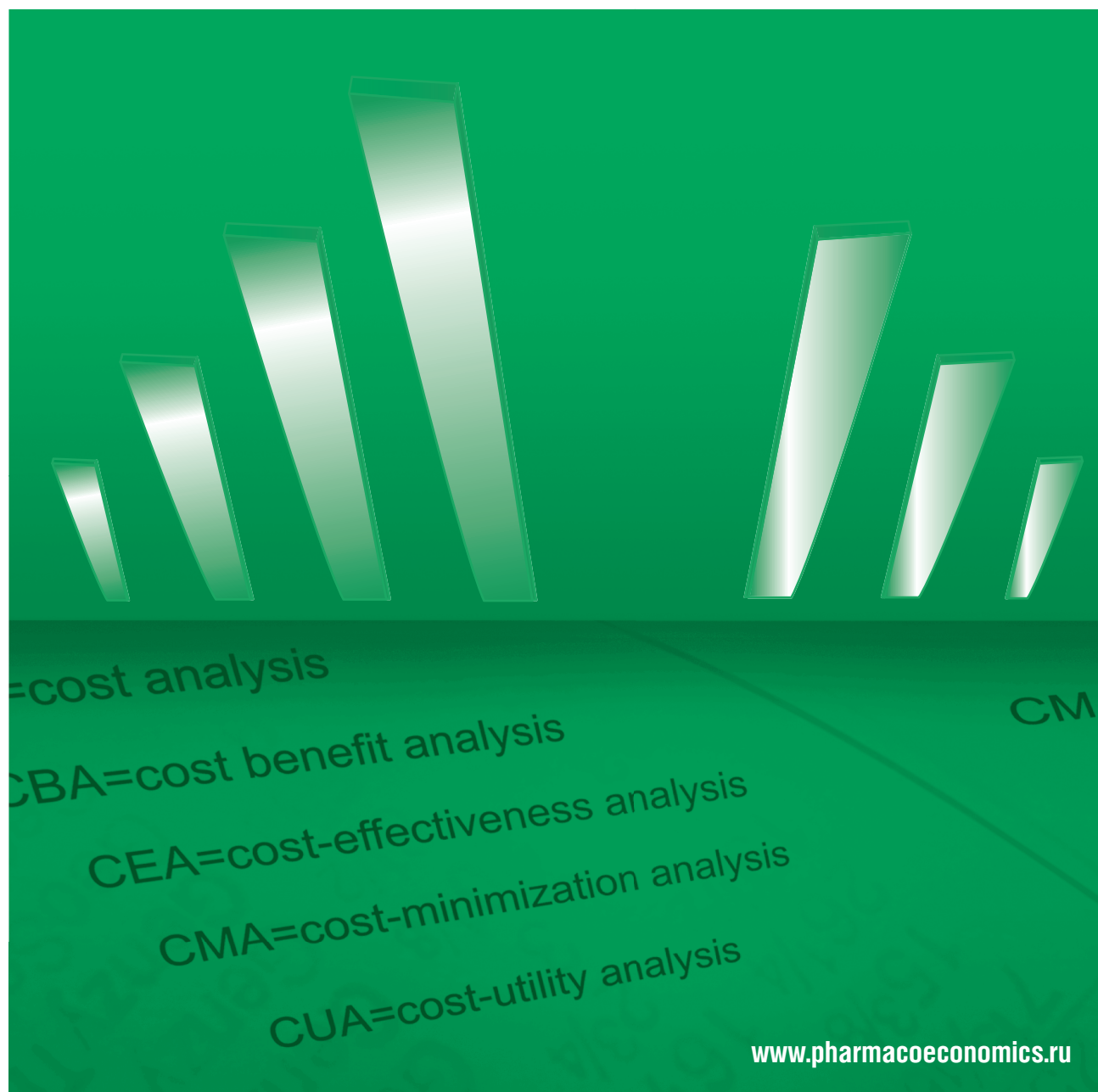


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 1

№1

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.180>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Обновленный клинико-экономический анализ применения фоллитропина альфа при использовании вспомогательных репродуктивных технологий в 2022 году

Щуров Д.Г.¹, Блинов Д.В.^{2,3}, Башмакова Н.В.⁴,
Ползиков М.А.⁵, Семихин А.С.⁶

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 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва 119048, Россия)

³ Институт Превентивной и Социальной Медицины (ул. Садовая-Триумфальная, д. 4/10, Москва 127006, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, Екатеринбург 620014, Россия)

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «АйВиФарма» (Научный пр-д, д. 20, стр. 2, Москва 117246, Россия)

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Гамалеи, д. 18, Москва 123098, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Цель: провести клинико-экономический анализ применения лекарственных препаратов (ЛП), содержащих в качестве активного вещества фоллитропин альфа, и оценить влияние исследуемых ЛП на бюджет государственной системы здравоохранения Российской Федерации с учетом стоимостных данных за 2022 г. в популяции женщин с бесплодием и бедным овариальным ответом, проходящих лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы. Клинико-экономическую оценку применения фоллитропина альфа при использовании ВРТ у пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом проводили с помощью метода минимизации затрат на основе данных из Единой информационной системы в сфере закупок за период с июля по декабрь 2022 г. включительно. В модели анализа влияния на бюджет сравнивали затраты, необходимые для овариальной стимуляции пациенток с бедным овариальным ответом, получающих только фиксированную комбинацию доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа, с ожидаемой практикой переключения 25% этих пациенток на фоллитропин альфа с временным горизонтом моделирования 1 год.

Результаты. Проведенный анализ стоимости курса овариальной стимуляции с использованием биоаналогичного фоллитропина альфа показал экономию затрат на 17% по сравнению со стоимостью терапии с применением оригинального фоллитропина альфа. Также анализ минимизации затрат в расчете на 1 цикл овариальной стимуляции продемонстрировал, что применение биоаналогичного препарата фоллитропина альфа характеризуется экономией затрат в размере 24 420 руб. (32,37%) по сравнению с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа. В сравнении с данными за 2021 г. в текущем исследовании, выполненном на основании данных 2022 г. и с учетом только биоаналогичного фоллитропина альфа, экономия увеличилась на 103%. В результате проведенного анализа влияния на бюджет определено, что перевод 25% популяции с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на фоллитропин альфа позволит сократить прямые медицинские затраты на 17,3 млн руб. (8,1%) в год. Экономия прямых медицинских затрат в текущем исследовании по сравнению с данными за 2021 г. увеличилась на 117%.

