-во ооцитов, ЧИ, частота биохимической беременности (ЧББ)	Кол-во полученных ооцитов: в гр. А 7,0, в гр. В 6,97; ЧИ: в гр. А 14,2%, в гр. В -9,8% (P=0.055); ЧББ: в гр. А - 29,5%, гр. В - 25,1%	<i>F Lisi, L Rinaldi, S Fishel, R Lisi, GP Pepe, MG Picconeri, A Campbell, Use of recombinant LH in a group of unselected IVF patients, Reproductive BioMedicine Online, Volume 5, Issue 2, 2002, Pages 104-108, ISSN 1472-6483, https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61610-0.</i>

Продолжение Таблицы Б.1

5	Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Luveris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization	2003	КИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	41 пациент; 23 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 18 - р-ФСГ	ЧИ, ЧКБ	ЧКБ: в гр.р-ФСГ 5% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 22% ($P < 0.03$); ЧИ: в гр.р-ФСГ 3,4% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 12,7% ($P < 0.05$)	<i>Lisi F., Rinaldi L., Fishel S. et al. Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Luveris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization // Fertil. 2003. Vol. 79. P.1037-1038. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04917-8</i>
6	A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes	2003	Проспективное РККИ	р-ФСГ; чМГ	100 пациентов; 50 получили чМГ, 50 рФСГ	Кол-во полученных ооцитов, ЧНБ	Кол-во полученных ооцитов: гр. чМГ 7,9, гр. рФСГ 6,8; ЧНБ: гр. чМГ 30%, гр. рФСГ 28%	<i>Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni GE, Tabarelli C, Parmegiani L, Filicori M. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. Hum Reprod. 2003 Jun;18(6):1194-9. doi: 10.1093/humrep/deg252. PMID: 12773445.</i>
7	Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques	2004	РККИ	р-ФСГ vs р-ФСГ+р-ЛГ vs чМГ	52 п. р-ФСГ; 54 п. р-ФСГ+р-ЛГ; 22 п. чМГ	Кол-во ооцитов, ЧНБ, частота живорождения (ЧЖ)	Кол-во ооцитов р-ФСГ, р-ФСГ+р-ЛГ, чМ: 8,2, 11,1, 10,9; ЧНБ: 24,4%, 54%, 11%; ЧЖ: 22%, 40,7%, 18%	<i>Anna Pia Ferraretti, Luca Gianaroli, Maria C. Magli, Arianna D'angelo, Valeria Farfalli, Nadia Montanaro, Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques, Fertility and Sterility, Volume 82, Issue 6, 2004, 1521-1526</i>

Продолжение Таблицы Б.1

8	Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment	2004	Открытое многоцентровое РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ (Луверис+Гонал-ф) vs р-ФСГ (Гонал-Ф)	431 пациент. 212 пациентов получили р-ФСГ+р-ЛГ; 219 р-ФСГ	ЧКБ	ЧКБ: пациенты до 35 лет - схема рФСГ+рЛГ: 42,9%, рФСГ 45,4%; пациенты старше 35 лет - схема рФСГ+рЛГ: 41,5%, рФСГ 30,4% (p=0.256)	<i>R Marrs, D Meldrum, S Muasher, W Schoolcraft, L Werlin, E Kelly, Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment, Reproductive BioMedicine Online, Volume 8, Issue 2, 2004, Pages 175-182, ISSN 1472-6483, https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60513-5.</i>
9	Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study	2004	Многоцентровое РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	218 пациентов; 114 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 104 - р-ФСГ	кол-во полученных ооцитов, частота имплантации (ЧИ)	Сопоставимые результаты без статистически значимых различий р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ: по кол-ву полученных ооцитов (25.2 и 24%) и частоте имплантации (19.1 и 17.4%)	<i>I. Cédric-Durnerin, D. Grange-Dujardin, A. Laffy, I. Parneix, N. Massin, J. Galey, L. Théron, J.P. Wolf, C. Conord, P. Clément, S. Jayot, J.N. Hugues, Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study, Human Reproduction, Volume 19, Issue 9, September 2004, Pages 1979-1984, https://doi.org/10.1093/humrep/deh369</i>

