

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

КРЫЛОВ ВЯЧЕСЛАВ АНТОНОВИЧ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ
ОЦЕНКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

Научный доклад по диссертации

на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

14.04.03 – организация фармацевтического дела

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,

профессор Ягудина Р.И.

Москва – 2020

Актуальность темы исследования

Бесплодие – острая социально-демографическая и медицинская проблема современного здравоохранения. С конца XX века во всем мире, в том числе в Российской Федерации, зарегистрирован неуклонный рост числа бесплодных супружеских пар. Каждая седьмая пара сталкивается с невозможностью забеременеть. С 1995 по 2018 гг. показатель распространённости бесплодия увеличился в 5,3 раза (с 52 до 273,8 случаев на 100 тыс. населения). Основными причинами, приводящими к бесплодию, являются: инфертильность, патология матки и шейки матки, яичников и маточных труб, поражения эндометрия, генетические причины, инфекционные заболевания и андрологический фактор. Также 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 пациентки становятся матерью, что приводит к обращению за медицинской помощью пациенток старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше), страдающих бесплодием. Совокупность факторов бесплодия, снижение овариального резерва у данной группы женщин требует использования адаптированных к данному возрасту и сопутствующих патологий вспомогательных репродуктивных технологий.

С целью уменьшения возникновения побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией на этапе стимуляции яичников и увеличения результативности программ ВРТ, Европейским обществом по репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) были разработаны критерии субоптимального ответа. По различным данным, частота встречаемости этой подгруппы пациенток составляет от 9 до 25 %, и с каждым годом она увеличивается, в связи с тем, что больше половины пациентов со сниженным ответом – пациенты старшего репродуктивного возраста.

С 2016 г. оказание медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием ВРТ, в том числе и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), осуществляется в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования (ОМС). Затраты на лечение женского бесплодия являются весьма внушительными и оказывают существенную нагрузку на бюджет государства. Высокая стоимость терапии бесплодия и социальная значимость данного заболевания обуславливают необходимость проведения фармакоэкономического анализа лекарственных средств, применяемых для лечения женского бесплодия.

Ежегодно появляются результаты фармакоэкономических исследований (ФЭКИ), изучающих наиболее рациональные схемы терапии пациенток с женским бесплодием с учетом новых клинических данных. В ходе проведения информационного поиска были найдены отдельные работы, посвященные фармакоэкономическому исследованию в области ЭКО в России (Боярского К.Ю., Куликова А.Ю., Серпик В.Г., Ягудиной Р.И. и др.). Однако в этих исследованиях не проводили фармакоэкономического анализа между рекомбинантными и менопаузальными гонадотропинами у пациенток с субоптимальным ответом.

Положения, изложенные выше, доказали актуальность данной темы, а также определили цель исследования и последовательность решения поставленных задач.

Цель и задачи исследования

Целью диссертационной работы явилась разработка методических основ рационального применения лекарственных средств, применяемых в ЭКО на основе комплексного фармакоэкономического исследования.

Цель потребовала постановки и решения следующих задач:

1. Провести информационный поиск научных работ, посвященных распространенности, диагностике и способам лечения женского бесплодия, а также проанализировать опубликованные международные

- и отечественные ФЭКИ лекарственных средств, применяемых для стимуляции яичников в ЭКО;
2. Разработать методические подходы к определению критериев 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 лечения женского бесплодия, включающий сравнительный анализ ассортиментной доступности и объемов потребления гонадотропинов в РФ;
 5. Рассчитать и оценить прямые затраты при лечении женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом с позиции системы ОМС;
 6. В соответствии с выбранными критериями эффективности гонадотропинов провести фармакоэкономический анализ сравниваемых альтернатив методами: анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет» и анализ чувствительности;
 7. На основе математического моделирования разработать аналитическую модель принятия решений «Отдаленные последствия более широкого применения ЭКО при лечении женского бесплодия в России».

Научная новизна

Впервые с помощью метода PICO были отобраны наиболее релевантные критерии эффективности гонадотропинов при терапии женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом, что позволило разработать аналитическую модель рационального применения лекарственных средств, используемых в ЭКО.

Впервые на примере анализа эффективности было обосновано, что

адаптация методов непрямого сравнения рекомбинантных и менопаузальных гонадотропинов позволяет с точки зрения доказательной медицины получить релевантные результаты, которые могут использоваться в качестве вспомогательного метода оценки имеющихся результатов клинических исследований.

Полученные в ходе непрямого сравнения результаты позволили установить наиболее рациональную схему терапии с точки зрения анализа «затраты-эффективность» для пациенток с субоптимальным ответом с помощью анализа затрат на стимуляцию менопаузальными и рекомбинантными гонадотропинами.

С использованием структурно-логического и контент-анализа был проведен сравнительный анализ ассортиментной доступности, позволивший установить тренды лекарственного обеспечения гонадотропинами для терапии женского бесплодия в РФ.