Заключение. Клинико-экономический анализ, а также анализ влияния на бюджет использования биоаналогичного фоллитропина альфа при проведении овариальной стимуляции в популяции женщин с бесплодием и бедным овариальным ответом подтверждают выявленную по данным 2021 г. экономическую целесообразность. Более того, по данным 2022 г., применение биоаналогичного фоллитропина альфа приводит к дополнительной экономии бюджетных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

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

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 13.02.2023. В доработанном виде: 24.03.2023. Принята к печати: 28.03.2023. Опубликовано: 30.03.2023.

Конфликт интересов

Д.В. Блинов получал вознаграждение как лектор, консультант по медицинским вопросам и/или исследовательские гранты от Merck, Sanofi, Dr. Reddy's, Italfarmaco, Angelini. М.А. Ползиков является разработчиком российского биоаналогового фоллитропина альфа. 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

Щуров Д.Г., Блинов Д.В., Башмакова Н.В., Ползиков М.А., Семихин А.С. Обновленный клинико-экономический анализ применения фоллитропина альфа при использовании вспомогательных репродуктивных технологий в 2022 году. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (1): 49-59. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.180>.

Updated clinical and economic analysis of using follitropin alfa in combination with assisted reproductive technologies in 2022

Shchurov D.G.¹, Blinov D.V.^{2,3}, Bashmakova N.V.⁴, Polzikov M.A.⁵, Semikhin A.S.⁶

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control (10/5 Khokhlovskiy Passage, Moscow 109028, Russia)

² Sechenov University (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia)

³ Institute for Preventive and Social Medicine (4/10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia)

⁴ Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection (1 Repin Str., Ekaterinburg 620014, Russia)

⁵ IVFarma LLC (20 bldg 2 Nauchnyy Drive, Moscow 117246, Russia)

⁶ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya (18 Gamaleya Str., Moscow 123098, Russia)

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

SUMMARY

Objective: to perform a clinical and economic analysis of using drugs containing follitropin alfa as an active substance and to assess the impact of the studied drugs on the budget of the state healthcare system of the Russian Federation considering cost data for 2022 in the population of women with infertility and poor ovarian response who are undergoing treatment with the use of assisted reproductive technologies (ART).

Material and methods. Clinical and economic evaluation of follitropin alfa use in patients with infertility and poor ovarian response was performed by a cost minimization method, using data from the Uniform Information System for Procurement for the period from July to December 2022 inclusive. The budget impact analysis model compared the costs required for ovarian stimulation of patients with poor ovarian response receiving only a fixed dose combination (FDC) of follitropin alfa + lutropin alfa with the expected practice of switching 25% of these patients to follitropin alfa with a modeling time horizon of 1 year.

Results. A cost analysis of an ovarian stimulation course using biosimilar follitropin alfa showed cost savings of 17% compared with the cost of therapy using the original follitropin alfa. Also, cost minimization analysis per cycle of ovarian stimulation demonstrated that the use of the bio-similar follitropin alfa was characterized by cost savings of 24,420 rubles (32.37%) compared to FCD of follitropin alfa + lutropin alfa. Compared to the 2021 data, in the current study based on 2022 data and including only biosimilar follitropin alfa, there was a 103% increase in savings. Budget impact analysis determined that switching 25% of the population from FCD of follitropin alfa + lutropin alfa to follitropin alfa would reduce direct medical costs by 17.3 million rubles (8.1%) per year. Savings in direct medical costs in the current study compared to 2021 increased by 117%.

Conclusion. The clinical and economic analysis, as well as the budget impact analysis of using biosimilar follitropin alfa for ovarian stimulation in a population of women with infertility and poor ovarian response, confirm the economic expediency revealed in 2021. Moreover, according to 2022 data, the use of biosimilar follitropin alfa results in additional budgetary savings.

KEYWORDS

Clinical and economic analysis, cost minimization analysis, budget impact analysis, assisted reproductive technologies, ART, *in vitro* fertilization, IVF, biosimilar drug, follitropin alfa, Primapur, Gonal-f, follitropin alfa + lutropin alfa, Pergoveris.

ARTICLE INFORMATION

Received: 13.02.2023. **Revision received:** 24.03.2023. **Accepted:** 28.03.2023. **Published:** 30.03.2023.

Conflict of interests

D.V. Blinov received remuneration as a lecturer, consultant on medical issues and/or research grants from Merck, Sanofi, Dr. Reddy's, Italfarmaco, Angelini. M.A. Polzikov is a developer of biosimilar follitropin alfa. Other authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

методов ВРТ у человека и во многом определяет ее эффективность [5]. Для проведения ОС в РФ доступны различные препараты как рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с международными непатентованными наименованиями (МНН) фоллитропин альфа, фоллитропин бета, фоллитропин дельта, так и человеческие менопаузальные гонадотропины (МНН: менотропины) [5].

Согласно действующим клиническим рекомендациям не выявлено различий по частоте наступления беременности, осложнениям и исходам беременности при сравнении использования рекомбинантных и менопаузальных гонадотропинов для ОС в программах ВРТ, а в неселективной популяции пациенток преимущество добавления препаратов с активностью лютеинизирующего гормона (ЛГ) (менопаузальные гонадотропины и фиксированная комбинация доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа) не доказано и рекомендуется использование препаратов, содержащих только ФСГ (уровень доказательности 1А) [4, 6].

Применение лекарственных препаратов (ЛП) с ЛГ-активностью (например, с рекомбинантным лутропином альфа) согласно действующим клиническим рекомендациям [4] и международным исследованиям [7] может быть рекомендовано пациенткам позднего репродуктивного возраста, с субоптимальным ответом на ОС в предыдущих протоколах с высокими курсовыми дозами чистого ФСГ (уровень доказательности С), а также с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью, выражающейся в доказанном дефиците эндогенного ЛГ с уровнем менее 1,2 МЕ/л [8]. Кроме того, в рандомизированном исследовании было убедительно продемонстрировано отсутствие достоверных различий в эффективности по критерию «количество аспирированных ооцитов» между фоллитропином альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа у взрослых женщин с бедным овариальным ответом [9].

