

На правах рукописи



Крылов Вячеслав Антонович

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

14.04.03 – Организация фармацевтического дела

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор

Ягудина Роза Исмаиловна

Официальные оппоненты:

Мирошниченко Юрий Владимирович, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра фармации, заведующий кафедрой

Петрухина Ирина Константиновна, доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Института фармации, кафедра управления и экономики фармации, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» июня 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

И.О. ученого секретаря
диссертационного совета ДСУ 208.002.01
доктор фармацевтических наук., профессор



Селиванова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бесплодие – острая социально-демографическая и медицинская проблема современного здравоохранения. 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. 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. 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. Не менее трети пациенток с субоптимальным ответом старшего репродуктивного возраста.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) покрывается за счет программы обязательного медицинского страхования (ОМС) с 2015 года. Затраты на лечение женского бесплодия оказывают существенную нагрузку на бюджет государства. Высокая стоимость терапии бесплодия и социальная значимость данного заболевания обуславливают необходимость проведения фармакоэкономического (ФЭК) анализа лекарственных средств (ЛС) для лечения женского бесплодия методом ЭКО.

Разработанные в ходе выполнения диссертационной работы ФЭК модель применения лекарственных средств, используемых в ЭКО, и аналитическая модель принятия решений (АМПР) «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО 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 АМПП «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 клинических исследований (КИ).

С использованием структурно-логического и контент-анализа была проведена сравнительная оценка доступности, позволившая составить ассортиментный и регуляторный контуры гонадотропинов, а также выявить тенденции лекарственного обеспечения гонадотропинами для терапии женского бесплодия в России.

Впервые с использованием метода прогнозирования денежных потоков с учетом экономических (уровень ВВП страны и заработной платы, стоимость одного цикла стимуляции и др.) и демографических показателей (рождаемость, смертность, количество рожденных детей за год и др.) разработана АМПП «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

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 для проведения ФЭК анализа с помощью метода PICO критерий эффективности гонадотропинов, применяемых для стимуляции овуляции яичников в цикле ЭКО.
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 ФЭЖ 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 выбором объектов исследования, применением современных научных методов, 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 2 декабря 2021 г. 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 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Объектом настоящего исследования явились результаты КИ, оценивающих эффективность лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для терапии женского бесплодия, предельные отпускные цены производителей на 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, 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 контрактов на лекарственные средства (ЛС), данные территориальных программ государственных гарантий, данные аналитических обзоров фармацевтического рынка. За основу методологии исследования были взяты работы отечественных и зарубежных ученых в области управления и экономики фармации, организации лекарственного обеспечения, фармакоэкономики и доказательной медицины.

Результаты исследования

Глава 1. Женское бесплодие и развитие методов его преодоления

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% женщин. Россия не является исключением по распространенности данного заболевания. Развитие технологического прогресса позволило создать эффективные методы для преодоления женского бесплодия, одним из которых является ЭКО. Существует особая подгруппа женщин, у которых лечение методами ВРТ зачастую не позволяет добиться наступления желанной беременности, в частности, у пациенток с так называемым «субоптимальным ответом». Лечение такой группы пациенток требует дополнительного назначения лютеинизирующего гормона (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 оценке лекарственных средств, применяемых в ЭКО.

Глава 2. Методические основы фармакоэкономической оценки лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении

В соответствии с поставленными целью и задачами научно-исследовательской работы была разработана программа ФЭКИ, включающая три основных этапа: сбор данных, анализ полученной информации и формирование выводов (рисунок 1). На первом этапе был проведен информационный поиск по источникам информации, которыми являлись: базы ГРЛС, ГРПОЦ, клинические рекомендации по женскому бесплодию, научные публикации, относящиеся к проблеме лечения бесплодия, нормативно-правовые документы, регламентирующие проведение ВРТ. В поиск также были включены 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.