Продолжение Таблицы Б.1

10	Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study	2004	Открытое проспективное РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ (в отношении 2:1); р-ФСГ	231 пациент; 116 пациентов получили р-ФСГ+р-ЛГ; 115 пациентов получили только р-ФСГ	кол-во полученных ооцитов, ЧИ, ЧКБ	кол-во полученных ооцитов: пациенты до 35 лет - схема рФСГ+рЛГ: 9,1, рФСГ 10,1; пациенты старше 35 лет - схема рФСГ+рЛГ: 10,3, рФСГ 9,4; ЧИ: пациенты до 35 лет - схема рФСГ+рЛГ: 30,8%, рФСГ 31,2%; пациенты старше 35 лет - схема рФСГ+рЛГ: 36,4%, рФСГ 13,3% (P < 0.05); ЧКБ: пациенты до 35 лет - схема рФСГ+рЛГ: 36,8%, рФСГ 34,0%; пациенты старше 35 лет - схема рФСГ+рЛГ: 33,3%, рФСГ 22,2%	<p><i>P Humaidan, M Bungum, L Bungum, C Yding Andersen,</i> <i>Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study, Reproductive BioMedicine Online, Volume 8, Issue 6, 2004, Pages 635-643, ISSN 1472-6483, https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61643-4.</i></p>
----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	----------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Продолжение Таблицы Б.1

11	Comparative efficacy and safety of cetrorelix with or without mid-cycle recombinant LH and leuprolide acetate for inhibition of premature LH surges in assisted reproduction	2004	Открытое многоцентровое РКИ	аГнРГ+ р-ФСГ; антГнРГ +р-ФСГ; антГнРГ+р-ФСГ+р-ЛГ	65 пациентов; 23 пациента в гр. А получили Leuprolide и р-ФСГ; 21 пациент в гр. В - Cetrorelix+ р-ФСГ; 21 пациент в гр.С - Cetrorelix+ р-ФСГ+р-ЛГ	ЧИ, ЧКБ	ЧИ: в гр. А 30,4%, в гр. В 23,8%; гр. С 29,7%; ЧКБ: в гр. А 47,8%, гр. В 52,4%, гр. С 47,6%	<i>Sauer MV, Thornton MH 2nd, Schoolcraft W, Frishman GN. Comparative efficacy and safety of cetrorelix with or without mid-cycle recombinant LH and leuprolide acetate for inhibition of premature LH surges in assisted reproduction. Reprod BioMed Online. 2004;9:487-93. https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61631-8</i>
12	Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH.	2005	Многоцентровое проспективное РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	260 пациентов; 57 пациентов в гр. р-ФСГ+р-ЛГ; 58 пациентов в гр. р-ФСГ	кол-во полученных ооцитов, ЧИ, ЧНБ	Кол-во ооцитов р-ФСГ+р-ЛГ 9.0 ± 4.3 , в р-ФСГ 6.1 ± 2.6 ($P < 0.01$). Частота имплантации в группе р-ФСГ+р-ЛГ 14,2% vs 10,5% ($P < 0.05$). ЧНБ в группе р-ФСГ+р-ЛГ 37,2% vs 29,3% ($P < 0.05$)	<i>De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, De Palo R, Ranieri A, Colacurci N, Mollo A; Italian Collaborative Group on Recombinant Human Luteinizing Hormone. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. Hum Reprod. 2005 Feb;20(2):390-6.</i>

Продолжение Таблицы Б.1

13	Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol	2005	Открытое проспективное РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ (в отношении 2:1); р-ФСГ	127 пациентов; 54 получили р-ФСГ; 55 - р-ФСГ+р-ЛГ	кол-во полученных ооцитов, ЧНБ	кол-во полученных ооцитов в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 6,9; в гр. Р-ФСГ 6,4. ЧНБ в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 51,4%, в гр. Р-ФСГ 43,2%	<i>G. Griesinger, A. Schultze-Mosgau, K. Dafopoulos, A. Schroeder, A. Schroer, S. von Otte, D. Hornung, K. Diedrich, R. Felberbaum, Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol, Human Reproduction, Volume 20, Issue 5, May 2005, Pages 1200–1206, https://doi.org/10.1093/humrep/deh741</i>
14	The use of recombinant human LH (lutropin alfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double-blind, randomized, prospective study	2005	Двойное слепое проспективное РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	114 пациентов; 55 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 59 - р-ФСГ	Кол-во полученных ооцитов, частота живорождения (ЧЖ)	Кол-во полученных ооцитов в гр.р-ФСГ 9,8, 10,1 в гр.р-ФСГ+р-ЛГ; ЧЖ в гр. Р-ФСГ 16,9%, 10,9% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ	<i>B. Tarlatzis, E. Tavmergen, M. Szamatowicz, A. Barash, A. Amit, E. Levitas, Z. Shoham, The use of recombinant human LH (lutropin alfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double-blind, randomized, prospective study, Human Reproduction, Volume 21, Issue 1, January 2006, Pages 90–94, https://doi.org/10.1093/humrep/dei293</i>
15	Evaluation of two doses of recombinant luteinizing hormone supplementation in an unselected group of women undergoing follicular stimulation	2005	РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	428п.;гр. А: р-ФСГ, гр.В:рФСГ +37,5МЕ р-ЛГ,гр.С:р-ФСГ+75 МЕ р-ЛГ	ЧИ, ЧКБ	ЧИ: гр.А 9%, гр.В 11%, гр. С 16%; ЧКБ: гр.А 19%, гр.В 23%, гр. С 31% (P<0.01 и P<0.04)	<i>Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Caserta D, Lisi R, Campbell A. Evaluation of two doses of recombinant luteinizing hormone supplementation in an unselected group of women undergoing follicular stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2005;83:309–15. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.969</i>

