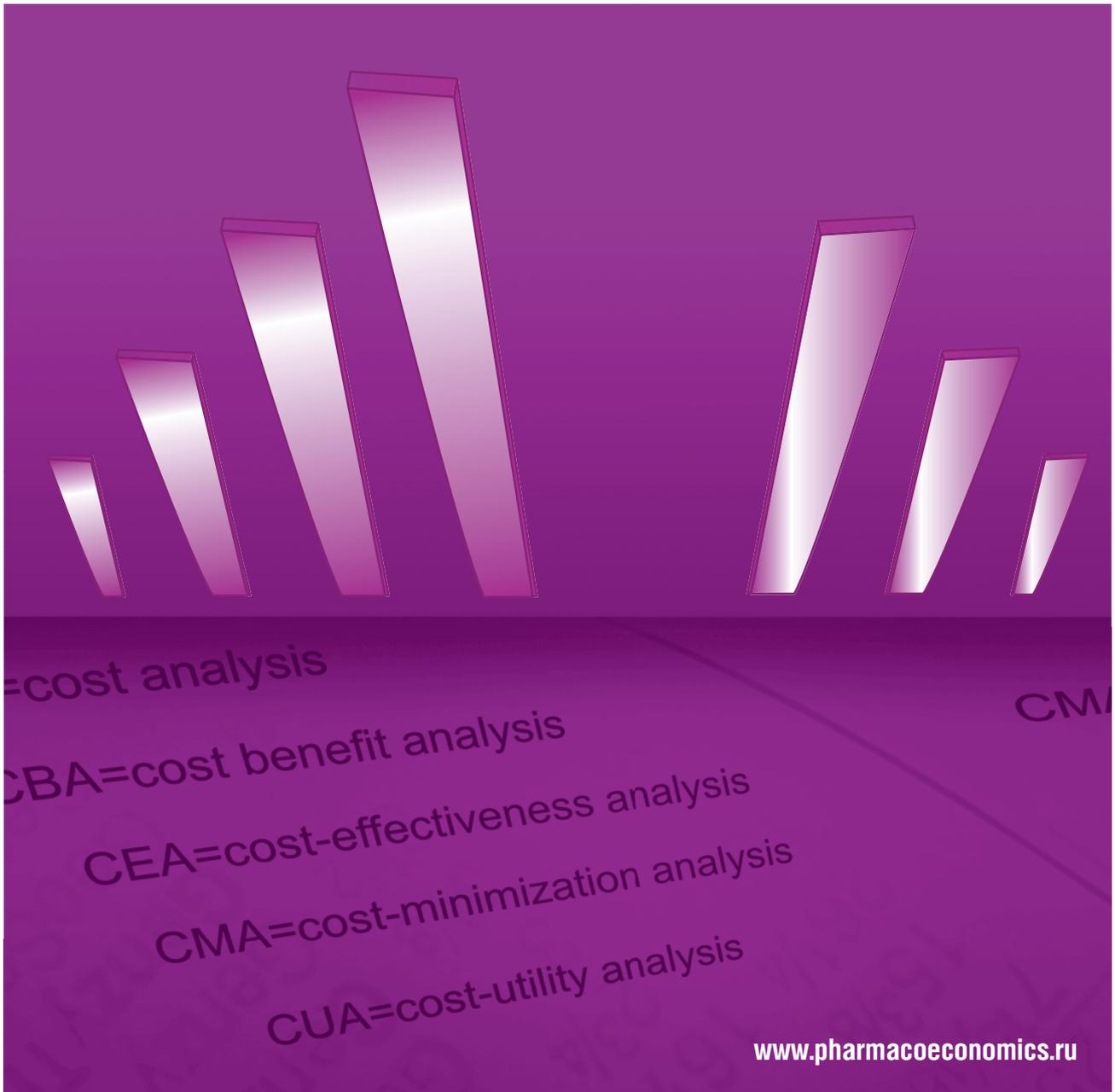


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 1

№1

Том 15

2022



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.129>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономический анализ применения фоллитропина альфа при использовании вспомогательных репродуктивных технологий

Перова К.А.¹, Щуров Д.Г.¹, Блинов Д.В.², Башмакова Н.В.³,
Мусина Н.З.^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хохловский пер., д. 10/5, Москва 109028, Россия)

² Институт Превентивной и Социальной Медицины (ул. Садовая-Триумфальная, д. 4/10, Москва 127006, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, Екатеринбург 620028, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург 197022, Россия)

Для контактов: Щуров Дмитрий Георгиевич, e-mail: shurov@rosmedex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить клинико-экономическую целесообразность и влияние на бюджет государственной системы здравоохранения Российской Федерации применения лекарственного препарата фоллитропин альфа в популяции женщин с бесплодием и бедным овариальным ответом, проходящих лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы. Оценку клинико-экономической целесообразности применения фоллитропина альфа при проведении ВРТ у пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом выполняли с использованием анализа минимизации затрат. В модели анализа влияния на бюджет сравнивали затраты, необходимые для овариальной стимуляции пациенток, распределенных по нескольким вариантам практики их ведения. Текущая практика включала применение только фиксированной комбинации доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа. В ожидаемой практике предполагалось изменение подхода посредством переключения 25% пациенток с бедным овариальным ответом с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на фоллитропин альфа. Временной горизонт моделирования составил 1 год.

Результаты. Анализ минимизации затрат показал, что применение лекарственного препарата с международным непатентованным наименованием фоллитропин альфа характеризуется экономией затрат в размере 12 020 руб. (-21,56%) в расчете на одну пациентку по сравнению с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа. По результатам анализа влияния на бюджет определено, что перевод 25% популяции с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на фоллитропин альфа позволит сократить прямые медицинские затраты на 7,96 млн руб. в год (-5,39%).

Заключение. Оценка клинико-экономической целесообразности, а также анализ влияния на бюджет показали, что использование фоллитропина альфа при проведении овариальной стимуляции в популяции женщин с бесплодием и бедным овариальным ответом приводит к экономии бюджетных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фармакоэкономический анализ, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, фоллитропин альфа, Примапур®, Гонал-ф®, фоллитропин альфа + лутропин альфа, Перговерис®.