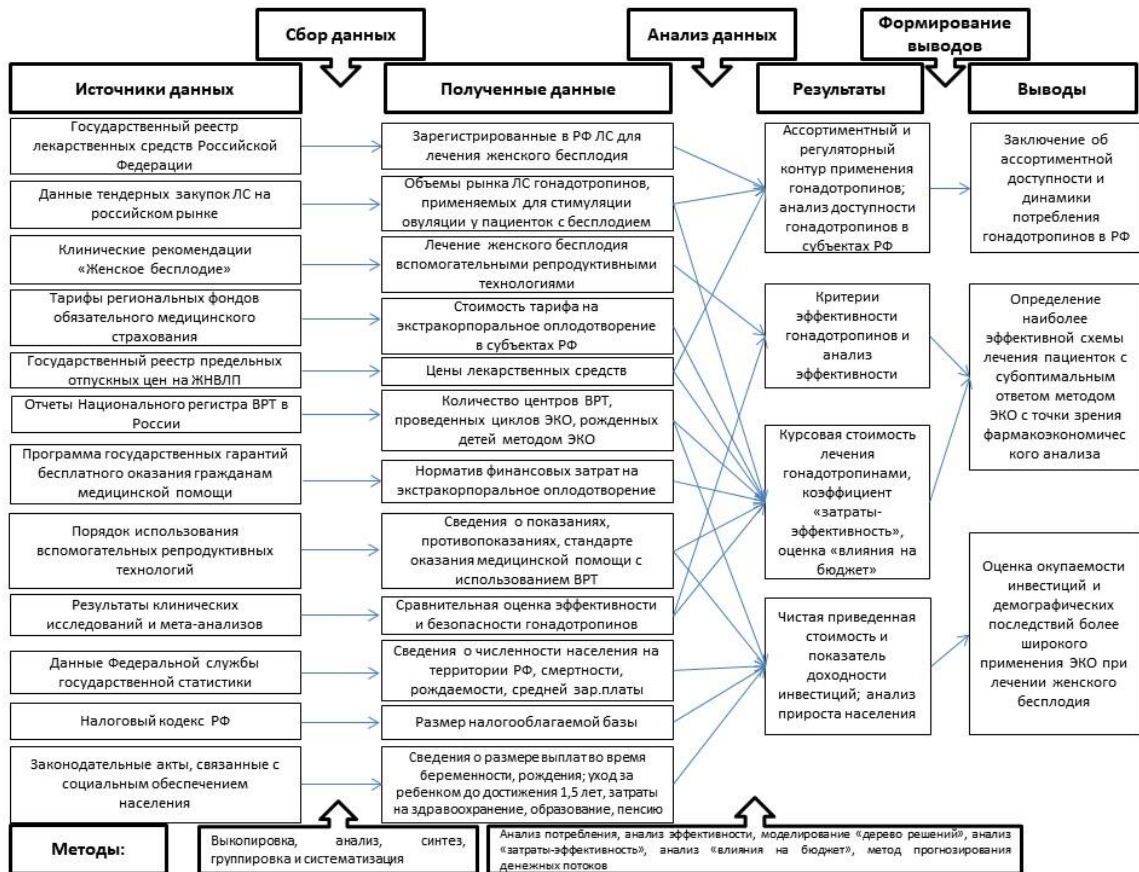


Рисунок 1 – Программа проведения исследования

Следующий этап включал в себя обработку и анализ данных, полученных в ходе первого этапа. Был рассмотрен порядок и показания к проведению ВРТ методов лечения женского бесплодия, изучена ассортиментная доступность ЛС на российском рынке методом выкопировки данных и определены объемы потребления зарегистрированных ЛС для стимуляции яичников, на основании которых построили ассортиментный и регуляторный контуры. Далее изучали завершённые контракты в период с 2015 по 2020 гг. на предмет объема закупок, структуры, динамики потребления и цен гонадотропинов в России (по данным компании IQVIA). 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 анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации и статус ЛС контракта. Ранжирование результатов проводили по доле закупок ЛП в субъектах России, а также наличию в перечне ЖНВЛП.

Далее с помощью метода PICO (Patient-Intervention-Comparator-Outcome) провели информационный поиск, в ходе которого определили критерий эффективности гонадотропинов и выбрали наиболее подходящее КИ, которое соответствовало заранее установленным критериям (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии отбора КИ по методу PICO

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

Для расчета величины относительного эффекта в паре рекомбинантного и менопаузального гонадотропинами провели адаптированное не прямое сравнение (НС), схема которого приведена на рисунке 2. Для этого отобранное в ходе информационного поиска КИ условно подразделили на два квази-исследования так, что в первом сравнивали эффективность ЛС фоллитропин-альфа+лутропин-альфа (р-ФСГ+р-ЛГ) с ЛС фоллитропин-альфа (р-ФСГ), а во втором: ЛС фоллитропин-альфа+лутропин-альфа с ЛС менотропин (чМГ).



Рисунок 2 – Представление сети непрямого сравнения

В соответствии с поставленными целью и задачами диссертационной работы нами была разработана фармакоэкономическая модель применения лекарственных средств, используемых в ЭКО. В основу модели был положен логико-математический аппарат, с использованием которого проводили ФЭК анализ. Представленная ниже схема разработки фармакоэкономической 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 3).



Рисунок 3 – Схема разработки фармакоэкономической модели применения лекарственных средств, используемых в ЭКО

На следующем этапе построили «дерево решений» в соответствии с принятыми подходами по надлежащей практике моделирования. 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, состоящую из 3 звеньев: узлов принятия решений, вероятностных и замыкающих узлов (рисунок 4).