Впервые с использованием математического моделирования, прогнозирования с учетом экономических (уровень заработной платы, стоимость одного цикла ЭКО и др.) и демографических показателей (рождаемость, смертность, количество рожденных детей за год и др.) разработана аналитическая модель принятия решений (АМПР) «Последствия более широкого применения ЭКО в России», демонстрирующая окупаемость инвестиций и отражающая дополнительный прирост населения РФ при применении данного метода ВРТ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость настоящей диссертационной работы заключается в разработке методического подхода при проведении сравнительной фармакоэкономической оценки гонадотропинов, включающей 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 непрямого сравнения при

проведении сравнительного анализа эффективности гонадотропинов в ФЭК исследовании. Полученные результаты исследования могут быть применены в процессе обучения по образовательной программе 33.05.01 Фармация на базе высших учебных заведениях.

Практическая значимость данного исследования заключается в возможности использования организаторами лекарственного обеспечения результатов фармакоэкономического анализа гонадотропинов при лечении женского бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом, при реализации мероприятий по увеличению доступности лекарственных препаратов для пациенток с женским бесплодием, а также обосновании необходимости инвестирования в проведение процедуры ЭКО в России.

Методология и методы исследования

Объектами настоящего исследования явились клинические исследования, оценивающие эффективность лекарственных средств, применяемых для терапии женского бесплодия, предельные отпускные цены производителей, средневзвешенные цены аукционов, занимаемые гонадотропинами доли на рынке. *Предметами* исследования служили критерии эффективности гонадотропинов, прямые затраты на терапию. *Материалами* исследования служили клинические руководства и рекомендации по диагностике и лечению бесплодия, данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) РФ, Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты (ЛП), включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП, статистические издания Федеральной службы государственной статистики, тарифы территориальных Фондов обязательного медицинского страхования (ФОМС), отчеты Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), отчеты Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека, нормативно-правовые акты, регламентирующие оказание медицинской помощи пациенткам с женским бесплодием, инструкции по применению ЛП для медицинского

применения, данные территориальных программ государственных гарантий, данные аналитических обзоров фармацевтического рынка. *Методологической основой* исследования послужили работы зарубежных и отечественных ученых в области управления и экономики фармации, организации лекарственного обеспечения, фармакоэкономики, доказательной медицины. При проведении научно-исследовательской работы были применены следующие методы исследования: информационный поиск был проведен по методу PICO, критерии эффективности изучаемых альтернатив были получены в ходе анализа данных с применением методов группировки, выкопировки, систематизации и синтеза данных. Структурно-логический, сравнительный и контент-анализ анализ был применен при исследовании ассортиментной доступности ЛС и объемов потребления ЛС. При проведении непрямого сравнения гонадотропинов были использованы параметрические методы описательной (дескриптивной) статистики: меры центральной тенденции, меры вариации. ФЭК анализ был проведен с использованием методов анализа затрат, анализа «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», а также двухфакторного анализа чувствительности. Обработка результатов была осуществлена с использованием современных математических методов и электронной таблицы Microsoft Office Excel 2013 в среде Microsoft Windows 10.

Результаты

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. В некоторых субъектах России показатель женского бесплодия достигает 25%, при этом критическим порогом, определенным ВОЗ, является 15%. В 2018 г. 273,8 женщинам репродуктивного возраста (от 18 до 49 лет) на 100 тыс. населения был поставлен диагноз бесплодие, при этом каждый год показатель продолжает увеличиваться. К факторам, влияющим на

развитие женского бесплодия, относятся: позднее материнство, курение, алкоголизм, а также генетическая предрасположенность.

Развитие технологического прогресса и совершенствование имеющихся инженерных навыков позволило создать эффективные методы для преодоления женского бесплодия, одним из которых является экстракорпоральное оплодотворение. Данный метод состоит из пяти последовательных этапов, на первом из которых происходит фармакологическая стимуляция овуляции гонадотропинами. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные в отношении преимущества той или иной группы препаратов для стимуляции овуляции в неселективной группе пациенток. Однако результаты клинических исследований 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.

Проведенный информационный поиск зарубежных и отечественных ФЭКИ подтверждает актуальность проведения настоящей работы, что отражается в большом количестве найденных исследований. Однако, проведенный поиск доказывает необходимость проведения ФЭКИ, комплексно оценивающих ЛП для стимуляции овуляции у пациенток субоптимальным ответом, поскольку ранее проведенные работы изучали популяцию пациентов в целом.

Благодаря проведенному информационному поиску с использованием метода PICO, были определены основные критерии эффективности гонадотропинов и отобрано клиническое исследование, используемое в дальнейшем при проведении ФЭКИ. Наиболее значимым с фармакоэкономической точки зрения критерием эффективности являлся показатель частоты наступления живорождения. В результате

информационного поиска было отобрано прямое сравнительное клиническое исследование Ferraretti, наиболее подходящее заранее установленным критериям отбора. Описание и результаты исследований приведены в таблицах 1, 2.