Статья поступила: 28.02.2022 г.; в доработанном виде: 20.03.2022 г.; принята к печати: 31.03.2022 г.

Конфликт интересов

Д.В. Блинов является сотрудником Института Превентивной и Социальной Медицины; получал вознаграждение как лектор, консультант по медицинским вопросам и/или исследовательские гранты от Merck, Sanofi, Dr. Reddy's, Italfarmaco, Angelini. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование финансировалось Институтом Превентивной и Социальной Медицины, что не повлияло на его структуру, анализ и интерпретацию данных, а также на принятие решения о публикации полученных результатов.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Перова К.А., Щуров Д.Г., Блинов Д.В., Башмакова Н.В., Мусина Н.З. Фармакоэкономический анализ применения фоллитропина альфа при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (1): 40–50. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.129>.

Pharmacoeconomic analysis of the application of follitropin alfa in combination with assisted reproductive technologies

Perova K.A.¹, Shchurov D.G.¹, Blinov D.V.², Bashmakova N.V.³, Musina N.Z.^{1,4}

¹ Center for Expertise and Quality Control of Medical Care (10/5 Khokhlovskiy Aly, Moscow 109028, Russia)

² Institute for Preventive and Social Medicine (4/10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia)

³ Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection (1 Repin Str., Ekaterinburg 620028, Russia)

⁴ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (14 lit. A Professor Popov Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

Corresponding author: Dmitry G. Shchurov, e-mail: shurov@rosmedex.ru

SUMMARY

Objective: to evaluate clinical-economic feasibility and impact of follitropin alfa on the state healthcare budget of the Russian Federation in the population of women with diagnosed infertility and poor ovarian response, who undergo treatment with assisted reproductive technologies (ART).

Material and methods. A cost minimization analysis to evaluate clinical-economic feasibility of follitropin alfa in women with infertility and poor ovarian response who underwent ART was performed. The model of the budget impact analysis included the costs required for the ovarian stimulation of patients distributed by various variants of their management. The current practice involved the application only of fixed dose combinations (FDC) of follitropin alfa + lutropin alfa. The expected practice suggested a change in the approach by shifting 25% of patients with poor ovarian response from FDC of follitropin alfa + lutropin alfa to follitropin alfa. A time horizon of modeling was 1 year.

Results. The cost minimization analysis demonstrated that the application of drug with international nonproprietary name follitropin alfa is characterized by the cost cut of 12,020 rubles (–21.56%) per patient compared with FDC of follitropin alfa + lutropin alfa. The results of budget impact analysis showed that a shift of 25% of population from FDC of follitropin alfa + lutropin alfa to follitropin alfa could cut direct medical costs by 7.96 million rubles per year (–5.39%).

Conclusion. Evaluation of clinical-economic feasibility and budget impact analysis showed that the application of follitropin alfa during ovarian stimulation in women with infertility and poor ovarian response leads to a decrease in budget expenses.

KEYWORDS

Pharmacoeconomic analysis, cost minimization analysis, budget impact analysis, assisted reproductive technologies, ART, in vitro fertilization, IVF, follitropin alfa, Primapur®, Gonal-f®, follitropin alfa + lutropin alfa, Pergoveris®.

Received: 28.02.2022; **in the revised form:** 20.03.2022; **accepted:** 31.03.2022

Conflict of interests

D.V. Blinov is employed by Institute for Preventive and Social Medicine, has received speaker's or medical affair consultancy fees and/or research grants from Merck, Sanofi, Dr. Reddy's, Italfarmaco, Angelini. The other authors declare no conflict of interest.

Funding

The study was funded by the Institute for Preventive and Social Medicine that did not affect the structure of the study, the data analysis and interpretation, as well as the decision to publish the results.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Perova K.A., Shchurov D.G., Blinov D.V., Bashmakova N.V., Musina N.Z. Pharmacoeconomic analysis of the application of follitropin alfa in combination with assisted reproductive technologies. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (1): 40–50 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.129>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Количество женщин с бесплодием и бедным овариальным ответом растет. Им может быть показано использование высокотехнологичных репродуктивных технологий (ВРТ)
- ▶ В качестве лекарственных препаратов в рамках ВРТ для овариальной стимуляции пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом могут использоваться фоллитропин альфа, фиксированная комбинация доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа и гонадотропин

Что нового дает статья?

- ▶ Оценены экономическая эффективность использования фоллитропина альфа для терапии женского бесплодия у пациенток данной группы при проведении экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида и его влияние на бюджет системы здравоохранения
- ▶ При доказанном отсутствии различий в эффективности и безопасности биоаналогового фоллитропина альфа в сравнении с референтным препаратом стоимость 1 МЕ раствора для подкожного введения биоаналогового препарата составляла 13,65 руб., а референтного – 15,44 руб.
- ▶ При лечении бесплодия у женщин с бедным овариальным ответом, проходящих процедуру овариальной стимуляции, перевод 25% популяции с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на фоллитропин альфа позволит сократить прямые медицинские затраты на 5,39% в год

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В дальнейшем возможно изменение практики ведения пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом, а именно увеличение доли пациенток, получающих терапию фоллитропином альфа при проведении контролируемой овариальной стимуляции

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ The number of women with infertility and poor ovarian response grows. In such patients assisted reproductive technologies (ART) may be recommended
- ▶ Follitropin alfa, the fixed dose combination (FDC) of follitropin alfa + lutropin alfa and gonadotrophic hormone can be used as ART drugs for ovarian stimulation in patients with infertility and poor ovarian response

What are the new findings?

- ▶ The cost effectiveness of using follitropin alfa for the treatment of female infertility in this group of patients during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and its impact on the budget of the health system were assessed
- ▶ The proven absence of differences in efficacy and safety of biosimilar follitropin alfa in comparison with the reference drug showed that the cost of 1 IU of a solution for subcutaneous injection of biosimilar follitropin alfa was 13.65 rubles, while the reference drug cost was 15.44 rubles
- ▶ In the treatment of infertility among women with poor ovarian response undergoing ovarian stimulation, switching 25% of the population from FDC of follitropin alfa + lutropin alfa to follitropin alfa would reduce direct medical costs by 5.39% per year

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ In future, it is possible to change the practice of managing patients with infertility and poor ovarian response, namely, to increase the proportion of patients receiving therapy with follitropin alfa for controlled ovarian stimulation

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Традиционно «бесплодие» определяется как неспособность достичь клинической беременности после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции с одним партнером (или после 6 мес для женщин старше 35 лет) вследствие нарушения способности субъекта к репродукции – либо индивидуальной, либо совместно с партнером [1, 2]. Отдельно следует выделить популяцию женщин с бедным овариальным ответом. Группу риска составляют пациентки при наличии следующих признаков: возраст старше 40 лет, количество ооцитов 3 и менее при стандартной стимуляции овуляции, а также сниженный овариальный резерв [3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, с проблемой infertility сталкивается от 48 млн пар до 186 млн человек [4].