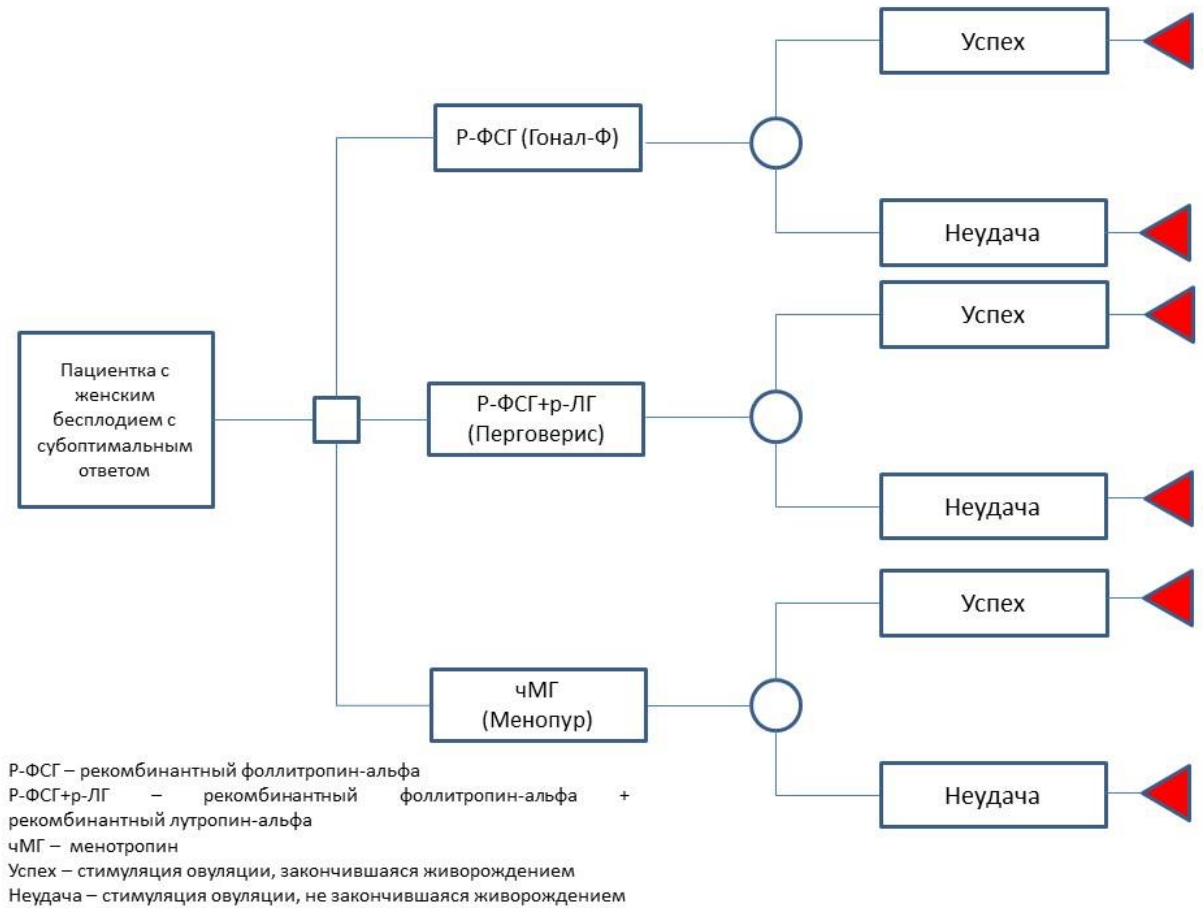


Рисунок 4 – Диаграмма «дерево решений» применения гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом в ЭКО

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 рассчитывали 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, и являются итогом каждой ветви.

Общепринятые подходы к проведению ФЭК анализа адаптировали применительно к лечению женского бесплодия. В частности, стоимость курса стимуляции определяли путем умножения курсовой дозы, взятой из отобранного КИ в ходе информационного поиска, на цену 1 международной единицы (МЕ) ФСГ гонадотропина. Затем проводили анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) для оценки стоимости единицы эффективности гонадотропинов при стимуляции овуляции в циклах ЭКО, что позволило провести сравнение гонадотропинов не только на основе итоговых значений анализа затрат, но и с помощью расчета коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER). Определение и дальнейшее сравнение полученных CER изучаемых гонадотропинов позволило определить доминантную альтернативу с точки зрения анализа «затраты-эффективность» (формула 1).

$$CER_G = \frac{CostG \text{ (затраты на стимуляцию гонадотропином)}}{EfG \text{ (частота наступления живорождения)}}, \quad (1)$$

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

При проведении анализа «влияния на бюджет» (budget impact analysis, BIA) для комплексной экономической оценки использования гонадотропинов в циклах ЭКО смоделировали два сценария анализа. Первый отражал суммарные затраты при текущем распределении пациенток по изучаемым схемам стимуляции овуляции, второй, или будущий сценарий, отражал затраты при моделируемом распределении пациенток. Суммарный экономический эффект сравниваемых схем лечения рассчитывали по формуле 2, после чего проводили попарное сравнение суммарных экономических эффектов применения гонадотропинов между собой.

$$S = (CostG_{\Phi} * D_{\Phi} + CostG_{\Phi\Lambda} * D_{\Phi\Lambda} + CostG_M * D_M) * N, \quad (2)$$

где S – суммарный экономический эффект сравниваемых схем лечения женского бесплодия методом ЭКО в денежном выражении; Cost G_Φ – курсовая стоимость лечения р-ФСГ на одну пациентку; Cost G_{ΦΛ} – курсовая стоимость лечения р-ФСГ+р-ЛГ на одну пациентку; Cost G_M – курсовая стоимость лечения чМГ на одну пациентку; D_Φ – доля пациенток, получающих р-ФСГ; D_{ΦΛ} – доля пациенток, получающих р-ФСГ+р-ЛГ; D_M – доля пациенток, получающих чМГ; N – выбранная популяция пациенток с субоптимальным ответом, получающих стимуляцию овуляции.