Продолжение Таблицы Б.1

16	Recombinant gonadotrophins associated with GnRH antagonist (cetorelix) in ovarian stimulation for ICSI: comparison of r-FSH alone and in combination with r-LH	2006	Перспективное РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	40 пациентов; 20 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 20 - р-ФСГ	кол-во полученных ооцитов, ЧИ, ЧНБ	кол-во полученных ооцитов в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 9,9; в гр. р-ФСГ 6,9 11,6 ($p > 0.05$); ЧИ в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 16,7%, в гр. р-ФСГ 20,4%; ЧНБ в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 78,2%, в гр. р-ФСГ 73% ($p > 0.05$)	<i>Levi-Setti PE, Cavagna M, Bulletti C. Recombinant gonadotrophins associated with GnRH antagonist (cetorelix) in ovarian stimulation for ICSI: comparison of r-FSH alone and in combination with r-LH. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;126:212-6. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.11.023</i>
17	Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial	2006	РКИ	рФСГ; чМГ	731 пациент; 363 получили чМГ, 368 рФСГ	Кол-во полученных ооцитов, ЧНБ	Кол-во полученных ооцитов: в гр. рФСГ 11,8, чМГ 10 ($P < 0.001$); ЧНБ: в гр. рФСГ 22%, чМГ 27% (OR: 1.25 (0.89-1.75))	<i>Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod. 2006 Dec;21(12):3217-27. doi: 10.1093/humrep/del284. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16873892.</i>
18	Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during the final days of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization.	2007	Многонациональное мультицентровое РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	526 пациентов; 265 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 261 - р-ФСГ	ЧНБ	ЧНБ в гр. Р-ФСГ 28.7%, 27.2% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ	<i>A. NyboeAndersen, P. Humaidan, G. Fried, J. Hausken, L. Antila, S. Bangsbøll, P.E. Rasmussen, S. Lindenberg, H. Ejdrup The Nordic LH study group, Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during the final days of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. A multicentre, prospective, randomized, controlled trial, Human Reproduction, Volume 23, Issue 2, February 2008, Pages 427-434, https://doi.org/10.1093/humrep/dem317</i>

Продолжение Таблицы Б.1

19	Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures	2007	Перспективное РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	60 пациентов; 24 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 18 - р-ФСГ	Кол-во полученных ооцитов, ЧНБ, ЧИ	Кол-во полученных ооцитов в гр.р-ФСГ 7, 5,33 в гр.р-ФСГ+р-ЛГ; ЧНБ в гр. Р-ФСГ 25,4,6%, 45,4% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ (P<0.01); ЧИ в гр. Р-ФСГ 12,5%, 15,6% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ (P<0.01)	<i>Ruvolo G, Bosco L, Pane A, Morici G, Cittadini E, Roccheri MC. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. Steril. 2007;87:542-6. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.059</i>
20	LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels	2010	Перспективное РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	80 пациентов; 40 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 40 - р-ФСГ	Кол-во полученных ооцитов, ЧКБ	Кол-во полученных ооцитов в гр. р-ФСГ 6,37, в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 7,32; ЧКБ в гр. р-ФСГ 5%, в гр.р-ФСГ+р-ЛГ 22% (p<0.05)	<i>Pezzuto A, Ferrari B, Coppola F, Nardelli GB. LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels. Gynecol Endocrinol. 2010;26:118-24. https://doi.org/10.3109/09513590903215516</i>
21	Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing their first treatment cycle of IVF or ICSI	2010	Перспективное когортное КИ	рФСГ; чМГ	1136п.; 682 ЭКО, из них 196 чМГ, 486 рФСГ	Кол-во полученных ооцитов, ЧИ	кол-во полученных ооцитов ЭКО: гр. чМГ 8,7, рФСГ 10,3 (P=0.0) ЧИ ЭКО: гр. чМГ 27%, рФСГ 26% (P=0.667)	<i>Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing their first treatment cycle of IVF or ICSI https://doi.org/10.3109/00016349.2010.499450</i>