В Российской Федерации (РФ) частота бесплодия варьируется от 17,2% до 24,0% в различных регионах страны [2] и наблюдается явная тенденция к увеличению данных показателей. Согласно статистическим данным на 2019 г. в РФ общее количество пациенток с женским бесплодием составило 278 307 человек [5], из них с впервые установленным диагнозом – 83 277 (25,6 на 100 тыс. взрослого населения) [6].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и реабилитации женского бесплодия 2021 г. (ID:641) [2] выбор терапии зависит от этиологии заболевания, а также его течения и сопутствующих патологий. К основным методам лечения бесплодия относят немедикаментозные, медикаментозные, хирургические способы, а также вспомогательные репродуктив-

ные технологии (ВРТ) [2]. ВРТ включают в себя экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ), считающиеся одними из наиболее эффективных медицинских технологий для решения проблемы бесплодия.

Процедура проведения ВРТ включает несколько последовательных стандартных этапов: стимуляция яичников гонадотропинами, мониторинг развития фолликулов, индукция финального созревания ооцитов, трансвагинальное извлечение ооцитов, оплодотворение и перенос полученных эмбрионов в матку [7]. Овариальная стимуляция лекарственными препаратами (ЛП) является важной частью фармакологической терапии, направленной на стимулирование роста фолликулов яичников [8]. В текущей практике наиболее часто для стимуляции овуляции используют рекомбинантные, а также менопаузальные гонадотропины.

Высокая социальная значимость данного заболевания определяет необходимость проведения фармакоэкономической оценки применения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с международным непатентованным наименованием (МНН) фоллитропин альфа, входящего в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП, в рамках программы ЭКО/ИКСИ в популяции пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом.

Цель – оценить клинико-экономическую целесообразность и влияние на бюджет государственной системы здравоохранения РФ применения лекарственного препарата фоллитропин альфа в популяции женщин с бесплодием и бедным овариальным ответом, проходящих лечение с использованием ВРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Фармакоэкономическая оценка выполнена путем клинко-экономического исследования с использованием методов анализа минимизации затрат и анализа влияния на бюджет.

Этапы исследования / Stages of the study

В рамках поставленной цели были определены три основных этапа исследования:

1) проведение систематического обзора научной литературы, содержащей информацию об эффективности и безопасности исследуемого ЛП и медицинских технологий сравнения, а также экспертного опроса врачей-репродуктологов;

2) проведение клинко-экономического исследования с использованием анализа минимизации затрат;

3) проведение анализа влияния использования ЛП фоллитропин альфа на бюджет системы здравоохранения РФ.

На первом этапе был выполнен информационный поиск эпидемиологических, статистических, клинических, а также стоимостных данных. Эпидемиологические данные собирали методом экспертного опроса врачей-репродуктологов с помощью анкетирования. Статистические данные были извлечены из опубликованных отчетов Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) о количестве проведенных свежих циклов ЭКО/ИКСИ, свежих циклов ЭКО и ИКСИ с преимплантационной генетической диагностикой за 2019 г. [9]. Клинические данные включали информацию о биоэквивалентности оригинального ЛП фоллитропин альфа под торговым наименованием Гонал-ф® (Merck, Германия) и биоаналогового фоллитропина альфа под торговым наименованием Примапур® (АйВиФарма, Россия) [9–12], а также основывались на их утвержденной взаимозаменяемости (перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов доступен на сайте Государственного реестра лекарственных средств [13]). Информация о клинической эффективности извлечена из рандомизированного клинического испытания (РКИ) P. Humaidan et al. (2017 г.) [14]. Данные о стоимости включали цены на ЛП, полученные с помощью Единой информационной системы в сфере закупок за 2021 г. [15].

Характеристика и численность популяции пациенток / Characteristics and size of the patient population

Целевая популяция пациенток в рамках проведения клинко-экономического анализа включала женщин с диагнозом бесплодия и бедным овариальным ответом, проходящих лечение с применением ВРТ.

Расчет численности целевой популяции выполнялся на основании опубликованного отчета РАРЧ о количестве проведенных свежих циклов ЭКО/ИКСИ, свежих циклов ЭКО и ИКСИ с преимплантационной генетической диагностикой [16], а также результатов экспертного анонимного опроса врачей-репродуктологов. Эксперты отвечали на вопросы анкеты, представленной в *Приложении 1*.

С целью нивелирования возможной ошибки («смещения») в определении численности целевой группы пациенток полученное число сравнивали с расчетным, определенным посредством анализа данных государственных закупок за 2021 г.

Препараты / Drugs

В клинко-экономическом исследовании проводилась оценка эффективности использования фоллитропина альфа по сравнению с фиксированной комбинацией доз (ФКД) фоллитропина

альфа + лутропина альфа (Перговерис® производства компании Merck, Германия).

Критерии клинической эффективности / Clinical effectiveness criteria

Критерием клинической эффективности применения фоллитропина альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа у пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом являлось количество аспирированных ооцитов (первичная конечная точка в рассмотренных РКИ).

Данные о клинической эффективности, выбор дизайна клинко-экономического исследования / Data on clinical efficacy, choice of clinical-economic study design

В связи с тем что в работе выполнялась оценка ЛП фоллитропин альфа под торговыми наименованиями Гонал-ф® в качестве референтного препарата и Примапур® в качестве биоаналогового препарата, нами был проведен анализ данных об их биоэквивалентности.

