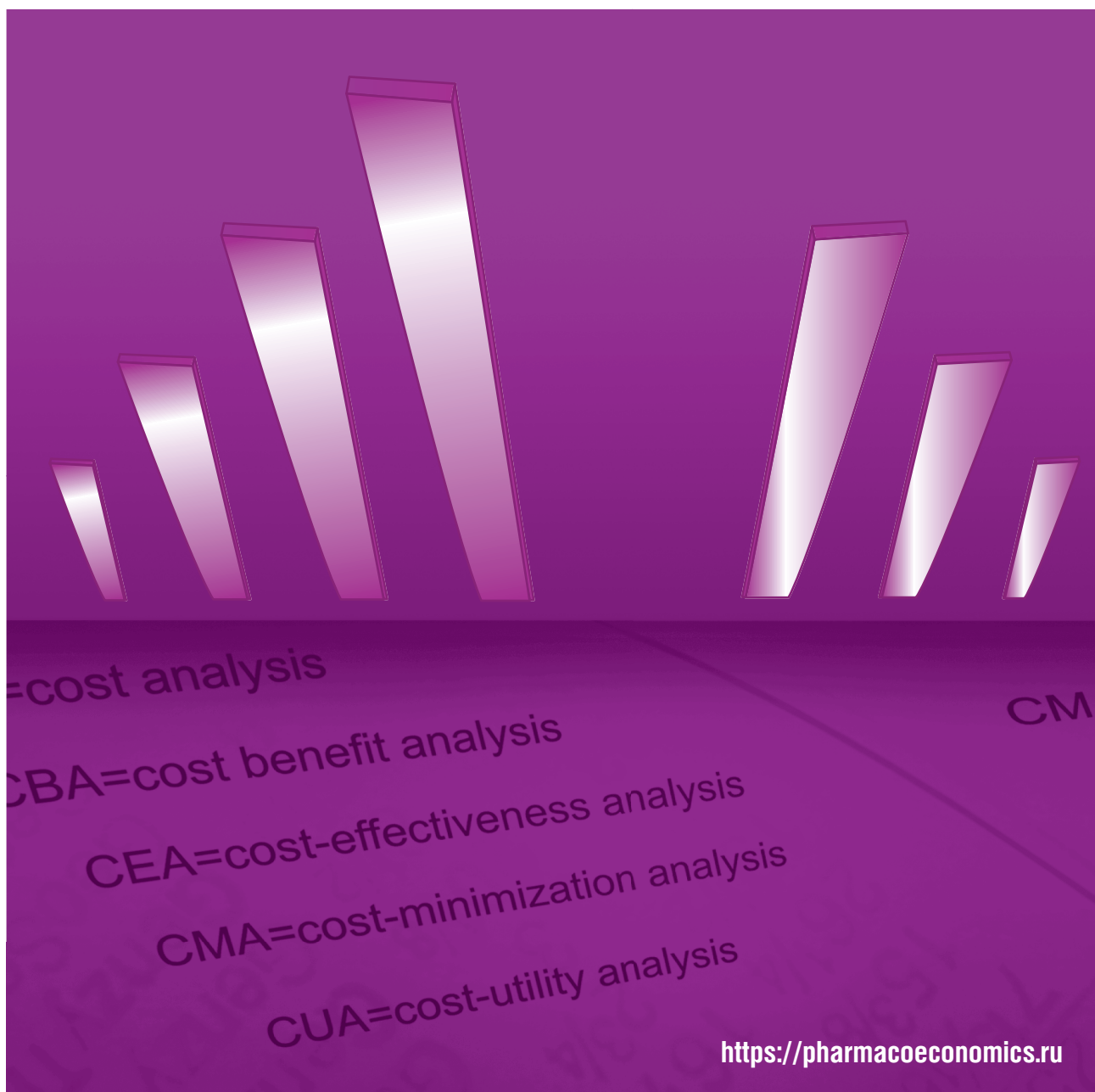


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 2

№2

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.178>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения фоллитропина дельта для индукции суперовуляции при проведении искусственного оплодотворения

Крысанов И.С.^{1,2}, Крысанова В.С.², Ермакова В.Ю.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Вучетича, д. 10, стр. 2, Москва 127206, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет» (Волоколамское ш., д. 11, Москва 125080, Россия)

³ 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)