Продолжение Таблицы Б.1

22	Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial	2010	Перспективное многоцентровое РКИ	р-ФСГ+рЛГ; чМГ	122 пациента; 58 получили чМГ, 53 рФСГ+рЛГ	ЧНБ, ЧИ	ЧНБ: в гр. чМГ 29,3%, в гр. рФСГ+рЛГ 28,3%; ЧИ: в гр. чМГ 12,%, в гр. рФСГ+рЛГ 12,1%	<i>Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial</i> https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.035
23	Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis	2011	Открытое РКИ	рФСГ (Гонал-ф) vs рФСГ + рЛГ (Луверис)	720 пациентов; до 35 лет – 380 пац., 36-39 лет – 340 пациентов	ЧИ, ЧНБ	До 35 лет: пациенты, получающие р-ФСГ ЧИ -27.8%, получающие рФСГ+рЛГ - 28.6%; ЧНБ -37.4% в обеих группах; пациенты 36-39 лет: р-ФСГ ЧИ 26.7%, рФСГ+рЛГ - 18.6%, ЧНБ 33.5% vs 25.3%	<i>Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):1031-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.021. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21067717.</i>

Продолжение Таблицы Б.1

24	Recombinant human LH supplementation versus supplementation with urinary hCG-based LH activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol: a matched case-control study	2011	Наблюдательное парное исследование	рФСГ+рЛГ vs МГ в длинном протоколе с аГнРГ	4719 пациентов; 3 группы по 1573 в каждой: 1-ая группа - рЛГ+рФСГ, 2-ая гр.- чМГ, 3-я гр.- чМГ+рФСГ	ЧКБ	ЧКБ: схема рФСГ+рЛГ, чМГ, чМГ+рФСГ в возрасте до 35 лет 43,3% 34,1%, 33,6%; в возрасте старше 35 лет 27,6%, 23,4%, 22,2%	<i>Bühler KF, Fischer R. Recombinant human LH supplementation versus supplementation with urinary hCG-based LH activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. Gynecol Endocrinol. 2012 May;28(5):345-50. doi: 10.3109/09513590.2011.633128. Epub 2011 Nov 24. PMID: 22115012.</i>
25	High-dose recombinant LH add-back strategy using high-dose GnRH antagonist is an innovative protocol compared with standard GnRH antagonist	2011	Открытое проспективное РКИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	51 пациент; Гр. А 26 получали р-ФСГ+р-ЛГ и 2 мг/сут антГнРГ; Гр. В 25 - р-ФСГ и 0,25 мг/сут антГнРГ	Кол-во полученных ооцитов, ЧИ	Кол-во полученных ооцитов в гр.А 11,4; в гр. В 16,1 (p=0.04); частота имплантации в гр.А 32,1%, гр. В 23,2%	<i>Garcia-Velasco JA, Bennink HJ, Epifanio R, Escudero E, Pellicer A, Simón C. High-dose recombinant LH add-back strategy using high-dose GnRH antagonist is an innovative protocol compared with standard GnRH antagonist. Reprod Biomed Online. 2011 Feb;22 Suppl 1:S52-9. doi: 10.1016/S1472-6483(11)60009-6. PMID: 21575850.</i>