Таблица 1. Описание характеристики пациентов, включенных в РККИ Ferraretti et al

Описание КИ	р-ФСГ	р-ФСГ+р-ЛГ	чМГ
<i>Наименование КИ</i>	Применение экзогенного лютеинизирующего гормона для контролируемой овариальной гиперстимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с недостаточным ответом на лечение.		
<i>Дизайн КИ</i>	Рандомизированное контролируемое клиническое исследование		
<i>Число участников, человек</i>	50	54	22
<i>Возраст (среднее \pm SD)</i>	31,66 \pm 2,8	31,49 \pm 3,2	32,02 \pm 4,1
<i>Мужское бесплодие</i>	36 (72%)	31 (57%)	12 (54%)
<i>Женское бесплодие</i>	10 (20%)	21 (39%)	10 (45%)
<i>Другое</i>	4 (8%)	2 (4%)	0
<i>Число прерванных циклов</i>	2	4	2
<i>Общая доза ФСГ (среднее \pm SD), ME</i>	4320 \pm 600	3560 \pm 850	3225 \pm 950
<i>Общая доза ЛГ (среднее \pm SD), ME</i>	—	525 \pm 300	475 \pm 300

Группа А vs группы В и С; $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты исследования Anna Pia Ferraretti

<i>Критерий эффективности</i>	<i>р-ФСГ</i>	<i>р-ФСГ+р-ЛГ</i>	<i>чМГ</i>
<i>Частота имплантации, %</i>	14,1 (12/85)	36,8 (24/65)	7,4 (2/27)
<i>Частота наступления клинической беременности, %</i>	11 (24,4 %)	22 (54 %)	2 (11 %)
<i>Частота живорождения (от числа начатых циклов, n)</i>	22 % (11)	40,7 % (22)	18 % (4)

Группа В vs группы А и С; $p < 0,05$.

В данном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании (РККИ) приведена сравнительная эффективность трех гонадотропинов (р-ФСГ в сравнении с р-ФСГ+р-ЛГ и чМГ) у пациенток с субоптимальным ответом в ходе ЭКО. В исследовании были получены следующие исходы: пациенты с субоптимальным ответом, получающие р-ФСГ+р-ЛГ (А), статистически значимо достигали лучшей эффективности по частоте живорождения в сравнении с р-ФСГ (В) и чМГ (С).

Однако в КИ Ferraretti не приведено информации о наличии статистически значимых различий в эффективности между группами пациенток, получавших р-ФСГ и чМГ, поэтому на следующем этапе было проведено не прямое сравнение (НС) между чМГ и р-ФСГ. При этом общим препаратом сравнения выступал р-ФСГ+р-ЛГ. За основу проведения адаптированного НС был взят «метод Бюхера», как наиболее часто применяемый и наиболее подробно описанный в литературе.

Для проведения НС исследование Ferraretti условно было разделено на два квази-исследования так, что в первом исследовании сравнивали эффективность р-ФСГ+р-ЛГ (А) с р-ФСГ (В), во втором: р-ФСГ+р-ЛГ (А) с чМГ (С). На следующем этапе было проведено собственно не прямое сравнение, в результате которого оценивалась мера исхода и рассчитывался ее доверительный интервал (англ. confidence interval, CI).

В качестве меры исходов были выбраны бинарные меры исходов: отношение шансов (англ. odds ratio). На заключительном этапе были сформированы выводы по проведенному не прямому сравнению в соответствии со следующей логикой: полученные результаты непрямого сравнения не имеют статистической значимости, если значения CI содержат единицу (к примеру, ДИ min 0,85; max 1,25).

Анализируя полученный результат сравнения р-ФСГ (В) и р-ФСГ+р-ЛГ (А), можно сказать, что р-ФСГ статистически значимо (ДИ не пересекает 1) менее эффективен, чем р-ФСГ+р-ЛГ (OR BA 0,41 (0,17;0,97)).

Анализируя полученный результат сравнения чМГ (С) и ЛС р-ФСГ+р-ЛГ (А), можно сказать, что чМГ статистически значимо (ДИ не пересекает 1) менее эффективен, чем ЛС р-ФСГ+р-ЛГ (OR CA 0,14 (0,03;0,69)).

Полученные результаты НС позволяют сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий в эффективности терапии между р-ФСГ и чМГ (OR BC 2,82 (0,48;16,64)).

Таким образом, проведенное НС подтвердило полученные исходы КИ Ferraretti о наличии статистически значимых различий между р-ФСГ+р-ЛГ и альтернативами при сравнении по критерию частота живорождения у пациенток с субоптимальным ответом, а также выявило отсутствие статистически значимых различий между терапиями р-ФСГ и чМГ.

Проведенный сравнительный анализ ассортиментной доступности позволил установить, что общее количество зарегистрированных

гонадотропинов по МНН и ТН, составляет 9 и 17, соответственно (Таблица 3).

Таблица 3. Зарегистрированные ЛП для стимуляции яичников и информация о владельце регистрационного удостоверения (РУ)

Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Лекарственный препарат (ЛП)	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

Проведенный сравнительный анализ ассортиментной доступности показал, что 30% зарегистрированных ЛП представлены в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения, 17% зарегистрированы в форме лиофилизата для подкожного применения, 9% – в форме лиофилизата для внутримышечного применения. Треть ЛП имеют форму выпуска раствора для подкожного введения, 14% – растворы для внутримышечного и подкожного введения. Необходимо отметить, что отдельные ЛП выпускаются как в форме лиофилизата для приготовления раствора, так и готового раствора для введения.