Для контактов: Крысанов Иван Сергеевич, e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: провести сравнительный фармакоэкономический анализ применения фоллитропина дельта для выполнения контролируемой стимуляции яичников у взрослых женщин с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении циклов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Материал и методы. В доступных источниках литературы проведен поиск данных о клинической эффективности и безопасности применения фоллитропина дельта и фоллитропина альфа. Обнаружено два крупных исследования – ESTHER-1 и ESTHER-2, а также их объединенный анализ, на основании которых построена модель древа решений. С учетом наличия достоверной разницы между анализируемыми фоллитропинами по профилю безопасности (частоте проведения профилактических медицинских вмешательств в отношении развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)) использован метод «затраты–эффективность». Анализ затрат включал только прямые медицинские затраты: лекарственные препараты (рассматривались отдельно), стоимость цикла проведения программы ВРТ, купирование осложнений. В рамках анализа влияния на бюджет (АВБ) рассматривалось несколько вариантов ведения пациенток с бесплодием: текущая практика (в 100% случаев применение фоллитропина альфа), моделируемая практика (перевод 50% пациенток на применение фоллитропина дельта). Временной горизонт для анализа «затраты–эффективность» – цикл 1 ЭКО/ИКСИ в рамках программы ВРТ, для АВБ – 1 год.

Результаты. Несмотря на то что применение фоллитропина дельта ассоциировано с более высоким уровнем лекарственных затрат по сравнению с фоллитропином альфа, затраты на проведение циклов ЭКО/ИКСИ программ ВРТ и купирование осложнений меньше при использовании фоллитропина дельта. Суммарные затраты на проведение цикла 1 составили при применении фоллитропина дельта 132 123,99 руб., фоллитропина альфа – 133 392,19 руб. Суммарные затраты на три цикла составили при использовании фоллитропина дельта 200 952,17 руб., фоллитропина альфа – 204 296,62 руб. (разница 2%). Показатель затрат на 1 случай отсутствия медицинских вмешательств в связи с СГЯ для фоллитропина дельта составил 135 234,38 руб., что на 3,2% меньше по сравнению с аналогичным показателем для фоллитропина альфа (139 677,69 руб.). АВБ продемонстрировал, что применение фоллитропина дельта позволит снизить экономическую нагрузку на систему здравоохранения на 49,5 млн руб. в течение 1 года.

Заключение. Согласно результатам проведенного исследования применение индивидуального режима дозирования фоллитропина дельта для проведения контролируемой овариальной стимуляции у взрослых пациенток в рамках циклов ЭКО/ИКСИ программ ВРТ является клинически эффективным и экономически целесообразным подходом при организации медицинской помощи взрослым пациенткам с бесплодием на территории Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фоллитропин дельта, фоллитропин альфа, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, ИКСИ, анализ «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 07.03.2023. В доработанном виде: 07.06.2023. Принята к печати: 15.06.2023. Опубликовано: 30.06.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения фоллитропина дельта для индукции суперовуляции при проведении искусственного оплодотворения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (2): 221–235. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.178>.

Comparative pharmacoeconomic analysis of follitropin delta application for superovulation induction during artificial insemination

Krysanov I.S.^{1,2}, Krysanova V.S.², Ermakova V.Yu.³

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (10 bldg 2 Vuchetich Str., Moscow 127206, Russia)

² Russian Biotechnological University (11 Volokolamskoe Ave., Moscow 125080, Russia)

³ Sechenov University (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia)

Corresponding author: Ivan S. Krysanov, e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

SUMMARY

Objective: to conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of using follitropin delta for controlled ovarian stimulation in adult women to induce the growth of multiple follicles during cycles of assisted reproductive technology (ART) programs – in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Material and methods. The available literature was searched for data on clinical effectiveness and safety of follitropin delta and follitropin alfa. Two large studies were found – ESTHER-1 and ESTHER-2 as well as their combined analysis, based on which a decision tree model was built. Considering the presence of a significant difference between safety profile of analyzed follitropins (the frequency of preventive medical interventions in relation to the development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)), the cost-effectiveness analysis was used. The cost analysis included only direct medical costs: drugs (treated separately), ART program cycle, relief of complications. As part of the budget impact analysis (BIA), several options for managing patients with infertility were considered: current practice (in 100% of cases, the use of follitropin alfa), simulated practice (transfer of 50% of patients to follitropin delta). Time horizon was IVF/ICSI cycle 1 within ART program for cost-effectiveness analysis, and 1 year for BIA.

Results. Despite the fact that the use of follitropin delta is associated with a higher level of drug costs compared to follitropin alfa, the costs of IVF/ICSI cycles within ART programs and the relief of complications are lower with the use of follitropin delta. The total costs for the Cycle 1 amounted to 132,123.99 rubles with the use of follitropin delta, and 133,392.19 rubles with the use of follitropin alfa. The total costs for three cycles were 200,952.17 rubles with the use of follitropin delta, and 204,296.62 rubles with the use of follitropin alfa (2% difference). The costs per 1 case of no medical interventions due to OHSS for follitropin delta amounted to 135,234.38 rubles, which is 3.2% less compared to the same indicator for follitropin alfa (139,677.69 rubles). BIA demonstrated that the use of follitropin delta will reduce the economic burden on the healthcare system by 49.5 million rubles within 1 year.