В связи с окончанием патентной защиты на фоллитропин альфа с недавнего времени стали доступны его биоаналоги, доказавшие свою эффективность и безопасность в сравнении с оригинальным фоллитропином альфа – ЛП Гонал-ф® [10, 11], являющимся эталонным или референсным фоллитропином альфа во всем мире [5].

Все этапы производства российского биоаналогичного фоллитропина альфа (Примапур®), от активной фармацевтической субстанции до готовой лекарственной формы в виде предзаполненной шприц-ручки, реализуются в РФ [12, 13]. Также в РФ разработана клеточная линия-продуцент [14–16]. Проведены необходимые для регистрации сравнительные доклинические и физико-химические исследования [17], рандомизированные клинические испытания (РКИ) биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев I фазы [18], РКИ терапевтической эквивалентности III фазы [19, 20]. Также выполнены исследования эффективности и безопасности биоаналога фоллитропина альфа в реальной клинической практике (исследования IV фазы), включающие 5484 цикла ОС, проведенных в 35 клиниках ВРТ с использованием различных протоколов ОС [21]. Сравнительное исследование терапевтической эквивалентности раствора биоаналогичного фоллитропина альфа и лиофилизата оригинального фоллитропина альфа [5], а также сравнительное исследование с растворами фоллитропина альфа и бета [22] показали, что биоаналогичный фоллитропин альфа не отличается по клинической эффективности и безопасности от других используемых гонадотропинов в программах ВРТ.

Таким образом, выпуск биоаналогичных препаратов должен не только расширять ассортимент и создавать в каждой стране стратегическую базу по разработке и производству жизненно необходимых ЛП, но и приводить к экономической и социальной пользе: замещению зарубежных биологических ЛП отечественны-

ми, обладающими клинически подтвержденной терапевтической эквивалентностью, что означает повышение доступности терапии, ее безопасности и в конечном итоге позитивно влияет на качество оказываемой медицинской помощи [23].

Ранее был выполнен фармакоэкономический анализ Перовой К.А. и др. по данным 2021 г. [24]. Однако высокая социальная значимость рассматриваемого заболевания, а также изменение цен на отдельные ЛП зарубежного производства в 2022 г. ввиду логистического и иного внешнеэкономического давления определяют необходимость проведения нового клинко-экономического анализа использования фоллитропина альфа в программах ВРТ.

Цель: провести клинко-экономический анализ применения ЛП, содержащих в качестве активного вещества фоллитропин альфа, и оценить влияние исследуемых ЛП на бюджет государственной системы здравоохранения РФ с учетом стоимостных данных за 2022 г. в популяции женщин с бесплодием и бедным овариальным ответом, проходящих лечение с использованием ВРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Фармакоэкономическая оценка включала клинко-экономическое исследование (КЭИ) с использованием анализа минимизации затрат, а также анализ влияния на бюджет. Для того чтобы обеспечить лучшую сопоставимость результатов КЭИ 2021 и 2022 гг., в данном исследовании использовался тот же подход, что и в опубликованном ранее [24].

Вначале провели поиск литературных данных по эффективности и безопасности сравниваемых препаратов – фоллитропина альфа и фоллитропина альфа в комбинации с лутропином альфа.

Статистические данные были извлечены из отчетов Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) за 2020 г. [25]. Использовались доступные на момент анализа данные о терапевтической эквивалентности референтного фоллитропина альфа (Гонал-ф®) и биоаналогичного фоллитропина альфа (Примапур®), включая новые данные 2021–2022 гг. [5, 10, 11, 15, 18, 19–22]. Взаимозаменяемость этих ЛП утверждена в Перечне взаимозаменяемых лекарственных препаратов [26].

Клинические данные извлекли из работы Р. Humaidan et al. (2017 г.) [9]. Стоимость ЛП брали из Единой информационной системы в сфере закупок за период с июля по декабрь 2022 г. включительно [27]. Характеристика и численность исследуемой популяции пациенток соответствовала таковой в исследовании 2021 г. [24].

Препараты / Drugs

Выполняли оценку эффективности применения в программах ВРТ ЛП с МНН фоллитропин альфа: Примапур® (ООО «Завод Мед-синтез», Екатеринбург, Россия) – биоаналогичный фоллитропин альфа и Гонал-ф® (Merck Serono, Италия) – референтный фоллитропин альфа. Сравнение выполняли с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа – Перговерис® (Merck Serono, Швейцария).

Критерии клинической эффективности / Clinical effectiveness criteria

Клиническая эффективность любых фолликулостимулирующих ЛП в первую очередь определяется показателем «количество аспирированных ооцитов» в ходе программы ВРТ [28, 29]. Известно, что на более поздние исходы программ ВРТ, включая частоту наступления биохимической и клинической беременности, частоту живорождений, могут влиять и другие многочисленные факторы, среди которых качество оказания медицинской помощи, сопутствующие заболевания [1, 30] и даже сопутствующий прием

поливитаминов до программы ВРТ и во время беременности [31, 32], что не относится к прямому действию фолликулостимулирующих ЛП для ВРТ.

Таким образом, аналогично КЭИ 2022 г. в текущем исследовании критерием клинической эффективности применения фоллитропина альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа у пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом также являлся показатель «количество аспирированных ооцитов».

Описание модели / Model description

Расчеты показателей выполняли на основании фармакоэкономической модели, построенной в программе Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) – использовалась та же модель, что и в ранее выполненном КЭИ [24].