Все ЛП, входящие в группы «гонадотропин хорионический», «корифоллитропин альфа», «фоллитропин альфа» и «фоллитропин альфа+лутропин альфа», присутствуют в перечне ЖНВЛП. Ни один из ЛП, входящих в наиболее широко представленную группу «менотропины», не присутствует в перечне ЖНВЛП. Таким образом, 41% (7 из 17) изучаемых препаратов присутствуют в перечне ЖНВЛП. Также следует отметить, что 9 из 17 ЛП являются референтными и все изучаемые ЛП включены в клинические рекомендации по ведению пациенток с женским бесплодием.

По результатам проведенного сравнительного анализа ассортиментной доступности был составлен контур ассортимента препаратов для стимуляции овуляции, применяемых при лечении женского бесплодия, по следующим показателям (рисунок 1): представленность в ЖНВЛП, клинических рекомендациях по ведению пациенток с женским бесплодием, референтный ЛП, лекарственная форма, и страна-держатель РУ.

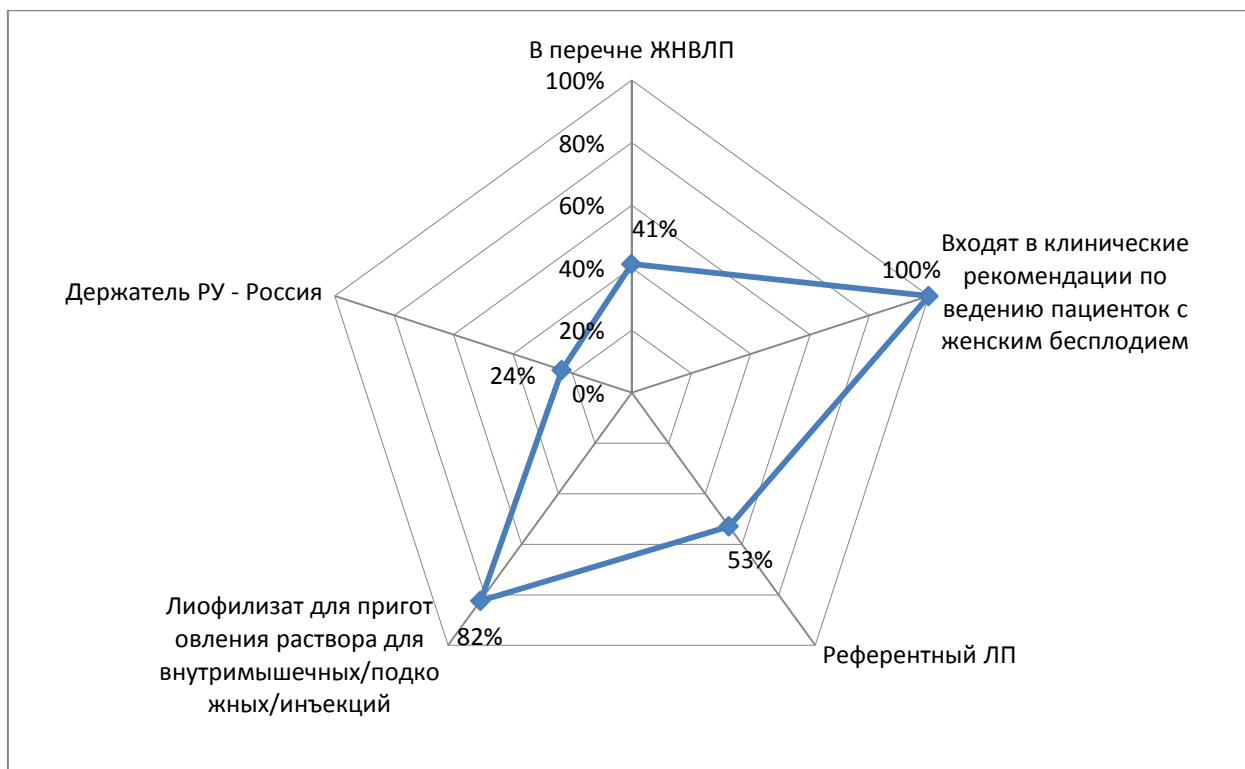


Рисунок 1 - Ассортиментный контур ЛП для стимуляции овуляции, применяемых при лечении женского бесплодия

Для того, чтобы определить, какие ЛП являются наиболее часто закупаемыми, был проведен анализ объема, структуры и динамики потребления гонадотропинов на уровне субъектов РФ. Поиск осуществлялся по заданным критериям: код АТХ — G03GA, торговое наименование (ТН), полное описание упаковки. Фильтрация результатов осуществлялась по занимаемой доли ЛП в субъектах России.