Для оценки отдаленных последствий более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России в рамках диссертационной работы была разработана АМПР, демонстрирующая окупаемость инвестиций и отражающая дополнительный прирост населения РФ при применении ЭКО. Разработка модели принятия решений потребовала создания концепта, в ходе которого сформулировали пять ключевых этапов: определили дизайн модели, заполнили

вводные данные, применили метод прогнозирования денежных потоков, провели анализ прироста населения при широком применении ЭКО, сформулировали полученные результаты (рисунок 5).

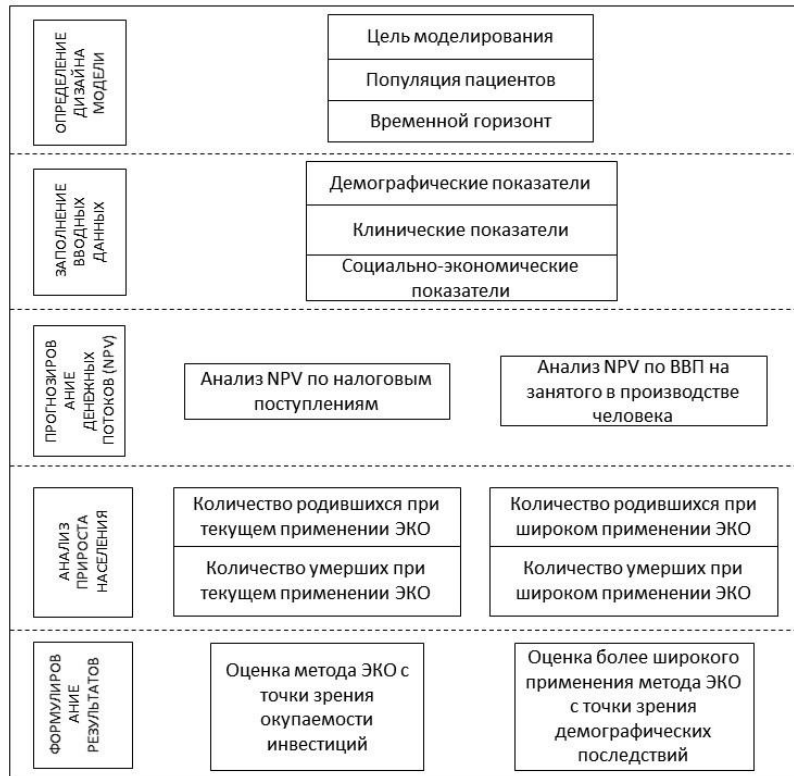


Рисунок 5 – Схема разработки АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России»

Разработанная АМПР учитывала разделение ожидаемого периода жизни человека, рожденного методом ЭКО, на несколько основных этапов. Первый этап ассоциирован с отрицательными денежными потоками со стороны государства, который включает беременность и рождение ребенка. На данном этапе принимали в расчет затраты на медицинские процедуры и лекарственные препараты в рамках циклов ЭКО, достижение и сопровождение беременности, затраты на медицинские услуги и ЛП во время родов. На следующем этапе – от рождения до достижения работоспособного возраста – продолжали создаваться отрицательные денежные потоки ввиду государственных трансфертов (пособия, расходы на образование, здравоохранение и др.). Следующий этап – работоспособный возраст. На данном этапе человек генерирует положительный денежный поток, уплачивая налоги государству. Последний этап возникает при достижении пенсионного возраста, когда человек снова формирует отрицательные денежные потоки, получая пенсионные отчисления со стороны государства.

Расчет экономической эффективности более широкого применения технологии ЭКО при лечении женского бесплодия в России проводили на основании чистой приведенной стоимости

(net present value, NPV) денежного потока, создаваемого человеком, рожденным с помощью ЭКО. Расчет чистой приведенной стоимости производился по формуле 3:

$$NPV_{\text{ЭКО}} = \sum_{n=1}^N \frac{C(1+g)^n}{(1+r)^n} - C_{n0}, \quad (3)$$

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.

При достижении положительного значения NPV инвестиция считалась выгодной. После этого появлялась возможность оценить доходность инвестиций. Данная оценка производилась посредством расчета показателя окупаемости инвестиций (return on investment, ROI) с применением формулы 4:

$$ROI_{\text{ЭКО}} = \frac{NPV_{\text{ЭКО}}}{\sum_{n=0}^n C_{neg}} * 100\%, \quad (4)$$

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.

Также был проведен анализ демографического эффекта при условии дополнительного проведения циклов ЭКО, необходимых для лечения бесплодных женщин репродуктивного возраста на территории РФ, посредством определения прироста населения. Прирост населения с учетом более широкого применения ЭКО определяли по формуле 5:

$$Q_B = N_{B \max} + (B_R - M_R) * P_N, \quad (5)$$

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.

Глава 3. Исследование организации лекарственного обеспечения пациентов с бесплодием

В рамках диссертационной работы были изучены нормативно-правовые документы, регулирующие доступность ЛП для применения в ЭКО у пациенток с бесплодием. Показано, что ЭКО проводится в условиях дневного стационара в рамках базовой программы ОМС, а в условиях ограниченного финансирования тарифа КСГ особенно важно экономически обоснованно осуществлять выбор гонадотропинов, используемых при стимуляции овуляции.

В результате анализа ассортимента ЛС, используемых в терапии женского бесплодия, было определено, что в ГРЛС содержится 10 МНН, по которым представлено 18 ТН гонадотропинов, зарегистрированных в период с 2004 по 2020 гг. (рисунок 6).