Conclusion. According to the results of the study, the use of follitropin delta individual dosing regimen for controlled ovarian stimulation in adult patients as part of IVF/ICSI cycles within ART programs is effective and economically justified approach to organizing medical care for adult patients with infertility in Russia.

KEYWORDS

Follitropin delta, follitropin alfa, assisted reproductive technologies, ART, in vitro fertilization, IVF, intracytoplasmic sperm injection, ICSI, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 07.03.2023. Revision received: 07.06.2023. Accepted: 15.06.2023. Published: 30.06.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Comparative pharmacoeconomic analysis of follitropin delta application for superovulation induction during artificial insemination. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (2): 221–235 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.178>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ В России уже более 10 лет реализуются государственные программы, направленные на улучшение демографических показателей путем уменьшения количества бесплодных пар и развития вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)
- ▶ В отечественной клинической практике для контролируемой овариальной стимуляции при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) применяют несколько видов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – корифоллитропин альфа, фоллитропины альфа, бета и дельта (последний зарегистрирован в России в 2021 г.)

Что нового дает статья?

- ▶ Применение различных вариантов ФСГ для контролируемой овариальной стимуляции при проведении циклов ЭКО оценено с точки зрения различий не только в клинической эффективности, но и в профиле безопасности
- ▶ Хотя применение фоллитропина дельта связано с высоким уровнем лекарственных затрат по сравнению с фоллитропином альфа, общие затраты на проведение циклов ЭКО при его использовании меньше (суммарно на 2% за три цикла ЭКО)
- ▶ За счет более предсказуемого овариального ответа и минимизированного риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) использование фоллитропина дельта позволяет сэкономить до 3,2% на 1 случай отсутствия медицинских вмешательств в связи с СГЯ

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Внедрение фоллитропина дельта в широкую клиническую практику позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения и приведет к более рациональному расходованию средств бюджета системы обязательного медицинского страхования

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ For more than 10 years, state programs have been implemented in Russia aimed at improving demographic indicators by reducing the number of infertile couples and developing assisted reproductive technologies (ART)
- ▶ In current Russian practice, several types of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) are used for controlled ovarian stimulation during in vitro fertilization (IVF) – corifollitropin alfa, follitropins alfa, beta and delta (the last one was registered in Russia in 2021)

What are the new findings?

- ▶ The use of various FSH variants for controlled ovarian stimulation during IVF cycles was assessed from the position of differences not only in clinical efficacy, but also the safety profile
- ▶ Despite the fact that using follitropin delta is associated with a higher level of drug costs compared to follitropin alfa, the total cost of IVF cycles with its use is less (in total by 2% for three IVF cycles)
- ▶ Due to a more predictable ovarian response and a minimized risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), using of follitropin delta saves costs up to 3.2% per 1 case of no medical intervention for OHSS

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

- ▶ The introduction of follitropin delta into wide clinical practice will reduce the burden on the healthcare system and lead to more rational spending of the compulsory health insurance system budget

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Уже несколько десятилетий проблема бесплодия остается одной из ведущих в современной медицине и приобретает все большее медико-социальное значение. Это связано с увеличением частоты распространения бесплодия в парах, что приводит к снижению рождаемости и, как следствие, сокращению численности населения¹ [1]. Бесплодие затрагивает миллионы людей репродуктивного возраста во всем мире, оказывая воздействие на их семьи и общество в целом. По оценкам экспертов, проблема бесплодия касается 48 млн пар и 186 млн человек в мире [2–4].

По данным некоторых эпидемиологических исследований, частота бесплодных браков в Российской Федерации (РФ) колеблется от 10% до 19% и в ряде регионов превышает критический уровень, установленный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)². В рамках международной программы ВОЗ «Репродукция человека» проведен ряд эпидемиологических исследований в Алтайском крае, Томской, Иркутской и Кемеровской областях, которые позволили уточнить истинную распространенность и структуру бесплодного брака в этих регионах³ [5–7]. Согласно полученным результатам в различных субъектах Сибирского федерального округа показатель бесплодных браков составлял от 16,2% в Алтайском крае до 24,9% в Забайкальском крае.

Главным методом преодоления последствий бесплодия, которое не удалось излечить, является использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в т.ч. экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) и внутриматочной инсеминации [8].