Входные стоимостные параметры и расчет затрат

Расчет затрат на лекарственную терапию проводили на основании средневзвешенных цен на 1 МЕ действующего вещества по данным государственных закупок за период с июля по декабрь 2022 г. [27]. Расчет цен выполняли с учетом 10% налога на добавленную стоимость (НДС). Стоимость 1 международной единицы (МЕ) раствора для подкожного введения биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) по состоянию на 2-е полугодие 2022 г. была на 17% ниже по сравнению с референтным ЛП (Гонал-ф®, раствор для подкожного введения) и составляла 15,52 руб. за 1 МЕ против 18,70 руб. за 1 МЕ, включая НДС [27].

Ввиду того что Примапур® имеет больший потенциальный экономический эффект, в исследовании было принято допущение о его использовании в качестве ЛП с МНН фоллитропин альфа. Таким образом, стоимость терапии с применением фоллитропина альфа в исследовании равнялась стоимости лечения с использованием ЛП Примапур®.

На основании данных о стоимости 1 МЕ действующего вещества, средней суточной дозе и длительности терапии (табл. 1) была определена курсовая стоимость терапии фоллитропином альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа по следующей формуле:

$$З_{ЛП} = \sum_{i=1}^n СЕ_{ЛП} \times ССД_{ЛП} \times ДК_{ЛП},$$

где $З_{ЛП}$ – затраты на лекарственную терапию на 1 курс лечения; $СЕ_{ЛП}$ – стоимость единицы действующего вещества ЛП; $ССД_{ЛП}$ – средняя суточная доза ЛП; $ДК_{ЛП}$ – длительность курса терапии ЛП.

Расчет затрат на 1 курс терапии включал также 1 инъекцию рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (рХГЧ), используемого для индукции окончательного созревания фолликулов согласно действующей 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 ЛП, которую варьировали в пределах $\pm 15\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

Результаты оценки стоимости 1 курса терапии препаратами сравнения из расчета на 1 пациентку представлены в таблице 2.

С учетом используемых цен модели стоимость 1 курса терапии пациенток с бедным овариальным ответом, проходящих процедуру ВРТ, составила: при использовании фоллитропина альфа – 51 030 руб., при применении ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа – 75 450 руб.

Результаты сравнительного клинико-экономического анализа применения фоллитропина альфа и ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа приведены в таблице 3.

Выполненный анализ минимизации затрат показал, что с учетом данных о равнозначной эффективности сравниваемых альтернатив использование фоллитропина альфа (Примапур®) экономически целесообразно, т.к. приводит к снижению показателя затрат на 24 420 руб. (32,37%) в расчете на 1 пролеченную пациентку в сравнении со стоимостью терапии ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа.

Полученные ранее данные К.А. Перовой и др. [24] на основании анализа государственных закупок в 2021 г. выявили при подобном расчете экономию затрат в размере 12 020 руб. Таким образом, в текущем анализе данных 2022 г. экономия при применении биоаналогичного фоллитропина альфа на 1 пролеченную пациентку увеличилась на 12 400 руб. (103%).

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis

Временной горизонт моделирования составил 1 год. Согласно отчету РАРЧ за 2020 г. было проведено 84 545 свежих циклов ВРТ [25], данные о субоптимальном ответе яичников на ОС ис-

Таблица 1. Исходные данные для расчета стоимости лекарственной терапии у пациенток с бедным овариальным ответом в клинико-экономическом исследовании и анализе влияния на бюджет

Table 1. Baseline data to calculate the cost of drug therapy in patients with poor ovarian response in the clinical-economic study and budget impact analysis

МНН / INN	Стоимость 1 МЕ фоллитропина альфа, руб. (с НДС) / Cost of 1 IU of follitropin alfa, rub. (VAT included)	Средняя суточная доза [9] / Average daily dose [9]	Длительность курса терапии, сут / Therapy course duration, days
Фоллитропин альфа (ТН Примапур®) / Follitropin alfa (TN Primapur®)	15,52	300 МЕ / 300 IU	10
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa	15,77	450 МЕ / 450 IU	10
Хориогонадотропин альфа (рХГЧ) / Choriogonadotropin alfa (rHCG)	17,92	250 мкг* / 250 µg*	1

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

*250 мкг рХГЧ эквивалентны 6500 МЕ специфической активности, как указано производителем.

Note. INN – international nonproprietary name; TN – trade name; FDC – fixed dose combination; rHCG – recombinant human chorionic gonadotropin; IU – international unit (active substance); µg – microgram; VAT – value added tax. *250 µg of rHCG is equivalent to 6,500 IU of specific activity, as indicated by the manufacturer.

Таблица 2. Стоимость 1 курса лекарственной терапии овариальной стимуляции в популяции пациенток с бесплодием, получающих лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий и имеющих бедный овариальный ответ, руб.

Table 2. Cost of a course of ovarian stimulation drug therapy in a population of patients with infertility treated with assisted reproductive technologies and with poor ovarian response, rub.

МНН / INN	Суточная доза / Daily dose	Стоимость 1 дня лечения, руб. (с НДС) / Cost of 1 day of treatment, rub. (VAT included)	Стоимость 1 курса, руб. (с НДС) / Cost of 1 course, rub. (VAT included)
Фоллитропин альфа (ТН Примапур®) / Follitropin alfa (TN Primapur®)	300 ME / 300 IU	4655	46 550
Хориогонадотропин альфа (рХГЧ) / Choriogonadotropin alfa (rHCG)	250 мкг / 250 µg	4480	4480
Итого / Total			51 030
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа / FDC of follitropin alfa + lutropin alfa	450 ME / 450 IU	7097	70 970
Хориогонадотропин альфа (рХГЧ) / Choriogonadotropin alfa (rHCG)	250 мкг / 250 µg	4480	4480
Итого / Total			75 450

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование; рХГЧ – рекомбинантный хорионический гонадотропин человека; ФКД – фиксированная комбинация доз; ME – международная единица (действующего вещества); мкг – микрограмм; НДС – налог на добавленную стоимость.

Note. INN – international nonproprietary name; TN – trade name; rHCG – recombinant human chorionic gonadotropin; FDC – fixed dose combination; IU – international unit (active substance); µg – microgram; VAT – value-added tax.