В качестве исследования, подтверждающего терапевтическую эквивалентность препаратов Примапур® и Гонал-ф® при проведении контролируемой индукции суперовуляции в программах ВРТ, было использовано отечественное РКИ № 754 от 26 октября 2016 г. З.Б. Барахоевой и др. (2018 г.) [9, 17]. Критериями установления биоэквивалентности были: первичная точка – количество аспирированных ооцитов, а также вторичные точки – количество оплодотворенных ооцитов, количество дней стимуляции, общая доза введенного препарата, частота биохимических (12–17-й день после переноса эмбрионов) и клинических беременностей на 10-й неделе [9, 17]. В данном РКИ отсутствовали статистически значимые различия по всем выбранным критериям: количество аспирированных ооцитов (разность средних (РС) 0,546; 95% доверительный интервал (ДИ) –2,026–3,116), количество оплодотворенных ооцитов (РС 0,636%; 95% ДИ –2,995–1,723), общая доза введенного препарата (РС 14,9; 95% ДИ –83,9–113,6), дни стимуляции (РС 0,0184; 95% ДИ –0,379–0,46) [9, 17]. Кроме того, был найден метаанализ М.С. Budani et al. (2021 г.) [10], в котором также оценивалась биоэквивалентность оригинального препарата Гонал-ф® и его биоаналогов, включая Примапур®. Отсутствовали статистически значимые различия по первичной конечной точке – количество аспирированных ооцитов (РС 0,26; 95% ДИ –0,68–1,2; $p=0,59$) [10], а также по критериям биохимической беременности (ОР 0,92; 95% ДИ 0,68–1,24; $p=0,59$) и родов живым плодом (ОР 0,78; 95% ДИ 0,57–1,07; $p=0,12$) [9]. Биоаналоговый препарат ФСГ продемонстрировал свою эффективность и безопасность и в рамках масштабного исследования в реальной клинической практике [18, 19].

Следует отметить, что на текущий момент на рынке присутствует фоллитропин альфа в лекарственных формах раствора и лиофилизата для подкожного введения и, по данным публикации I. Lukan et al. (2005 г.) [11], указанные лекарственные формы биоэквивалентны и не показывают существенных различий в переносимости. Однако в исследовании G. Voortman et al. (1999 г.) [12] отмечено, что при приготвлении раствора из лиофилизата возможна разница в сывороточной концентрации ФСГ до 18% вследствие потерь действующего вещества при заполнении шприца из флакона и/или удалении лишнего воздуха из шприца перед инъекцией. Таким образом, использование шприц-ручки способствует стандартизации вводимой дозы и повышает комплаентность пациентов в сравнении с лиофилизатом (соответствие назначенных и фактически введенных доз ЛП).

Данные о клинической эффективности для ЛП фоллитропин альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа извлечены из РКИ Р. Humaidan et al. (2017 г.) [14], в котором изучалась популяция пациенток старше 18 лет с бесплодием и бедным овариальным ответом, проходящих контролируемую овариальную стимуляцию в рамках программы ВРТ. Исследование показало отсутствие статистически значимой разницы между сравниваемыми альтернативами по критерию эффективности «количество аспирированных ооцитов» (первичная конечная точка): РС 0,24; 95% ДИ –0,74–0,27; $p=0,182$ [14]. На основании результатов данной работы для клинико-экономической оценки был выбран метод минимизации затрат.

Описание модели / Description of the model

Расчет показателей проводили на основании модели, построенной в программе Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США).

Входные стоимостные параметры и расчет затрат

Расчет затрат на лекарственную терапию выполняли на основании медианы средневзвешенных цен по данным государственных закупок за период 2021 г. [15]. Расчет цен был проведен с учетом 10% НДС. Медиана стоимости 1 международной единицы (МЕ) фоллитропина альфа была определена исходя из стоимости 1 МЕ отдельных торговых наименований и лекарственных форм ЛП с МНН фоллитропин альфа (табл. 1).

Режим дозирования и длительность курса терапии для фоллитропина альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа определялись на основании РКИ Р. Humaidan et al. 2017 [14] и не противоречили инструкции. Исходя из данных о стоимости 1 МЕ действующего вещества, средней суточной дозе и информации

о длительности терапии (табл. 2) была определена курсовая стоимость терапии фоллитропином альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа по следующей формуле:

$$Z_{\text{лт}} = \sum_{i=1}^n CE_{\text{лт}} \times CC_{\text{лт}} \times DK_{\text{лт}},$$

где $Z_{\text{лт}}$ – затраты на лекарственную терапию на курс лечения пациента; $CE_{\text{лт}}$ – стоимость единицы действующего вещества ЛП; $CC_{\text{лт}}$ – средняя суточная доза ЛП; $DK_{\text{лт}}$ – длительность курса терапии ЛП.

Расчет затрат на курс терапии включал также одну инъекцию рекомбинантного хорионического гонадотропина человека, используемого для индукции окончательного созревания фолликулов согласно инструкции по медицинскому применению.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменения входящих параметров на результаты исследования выполнен однофакторный анализ чувствительности. В качестве изменяемых параметров выступала стоимость 1 МЕ лекарственных препаратов, которая варьировалась в пределах $\pm 15\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

Клинико-экономическая оценка препарата фоллитропин альфа по сравнению с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа ввиду отсутствия статистически значимой разницы в эффективности между препаратами проводилась с использованием ана-

Таблица 1. Стоимость 1 международной единицы (МЕ) фоллитропина альфа разных торговых наименований (ТН) и медиана стоимости 1 МЕ фоллитропина альфа в Российской Федерации исходя из данных Единой информационной системы в сфере закупок за 2021 г.

Table 1. The cost of 1 international unit (IU) of follitropin alfa (under various trade names) and median of cost of 1 IU of follitropin alfa in the Russian Federation based on the data from the Unified Information System of Procurement for 2021

ТН (лекарственная форма) / Trade name (pharmaceutical form)	Стоимость 1 МЕ, руб. (с НДС) / Cost of 1 IU, rub. (with VAT)	Медиана стоимости, руб. (с НДС) / Median cost, rub. (with VAT)
Гонал-ф® (лиофилизат для приготовления р-ра для п/к введ.) / Gonal-f® (lyophilisate for the preparation of a solution for s.c. injection)	13,51	13,65
Гонал-ф® (р-р для п/к введ.) / Gonal-f® (solution for s.c. injection)	15,44	
Примапур® (р-р для п/к введ.) / Primapur® (solution for s.c. injection)	13,65	

Примечание. НДС – налог на добавленную стоимость; р-р для п/к введ. – раствор для подкожного введения.