Ретроспективный анализ данных нескольких национальных регистров Европейского союза, Соединенных Штатов Америки (США), Австралии и Новой Зеландии за период 1997–2016 гг. продемонстрировал увеличение количества не только методов ВРТ, но и проводимых процедур [9]. В структуре различных методов ВРТ преобладают ЭКО, ИКСИ и перенос размороженных эмбрионов. В 2016 г. в странах Европы было реализовано более 918 тыс. процедур ВРТ, в США – более 301 тыс., в Австралии и Новой Зеландии – более 78 тыс. В среднем количество циклов на 1 млн женщин репродуктивного возраста составило 1220 для Европейского союза, 934 для США, 2688 для Австралии и Новой Зеландии [9].

Данные отчета Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) за 2020 г. [10] демонстрируют, что общее количество доступных анализу циклов ВРТ, выполненных в российских центрах, составило 148 660 (в 2019 г. – 165 463 цикла (–10,2%)). В 2020 г. на 1 млн населения было выполнено 1017 циклов ВРТ (в 2019 г. – 1128 циклов (9,8%)). В сравнении с 2014 г. этот показатель увеличился почти в 2 раза. Доля родов после преодоления бесплодия

¹ Кравцова Н.С. Стимуляция сперматогенеза гонадотропинами и антиэстрогенами при патозооспермии и бесплодии. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020.

² Селезнева И.Ю. Бесплодный брак. Эпидемиологическое исследование. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999. Филиппов О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1999.

³ Шестакова Ж.А. Частота, структура и повреждающие факторы бесплодного брака в сельской и городской популяции Алтайского края. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2009. Кузьменко Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2008.

с помощью ВРТ в общем числе родов в РФ сохранилась на уровне 2019 г. (2,4%), что привело к рождению 333 599 детей за период с 1995 г.

В настоящее время на территории РФ реализуется национальный проект «Демография», в рамках которого предусмотрено развитие применения ВРТ, за период 2019–2024 гг. планируется проведение не менее 450 тыс. циклов ЭКО за счет средств базовой программы обязательного медицинского страхования (ОМС) [11].

Овариальная стимуляция, или стимуляция яичников, в программах ЭКО и ИКСИ – это фармакологическая стимуляция одномоментного развития и созревания пула фолликулов с целью получения нескольких/множества ооцитов при их пункции. Стимуляция яичников является неотъемлемой частью ЭКО [12].

К настоящему времени нет международного или общенационального консенсуса по проведению программ стимуляции яичников, в результате чего подбор оптимальной дозы фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) для получения приемлемого количества ооцитов остается крайне сложным и субъективным процессом, нередко решение о подборе необходимой дозы препарата принимается исходя из личного клинического опыта врача. При бедном ответе яичников значительно снижаются шансы получить blastocysts хорошего качества, которые впоследствии могут привести к беременности и рождению здорового ребенка. При чрезмерном ответе яичников на стимуляцию может развиться крайне опасная для здоровья женщины ситуация – синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) [12].

Следует отметить высокую медицинскую и социальноэкономическую значимость данной проблемы. Прежде всего, СГЯ является инвалидизирующим и потенциально летальным ятрогенным осложнением. Также этот синдром ассоциирован с неблагоприятными социально-экономическими последствиями, такими как длительное пребывание пациенток на стационарном лечении в отделениях интенсивной терапии и реанимации, необходимость значительных затрат на лечение и поддержание жизнедеятельности, длительная нетрудоспособность и реабилитация [13]. По данным отчета РАРЧ за 2020 г. [10], было зафиксировано 462 случая развития СГЯ средней и тяжелой степени (в 2019 г. – 359 случаев, в 2018 г. – 407, в 2017 г. – 744). В расчете на число начатых циклов частота СГЯ средней и тяжелой степени составила 0,3% (в 2019 г. – 0,2%, в 2018 г. – 0,3%).

В современной клинической практике для индукции множественного развития фолликулов при проведении искусственного оплодотворения применяют несколько видов рекомбинантного ФСГ: фоллитропин альфа, фоллитропин бета, корифоллитропин альфа и фоллитропин дельта. Последний был зарегистрирован на территории РФ в 2021 г.

Фоллитропин дельта – рекомбинантный ФСГ человека, он является препаратом, стимулирующим рост и развитие фолликулов. При подкожном введении рекомбинантного ФСГ наблюдается образование множественных зрелых фолликулов. Аминокислотная последовательность двух субъединиц фоллитропина дельта идентична последовательности аминокислот в эндогенном ФСГ человека. Синтез фоллитропина дельта осуществляется с использованием клеток человека линии PER.C6, поэтому профиль гликозилирования отличен от такового у фоллитропина альфа и фоллитропина бета [14]. Режим дозирования препарата фоллитропин дельта подбирается индивидуально для каждой пациентки с целью достижения ответа яичников с благоприятным соотношением безопасности и эффективности терапии, т.е. получения достаточного количества ооцитов и снижения частоты возникновения СГЯ [14].