Таблица 3. Результаты клинико-экономического анализа (анализа минимизации затрат) при использовании фоллитропина альфа у пациенток с бесплодием, получающих лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий и имеющих бедный овариальный ответ

Table 3. Results of the clinical and economic analysis (cost minimization analysis) of the use of follitropin alfa in patients with infertility treated with assisted reproductive technologies and with poor ovarian response

Наименование терапии, МНН / Name of therapy, INN	Стоимость 1 курса, руб. (с НДС) / Cost of 1 course, rub. (VAT included)	Разница затрат / Cost difference	
		руб. / rub.	%
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	75 450	–24 420	32,37
Фоллитропин альфа (Примапур®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	51 030		

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ФКД – фиксированная комбинация доз; НДС – налог на добавленную стоимость.

Note. INN – international nonproprietary name; FDC – fixed dose combination; VAT – value-added tax.

пользовались из предыдущего исследования [24]. Численность популяции пациенток с бедным овариальным ответом, получающих в настоящее время ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа, была определена исходя из расчетного числа пациенток с бедным овариальным ответом в РФ (38 891 человек) и удельного

веса пациенток, получающих данный комбинированный препарат (30%), определенного в ходе опроса экспертов ранее [24] (табл. 4).

Также численность популяции женщин с бедным овариальным ответом рассчитали, базировавшись на сумме государственных закупок ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа за 2022 г. и курсо-

Таблица 4. Численность популяции пациенток с бедным овариальным ответом, включая получающих терапию с применением фиксированных комбинаций доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), рассчитанная на основе статистических данных и результатов опроса экспертов

Table 4. Population size of patients with poor ovarian response, including those receiving fixed dose combination therapy (FDC) with follitropin alfa + lutropin alfa within the program of assisted reproductive technologies (ART), calculated on the basis of statistical data and results of expert survey

Показатель / Indicator	Число пациенток, n / Number of patients, n
Число свежих циклов ВРТ* / Number of recent ART cycles*	84 545
Число свежих циклов ВРТ для пациенток с бедным овариальным ответом** / Number of recent ART cycles for patients with poor ovarian response**	38 891
Число свежих циклов ВРТ для пациенток с бедным овариальным ответом, выполненных с применением ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа / Number of recent ART cycles for patients with poor ovarian response, performed with FDC follitropin alfa + lutropin alfa	11 667

Примечание. * В отчете Регистра Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) за 2020 г. ** Расчетное значение исходя из данных отчета РАРЧ за 2020 г. и частоты встречаемости бедного овариального ответа 46%.

Note. * In the Russian Association of Human Reproduction (RAHR) Registry Report for 2020. ** Calculated value based on the RAHR 2020 Report and the incidence of poor ovarian response of 46%.

вой стоимости терапии данным препаратом. Определенная при таком подходе численность пациенток составила 2837 человек.

Для анализа влияния использования фоллитропина альфа на бюджет системы финансирования здравоохранения выбрали более консервативный расчет численности пациенток на том же основании, что и в предыдущей работе [24].

В рамках анализа влияния на бюджет была смоделирована гипотетическая ситуация, когда всем 2837 женщинам с бедным овариальным ответом назначена ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа, а ожидаемым сценарием был перевод 25% из них на фоллитропин альфа. Результаты анализа представлены в **таблице 5**.

Суммарные затраты, связанные с проведением лекарственной терапии овариальной стимуляции яичников, с учетом увеличе-

ния частоты использования фоллитропина альфа, приведены в **таблице 6**.

Показано, что затраты на лекарственную терапию, необходимую при проведении ВРТ, в рамках текущей практики составляют 214,1 млн руб., а в рамках ожидаемой практики – 196,7 млн руб. Итоговые результаты анализа влияния на бюджет представлены в **таблице 7**.

Таким образом, перевод 25% женщин с бедным овариальным ответом при проведении ВРТ с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на фоллитропин альфа (Примапур®) приведет к экономии бюджетных средств в размере 17,3 млн руб. (8,1%).

Полученные ранее данные К.А. Перовой и др. [24] на основании анализа государственных закупок в 2021 г. выявили при подобном расчете разницу между текущими и ожидаемыми затратами в размере 7,96 млн руб. В текущем анализе данных государственных

Таблица 5. Текущее и ожидаемое распределение пациенток, получающих терапию с применением лекарственных препаратов фоллитропин альфа и фиксированных комбинаций доз фоллитропина альфа + лутропина альфа

Table 5. Current and expected distribution of patients treated with follitropin alfa and fixed dose combinations of follitropin alfa + lutropin alfa

Схема терапии МНН (ТН) / INN (TN) therapy regimen	Доля пациенток, % / Proportion of patients, %
<i>Текущая практика / Current practice</i>	
Фоллитропин альфа (Примапур®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	0
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	100
<i>Ожидаемая практика / Expected practice</i>	
Фоллитропин альфа (Примапур®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	25
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	75

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

Note. INN – international nonproprietary name; TN – trade name; FDC – fixed dose combination.

Таблица 6. 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 6. Current and expected practice of using drugs during ovarian stimulation in patients with poor ovarian response, as well as total cost scenarios for distribution of patients by therapy regimen

Схема терапии МНН (ТН) / INN (TN) therapy regimen	Доля пациенток, % / Proportion of patients, %	Число пациенток, n / Number of patients, n	Общая стоимость лечения, руб. / Total cost of treatment, rub.
<i>Текущее распределение / Current distribution</i>			
Фоллитропин альфа (Примапур®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	0	0	0
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	100	2837	214 051 650
Итого / Total			214 051 650
<i>Ожидаемое распределение / Expected distribution</i>			
Фоллитропин альфа (Примапур®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / Follitropin alfa (Primapur®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	25	709	39 652 049
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (Перговерис®) + хориогонадотропин альфа (Овитрель®) / FDC follitropin alfa + lutropin alfa (Pergoveris®) + choriogonadotropin alfa (Ovitrel®)	75	2128	160 538 738
Итого / Total			196 731 765

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

Note. INN – international nonproprietary name; TN – trade name; FDC – fixed dose combination.

Таблица 7. Результаты анализа влияния на бюджет, руб.

Table 7. Budgetary impact analysis results, rub.