Note. VAT – value added tax; s.c. – subcutaneous.

Таблица 2. Исходные данные для расчета стоимости лекарственной терапии пациенток с бедным овариальным ответом в клинико-экономическом исследовании

Table 2. Baseline data for the calculation of the cost of pharmacotherapy in patients with poor ovarian response in the clinical-economic study

МНН / INN	Стоимость 1 МЕ, руб. (с НДС) / Cost of 1 IU, rub. (with VAT)	Средняя суточная доза [14] / Mean daily dose [14]	Длительность курса терапии, мес / Duration of therapy, months
Фоллитропин альфа / Follitropin alfa	13,65	300 МЕ / 300 IU	10
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa	11,77	450 МЕ / 450 IU	10
Хориогонадотропин альфа (рХГЧ) / Choriogonadotropin alfa (rhCG)	11,08	250 мкг / 250 mcg	1

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; ФКД – фиксированная комбинация доз; рХГЧ – рекомбинантный хорионический гонадотропин человека; МЕ – международная единица; мкг – микрограмм.

Note. INN – international non-proprietary name; VAT – value added tax; FDC – fixed dose combination; rhCG – recombinant human choriogonadotropin; IU – International Unit; mcg – microgram.

лиза минимизации затрат. Результаты оценки стоимости курса терапии препаратами сравнения из расчета на одного пациента представлены в **таблице 3**.

С учетом используемых цен модели, стоимость курса терапии пациенток с бедным овариальным ответом, проходящих процедуру ВРТ, составила 43 720 руб. при использовании фоллитропина альфа и 55 740 руб. при применении ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа.

Результаты анализа минимизации затрат при сравнении фоллитропина альфа с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа приведены в **таблице 4**.

Анализ минимизации затрат показал, что с учетом данных о равнозначной эффективности сравниваемых альтернатив использование фоллитропина альфа экономически целесообразно, т.к. приводит к снижению затрат на 21,56% (на 12 020 руб. в расчете на одну пролеченную пациентку) в сравнении со стоимостью терапии ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа.

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis

Временной горизонт моделирования составил 1 год.

В анонимном опросе врачей-репродуктологов были получены ответы от 22 экспертов из 18 медицинских организаций РФ, оказывающих услугу ЭКО.

Согласно отчету РАРЧ в 2019 г. было проведено 95 215 свежих циклов [16]. Численность популяции пациенток с бедным ова-

риальным ответом, получающих в настоящее время ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа, была определена исходя из расчетного числа пациенток с бедным овариальным ответом в РФ (42 419 человек) и удельного веса пациенток, получающих данный комбинированный препарат (30%), определенных путем опроса экспертов (**табл. 5**).

Количество пациенток, рассчитанное на основе данных о сумме государственных закупок ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа за 2021 г. и курсовой стоимости терапии данным препаратом, представлено в **таблице 6**.

Ввиду существенной разницы в расчетных значениях числа пациенток, определенных с использованием двух представленных подходов, а также с учетом того, что в настоящем экономическом исследовании оцениваются затраты государственной системы здравоохранения РФ, анализ влияния фоллитропина альфа на бюджет системы финансирования здравоохранения выполнялся с использованием более консервативного значения показателя по количеству пациенток, получающих терапию ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа.

В ходе проведения анализа влияния на бюджет моделировалась гипотетическая ситуация, в которой в текущей практике все 100% пациенток (2648 женщин) с бедным овариальным ответом получали ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа. В ожидаемом сценарии предполагалось изменение практики ведения пациенток с бедным овариальным ответом посредством пере-

Таблица 3. Стоимость курса лекарственной терапии при овариальной стимуляции в популяции пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом, получающих лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Table 3. The cost of a course of pharmacotherapy in patients with infertility and poor ovarian response who underwent assisted reproductive technologies

МНН / INN	Суточная доза / Daily dose	Стоимость дня лечения, руб. (с НДС) / Cost of 1 day of therapy, rub. (with VAT)	Стоимость курса, руб. (с НДС) / Cost of a course of therapy, rub. (with VAT)
Фоллитропин альфа / Follitropin alfa	300 МЕ / 300 IU	4 095	40 950
Хориогонадотропин альфа (рХГЧ) / Choriogonadotropin alfa (rhCG)	250 мкг / 250 mcg	2 770	2 770
Итого / Total		43 720	
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa	450 МЕ / 450 IU	5 297	52 970
Хориогонадотропин альфа (рХГЧ) / Choriogonadotropin alfa (rhCG)	250 мкг / 250 mcg	2 770	2 770
Итого / Total		55 740	

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; рХГЧ – рекомбинантный хорионический гонадотропин человека; ФКД – фиксированная комбинация доз; МЕ – международная единица; мкг – микрограмм.

Note. INN – international non-proprietary name; VAT – value added tax; rhCG – recombinant human choriogonadotropin; FDC – fixed dose combination; IU – International Unit; mcg – microgram.

Таблица 4. Результаты анализа минимизации затрат при использовании фоллитропина альфа у пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом, получающих лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Table 4. Results of cost minimization analysis of the application of follitropin alfa in patients with infertility and poor ovarian response who underwent assisted reproductive technologies

МНН / INN	Стоимость курса, руб. (с НДС) / Cost of a course of therapy, rub. (with VAT)	Разница затрат, руб. (%) / Difference in costs, rub. (%)
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа + рХГЧ / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa + rhCG	55 740	–12 020 (–21,56)
Фоллитропин альфа + рХГЧ / Follitropin alfa + rhCG	43 720	

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; ФКД – фиксированная комбинация доз; рХГЧ – рекомбинантный хорионический гонадотропин человека.

Note. INN – international non-proprietary name; VAT – value added tax; FDC – fixed dose combination; rhCG – recombinant human choriogonadotropin.