Наличие на отечественном фармацевтическом рынке нескольких препаратов для стимуляции яичников создает проблему выбора конкретного препарата в конкретной ситуации. С учетом ограниченности бюджета системы здравоохранения при выборе лекарственных препаратов должны приниматься во внимание как клинические особенности, так и фармакоэкономический профиль используемой медицинской технологии. Обзор отечественной литературы показал, что на данный момент не существует клинико-экономических исследований применения фоллитропина дельта для овариальной стимуляции при проведении циклов ВРТ.

Цель – провести сравнительный фармакоэкономический анализ применения фоллитропина дельта для выполнения контролируемой стимуляции яичников у взрослых женщин с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении циклов программ ВРТ – ЭКО или ИКСИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Задачи исследования / Study tasks

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи исследования:

- поиск и анализ научных публикаций по сравнительной клинической эффективности и безопасности применения фоллитропина дельта и фоллитропина альфа для индукции суперовуляции;
- разработка и построение модели оказания помощи взрослым пациенткам в рамках выполнения контролируемой стимуляции яичников при проведении циклов программ ВРТ;
- анализ прямых медицинских затрат, связанных с выполнением овариальной стимуляции при проведении циклов программ ВРТ;
- сравнительный клинико-экономический анализ двух схем терапии при проведении овариальной стимуляции – фоллитропин дельта и фоллитропин альфа;
- анализ влияния на бюджет (АВБ) применения лекарственного препарата фоллитропин дельта при проведении контролируемой стимуляции яичников в рамках циклов программ ВРТ на территории РФ;
- анализ чувствительности полученных результатов к изменению исходных параметров.

Гипотеза исследования / Study hypothesis

Применение фоллитропина дельта обладает схожей клинической эффективностью с фоллитропином альфа, но при этом позволяет достичь ответа яичников с благоприятным соотношением безопасности и эффективности терапии, т.е. получить достаточное количество ооцитов при снижении частоты возникновения СГЯ, что приведет к уменьшению прямых медицинских затрат на проведение циклов программ ВРТ (ЭКО или ИКСИ).

Препарат сравнения / Comparison drug

Исходя из гипотезы исследования о том, что применение фоллитропина дельта для выполнения контролируемой стимуляции яичников у взрослых женщин с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении циклов программ ВРТ (ЭКО или ИКСИ) является клинически эффективной и экономически оправданной стратегией организации помощи пациенткам на территории РФ, для определения лекарственных препаратов сравнения были использованы следующие критерии отбора:

- показание к применению – проведение контролируемой стимуляции яичников у взрослых женщин с целью индукции роста множественных фолликулов в рамках циклов программ ВРТ (ЭКО

или ИКСИ) согласно официальной инструкции по медицинскому применению препарата;

- схожие фармакокинетический и фармакодинамический профили;
- наличие в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2023 г.

Несоответствие хотя бы одному из критериев служило основанием для исключения препарата из дальнейшего анализа. В качестве технологий сравнения могли быть использованы следующие препараты: фоллитропин альфа, фоллитропин бета, корифоллитропин альфа и комбинация «фоллитропин альфа + лутропин альфа».

Среди представленных препаратов только комбинация «фоллитропин альфа + лутропин альфа» имеет отличное от других показание к применению. Корифоллитропин альфа является стимулятором роста фолликулов пролонгированного действия, который по фармакодинамическим свойствам сопоставим с рекомбинантным ФСГ, но обладает значительно более длительным действием за счет присоединения к бета-цепи человеческого ФСГ конечного С-пептида бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека.

Среди оставшихся возможных технологий сравнения только фоллитропин альфа входит в перечень ЖНВЛП на 2023 г. и соответствует всем остальным критериям отбора.