Продолжение Таблицы Б.1

26	The effect of recombinant LH on embryo quality: a randomized controlled trial in women with poor ovarian reserve	2011	РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ (в отношении 2:1); р-ФСГ	244 пациента; 116 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 128 - р-ФСГ	ЧНБ	ЧНБ в группе р-ФСГ+р-ЛГ 13%; в группе р-ФСГ 12% (relative risk: 1.1; 95% CI 0.57–2.16)	<i>A.M. Musters, M. van Wely, S. Mastenbroek, E.M. Kaaijk, S. Repping, F. van der Veen, M.H. Mochtar, The effect of recombinant LH on embryo quality: a randomized controlled trial in women with poor ovarian reserve, Human Reproduction, Volume 27, Issue 1, January 2012, Pages 244–250, https://doi.org/10.1093/humrep/der371</i>
27	Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols	2012	Открытое РККИ	рФСГ+рЛГ в соотношении 2:1; высокоочищенный чМГ (hMG-HP)	35 женщин в возрасте от 25 до 36 лет с гипогонадотропным гипогонадизмом	Первичные точки - диаметр доминантного фолликула ≥ 17 ; Вторичные точки - уровни эстрадиола в середине цикла, количество фолликулов в середине цикла и ЧНБ	Из 70 исследованных циклов, рФСГ+рЛГ достигли первичные конечные точки 70% vs 88% в (hMG-HP)($p=0.11$). ЧНБ в рФСГ+рЛГ группе- 55.6%, 23.3%- в (hMG-HP) ($p=0.01$)	<i>Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. J Endocrinol Invest. 2012 Dec;35(11):996-1002. doi: 10.3275/8657. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23095369.</i>

Продолжение Таблицы Б.1

28	A comparison of outcomes from in vitro fertilization cycles stimulated with either recombinant luteinizing hormone (LH) or human chorionic gonadotropin acting as an LH analogue delivered as human menopausal gonadotropins, in subjects with good or poor ovarian reserve: a retrospective analysis	2013	РККИ	р-ФСГ+рЛГ vs Repronex (чМГ)	201;105 получали рЛГ+рФСГ и 96-чМГ	кол-во полученных ооцитов, эмбрионов, ЧНБ, частота развивающейся беременности	ЧНБ у получавших р-ФСГ+рЛГ-42%, получающих чМГ-26%; частота развивающейся беременности: 36% и 20%	<i>Dahan MH, Agdi M, Shehata F, Son W, Tan SL. A comparison of outcomes from in vitro fertilization cycles stimulated with either recombinant luteinizing hormone (LH) or human chorionic gonadotropin acting as an LH analogue delivered as human menopausal gonadotropins, in subjects with good or poor ovarian reserve: a retrospective analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jan;172:70-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.027. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24314801.</i>
29	A large, multicentre, observational, post-marketing surveillance study of the 2:1 formulation of follitropin alfa and lutropin alfa in routine clinical practice for assisted reproductive technology	2014	Многоцентровое открытое РККИ	Комбинация рФСГ+рЛГ в соотношении 2:1 (Перговерис)	2220 циклов; пациенты 21-45 лет с бедным ответом яичников	Кол-во полученных ооцитов, ЧКБ	Получено 8,0 ооцитов; частота клинической беременности у пациенток младше 35 лет - 41,3%, старше 35 лет-26,3%	<i>Bühler K, Naether OG, Bilger W. A large, multicentre, observational, post-marketing surveillance study of the 2:1 formulation of follitropin alfa and lutropin alfa in routine clinical practice for assisted reproductive technology. Reprod Biol Endocrinol. 2014 Jan 14;12:6. doi: 10.1186/1477-7827-12-6. PMID: 24423045; PMCID: PMC3902060.</i>

Продолжение Таблицы Б.1

30	Efficacy and Safety of Pergoveris in Assisted Reproductive Technology-- ESPART: rationale and design of a randomised controlled trial in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI treatment	2015	РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ vs р-ФСГ (Перговерис vs Гонал-Ф)	939 пациенток: р-ФСГ+р-ЛГ 462; р-ФСГ 477	Кол-во полученных ооцитов; ЧКБ; частота живорождения	Кол-во полученных ооцитов р-ФСГ+р-ЛГ и р-ФСГ: 3,3 и 3,6; ЧКБ: 14,1% и 16,8%; частота живорождения: 10,6% и 11,7%;	<i>Humaidan P, Schertz J, Fischer R. Efficacy and Safety of Pergoveris in Assisted Reproductive Technology--ESPART: rationale and design of a randomised controlled trial in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI treatment. BMJ Open. 2015 Jul 3;5(7):e008297. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008297. PMID: 26141305; PMCID: PMC4499676.</i>
31	The evaluation of recombinant LH supplementation in patients with suboptimal response to recombinant FSH undergoing IVF treatment with GnRH agonist down-regulation	2015	РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	137 пациентов; Гр.1 52 п. получили р-ФСГ; гр.2 50 п. - р-ФСГ+р-ЛГ; гр.3 35п.-увеличивали дозировку р-ФСГ	Кол-во полученных ооцитов, ЧКБ, ЧИ, ЧЖ	Кол-во полученных ооцитов в гр.1:10,8, гр.2:6,6, гр.3:6,4 (P<0.01); частота имплантации (ЧИ) в гр.1:34,7%, гр.2:36,1%, гр.3:15% (P<0.02); ЧКБ: в гр.1:52,9%, гр.2:42,2%, гр.3:23,5% (P<0.05); ЧЖ: в гр.1:42,3%, гр.2:32%, гр.3:14,2% (без стат.знач.различий)	<i>Yazici Yilmaz F, Gorkemli H, Colakoglu MC, Aktan M, Gezgin K. The evaluation of recombinant LH supplementation in patients with suboptimal response to recombinant FSH undergoing IVF treatment with GnRH agonist down-regulation. Gynecol Endocrinol. 2015;31:141-4. https://doi.org/10.3109/09513590.2014.965675</i>