Таблица 5. Численность популяции пациенток с бедным овариальным ответом, в т.ч. получающих терапию с применением фиксированной комбинации доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), рассчитанная на основе статистических данных и результатов опроса экспертов

Table 5. Population of patients with poor ovarian response, including those who receive fixed dose combination (FDC) of follitropin alfa + lutropin alfa as part of assisted reproductive technologies (ART) calculated based on statistical data and expert surveys

Число свежих циклов ВРТ / Number of fresh ART cycles	Число пациенток, n / Number of patients, n
В отчете Регистра РАРЧ за 2019 г. / RAHR register report for 2019	95 215
Для пациенток с бедным овариальным ответом* / For patients with poor ovarian response*	42 419
Для пациенток с бедным овариальным ответом с применением ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа / For patients with poor ovarian response who received FDC of follitropin alfa + lutropin alfa	12 726

Примечание. * Расчетное значение исходя из данных отчета РАРЧ за 2019 г. и частоты встречаемости бедного овариального ответа 46%. РАРЧ – Российская Ассоциация Репродукции Человека.

Note. * The calculated data based on RAHR report for 2019 and 46% of poor ovarian response rate. RAHR – Russian Association of Human Reproduction.

Таблица 6. Расчет численности популяции пациенток с бедным овариальным ответом, получающих терапию фиксированной комбинацией доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий, исходя из данных государственных закупок за 2021 г. и курсовой стоимости ФКД препаратов

Table 6. The calculation of patient population with poor ovarian response who receive therapy with fixed dose combination (FDC) of follitropin alfa + lutropin alfa as a part of assisted reproductive technologies (ART) program based on the data of state procurement register for 2021 and a course cost of drugs' FDC

Параметр / Parameter	Значение / Value
Объем закупок ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа в 2021 г., руб. / Procurement of FDC of follitropin alfa + lutropin alfa in 2021, rub.	140 246 002
Стоимость курса терапии ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа, руб. / Cost of a course of therapy with FDC of follitropin alfa + lutropin alfa, rub.	52 970
Расчетное число пациенток с бедным овариальным ответом, получивших терапию с применением ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа, n / The calculated number of patients with poor ovarian response who received therapy with FDC of follitropin alfa + lutropin alfa, n	2648

ключения 25% данной популяции с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на фоллитропин альфа (табл. 7).

Суммарные затраты, связанные с проведением лекарственной терапии для овариальной стимуляции яичников с учетом увеличения частоты использования фоллитропина альфа, представлены в таблице 8.

Таким образом, затраты на лекарственную терапию, необходимую при проведении ВРТ, в рамках текущей практики составляют 147,6 млн руб., а в рамках ожидаемой практики – 139,6 млн руб. Итоговые результаты анализа влияния на бюджет представлены в таблице 9.

В результате выполненного анализа влияния на бюджет определено, что перевод 25% пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом при проведении ВРТ с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на фоллитропин альфа приведет к экономии бюджетных средств в размере 7,96 млн руб. (5,39%).

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Результаты анализа чувствительности продемонстрировали, что на всем протяжении изменения стоимости исследуемого препарата и ЛП сравнения от –15% до +15% ЛП фоллитропин альфа

Таблица 7. Текущее и ожидаемое распределение пациенток, получающих терапию с применением фоллитропина альфа и фиксированной комбинации доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа

Table 7. Current and expected distribution of patients who receive therapy with follitropin alfa and fixed dose combination (FDC) of follitropin alfa + lutropin alfa

Схема терапии МНН (ТН) / Scheme of therapy with INN (TN)	Число пациенток, % / Number of patients, %
Текущая практика / Current practice	
Фоллитропин альфа (Примапур® и Гонал-ф®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur® and Gonalf®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	0
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	100
Ожидаемая практика / Expected practice	
Фоллитропин альфа (Примапур® и Гонал-ф®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur® and Gonalf®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	25
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	75

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование.

Note. INN – international non-proprietary name; TN – trade name.

Таблица 8. Текущая и ожидаемая практика применения лекарственных препаратов при проведении овариальной стимуляции у пациенток с бедным овариальным ответом, а также суммарная стоимость сценариев распределения пациенток по схемам терапии

Table 8. Current and expected practice of the application of drugs as a part of ovarian stimulation in patients with poor ovarian response and total cost of patient distribution scenarios by the schemes of therapy

Схема терапии МНН (ТН) / Scheme of therapy with INN (TN)	Число пациенток, n (%) / Number of patients, n (%)	Общая стоимость лечения, руб. / Total cost of therapy, rub.
Текущая практика / Current practice		
Фоллитропин альфа (Примапур® и Гонал-ф®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur® and Gonalf®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	0 (0)	0 (0)
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	2648 (100)	147 599 520
Итого / Total	2648 (100)	147 599 520
Ожидаемая практика / Expected practice		
Фоллитропин альфа (Примапур® и Гонал-ф®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur® and Gonalf®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	662 (25)	28 942 640
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	1986 (75)	110 699 640
Итого / Total	2648 (100)	139 642 280

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование; ФКД – фиксированная комбинация доз.

Note. INN – international non-proprietary name; TN – trade name; FDC – fixed dose combination.

Таблица 9. Результаты анализа влияния на бюджет

Table 9. Results of budget impact analysis

Год / Year	Затраты текущие, руб. / Current costs, rub.	Затраты ожидаемые, руб. / Expected costs, rub.	Разница затрат, руб. (%) / Difference in costs, rub. (%)
1	147 599 520	139 642 280	7 957 240 (5,39)

продолжает характеризоваться экономией средств в сравнении с препаратом ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа.

Ограничения исследования / Study limitations

В настоящем клинико-экономическом исследовании клиническая эффективность ЛП фоллитропин альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа была принята сопоставимой, основываясь на РКИ Р. Humaidan et al. (2017 г.) с участием 939 пациенток [14]. В то же время существуют более ранние сравнительные исследования, указывающие на преимущество клинической эффективности ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа перед фоллитропином альфа в группе женщин с бедным овариальным ответом. Существенная вариабельность в характеристиках пациенток и аспектах применения сравниваемых медицинских технологий в найденной литературе не позволили нам провести собственный синтез (метаанализ) данных.