Анализ данных о клинической эффективности и безопасности / Analysis of data on clinical efficacy and safety

В доступных источниках был проведен поиск работ по эффективности и безопасности применения препаратов для контролируемой стимуляции яичников у взрослых пациенток при проведении циклов программ ВРТ. Для выполнения обзора литературы были определены критерии в соответствии со схемой PICO(S) [15]:

- популяция (P): взрослые пациентки, которым необходимо проведение контролируемой овариальной стимуляции в рамках циклов программ ВРТ (ЭКО или ИКСИ);
- интервенция (I): фоллитропин дельта;
- компаратор (C): фоллитропин альфа;
- результаты (O): частота продолжающейся беременности на 10–11-й неделе после переноса, частота имплантации эмбриона (количество внутриутробных жизнеспособных плодов через 10–11 нед после переноса), исход беременности, частота живорождений (рождение по меньшей мере одного живого ребенка), целевой ответ яичников (8–14 ооцитов), диапазон ответа яичников ниже/выше целевого (<4, ≥15 или ≥20 ооцитов), эмбриологические показатели, частота развития нежелательных явлений, доля женщин с развитием раннего и позднего СГЯ (включая СГЯ средней/тяжелой степени, классифицированные с использованием системы Голана) и/или профилактическими вмешательствами в отношении раннего СГЯ (т.е. отмена цикла из-за избыточного ответа яичников);
- вид исследований (S): рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), метаанализы, систематические обзоры, не прямые сравнения интервенции с компараторами, сетевой метаанализ.

Для анализа были отобраны полнотекстовые работы с высоким уровнем доказательности, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности применения анализируемых препаратов для выполнения контролируемой овариальной стимуляции в рамках циклов программ ВРТ у взрослых пациенток. В результате поиска было отобрано два крупных РКИ – ESTHER-1 [16] и ESTHER-2 [17]. Также отдельно рассматривались результаты объединенного анализа указанных РКИ [18].

Выбор метода фармакоэкономического анализа / The choice of pharmacoeconomic analysis method

Исходя из гипотезы исследования о том, что применение препарата фоллитропин дельта ассоциировано с более предсказуемым овариальным ответом и минимизированным риском развития СГЯ, включая пациенток с эндокринным фактором бесплодия (в т.ч. с синдромом поликистозных яичников), по сравнению с применением фоллитропина альфа при проведении контролируемой овариальной стимуляции в рамках программ ВРТ, анализ проводился с использованием метода «затраты–эффективность», который подразумевает соотнесение затрат с полученными результатами и сравнение двух и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю [19]. В случае проведения овариальной стимуляции в рамках программ ВРТ был выбран показатель, оценивающий безопасность терапии (частота выполнения профилактических медицинских вмешательств в отношении развития СГЯ), для которого получены статистически значимые различия при применении фоллитропина дельта и фоллитропина альфа в ходе крупного РКИ ESTHER-1 [16].

Результаты РКИ ESTHER-1 [16] продемонстрировали, что индивидуальный подбор дозы фоллитропина дельта позволяет значительно снизить частоту развития СГЯ, а также минимизировать проведение профилактических вмешательств для его предотвращения – 2,3% в группе фоллитропина дельта и 4,5% в группе фоллитропина альфа ($p=0,005$). В отношении других параметров безопасности также отмечается тенденция к снижению риска развития СГЯ любой степени тяжести и необходимости проведения профилактических мероприятий в группе фоллитропина дельта.

В рамках исследования ESTHER-2 [17] было продолжено изучение профиля безопасности фоллитропина дельта и показано, что при повторном лечении данным препаратом у пациенток с ранее существовавшими или вызванными лечением антителами к ФСГ не увеличивается их титр, не снижается ответ яичников и не возникает побочных эффектов, связанных с иммунитетом.

Объединенный анализ результатов ESTHER-1 и ESTHER-2 показал, что индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта по сравнению со стандартным протоколом фоллитропина альфа имеет статистически значимые преимущества: отношение шансов развития СГЯ средней/тяжелой степени составило 0,50 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,97; $p=0,036$), необходимости профилактических вмешательств – 0,56 (95% ДИ 0,31–0,99; $p=0,044$), СГЯ средней/тяжелой степени и/или необходимости проведения профилактических вмешательств – 0,59 (95% ДИ 0,38–0,92; $p=0,018$) [18].

Моделирование / Modeling

Древо решений

Для подтверждения гипотезы настоящего анализа была разработана модель дерева решений, которая представляет собой структуру возможного развития событий после проведения контролируемой овариальной стимуляции в рамках циклов программ ВРТ (ЭКО/ИКСИ) и отражает возможные исходы (рис. 1).

Ограничением модели дерева решений является то, что она не учитывает временной аспект [20]. Однако с учетом того, что рассматриваемая медицинская технология применяется циклами, которые, по данным ряда клинических исследований, длятся в среднем от 8,6 до 9,0 дней [16–18], то применение этого метода моделирования оправданно.