Проведенный анализ потребления гонадотропинов показал, что 47 из 85 субъектов Российской Федерации закупают гонадотропины. Проведенный анализ объема потребления показал относительно стабильный объем потребления гонадотропинов в целом по России, составляющий в среднем 264 тыс. упаковок или 1 млрд. руб. в год. Наименее закупаемыми ЛП (<6 тыс. уп. за 5 лет) оказались ЛП: альтерпур, гонадотропин менопаузный и меногон. Наиболее часто закупаемыми ЛП (>100 тыс. уп. за 5 лет) определены: Гонал-ф, перговерис и мерииоферт. Анализ доступности по субъектам РФ показал, что в меньшей степени за последние 5 лет в

натуральном (<400 уп.) и денежном (<2 млн. руб.) эквиваленте закупаются гонадотропины в Астраханской, Пензенской области и Красноярском крае. Последние 5 лет Москва и Санкт-Петербург лидируют по объему потребления гонадотропинов в целом — были закуплены 332 и 157 тыс. упаковок соответственно. Однако в расчете на 1 тыс. населения, наиболее высокие показатели доступности ЛП наблюдаются в Ивановской, Брянской областях и Санкт-Петербурге: 60,0, 40,3 и 29,2 соответственно.

В ходе проведения исследования было выявлено, что протоколы лечения, способы и кратность введения ЛП, лабораторные исследования, необходимые для контроля за состоянием пациента не отличаются при использовании сравниваемых альтернатив. Затраты на купирование побочных явлений, вызванных приемом препаратов, стимулирующих яичники, не учитывали. Итоговое значение анализа затрат складывалось из стоимости ЛП, необходимого на один курс стимуляции.

В качестве источника информации о ценах на препараты для лечения бесплодия были использованы данные, предоставленные компанией-IMS health Россия (IMS), представляющие усредненные стоимости по ценам тендеров 2019 года. Результаты анализа затрат на закупки ЛП приведены в таблице 4 и рисунке 2.

Таблица 4. Стоимость курса терапии гонадотропинами

<i>ЛП</i>	<i>Стоимость за 75 МЕ ФСГ, руб.</i>	<i>Стоимость за 1 МЕ ФСГ, руб.</i>	<i>Курсовая доза по статье Ferraretti, МЕ ФСГ</i>	<i>Стоимость за курс, руб.</i>
<i>Гонал-Ф</i>	960 руб.	13 руб.	4320 МЕ	55 279 руб.
<i>Перговерис</i>	1403 руб.	19 руб.	3560 МЕ	66 585 руб.
<i>Меногон</i>	863 руб.	12 руб.	3225 МЕ	37 097 руб.

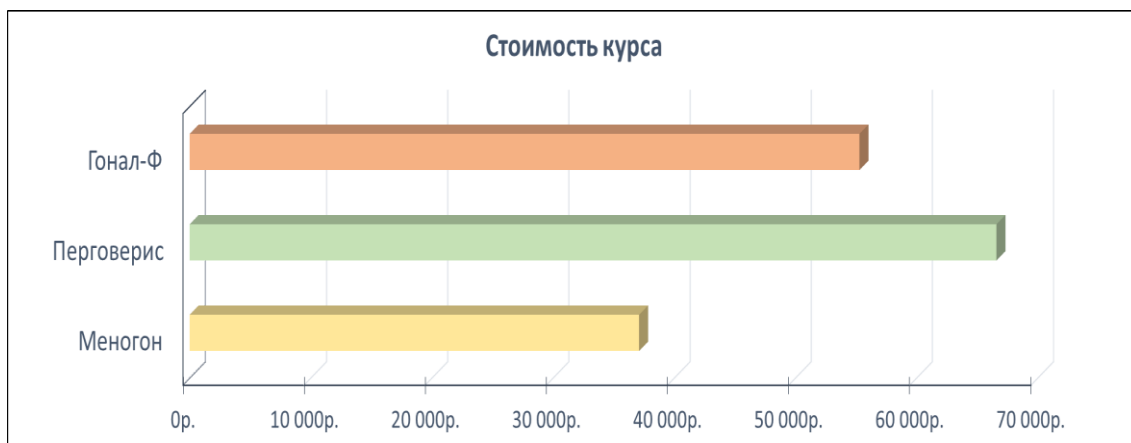


Рисунок 2. Стоимость курса терапии гонадотропинами

Затраты на курс стимуляции ЛП Перговерис являются наибольшими и составляют 66,6 тыс. рублей. Стоимость курса ЛП Гонал-Ф составляет 55,3 тыс. рублей. Наиболее дешевой схемой терапии является ЛП Меногон, стоимость курса которым составляет 37 тыс. рублей. Поскольку процедура ЭКО входит в программу государственных гарантий и проводится в условиях дневных стационаров, актуально оценить изучаемые технологии с позиции тарифов или размера КСГ на 2020 год в 16 городах-миллионниках.

Проведенный анализ стоимости КСГ и тарифов на оплату ЭКО в дневных стационарах установил, что среди 16 городов-миллионников в Санкт-Петербурге на проведение ЭКО выделяется КСГ является наибольшей и составляет 199 211 руб., в то же время тариф на проведение ЭКО в Москве наименьший – 118 714 руб. В среднем по 16 городам-миллионникам после проведения стимуляции овуляции от тарифа ЭКО/КСГ остается от 57 до 76% средств. С позиции системы ОМС закупка ЛП меногон является наименее затратной технологией, поскольку после проведения стимуляции овуляции позволяет сохранять от КСГ или тарифа на проведение ЭКО от 69 до 81%. Стимуляция овуляции ЛП Гонал-ф позволяет оставлять стационару от 53 до 72% средств. Наиболее дорогой для стационара технологией является ЛП перговерис. После стимуляции овуляции остается наименьшее количество средств – 44-67%.