Продолжение Таблицы Б.1

32	Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial	2015	РККИ	р-ФСГ; р-ФСГ+р-ЛГ; чМГ	240 пациентов; 120 пациента получили р-ФСГ+р-ЛГ; 120 пациентов - только р-ФСГ	ЧИ, ЧЖ	ЧИ: в гр. р-ФСГ+р-ЛГ 12,47%, гр. ФСГ 11,13% (P=0.746); ЧЖ: в гр. р-ФСГ+р-ЛГ 16,7%, гр. ФСГ 17,5% (P=0.864)	<i>T.N.L. Vuong, H.T. Phung, M.T. Ho, Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial, Human Reproduction, Volume 30, Issue 5, May 2015, Pages 1188–1195, https://doi.org/10.1093/humrep/dev038</i>
33	Recombinant LH supplementation in patients with a relative reduction in LH levels during IVF/ICSI cycles: a prospective randomized controlled trial.	2017	Многоцентровое проспективное РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	240 пациентов; 43 пациента получили р-ФСГ+р-ЛГ; 57 пациентов - только р-ФСГ	Кол-во полученных ооцитов, ЧНБ	кол-во полученных ооцитов в гр. р-ФСГ+р-ЛГ 12; в гр. р-ФСГ 11,6. ЧНБ в гр. р-ФСГ+р-ЛГ 64,9%, в гр. р-ФСГ 56,5%	<i>Lahoud R, Ryan J, Illingworth P, Quinn F, Costello M. Recombinant LH supplementation in patients with a relative reduction in LH levels during IVF/ICSI cycles: a prospective randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;210:300–5. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.011</i>

Продолжение Таблицы Б.1

34	Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders	2017	Слепое РККИ	р-ФСГ+р-ЛГ; р-ФСГ	939 пациентов; 477 получили р-ФСГ+р-ЛГ; 462 - р-ФСГ	Кол-во полученных ооцитов, частота осложнений, требующих медикаментозного лечения, СГЯ, ЧИ, ЧКБ, ЧЖ	Кол-во ооцитов в гр.р-ФСГ 3,6, 3,3 в гр.р-ФСГ+р-ЛГ; ЧИ в гр. Р-ФСГ 15,6%, 14,7% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ (p=0.675); ЧКБ в гр. Р-ФСГ 16,8%, 14,1% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ (p=0.320); ЧЖ в гр. Р-ФСГ 11,7%, 10,6% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ (p=0.663); Частота осложнений: в гр. Р-ФСГ 26,8%, 19,9% в гр.р-ФСГ+р-ЛГ	<i>P. Humaidan, W. Chin, D. Rogoff, T. D'Hooghe, S. Longobardi, J. Hubbard, J. Schertz, on behalf of the ESPART Study Investigators, Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders, Human Reproduction, Volume 32, Issue 3, March 2017, Pages 544–555, https://doi.org/10.1093/humrep/dew360</i>
----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	-------------	-------------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Продолжение Таблицы Б.1