Год / Year	Текущие затраты / Current cost	Ожидаемые затраты / Expected cost	Разница / Difference
1	214 051 650	196 731 765	17 319 885

закупок 2022 г. перевод 25% пациенток с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа на биоаналогичный фоллитропин альфа приведет к разнице 17,32 млн руб., что на 117% экономичнее по сравнению с результатами анализа данных 2021 г. [24].

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

На всем протяжении изменения стоимости сравниваемых ЛП в пределах $\pm 15\%$ фоллитропин альфа (Примапур®) продолжает характеризоваться экономией средств в сравнении с ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа (табл. 8).

Ограничения исследования / Study limitations

Назначение препарата Перговерис® показано только при выраженном дефиците ЛГ (уровень сывороточного ЛГ менее 1,2 МЕ/л) и женщинам с имевшим место субоптимальным ответом при ранее проведенной овариальной стимуляции, в т.ч. с использованием высоких доз ФСГ (3000 МЕ и более на 1 цикл лечения). Оценить точное количество и клинико-анамнестическую характеристику получавших Перговерис® в реальной клинической практике в 2022 г. не представлялось возможным, поэтому мы использовали гипотетическую ситуацию, в которой в исходной практике ведения 100% женщин с бедным овариальным ответом используют данный препарат, а в ожидаемой практике 25% из них переводятся на терапию фоллитропином альфа.

Также было сделано допущение, что для индукции окончательного созревания фолликулов каждая пациентка получала 1 инъекцию хориогонадотропина альфа, однако в реальной практике он может назначаться не всем пациенткам.

ВЫВОДЫ / FINDINGS

– В ходе систематического поиска научной литературы было найдено РКИ З.Б. Барахоевой и др. [19, 20] и два метаанализа С.М. Budani et al. [10, 11], а также данные исследований в реальной клинической практике [5, 15, 21, 22], результаты которых показали отсутствие достоверных различий в эффективности и безопасности биоаналогичного фоллитропина альфа в сравнении с референтным препаратом фоллитропина альфа (данные о терапевтической эквивалентности).

– Согласно данным государственных закупок за период с июля по декабрь 2022 г. включительно, стоимость 1 МЕ раствора для подкожного введения биоаналогичного фоллитропина альфа (Примапур®) составила 15,52 руб., а референтного препарата фоллитропина альфа (Гонал-ф®) – 18,70 руб., включая 10% НДС [27]. Таким образом, стоимость 1 курса лечения с использованием ЛП Примапур® была на 17% ниже по сравнению со стоимостью терапии с применением ЛП Гонал-ф®.

– Ввиду того что Примапур® имеет больший потенциальный экономический эффект при отсутствии доказанных отличий в эффективности и безопасности, в текущем исследовании его учитывали в качестве ЛП с МНН фоллитропин альфа.

– По результатам проведенного клинико-экономического анализа (анализа минимизации затрат) в популяции пациенток с бесплодием и бедным овариальным ответом, проходящих процедуру ВРТ, затраты на 1 курс лекарственной терапии с применением фоллитропина альфа (Примапур®) составили 51 030 руб., на 1 курс терапии с использованием ФКД фоллитропина альфа +

Таблица 8. Анализ чувствительности результата клинико-экономического анализа к стоимости 1 международной единицы (МЕ) фоллитропина альфа (Примапур®) и фиксированной комбинации доз (ФКД) фоллитропина альфа + лутропина альфа

Table 8. Analysis of the sensitivity of the results of clinical-economic analysis to the cost of 1 international unit (IU) of follitropin alfa (Primapur®) and fixed dose combination (FDC) of follitropin alfa + lutropin alfa

Стоимость 1 МЕ, руб. / Cost of 1 IU, rub.	Изменение стоимости 1 МЕ, % / Change in the cost of 1 IU, %	Результат, руб. / Result, rub.
ФКД фоллитропина альфа + лутропина альфа / FDC follitropin alfa + lutropin alfa		
13,40	–15	–13 770
14,19	–10	–17 319
14,98	–5	–20 867
15,77	0	–24 420
16,56	5	–27 963
17,35	10	–31 512
18,14	15	–35 060
Фоллитропин альфа (Примапур®) / Follitropin alfa (Primapur®)		
13,19	–15	–31 406
13,96	–10	–29 078
14,74	–5	–26 751
15,52	0	–24 420
16,29	5	–22 096
17,07	10	–19 769
17,84	15	–17 442

лутропина альфа – 75 450 руб. Таким образом, применение ЛП с МНН фоллитропин альфа (Примапур®) характеризуется экономией затрат в размере 24 420 руб. (32,4%) в расчете на 1 пациентку на 1 курс лечения. По сравнению с данными 2021 г. К.А. Перовой и др. [24], где экономия затрат составила 12 020 руб., в текущем исследовании, выполненном на основании данных 2022 г. и с учетом только биоаналогичного фоллитропина альфа, экономия увеличилась на 103%.

– 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 (Примапур®) позволит сократить прямые медицинские затраты на 17,3 млн руб. (8,1%) в год. По сравнению с данными 2021 г. К.А. Перовой и др. [24], где прямые медицинские затраты