Анализ «затраты-эффективность» проводился с целью получения данных по удельной цене единицы эффективности применения анализируемых режимов лечения. При этом использовались результаты предыдущих блоков исследования (анализ затрат и анализ эффективности).

В проведенном анализе были получены следующие результаты анализа «Затраты – эффективность» (Таблица 5).

Таблица 5. Результаты анализа «Затраты-эффективность»

Коэффициент «затраты- эффективность» (CER)	Гонал-Ф	Перговерис	Меногон
По частоте имплантации	3920 руб./%	1809 руб./%	5013 руб./%
По частоте наступления клинической беременности	2266 руб./%	1233 руб./%	3372 руб./%
По частоте живорождения	2513 руб./%	1636 руб./%	2061 руб./%

Так как ЛП Перговерис характеризуется лучшей эффективностью и меньшим значением коэффициента «затраты-эффективность», то по результатам анализа затраты-эффективность ЛП Перговерис является строго предпочтительным.

На следующем этапе ФЭКИ был проведен анализ влияния на бюджет с точки зрения системы здравоохранения для лечения бесплодия у пациенток с субоптимальным ответом по двум сценариям – текущее и новое распределение средств. Данные сценарии предусматривают возможность регулировать долю пациентов на той или иной схеме терапии, а также в модели задать число больных. Количество пациенток с субоптимальным

ответом, которым была показана стимуляция овуляции, рассчитывалась как 30% от общего количества циклов ЭКО, проведенных в 2018 г. согласно регистру ВРТ. Общее количество циклов ЭКО с субоптимальным ответом составляет 41 934. Временной горизонт анализа влияния на бюджет составил 1 год. Источником данных о текущем распределении средств служили данные об объемах закупках гонадотропинов в 2019 г., предоставленные компанией IMS Health Россия. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6. Анализ «влияния на бюджет»

Сценарии	Схема терапии	Доля рынка	Затраты, руб.
Текущее распределение	Гонал-Ф	53%	2 244 100 212 руб.
	Перговерис	23%	
	Меногон	24%	
Новое распределение	Гонал-Ф	52%	2 248 841 200 руб.
	Перговерис	24%	
	Меногон	24%	

Анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что при увеличении доли закупок ЛПП Перговерис на 1%, бюджет будет увеличен в размере 4,7 млн. руб. за счет более дорогой стоимости терапии.

В рамках данного фармакоэкономического исследования был проведен двухфакторный анализ чувствительности с целью определить степень устойчивости полученных результатов при изменении исходных параметров.

Двухфакторный анализ чувствительности проводили по стоимости 1 МЕ гонадотропинов и общей популяции пациенток с субоптимальным ответом, оценивая изменения исходных параметров на величину от -10% до 10%. Проведенный анализ чувствительности продемонстрировал стабильность полученных в ходе фармакоэкономического анализа данных.

Дополнительно была создана модель, отражающая отдаленные последствия более широкого применения ЭКО в РФ. Расчет экономической эффективности более широкого применения технологии ЭКО при лечении

женского бесплодия в России производился с помощью расчета чистой приведенной стоимости (net present value) денежного потока, создаваемого человеком, рожденным с помощью ЭКО.

Была построена описательная модель, делящая ожидаемый период жизни человека, рожденного методом ЭКО, на несколько основных этапов. Первый этап ассоциирован с отрицательными денежными потоками со стороны государства, который состоит из развития ребенка в утробе матери и его рождения. На данном этапе учитывались затраты на медицинские процедуры и лекарственные препараты (ЛП) в рамках цикла(ов) 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 – достижение пенсионного возраста, когда человек снова формирует отрицательные денежные потоки, получая пенсионные отчисления со стороны государства. При достижении положительного значения чистой приведенной стоимости (NPV), инвестиция считается выгодной. После этого появляется возможность оценить доходность инвестиций. Данная оценка производилась посредством расчета показателя окупаемости инвестиций (ROI). Поскольку временной горизонт прогнозирования денежных потоков составил несколько десятилетий, стало необходимым учитывать временной фактор. Поэтому, при расчете была предусмотрена ставки стабильного роста и дисконтирования. Ставка стабильного роста использовалась для наращивания всех денежных платежей в силу будущего роста как российской, так и мировой экономики. Также был произведен анализ демографического эффекта более широкого применения ЭКО на территории Российской Федерации посредством определения дополнительного прироста

населения. Анализ производился при условии дополнительного проведения циклов ЭКО на уровне 2018 г. – 38 874 циклов ЭКО в год. Чистая приведенная стоимость (NPV) по налоговым платежам, генерируемая за всю жизнь человеком, рожденным с помощью ЭКО в Российской Федерации составила 5 450 тыс. руб. Показатель доходности инвестиций (ROI) составил 25%. Графическое представление кумулятивной чистой приведенной стоимости по налоговым платежам показано на рисунке 3.