Согласно действующей инструкции по медицинскому применению назначение препарата Перговерис® показано только при выраженном дефиците лютеинизирующего гормона и ФСГ, а также пациенткам с уже известным субоптимальным ответом при ранее проведенной овариальной стимуляции, в т.ч. с использованием высоких доз ФСГ (3000 МЕ и более на один цикл лечения). Оценить точное количество и характеристики пациенток, которым на-

значался Перговерис® в 2021 г. в реальной клинической практике, не представлялось возможным, поэтому при проведении анализа влияния на бюджет использовалась гипотетическая ситуация, предусматривающая применение в текущей практике лечения пациенток с бедным овариальным ответом только ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (в сочетании с рХГЧ). Для ожидаемой практики было сделано предположение о том, что 25% из них возможно вести на фоллитропине альфа. В нашем исследовании также использовалось допущение, согласно которому все пациентки получили одну инъекцию хориогонадотропина альфа для индукции окончательного созревания фолликулов, однако в реальной клинической практике данный препарат может назначаться не всей популяции.

Хотя есть данные о возможных потерях действующего вещества при приготовлении раствора для инъекции из препарата в форме лиофилизата, влияющих на его концентрацию в сыворотке крови, мы не учитывали их при расчете стоимости 1 МЕ фоллитропина альфа.

Выводы / Findings

В ходе систематического поиска научной литературы были найдены РКИ З.Б. Барахоевой и др. (2018 г.) и метаанализ М.С. Budani et al. (2021 г.), результаты которых показали отсутствие статистиче-

ски значимых различий в эффективности и безопасности биоаналогового фоллитропина альфа в сравнении с референтным препаратом (терапевтическая эквивалентность). При этом, по данным за 2021 г., стоимость 1 МЕ раствора для подкожного введения биоаналогового препарата фоллитропина альфа (Прималур®) составляла 13,65 руб., а референтного препарата (Гонал-ф®) – 15,44 руб.

Также было найдено РКИ Р. Humaidan et al. (2017 г.), результаты которого показали отсутствие статистически значимых различий в эффективности между фоллитропином альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа по критерию количества аспирированных ооцитов (первичная конечная точка) в популяции пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом, проходящих лечение с применением ВРТ.

По результатам анализа минимизации затрат в популяции пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом, проходящих процедуру ВРТ, затраты на курс лекарственной терапии с применением фоллитропина альфа составили 43 720 руб. по сравнению с 55 740 руб. при использовании ФКД фоллитропина

альфа + лутропина альфа. Таким образом, применение ЛП с МНН фоллитропин альфа характеризуется экономией затрат в размере 12 020 руб. (–21,56%) в расчете на одну пациентку на один курс лечения.

Анализ влияния на бюджет показал, что при лечении женского бесплодия у пациенток с бедным овариальным ответом, проходящих процедуру овариальной стимуляции, перевод 25% популяции с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на фоллитропин альфа позволит сократить прямые медицинские затраты на 7,96 млн руб. в год (5,39%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Клинико-экономическое исследование, включившее анализ минимизации затрат и анализ влияния на бюджет, показало, что использование фоллитропина альфа при проведении овариальной стимуляции в популяции женщин с бедным овариальным ответом приводит к экономии бюджетных средств.

ЛИТЕРАТУРА:

- Myers E.R., Eaton J.L., McElligott K.A., et al. Management of infertility. Comparative Effectiveness Review No. 217. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00004-I.) AHRQ Publication No. 19-EHC014-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2019. <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER217>.
- Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. URL: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-Zhenское-besplodie.pdf> (дата обращения 18.02.2022).
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 05.05.2019 № 15-4/И/2-1908 «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация». URL: https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/pismo-minzdrava-rossii-ot-05_03_2019-n-15-4-i-2-1908-o-n.pdf (дата обращения 18.02.2022).
- Всемирная организация здравоохранения. Бесплодие. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (дата обращения 19.12.2021).
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году. Статистический сборник. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0879/biblio05.php> (дата обращения 18.02.2022).
- Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0877/biblio05.php> (дата обращения 18.02.2022).
- ART: Step-by-Step Guide. URL: <https://www.sart.org/patients/a-patients-guide-to-assisted-reproductive-technology/general-information/art-step-by-step-guide/> (дата обращения 15.12.2021).
- Bosch E., Broer S., Griesinger G., et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reprod Open*. 2020; 2020 (2): hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
- Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Зорина И.В. и др. Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Прималур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 5–16. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016>.
- Budani M.C., Fensore S., Marzio M., Tiboni G. Efficacy and safety of follitropin alpha biosimilars compared to their reference product: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37 (5): 406–14. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1792437>.
- Lugan I., Febbraro S., Lecuelle H., et al. Bioequivalence of liquid and freeze-dried recombinant human follicle-stimulating hormone. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21 (1): 121–5. <https://doi.org/10.1185/030079904X18027>.
- Voortman G., Post van de J., Schoemaker C., Gerven J. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon®) by Pen-injection and syringe. *Hum Reprod*. 1999; 14 (7): 1698–702. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1698>.
- Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C%20%D0%92%D0%97%20\(24.01.2022\).xlsb](https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C%20%D0%92%D0%97%20(24.01.2022).xlsb) (дата обращения 17.02.2022).
- Humaidan P., Chin W., Rogoff D., et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod*. 2017; 32 (3): 544–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew360>.
- Единая информационная система в сфере закупок. URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения 28.11.2021).
- Регистр ВРТ PAPЧ. Отчет за 2019 год. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2019.pdf (дата обращения 19.12.2021).
- Barakhoeva Z., Vovk L., Fetisova Y., et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 241: 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.032>.
- Камилова Д.П., Овчинникова М.М., Абляева Э.Ш. и др. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «ФОЛЛИТРОПИН». *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021; 15 (1): 5–21. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.
- Polzikov M., Kamilova D., Ovchinnikova M., et al. P-669 “FOLLITROPIN”: a retrospective, observational study comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar therapy in different ovarian stimulation protocols: real-world data. *Hum Reprod*. 2021; 36 (Suppl. 1): deab130.668. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab130.668>.