составили 7,96 млн руб. в год, в текущем исследовании, выполненном на основании данных 2022 г. и с учетом только биоаналогичного фоллитропина альфа, экономия увеличилась на 117%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Клинико-экономическое исследование применения биоаналогичного фоллитропина альфа (Примапур®) при проведении овариальной стимуляции в популяции женщин с бесплодием и бедным овариальным ответом, а также анализ влияния исследуемого ЛП на бюджет подтвердили выявленную по данным 2021 г. экономическую целесообразность использования этого ЛП. Более того, в результате расчетов, выполненных на основании данных 2022 г., показана дополнительная экономия бюджетных средств.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Малышкина А.И., Долгушина Н.В., Песикин О.Н., Кулигина М.В. Методические подходы к оценке эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий на региональном уровне. *Акушерство и гинекология*. 2022; 11: 148–54. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.148-154>.
2. Новосёлова Е.Н. Социальные аспекты репродуктивного здоровья женского населения России. *Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология*. 2018; 24 (2): 121–38. <https://doi.org/10.24290/1029-3736-2018-24-2-121-138>.
3. Philippov O.S., Radionchenko A.A., Bolotova V.P., et al. Estimation of the prevalence and causes of infertility in western Siberia. *Bull World Health Organ*. 1998; 76 (2): 183–7.
4. Клинические рекомендации. Женское бесплодие (КР 641). Разработчики: Российское общество акушеров-гинекологов, ООО «Российская ассоциация репродукции человека» (РАРЧ). 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/641_1 (дата обращения 24.01.2023).
5. Перминова С.Г., Назаренко Т.А., Корнеева И.Е. и др. Результаты сравнительного исследования эквивалентности биоаналогичного препарата фоллитропина альфа (раствор для подкожного введения) и оригинального препарата фоллитропина альфа (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения) у женщин с различным ответом на овариальную стимуляцию в программе экстракорпорального оплодотворения: резюме результатов клинического исследования IV фазы. *Акушерство и гинекология*. 2022; 10: 138–49. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.138-149>.
6. Mochtar M.H., Danhof N.A., Ayeleke R.O., et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5 (5): CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub3>.
7. Alviggi C., Conforti A., Esteves S.C., et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril*. 2018; 109 (4): 644–64. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.003>.
8. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Перговерис® (ЛП-005826). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 13.01.2023).
9. 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>.
10. Budani M.C., Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M. 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>.

11. Budani M.C., Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M. An updated meta-analysis comparing the efficacy and safety of biosimilar medicinal products to the original follitropin alfa. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022; Dec 19. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05175-2>.
12. ООО «АйВиФарма» в сотрудничестве с ООО «Завод Медсинтез» расширяют производство биотехнологических препаратов для лечения бесплодия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (6): 749–55. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.375>.
13. Подкорытов А.Б., Жияев О.В., Ползиков М.А. Шприц-ручка для самостоятельного введения раствора фоллитропина альфа с минимальным шагом устанавливаемой дозы 5 МЕ. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 35–42. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042>.
14. Orlova N., Kovnir S., Khodak Y., et al. High-level expression of biologically active human follicle stimulating hormone in the Chinese hamster ovary cell line by a pair of tricistronic and monocistronic vectors. *PLoS One*. 2019; 14 (7): e0219434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219434>.
15. Экспертный совет по возможностям импортозамещения препаратов фоллитропина альфа в циклах ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021; 15 (4): 470–92. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.246>.
16. Sinegubova M., Vorobiev I., Klishin A., et al. Purification process of a recombinant human follicle stimulating hormone biosimilar (Primapur®) to yield a pharmaceutical product with high batch-to-batch consistency. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (1): 96. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010096>.
17. Vorob'ev I.I., Proskurina O.V., Khodak Yu.A., et al. Physicochemical properties, toxicity, and specific activity of a follitropin alpha biosimilar. *Pharm Chem J*. 2017; 50 (11): 753–60. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1525-3>.
18. Тюлькина Е.Е., Гордеев И.Г., Гребенкин Д.Ю. и др. Сравнительное рандомизированное перекрестное исследование переносимости и фармакокинетики препаратов Примапур® и Гонал-ф® при однократном подкожном введении здоровым добровольцам. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017; 80 (4): 13–7. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-4-13-17>.
19. 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>.
20. Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Зорина И.В. и др. Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®). *Акушерство, гинекология и ре-*

продукция. 2018; 12 (3): 5–16. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016>.

21. 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>.

22. Курцер М.А., Касьянова Г.В., Овчинникова М.М., Хетагурова Д.Т. Ретроспективное сравнительное исследование исходов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения с применением рекомбинантных гонадотропинов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (3): 277–86. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.304>.

23. Кирсанова О.В., Омеляновский В.В. Анализ проблемы регулирования доступа к биосимилярам и пути решения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018; 11 (1): 50–5. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055>.

24. Перова К.А., Щуров Д.Г., Блинов Д.В. и др. 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>.

25. Российская ассоциация репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2020 год. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf (дата обращения 10.01.2023).

REFERENCES:

1. Malyskina A.I., Dolgushina N.V., Pesikin O.N., Kuligina M.V. Methodological approaches to evaluating the efficiency of using assisted reproductive technologies at the regional level. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2022; 11: 148–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.148-154>.
2. Novoselova E.N. Social aspects of reproductive health among the female population in Russia. *Moscow State University Bulletin. Series 18. Sociology and Political Science*. 2018; 24 (2): 121–38 (in Russ.). <https://doi.org/10.24290/1029-3736-2018-24-2-121-138>.
3. Philippov O.S., Radionchenko A.A., Bolotova V.P., et al. Estimation of the prevalence and causes of infertility in western Siberia. *Bull World Health Organ*. 1998; 76 (2): 183–7.
4. Clinical guidelines. Female infertility (CG 641). Developers: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, LLC “Russian Association of Human Reproduction” (RAHR). 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/641_1 (in Russ.) (accessed 24.01.2023).
5. Perminova S.G., Nazarenko T.A., Korneeva I.E., et al. Comparative study of the equivalence of the biosimilar follitropin alpha preparation (solution for subcutaneous injection) and the original follitropin alpha preparation (lyophilisate for preparation of solution for subcutaneous administration) in women with different responses to ovarian stimulation in an in vitro fertilization program: results of a phase IV clinical trial. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2022; 10: 138–49 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.138-149>.
6. Mochtar M.H., Danhof N.A., Ayeleke R.O., et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5 (5): CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub3>.
7. Alviggi C., Conforti A., Esteves S.C., et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril*. 2018; 109 (4): 644–64. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.003>.
8. State Register of Medicines. Instructions for the medical use of the medicinal product Pergoveris® (LP-005826). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 13.01.2023).

26. Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/Перечень ВЗ \(24.01.2022\).xlsb](https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/Перечень%20ВЗ%20(24.01.2022).xlsb) (дата обращения 10.01.2023).

27. Единая информационная система в сфере закупок. URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения 10.02.2023).

28. Bahadur G., Homburg R., Jayaprakasan K., et al. Correlation of IVF outcomes and number of oocytes retrieved: a UK retrospective longitudinal observational study of 172 341 non-donor cycles. *BMJ Open*. 2023; 13 (1): e064711. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064711>.