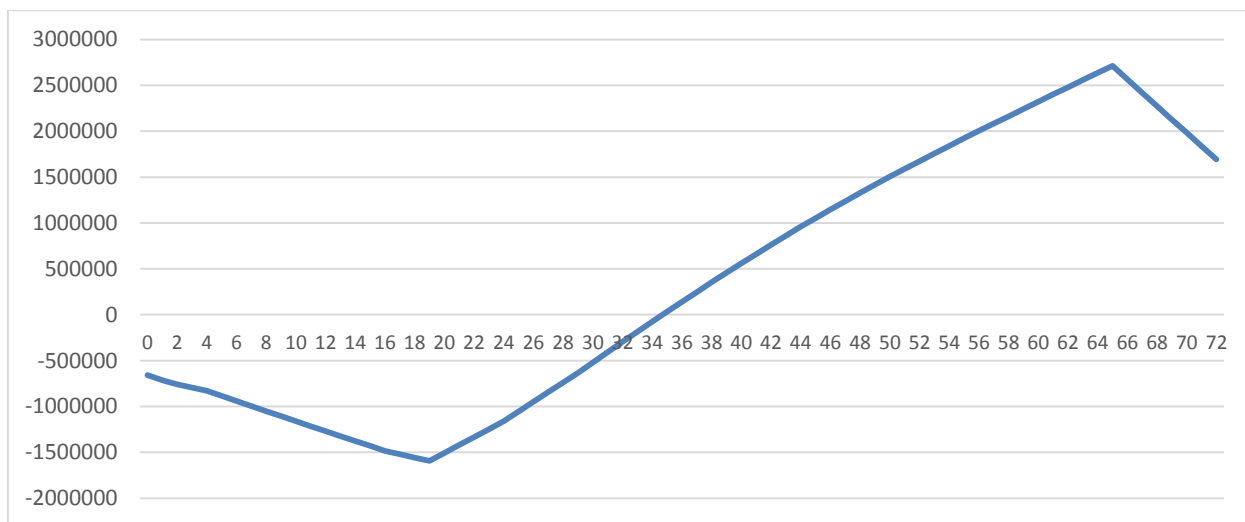


Рисунок 3. Кумулятивный NPV по налоговым платежам

С учетом данных о коэффициентах рождаемости и смертности в Российской Федерации, которые составляют 10,1 и 12,3 на 1000 человек соответственно. Расчетный прирост населения составил 39 958 человек. Количество дополнительно рожденных с помощью ЭКО составило 7 920 человек (рисунок 4).

