

## ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Крылова Вячеслава Антоновича на тему:  
**«Методические подходы к фармакоэкономической оценке лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении»**,  
представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.03 – Организация фармацевтического дела в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Возрастание за последние годы в 5 раз показателя распространенности бесплодия (с 52 до 256,5 случаев на 100 тыс. населения) представляет собой важнейший комплексный экономический, социально-демографический и медицинский вызов, вставший перед современным обществом. В то же время развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяет многим супружеским парам позитивно разрешать указанную проблему. В настоящее время наблюдается увеличение возраста, в котором женщина может стать матерью, что приводит к обращению за медицинской помощью пациенток старшего репродуктивного возраста ( $\geq 35$  лет), страдающих бесплодием. Совокупность факторов бесплодия, снижение овариального резерва у данной группы женщин требуют использования ВРТ, адаптированных к указанному возрасту и сопутствующим патологиям.

Лечение женского бесплодия осуществляется в рамках государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Соответственно, затраты на проведение предусмотренных медицинских мероприятий оказывают существенную нагрузку на бюджеты федерального и территориальных фондов обязательного медицинского страхования. Более того, общество несет дополнительное экономическое бремя, поскольку «нерождение» ребенка в семье, страдающей бесплодием, в перспективе может привести к снижению экономического развития страны ввиду сокращения валового внутреннего продукта (ВВП).

Таким образом, актуальность диссертационного исследования В.А. Крылова сомнений не вызывает и обусловлена необходимостью проведения фармакоэкономического (ФЭК) анализа лекарственных средств (ЛС) для лечения женского бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) ввиду высокой стоимости терапии бесплодия и социальной значимости данного заболевания.

Диссертантом на высоком научном уровне использованы подходы и методы обоснования теоретических положений, результатов, выводов и рекомендаций, изложенных в трудах отечественных специалистов, раскрывающих вопросы ФЭК анализа в области технологий ЭКО.

Проведенный анализ значительного числа литературных источников (148 наименований, в том числе 66 на иностранном языке) свидетельствуют о надежности теоретико-методологической базы рассматриваемого диссертационного исследования.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

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

Обоснованность полученных результатов обусловлена значительным массивом данных и источников информации, включая нормативные правовые акты, регламентирующие оказание медицинской помощи пациенткам с женским бесплодием, инструкции по применению лекарственных препаратов (ЛП), цены на ЛС, данные территориальных программ государственных гарантий, данные аналитических обзоров фармацевтического рынка. Достоверность результатов обеспечена репрезентативными выборками (размер подтвержден соответствующими расчетами), достаточным объемом эмпирических и статистических данных, а также адекватным использованием ресурсного, системного, структурно-функционального и факторного методов исследования. При проведении непрямого сравнения (НС) гонадотропинов были использованы параметрические методы описательной (дескриптивной) статистики: меры центральной тенденции, меры вариации. Разработка моделей осуществлена с использованием математических методов и электронной таблицы Office Excel 2016 в среде Microsoft Windows 10. При проведении ФЭК-оценки были использованы методики анализа затрат, «затраты-эффективность», «влияния на бюджет» и чувствительности.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на многочисленных научных форумах, включая: научно-практическую конференцию «Региональные модели лекарственного обеспечения – МедФармИнновации-2018» (Ростов-на-Дону, 2018), «Региональные модели лекарственного обеспечения – МедФармИнновации-2021» (Сургут, 2021), XVII ежегодную межрегиональную конференцию «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи – МедФарм Пятигорск-2021», международные конференции по фармакоэкономике «ISPOR 7-th Latin America» (Богота, Колумбия, 2019), «ISPOR 2020» (Орландо, США, 2020).

### **Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования**

Достоверность результатов научно-квалификационной работы обеспечивается выбором объектов исследования, применением современных



научных методов, позволяющих решить поставленные задачи. Автору принадлежит ведущая роль в постановке цели и определении задач исследования, его проведении и обобщении полученных результатов. Диссертант принимал непосредственное участие в получении первичных данных, их теоретической обработке и интерпретации, внедрении практических результатов в деятельность медицинских организаций, а также в учебный процесс на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 17.09.2021 г.), Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (акт внедрения от 23.09.2021 г.), при изучении социально-демографических характеристик населения, экспертизе социальных научных программ и проектов ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко (акт внедрения от 08.11.2021 г.); при осуществлении образовательной деятельности и просветительской работы с населением Российской ассоциацией репродукции человека (акт внедрения от 28.09.2021 г.), подготовке самой диссертации, автореферата и публикаций.

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 ЛС, 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 НС 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.

С использованием структурно-логического и контент-анализа была проведена сравнительная оценка доступности, позволившая составить ассортиментный и регуляторный контуры гонадотропинов, а также определена тенденция 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 аналитическая модель принятия решений «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.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость научной работы заключается в обосновании методического подхода для проведения ФЭК-оценки гонадотропинов, включающего особенности терапии пациенток, страдающих женским бесплодием с субоптимальным ответом, с учетом выбора протокола стимуляции, количества циклов стимуляции, длительности применения и дозировки гонадотропинов, а также в адаптации метода НС гонадотропинов при проведении сравнительного анализа эффективности в ФЭК исследовании.