29. Magnusson Å., Källen K., Thurin-Kjellberg A., Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Human Reprod*. 2018; 33 (1): 58–64. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex334>.

30. Shuvalova M.P., Yarotskaya E.L., Pismenskaya T.V., et al. Maternity care in Russia: issues, achievements, and potential. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37 (10): 865–71. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30019-6](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30019-6).

31. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H., et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol*. 2014; 43 (1): 174–84. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt214>.

32. Polzikov M., Blinov D., Barakhoeva Z., et al. Association of the serum folate and total calcium and magnesium levels before ovarian stimulation with outcomes of fresh in vitro fertilization cycles in normogonadotropic women. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 732731. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.732731>.

9. 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>.

10. Budani M.C., Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M. 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>.

11. Budani M.C., Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M. An updated meta-analysis comparing the efficacy and safety of biosimilar medicinal products to the original follitropin alfa. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022; Dec 19. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05175-2>.

12. IVFarma LLC in cooperation with Zavod Medsintez LLC extend production of biotechnological drugs for infertility treatment. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (6): 749–55 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.375>.

13. Podkorytov A.B., Zhilyaev O.V., Polzikov M.A. A pen injector for self-administration of follitropin alpha solution with a minimal dose increment of 5 IU. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017; 11 (4): 35–42 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042>.

14. Orlova N., Kovnir S., Khodak Y., et al. High-level expression of biologically active human follicle stimulating hormone in the Chinese hamster ovary cell line by a pair of tricistronic and monocistronic vectors. *PLoS One*. 2019; 14 (7): e0219434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219434>.

15. Advisory Board on potential import substitution of follitropin alfa preparations in IVF cycles. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021; 15 (4): 470–92 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.246>.

16. Sinegubova M., Vorobiev I., Klishin A., et al. Purification process of a recombinant human follicle stimulating hormone biosimilar (Primapur®) to yield a pharmaceutical product with high batch-to-batch consistency. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (1): 96. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010096>.

17. Vorob'ev I.I., Proskurina O.V., Khodak Yu.A., et al. Physicochemical

- properties, toxicity, and specific activity of a follitropin alpha biosimilar. *Pharm Chem J*. 2017; 50 (11): 753–60. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1525-3>.
18. Tyulkina E.E., Gordeev I.G., Grebenkin D.Yu., et al. Randomized crossover comparative study of safety, tolerance and pharmacokinetics of Primapur vs. Gonal-f upon single-dose subcutaneous administration in healthy volunteers. *Экспериментальная и клиническая фармакология / Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017; 80 (4): 13–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-4-13-17>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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>.
22. Kurtser M.A., Kasyanova G.V., Ovchinnikova M.M., Khetagurova D.T. Retrospective comparative study on artificial reproductive technology outcomes in women undergoing in vitro fertilization with recombinant gonadotropins. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (3): 277–86 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.304>.
23. Kirsanova O.V., Omelyanovsky V.V. Options to optimize the access to biosimilars: analysis and solutions. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018; 11 (1): 50–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055>.
24. 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/farmakoekonomika.2022.129>.
25. Russian Association of Human Reproduction. ART register. Report for 2020. Available at: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf (in Russ.) (accessed 10.01.2023).
26. Interchangeable medicines (Item 4, Part 4, Article 3, Federal Law of 27.12.2019 No. 475-FZ; Item 8, Government Resolution of 05.09.20 No. 1360). Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/Перечень ВЗ \(24.01.2022\).xlsb](https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/243339/Перечень%20ВЗ%20(24.01.2022).xlsb) (in Russ.) (accessed 10.01.2023).
27. Uniform Information System for Procurement. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (in Russ.) (accessed 10.02.2023).
28. Bahadur G., Homburg R., Jayaprakasan K., et al. Correlation of IVF outcomes and number of oocytes retrieved: a UK retrospective longitudinal observational study of 172 341 non-donor cycles. *BMJ Open*. 2023; 13 (1): e064711. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064711>.
29. Magnusson Å., Källen K., Thurin-Kjellberg A., Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Human Reprod*. 2018; 33 (1): 58–64. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex334>.
30. Shuvalova M.P., Yarotskaya E.L., Pismenskaya T.V., et al. Maternity care in Russia: issues, achievements, and potential. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37 (10): 865–71. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30019-6](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30019-6).
31. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H., et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol*. 2014; 43 (1): 174–84. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt214>.
32. Polzikov M., Blinov D., Barakhoeva Z., et al. Association of the serum folate and total calcium and magnesium levels before ovarian stimulation with outcomes of fresh in vitro fertilization cycles in normogonadotropic women. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 732731. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.732731>.

Сведения об авторах

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>; Scopus Author ID: 57222291235; РИНЦ SPIN-код: 8874-7585. E-mail: shurov@rosmedex.ru.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель по медицинским и научным вопросам Института Превентивной и Социальной Медицины (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>; WoS Researcher ID: 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.

Ползиков Михаил Александрович – к.х.н., генеральный директор ООО «АйВиФарма» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-0230>; Scopus Author ID: 10139451800; WoS Researcher ID: GRY-3996-2022. РИНЦ SPIN-код: 4271-9367.

Семихин Александр Сергеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-5589>; WoS Researcher ID: R-6760-2019; Scopus Author ID: 34972055600.

About the authors

Dmitry G. Shchurov – MD, PhD, Deputy Head of Development and External Communications Department, Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6703-4788>; Scopus Author ID: 57222291235; RSCI SPIN-code: 8874-7585. E-mail: shurov@rosmedex.ru.

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

Nadezhda V. Bashmakova – Dr. Med. Sc., Professor, Chief Researcher, 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.

Mikhail A. Polzikov – PhD (Chem.), Director General, IVFarma LLC (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-0230>; Scopus Author ID: 10139451800; WoS Researcher ID: GRY-3996-2022. RSCI SPIN-code: 4271-9367.

Alexander S. Semikhin – PhD (Biol.), Leading Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-5589>; WoS Researcher ID: R-6760-2019; Scopus Author ID: 34972055600.