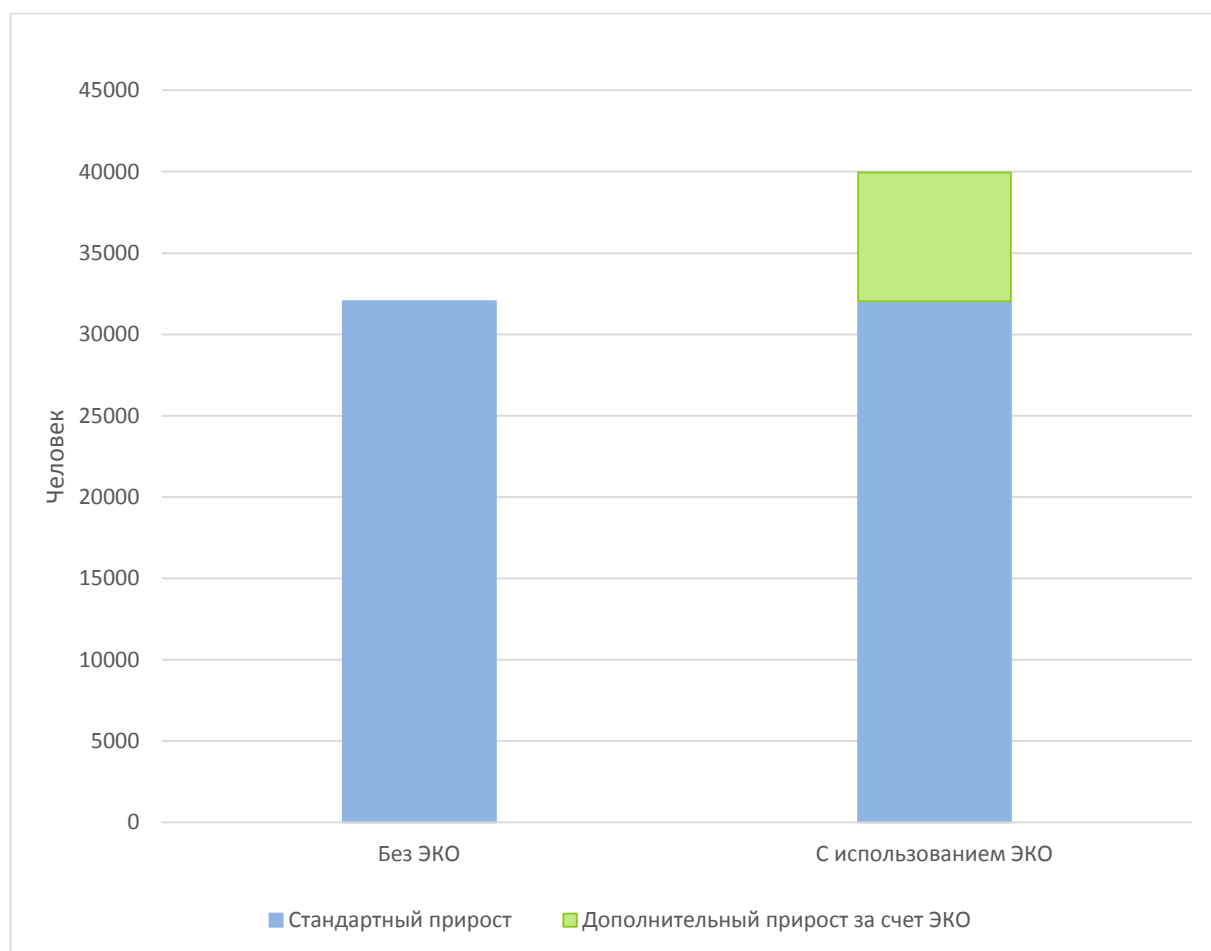


Рисунок 4. Показатели абсолютного прироста населения с использованием процедуры ЭКО и без нее.

Данные представленные на графике свидетельствуют о том, что дополнительное оказание 38 874 циклов ЭКО приведет к увеличению абсолютного прироста населения Российской Федерации на 24,7%.

Выводы

1. На основании информационного поиска научных работ российских и зарубежных авторов обобщены современные подходы к лечению женского бесплодия, проанализированы основные эпидемиологические данные по России. По результатам анализа ФЭК работ было определено, что исследования на узкой группе пациентов с субоптимальным ответом, ранее не проводилась.
2. Разработан методический подход к проведению ФЭК исследования СС при ДЦП, основанный на проведении непрямого сравнения ввиду

отсутствия сведений о наличии статистически значимых различий в отобранном для проведения ФЭКИ исследовании, а также включающий наряду с использованием базовых методов ФЭК анализа адаптированные к терапии женского бесплодия методы отбора критериев эффективности с помощью метода PICO.

3. Адаптирован метод непрямого сравнения позволяющий проводить дополнительную оценку эффективности изучаемых гонадотропинов, позволивший установить отсутствие статистически значимых различий в эффективности между р-ФСГ и чМГ по критерию частоты наступления живорождения.
4. В результате анализа лекарственного обеспечения пациенток с женским бесплодием выявлено, что объем потребления гонадотропинов в целом по России стабилен и составляет 264 тыс. упаковок или 1 млрд. руб. в год. В расчете на 1 тыс. населения, наиболее высокие показатели доступности ЛП наблюдаются в Ивановской, Брянской областях и Санкт-Петербурге: 60,0, 40,3 и 29,2 соответственно.
5. В рамках проведения анализа затрат на терапию пациенток с женским бесплодием были определены прямые медицинские затраты отдельно для каждой изучаемой технологии. Было установлено, что затраты на курс стимуляции ЛП Перговерис являются наибольшими и составляют 66,6 тыс. рублей. Стоимость курса ЛП Гонал-Ф составляет 55,3 тыс. рублей. Наиболее дешевой схемой терапии является ЛП Меногон, стоимость курса которым составляет 37 тыс. рублей. С позиции системы ОМС закупка ЛП меногон является наименее затратной технологией, поскольку после проведения стимуляции овуляции позволяет сохранять от КСГ или тарифа на проведение ЭКО от 69 до 81%. Стимуляция овуляции ЛП Гонал-ф позволяет оставлять стационару от 53 до 72% средств. Наиболее дорогой для стационара технологией является ЛП перговерис. После стимуляции овуляции

остается наименьшее количество средств – 44-67%.

6. В соответствии с отобранными критериями эффективности, частота имплантации, частота наступления клинической беременности и частота живорождения, был проведен анализ «затраты-эффективность», который показал, что схема с использованием ЛП Перговерис является доминантной технологией, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности по трем критериям эффективности. Полученные результаты анализа «влияния на бюджет» свидетельствуют, что увеличение доли пациенток, получающих ЛП Перговерис на 1 %, приведет к увеличению бюджета в размере 4,7 млн. руб. за счет более дорогой стоимости терапии.
7. Разработанная на основе математического моделирования АМПР, отражающая отдаленные последствия более широкого применения ЭКО в РФ, установила, что чистая приведенная стоимость (NPV) по показателю произведенного ВВП внутри региона на одного человека, родившегося с помощью ЭКО в Российской Федерации составила 5 450 тыс. руб. Показатель доходности инвестиций (ROI) составил 25%. Дополнительное проведение 38 874 циклов ЭКО приведет к увеличению абсолютного прироста населения Российской Федерации на 24,7%.

Личный вклад автора

Данные, приведенные в диссертации, получены автором на этапах постановки задач и разработки методических подходов для их выполнения, выборе первичных фактических данных, их статистической обработки, анализа полученных результатов и написании публикаций. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Список публикаций по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них: 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 5 в зарубежных

журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

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.
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. - 2011. - Т.1, № 6. - С.55.
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.
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. 3, № 6. - С.11-16.
5. Практическое применение методологии не прямых сравнений / Крылов В.А // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2019. - Т.7, №3. - С.11-16.
6. 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.
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.