35	Comparison between cycles of the same patients when using recombinant luteinizing hormone + recombinant follicle stimulating hormone (rFSH), human menopausal gonadotropin + rFSH and rFSH only	2018	Ретроспективное когортное исследование	р-ФСГ; р-ФСГ+р-ЛГ; чМГ	27 циклов ВРТ; гр.1 рФСГ; гр.2 р-ФСГ+чМГ; гр.3:рФСГ+рЛГ	074 ЧКБ	гр.1 28,3% гр.2 27,2%, гр.3 31,7% (P=0.215) пациенты от 35 до 39 лет ЧКБ:аГнРГ гр.1 22,4% гр.2 35,1%, гр.3 38% (P=0.186) ЧКБ: антГнРГ гр.1 32,7% гр.2 25,8%, гр.3 30,8% (P=0.538)	<i>Tayyar AT, Kahraman S. Comparison between cycles of the same patients when using recombinant luteinizing hormone + recombinant follicle stimulating hormone (rFSH), human menopausal gonadotropin + rFSH and rFSH only. Arch Med Sci. 2019;15(3):673-679. doi:10.5114/aoms.2017.72408</i>
36	An Observational Retrospective Cohort Trial on 4,828 IVF Cycles Evaluating Different Low Prognosis Patients Following the POSEIDON Criteria	2019	Обсервационное ретроспективное когортное исследование	р-ФСГ; р-ФСГ+р-ЛГ; чМГ	4 циклов ВРТ; гр. А 3338 ц. получили р-ФСГ; гр.В 678 ц. - чМГ; гр.С 812 ц. р-ФСГ+р-ЛГ	828 Кол-во полученных ооцитов, ЧИ, ЧББ	Кол-во ооцитов в гр.А 5,78, гр. В 5,13, гр. С 4,96 (P<0.01); ЧИ: в гр.А 13%, гр. В 12%, гр. С 11% (P=0.252); ЧББ: в гр.А 19%, гр. В 18,6%, гр. С 17,9% (P=0.353);	<i>Levi-Setti PE, Zerbetto I, Baggiani A, Zannoni E, Sacchi L, Smeraldi A, Morengi E, De Cesare R, Drovanti A and Santi D (2019) An Observational Retrospective Cohort Trial on 4,828 IVF Cycles Evaluating Different Low Prognosis Patients Following the POSEIDON Criteria. Front. Endocrinol. 10:282. doi: 10.3389/fendo.2019.00282</i>
37	Effectiveness of highly purified HMG plus r-FSH vs r-FSH alone vs r-FSH plus r-LH	2020	Ретроспективное исследование	р-ФСГ; р-ФСГ+р-ЛГ; чМГ	409 п.; гр. А:чМГ+рФСГ; гр.В рФСГ+рЛГ гр.С рФСГ	ЧНБ, ЧЖ	ЧНБ в гр.А 76,6%, гр.В 62,9%, гр.С 60,9%; ЧЖ: в гр.А 64,5%, гр.В 54,3%, гр. С 56,3%	<i>Zhong-Kai Wang, She-ling Wu, Xiao-Na Yu et al. Effectiveness of highly purified HMG plus r-FSH vs r-FSH alone vs r-FSH plus r-LH in IVF-ET/ ICSI patients : a retrospective cohort study, 09 November 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-81451/v1]</i>

**ПРИЛОЖЕНИЕ В. Сведения о зарегистрированных гонадотропинах на
отечественном фармацевтическом рынке**

Таблица В.1 – Анализ зарегистрированных предельных отпускных цен на гонадотропины (по состоянию на 01.02.2021)

МНН	Торговое название	Лекарственная форма	Дозировка + Фасовка	Предельная цена руб. без НДС
Гонадотропин хорионический	Гонадотропин хорионический	лиофилизат для приготовления раствора	1000 МЕ №5	586,00
			1500 МЕ №5	939,90
			500 МЕ №5	355,90
			5000 МЕ №5	2 319,10
	Хорагон	лиофилизат для приготовления раствора	1500 МЕ №3	705,83
			5000 МЕ №3	1 411,65

Продолжение Таблицы В.1

Корифоллитропин альфа	Элонва	раствор для инъекций	100 мкг	18 235,29
			150 мкг	18 235,29
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф	лиофилизат для приготовления раствора	75 МЕ 5.5 мкг №10	10 795,10
			75 МЕ 5.5 мкг №5	6 224,50
			75 МЕ 5.5 мкг №1	855,90
		раствор для подкожного введения	300 МЕ 22 мкг 0.5 мл №1	4 416,64
			450 МЕ 33 мкг 0.75 мл №1	6 538,58
			900 МЕ 66 мкг 1.5 мл №1	13 074,01
	Фоллитроп	лиофилизат для приготовления раствора	75 МЕ №1	846,87
	Примапур	раствор для подкожного введения	66 мкг/1.5 мл	11 760,07
			33 мкг/0.75 мл	6 051,46
			22 мкг/0.5 мл	4 087,60