Древо решений начинается с узла принятия решения о применении двух вариантов лекарственных препаратов для проведения овариальной стимуляции: фоллитропина дельта или фоллитропина

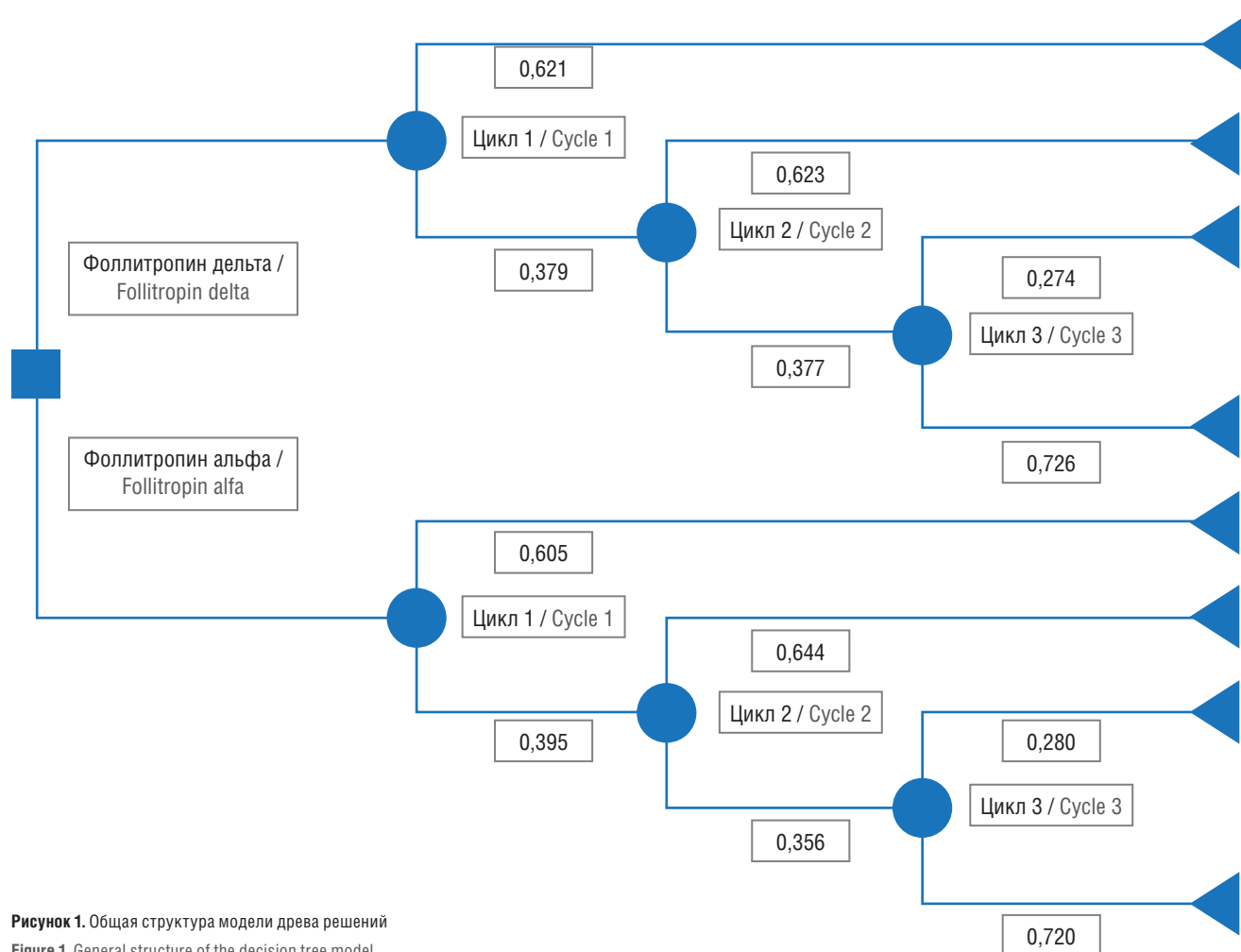


Рисунок 1. Общая структура модели дерева решений

Figure 1. General structure of the decision tree model

альфа. Для каждой ветви дерева решения была определена соответствующая ей вероятность рассматриваемого события – наступления беременности или прекращения терапии по причине развития тяжелых нежелательных явлений. Вероятность проведения повторных циклов овариальной стимуляции (цикл 2 и цикл 3) являлась условной – вероятность наступления этого события при условии, что другое событие (предыдущий цикл стимуляции) уже произошло. Терминальные узлы замыкают определенную уникальную последовательность развития событий. В качестве исхода рассматривалось наступление беременности или развитие серьезного нежелательного явления, повлекшего за собой необходимость прекращения дальнейшего лечения, – так в конце каждого цикла стимуляции яичников оценивалась необходимость проведения повторного цикла. А вероятность пути определялась как произведение вероятности наступления первого события на условные вероятности наступления последующих событий. Общая характеристика основных параметров модели представлена в **таблице 1**.