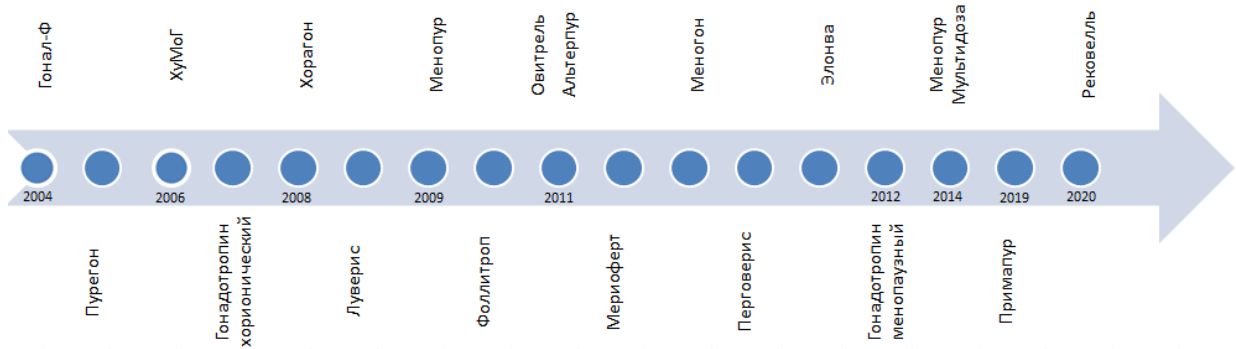


Рисунок 6 – Последовательность регистрации ЛС для стимуляции яичников

По результатам проведенного анализа были составлены два контура: ассортиментный и регуляторный (рисунок 7).

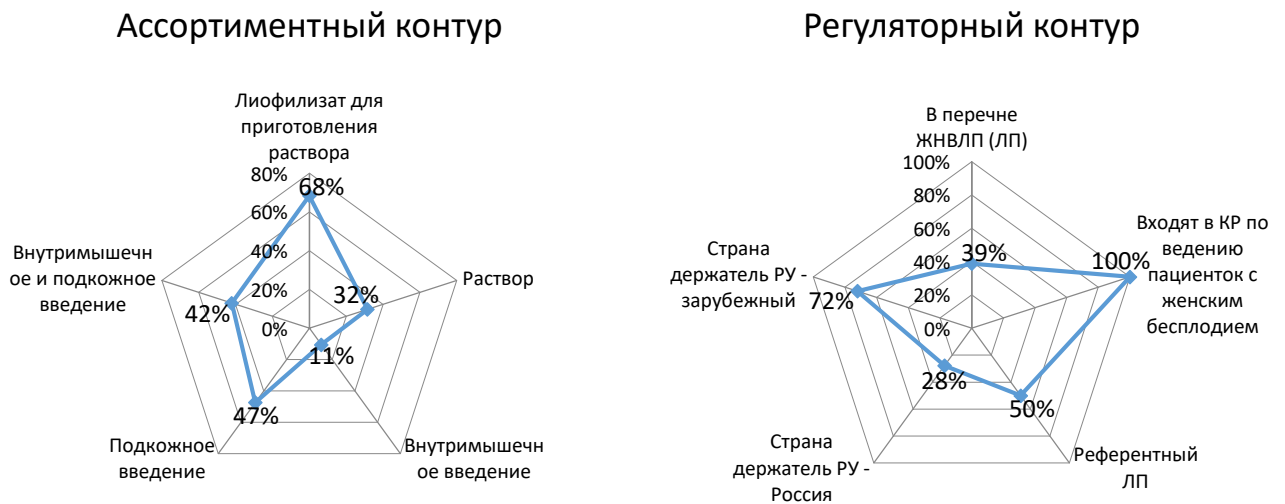


Рисунок 7 – Ассортиментный и регуляторный контур ЛП для стимуляции овуляции, применяемых при лечении женского бесплодия

Ассортиментный контур включал распределение гонадотропинов по лекарственной форме (ЛФ) и пути введению. Регуляторный контур отражал представленность гонадотропинов по следующим показателям: наличие в ЖНВЛП, клинических рекомендациях по женскому бесплодию, статуса референтного ЛП, а также стране-держателе РУ. В результате изучения объемов потребления гонадотропинов, используемых в терапии женского бесплодия, было установлено, что наиболее частокупаемыми гонадотропинами являются: Гонал-ф, Менопур и Перговерис, на долю которых приходится 65% всего рынка. Наблюдается плавный рост потребления гонадотропинов как в натуральном, так и денежном выражении в период с 2015 по 2019 г. и резкое снижение потребления в 2020 г., что обусловлено пандемией коронавирусной инфекции COVID-19.

Глава 4. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств, применяемых для лечения бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом яичников

В соответствии с представленным на рисунке 8 алгоритмом информационного поиска, проведенного с помощью метода PICO, были проанализированы критерии эффективности гонадотропинов и для целей исследования отобран один – показатель частоты живорождения.