REFERENCES:

1. Myers E.R., Eaton J.L., McElligott K.A., et al. Management of infertility. Comparative Effectiveness Review No. 217. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00004-I.) AHRQ Publication No. 19-EHC014-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2019. <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER217>.
2. Clinical recommendations - Female infertility - 2021-2022-2023 (06/24/2021) - Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-ZHenskoe-besplodie.pdf> (in Russ.) (accessed 18.02.2022).
3. Ministry of Health of the Russian Federation. Letter of 05.05.2019 No. 15-4/l/2-1908 "Assisted reproductive technologies and artificial insemination". Available at: https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/pismo-minzdrava-rossii-ot-05_03_2019-n-15-4-i-2-1908-o-n.pdf (in Russ.) (accessed 18.02.2022).
4. World Health Organization. Infertility. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (accessed 19.12.2021).
5. The total morbidity of the adult population of Russia in 2019. Statistical collection. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0879/biblio05.php> (in Russ.) (accessed 18.02.2022).
6. Morbidity of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0877/biblio05.php> (in Russ.) (accessed 18.02.2022).
7. ART: Step-by-Step Guide. Available at: <https://www.sart.org/patients/a-patients-guide-to-assisted-reproductive-technology/general-information/art-step-by-step-guide/> (accessed 15.12.2021).
8. Bosch E., Broer S., Griesinger G., et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reprod Open*. 2020; 2020 (2): hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
9. Barakhoeva Z.B., Vovk L.A., Zorina I.V., et al. Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropin alfa biosimilar (Primapur®) and the original follitropin alfa (Gonal-f®). *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018; 12 (3): 5–16 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016>.
10. Budani M.C., Fensore S., Marzio M., Tiboni G. Efficacy and safety of follitropin alfa biosimilars compared to their reference product: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37 (5): 406–14. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1792437>.
11. Lukan I., Febraro S., Lecuelle H., et al. Bioequivalence of liquid and freeze-dried recombinant human follicle-stimulating hormone. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21 (1): 121–5. <https://doi.org/10.1185/030079904X18027>.
12. Voortman G., Post van de J., Schoemaker C., Gerven J. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon®) by Pen-injection and syringe. *Hum Reprod*. 1999; 14 (7): 1698–702. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1698>.
13. List of interchangeable medicines. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C%20%D0%92%D0%97%20\(24.01.2022\).xlsb](https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C%20%D0%92%D0%97%20(24.01.2022).xlsb) (in Russ.) (accessed 17.02.2022).
14. Humaidan P., Chin W., Rogoff D., et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod*. 2017; 32 (3): 544–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew360>.
15. Unified information system in the field of procurement. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (in Russ.) (accessed 28.11.2021).
16. Register of assisted reproductive technologies. Russian Association of Human Reproduction. Report for 2019. Available at: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2019.pdf (in Russ.) (accessed 19.12.2021).
17. Barakhoeva Z., Vovk L., Fetisova Y., et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alfa biosimilar and the original follitropin alfa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 241: 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.032>.
18. Kamilova D.P., Ovchinnikova M.M., Ablyayeva E.S., et al. An observational study «FOLLITROPIN» comparing the efficacy of follitropin alfa biosimilar: the real-world data. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021; 15 (1): 5–21 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.
19. Polzikov M., Kamilova D., Ovchinnikova M., et al. P-669 "FOLLITROPIN": a retrospective, observational study comparing the efficacy of follitropin alfa biosimilar therapy in different ovarian stimulation protocols: real-world data. *Hum Reprod*. 2021; 36 (Suppl. 1): deab130.668. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab130.668>.

Сведения об авторах

Перова Кристина Андреевна – ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1026-8006>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Щуров Дмитрий Георгиевич – к.м.н., заместитель начальника отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6703-4788>; РИНЦ SPIN-код: 8874-7585. E-mail: shurov@rosmedex.ru.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по научным и медицинским вопросам Института Превентивной и Социальной Медицины (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>; WoS ResearcherID: E-8906-2017; Scopus Author ID: 6701744871; РИНЦ SPIN-код: 9779-8290.

Башмакова Надежда Васильевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (Екатеринбург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>; Scopus Author ID: 57191610753; РИНЦ SPIN-код: 9604-0089.

Мусина Нурия Загитовна – к.фарм.н., начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия), доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>; WoS ResearcherID: C-8075-2018; Scopus Author ID: 56526954600; РИНЦ SPIN-код: 7656-0204.

About the authors

Kristina A. Perova – Leading Specialist, Department of Methodological Support for the Comprehensive Assessment of Technologies in Healthcare, Center for Expertise and Quality Control of Medical Care (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1026-8006>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Dmitry G. Shchurov – MD, PhD, Deputy Head of Development and External Communications Department, Center for Expertise and Quality Control of Medical Care (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6703-4788>; RSCI SPIN-code: 8874-7585. E-mail: shurov@rosmedex.ru.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>; WoS ResearcherID: E-8906-2017; Scopus Author ID: 6701744871; RSCI SPIN-code: 9779-8290.

Nadezhda V. Bashmakova – Dr. Med. Sc., Professor, Chief Resaercher, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection (Ekaterinburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>; Scopus Author ID: 57191610753; RSCI SPIN-code: 9604-0089.

Nuriya Z. Musina – PhD (Pharm.), Head of Development and External Communications Department, Center for Expertise and Quality Control of Medical Care (Moscow, Russia); Associate Professor, Chair of Pharmacy Management and Economics, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-6222>; WoS ResearcherID: C-8075-2018; Scopus Author ID: 56526954600; RSCI SPIN-code: 7656-0204.

Приложение 1

Опрос на тему практики ведения пациенток с бесплодием, проходящих лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий и имеющих бедный овариальный ответ при проводимой контролируемой овариальной стимуляции

Уважаемый эксперт!

Просим Вас ответить на несколько вопросов, касающихся практики проведения контролируемой овариальной стимуляции (лекарственной терапии) у женщин с бедным овариальным ответом.

Вопрос 1. Какова доля пациенток с бедным овариальным ответом от общего числа пациенток, проходящих лечение с применением ВРТ в Вашей лечебной практике (%)?

Вопрос 2. В каком проценте случаев (контролируемой овариальной стимуляции) у женщин с бедным овариальным ответом Вы используете препарат, содержащий ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа?

Вопрос 3. В каком проценте случаев (контролируемой овариальной стимуляции) у женщин с бедным овариальным ответом Вы используете смешанный протокол стимуляции, содержащий фоллитропин альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа?

Спасибо за участие!