Продолжение Таблицы В.1

Фоллитропин альфа+Лутропин альфа	Перговерис	лиофилизат для приготовления раствора	150 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ (11 мкг+3 мкг) №1	2 218,74
----------------------------------------	------------	---------------------------------------------	---------------------------------------------------	----------

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Тарифы на проведение ЭКО в отдельных субъектах Российской Федерации

Таблица Г.1 – Стоимость тарифа на ЭКО в изучаемых субъектах России

Изучаемые субъекты России	Стоимость КСГ/тарифа руб.	Базовая ставка	№	Описание	КЗ	ПК	КД	Ссылка
Москва	118 713,50	Не применимо	97041	Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения в дневном стационаре	Не применимо	Не применимо	Не применимо	https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2020
Краснодарский край	156 624,34	13 332	ds02.002	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	http://www.kubanoms.ru/
Санкт-Петербург	199 210,84	16 957	ds02.001	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	https://spboms.ru/
Новосибирская область	164 366,27	13 991	ds02.000	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	https://www.novofoms.ru/
Свердловская область	159 322,44	12 273	ds02.001	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1,105	http://www.tfoms.e-burg.ru/documents/7236/
Новгородская область	144 755,57	12 321,72	ds02.002	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	https://www.tfoms.nov.ru/

Продолжение Таблицы Г.1

Республика Татарстан	144 500,40	12 300	ds02.003	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	http://www.fomsrt.ru/
Челябинская область	159 318,55	12 272,7	ds02.004	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1,105	http://foms74.ru/
Омская область	160 638,28	13 673,67	ds02.005	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	http://www.omsomsk.ru/blog/article/tarifnoe-soglashenie-2020
Самарская область	144 178,50	12 272,6	ds02.006	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	https://www.samtfoms.ru/
Ростовская область	144 500,40	12 300	ds02.007	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	http://rostovtfoms.ru/
Республика Башкортостан	160 458,23	12 315,91	ds02.008	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1,109	https://tfoms-rb.ru/ru/node/6536
Красноярский край	191 763,66	12 273	ds02.009	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1,33	https://www.krasmed.ru/commission_devel_prog_oms/tarifs.php
Пермский край	161 396,35	12 444,02	ds02.010	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1,104	http://www.pofoms.ru
Воронежская область	144 612,01	12 309,5	ds02.011	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	https://www.omsvrn.ru
Волгоградская область	144183,20	12 273,00	ds02.005	Экстракорпоральное оплодотворение	9,79	1,2	1	https://volgafoms.ru/anorm_gensogl20.html

Таблица Г.2 – Остаток тарифа/КСГ на ЭКО после проведения стимуляции овуляции изучаемыми гонадотропинами

№	Субъект РФ	Тариф /размер КСГ на ЭКО	Остаток КСГ/тарифа ЭКО после терапии гонадотропинами					
			Гонал-Ф		Перговерис		Менопур	
			Руб.	%	Руб.	%	Руб.	%
1	Москва	118 714 Р	56 290	47%	55 239	47%	57 535	48%
2	Краснодар	156 624 Р	94 200	60%	93 150	59%	95 446	61%
3	Санкт-Петербург	199 211 Р	136 787	69%	135 736	68%	138 033	69%
4	Новосибирская область	164 366 Р	101 942	62%	100 891	61%	103 188	63%
5	Свердловская область	159 322 Р	96 898	61%	95 848	60%	98 144	62%
6	Нижегородская область	144 756 Р	82 332	57%	81 281	56%	83 577	58%
7	Республика Татарстан	144 500 Р	82 076	57%	81 026	56%	83 322	58%
8	Челябинская область	159 319 Р	96 895	61%	95 844	60%	98 140	62%
9	Омская область	160 638 Р	98 214	61%	97 163	60%	99 460	62%
10	Самарская область	144 179 Р	81 755	57%	80 704	56%	83 000	58%
11	Ростовская область	144 500 Р	82 076	57%	81 026	56%	83 322	58%
12	Республика Башкортостан	160 458 Р	98 034	61%	96 983	60%	99 280	62%
13	Красноярский край	191 764 Р	129 340	67%	128 289	67%	130 585	68%

Продолжение Таблицы Г.2

14	Пермский край	161 396 Р	98 972	61%	97 922	61%	100 218	62%
15	Воронежская область	144 612 Р	82 188	57%	81 137	56%	83 434	58%
16	Волгоградская область	144 183 Р	81 759	57%	80 708	56%	83 005	58%
17	Среднее по 16 субъектам РФ	156 159 Р	93 735	60%	92 684	59%	94 981	61%