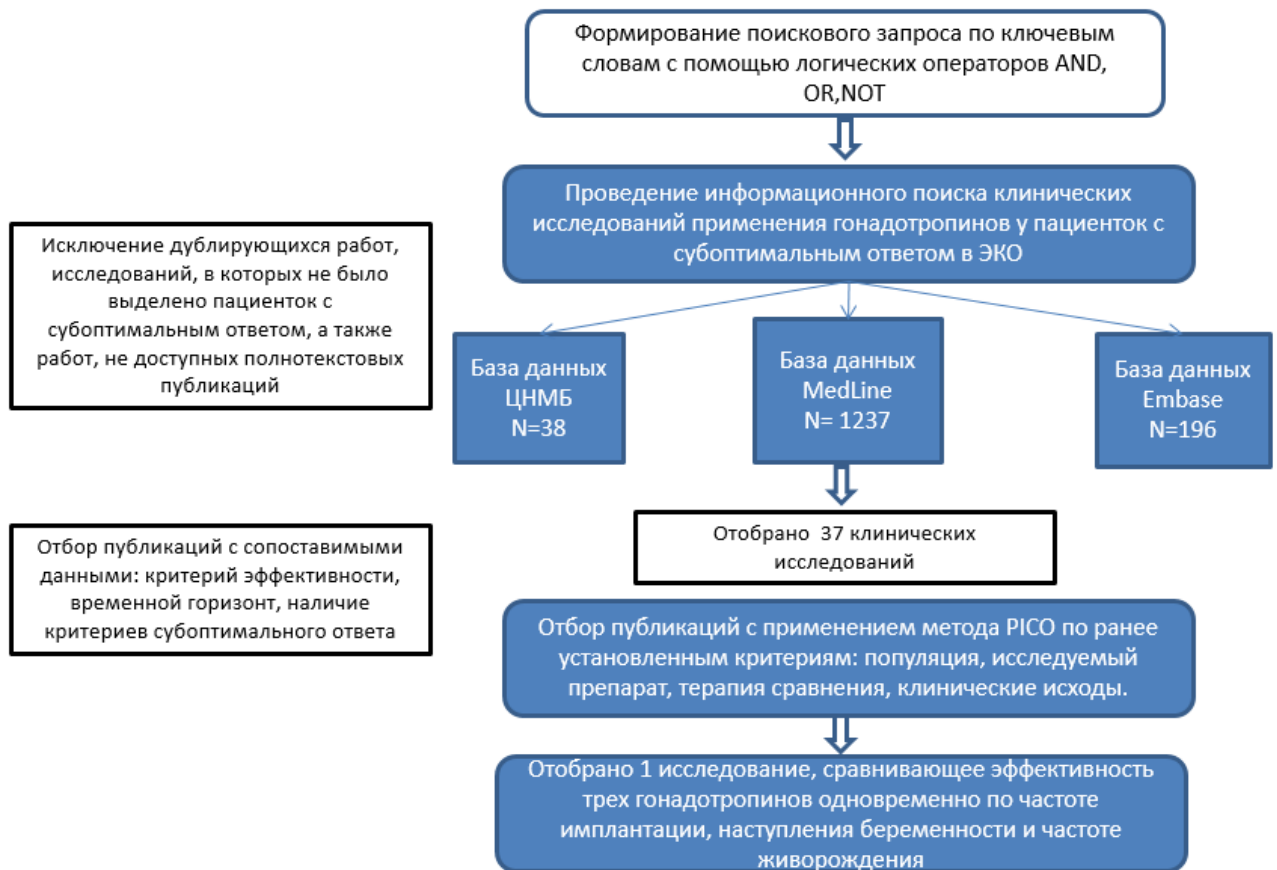


Рисунок 8 – Алгоритм информационного поиска и отбора критериев эффективности с использованием метода PICO

В ходе проведенного информационного поиска было отобрано КИ Ferraretti, в котором представлены результаты прямого сравнительного исследования эффективности трех гонадотропинов: р-ФСГ, р-ФСГ+р-ЛГ, чМГ у пациенток с субоптимальным ответом. При этом в исследовании не приводится информации о наличии или отсутствии статистической значимости между группами, поэтому на следующем этапе провели НС между чМГ и р-ФСГ при этом общим препаратом сравнения выступал р-ФСГ+р-ЛГ.

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

В ходе анализа затрат установили, что курсовая стоимость терапии чМГ минимальна и составила 61,2 тыс. рублей, в то время как терапия ЛС р-ФСГ+р-ЛГ является наиболее дорогой – 63,5 тыс. рублей. 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 тариф на проведение ЭКО – наименьший, 118 714 руб. В среднем по 16 субъектам РФ после проведения стимуляции овуляции от тарифа ЭКО/КСГ остается до 69% средств (рисунок 9).