Практическая значимость исследования 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.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.04.03 – организация фармацевтического дела (пункты 2, 3 и 10).

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 – в изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (из них 1 статья в зарубежном научном издании, индексируемом Scopus), 7 публикаций в сборнике материалов международных и всероссийских научных конференций. Совокупность работ В.А. Крылова, опубликованных по теме диссертации, подтверждает высокую степень обоснованности результатов, выводов и практических рекомендаций проведенного исследования.

### **Характеристика структуры и содержания диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы и приложений. Она содержит 20 таблиц и 43 рисунка. Каждая глава представляет собой завершённый этап исследования и оканчивается частным заключением. В общем заключении отражены наиболее важные теоретические и практические результаты диссертации. Список литературных источников насчитывает 148 наименований, в том числе 66 зарубежных. Материал в работе изложен лаконично, логично и последовательно.

Путем проведения критического углубленного анализа законодательных и нормативных правовых актов, научной литературы убедительно доказано, что женское бесплодие остается важнейшей экономической, социально-



демографической и медицинской проблемой, стоящей перед всем мировым сообществом. В различных странах с риском невозможности забеременеть сталкиваются от 15 до 30% женского населения. Россия, к сожалению, не является исключением по распространенности данной патологии.

Выполненный информационно-аналитический поиск зарубежных и отечественных ФЭК исследований подтвердил актуальность проведения настоящей работы и одновременно доказал необходимость дополнительного ФЭК исследования, оценивающего ЛП для стимуляции овуляции у пациенток субоптимальным ответом, поскольку ранние работы изучали популяцию в целом. Проведение ФЭК-оценки лечения пациенток данной группы стало возможно благодаря разработке моделей, позволяющих сделать рациональный выбор лекарственной терапии.

Автором разработаны методические основы ФЭК-оценки гонадотропинов, используемых при стимуляции овуляции в ЭКО, включающие определение критерия эффективности гонадотропинов с помощью метода РИСО, моделирование с использованием «дерева решений», а также адаптацию методов ФЭК анализа, учитывающего особенности терапии пациенток, страдающих бесплодием с субоптимальным ответом, протокол стимуляции, количество циклов стимуляции, длительность применения и дозировки гонадотропинов. В ходе проведения исследования была изучена ассортиментная доступность и объемы потребления наиболее часто применяемых гонадотропинов, при лечении женского бесплодия.

Для выполнения анализа эффективности автором был адаптирован метод НС, с помощью которого удалось сравнить клинический эффект изучаемых гонадотропинов у пациенток с субоптимальным ответом. Также диссертантом 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 Российской Федерации.

Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное количество таблиц и рисунков. Отмечается завершенность исследования и решение задач в полном объеме на достаточно высоком научно-методическом уровне. Обращает на себя внимание комплексный подход к проведению исследования. Заключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационное исследование В.А. Крылова несомненно имеет теоретическую и практическую значимость не только для совершенствования теоретических основ ФЭК-оценки ЛС, применяемых для ЭКО, но и для улучшения качества как медицинской, так и фармацевтической помощи и, как следствие, повышения эффективности лекарственного обеспечения населения.

Однако при общей положительной оценке диссертационной работы возникли дискуссионные вопросы, к числу которых относятся:

- в тексте диссертации указано, что с помощью табличного процессора Excel возможно моделировать ситуацию на уровне субъекта в режиме реального времени. Каким образом разработанная фармакоэкономическая модель применения ЛС, используемых в ЭКО, учитывает региональные особенности лечения женского бесплодия?

- чем обусловлена подрисуночная подпись «Ассортиментный контур ЛП для стимуляции овуляции, применяемых при лечении женского бесплодия» к рисунку 24 (стр.70), на котором представлены способы введения ЛП?

Также имеет место общее замечание, касающееся практически всех формул расчета, суть которого состоит в отсутствии нумерации таковых и расшифровки структурных элементов, затрудняющее понимание и оценку достоверности представленных данных.

Также, в тексте диссертации имеются отдельные неудачные выражения, стилистические неточности и технические ошибки.

Однако указанные дискуссионные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают общую положительную оценку диссертационной работы В.А. Крылова.

### **Заключение**

Диссертационная работа Крылова Вячеслава Антоновича тему: «Методические подходы к фармакоэкономической оценке лекарственных средств, применяемых в экстракорпоральном оплодотворении», выполненная под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Ягудиной Р.И., является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная задача по разработке ФЭК моделирования, связанного с рациональным выбором ЛС, применяемых в ЭКО, при лечении женского бесплодия.

По актуальности темы, научно-методическому уровню, полноте и объему проведенных исследований, их объективности, практическому значению представленная работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее



автор, Крылов Вячеслав Антонович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.03 – организация фармацевтического дела.

Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Мирошниченко Юрий Владимирович

« 26 » мая 2022 г.

Почтовый адрес: 194044, г. Санкт-Петербург ул. Академика Лебедева, д. 6.  
тел. (+7) 921-915-68-24, E-mail: miryv61@gmail.com

Подпись Мирошниченко Юрия Владимировича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации