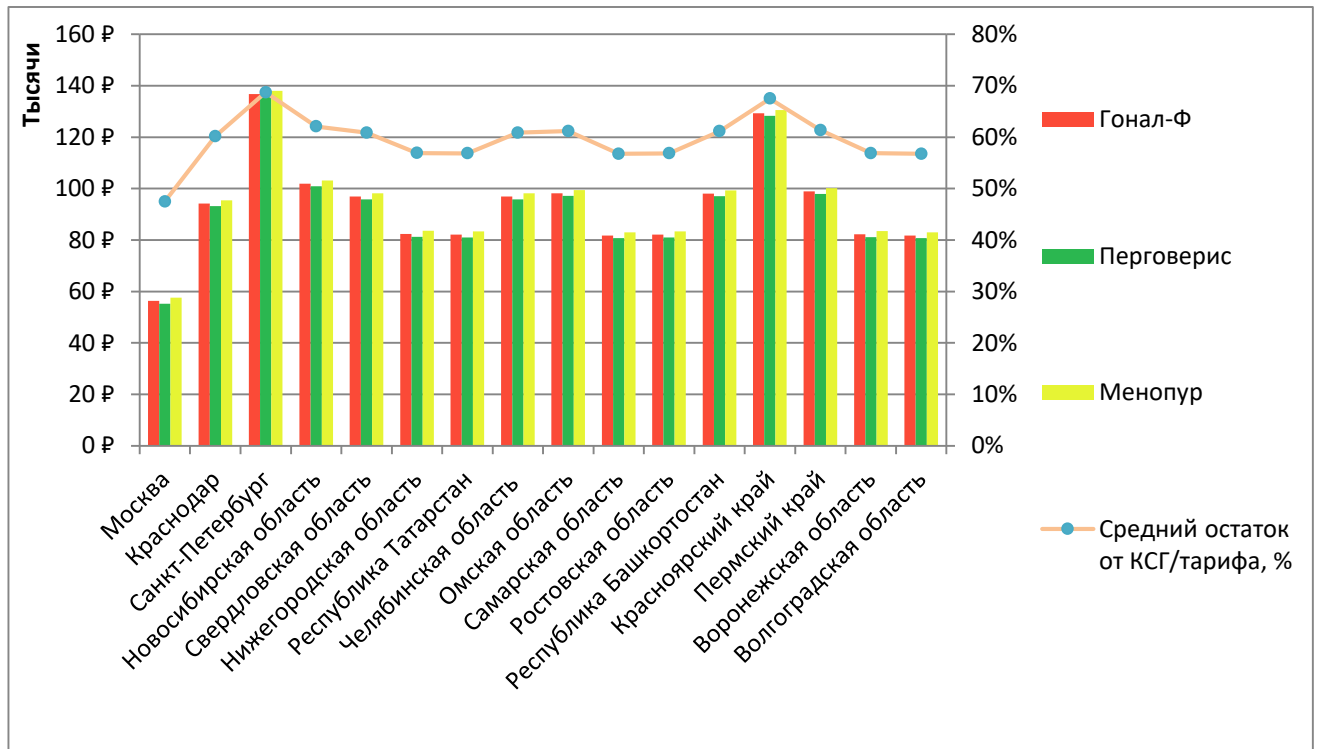


Рисунок 9 – Остаток тарифа КСГ после курса лечения гонадотропинами в 16 субъектах РФ

Анализ «затраты-эффективность» показал, что стимуляция овуляции с применением р-ФСГ+р-ЛГ является доминантной по сравнению с двумя другими гонадотропинами, поскольку характеризуется лучшей эффективностью и меньшим значением коэффициента CER.

Анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что при увеличении доли пациенток, получающих доминантный с позиции анализа «затраты-эффективность» р-ФСГ+р-ЛГ и более финансово доступный с позиции анализа затрат чМГ, будет наблюдаться экономия в размере 2 млн. руб. на всю популяцию пациенток с субоптимальным ответом за один год. Результаты проведенного ВИА изучаемых гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом по двум сценариям представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результат ВИА изучаемых гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом

Сценарии	Схема терапии	Доля пациенток	Затраты, руб.
Текущее распределение	Гонал-Ф	67,2%	928 649 245
	Перговерис	30,5%	
	Менопур	2,3%	
Новое распределение	Гонал-Ф	36,9%	926 644 819
	Перговерис	41,0%	
	Менопур	22,1%	

С помощью разработанной АМПР «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России» была произведена оценка экономического и демографического эффекта. Установлено, 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 –757 тыс. руб. Доходность инвестиций по налоговым платежам (return on investment, ROI), рассчитанная до наступления пенсионного возраста, составила 61%, ROI за всю жизнь –8%. Рисунок 10 графически иллюстрирует временную зависимость чистой приведенной стоимости по налоговым платежам нарастающим итогом.

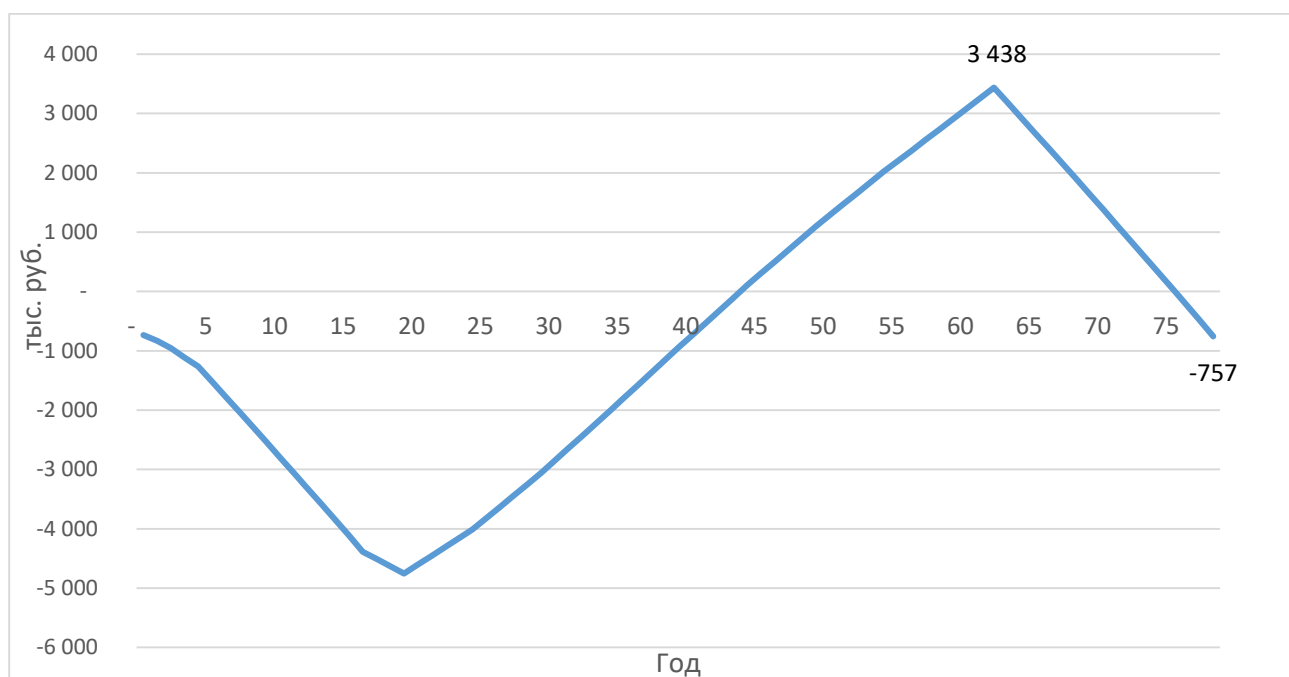


Рисунок 10 – NPV по налоговым платежам нарастающим итогом

В таблице 3 представлены расчетные данные анализа демографических последствий более широкого внедрения ЭКО в России. Естественная убыль населения с учетом коэффициентов рождаемости и смертности по состоянию на 2020 г. (9,8 и 14,6 на тысячу человек соответственно) составила более 700 тысяч человек. Дальнейшие вычисления показали, что положительный демографический эффект может быть достигнут за счет более широкого применения ЭКО.

Таблица 3 – Демографический эффект от дополнительного применения ЭКО

Показатель	С текущим применением	С широким применением	Изменение (абс.)	Изменение (отн.)
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%

Оценка дополнительного демографического эффекта с учетом дополнительного прироста за счет применения технологии ЭКО показала, что проведение 6,9 млн. циклов ЭКО приведет к увеличению абсолютного прироста населения РФ на 178,5%.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

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 закупали 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%.

Практические рекомендации

Результаты проведенного исследования могут стать основой для обоснования инициатив, направленных на улучшение организации медицинской помощи пациенткам, страдающим женским бесплодием. Практическая значимость диссертационной работы заключается в возможности совершения организаторами здравоохранения экономически обоснованного выбора ЛС, применяемых в ЭКО, в рамках финансирования по ОМС на основе результатов проведенного фармакоэкономического анализа, а также обоснования необходимости дополнительного инвестирования в проведение процедуры ЭКО в России.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное фармакоэкономическое исследование позволит в дальнейшем реализовать мероприятия по повышению доступности и качества оказания медицинской помощи пациенткам с женским бесплодием, а также создать образовательные программы для учебного процесса по дополнительному образованию специалистов в сфере обращения ЛС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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. [ВАК].
2. **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. [ВАК].
3. **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. [Scopus].
4. **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 / Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., **Крылов В.А.** // **Фармакоэкономика: теория и практика.** - 2018. - Т. 6, № 3. - С.11-16. [ВАК].
5. **Крылов В.А.** Практическое применение методологии не прямых сравнений / **Крылов В.А.** // **Фармакоэкономика: теория и практика.** - 2019. - Т.7, №3. - С.11-16. [ВАК].
6. **Крылов В.А.** Анализ потребления лекарственных препаратов группы гонадотропинов в субъектах Российской Федерации / **Крылов В.А.** // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс, 2020. - С.37.
7. **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. – Vol. 19. - S36.

8. **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. – Vol. 19. - S36.

9. **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. – Vol. 22. – S554.

10. **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. – Vol. 23. – S163-S164.

Список сокращений

АМПП – Аналитическая модель принятия решений

ВВП – Валовой внутренний продукт

ВРТ – Вспомогательные репродуктивные технологии

ЖНВЛП – Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

КСГ – Клинико-статистическая группа

ЛС – Лекарственное средство

МНН – Международное непатентованное наименование

НС – Непрямое сравнение

РАРЧ – Российская ассоциация репродукции человека

р-ЛГ – Рекомбинантный лютеинизирующий гормон

р-ФСГ – Рекомбинантный фоллитропин

ФЭКИ – Фармакоэкономические исследования

ВИА (budget impact analysis) – Анализ «влияния на бюджет»

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

NPV (net present value) – Чистая приведенная стоимость

OR (odds ratio) – Отношение шансов (ОШ)

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

ROI (return on investment) – Показатель доходности инвестиций