Всего в рамках модели рассматривалось проведение трех циклов овариальной стимуляции. Это обусловлено имеющимися клиническими данными о количестве проводимых циклов овариальной стимуляции при использовании фоллитропина дельта и фоллитропина альфа (ESTHER-1 и ESTHER-2 [16–18]).

Для каждого пути дерева решений определялись затраты, связанные с проведением цикла овариальной стимуляции в рамках программы BPT, а также затраты на купирование развившихся нежелательных явлений (СГЯ). Ожидаемая стоимость рассматриваемых альтернатив рассчитывалась путем определения средневзвешенной

стоимости каждого пути относительно соответствующей вероятности пути, а затем суммирования полученных значений всех путей [20].

Основные допущения модели

В рамках модели рассматривались только два варианта проведения контролируемой овариальной стимуляции – с использованием фоллитропина дельта и фоллитропина альфа. Анализ этих вариантов обусловлен наличием прямых сравнительных исследований (ESTHER-1 и ESTHER-2) [16–18].

Вероятности развития событий и количество проводимых циклов в рамках программ BPT было определено на основании данных объединенного анализа двух крупных РКИ (ESTHER-1 и ESTHER-2) [18].

Популяция пациенток, участвовавших в РКИ ESTHER-1 [16] и ESTHER-2 [17], считалась сопоставимой с рассматриваемой в рамках данного клинко-экономического анализа отечественной популяцией пациенток с бесплодием. Данные исследования являются международными мультицентровыми, с участием и пациенток из России, что позволило адаптировать полученные результаты к условиям отечественной системы здравоохранения.

В качестве исхода рассматривалось наступление беременности или развитие серьезного нежелательного явления. В рамках каждого цикла программы BPT пациентка могла пройти еще один цикл программы BPT при отсутствии наступления беременности или развития серьезных нежелательных явлений, повлекших необходимость прекращения лечения.

Таблица 1. Общая характеристика основных параметров модели [16–18]

Table 1. General characteristics of the main parameters of the model [16–18]

Параметр / Parameter	Фоллитропин дельта / Follitropin delta	Фоллитропин альфа / Follitropin alfa
Цикл 1 / Cycle 1		
Общая доза препарата, мкг / Total drug dose, mcg	90,0	103,7
Частота развития СГЯ средней/тяжелой степени, % // Incidence of moderate/severe OHSS, %	2,1	2,9
Необходимость проведения профилактических мероприятий, % / Need for prophylaxis, %	2,3	4,5
Цикл 2 / Cycle 2		
Необходимость проведения цикла 2, % / Need for Cycle 2, %	37,9	39,5
Общая доза препарата, мкг / Total drug dose, mcg	107,7	121,7
Частота развития СГЯ средней/тяжелой степени, % // Incidence of moderate/severe OHSS, %	0	2,7
Необходимость проведения профилактических мероприятий, % / Need for prophylaxis, %	1,6	1,9
Цикл 3 / Cycle 3		
Необходимость проведения цикла 3, % / Need for Cycle 3, %	37,7	35,6
Вероятность наступления продолжающейся беременности в конце цикла 3, % / Probability of an ongoing pregnancy at end of Cycle 3, %	27,4	28,0
Общая доза препарата, мкг / Total drug dose, mcg	130,0	132,7
Частота развития СГЯ средней/тяжелой степени, % // Incidence of moderate/severe OHSS, %	0	1,1
Необходимость проведения профилактических мероприятий, % / Need for prophylaxis, %	0	1,1

Примечание. СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников.

Note. OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome

В рамках каждого цикла курсовая доза анализируемых препаратов была определена на основании данных двух крупных РКИ (ESTHER-1 и ESTHER-2) [16–18].

В рамках каждого цикла проведения овариальной стимуляции рассматривалась вероятность наступления СГЯ различной степени тяжести и/или проведения профилактических мероприятий и связанных с этим затрат (ESTHER-1 и ESTHER-2) [16–18].

Анализ затрат / Cost analysis

Настоящий клинико-экономический анализ выполнялся с позиции системы здравоохранения РФ, в связи с этим оценивались только прямые медицинские затраты, связанные с проведением контролируемой овариальной стимуляции в рамках циклов программ BPT:

- лекарственные препараты (рассматривались отдельно);
- цикл проведения программы BPT;
- купирование развившихся нежелательных явлений (терапия СГЯ и проведение профилактических мероприятий, связанных с СГЯ).

Основные допущения фармакоэкономического анализа:

- расчет затрат осуществлялся на 1 пациентку, получающую медицинскую помощь в рамках проведения цикла ЭКО/ИКСИ программы BPT;
- лекарственные затраты на проведение контролируемой овариальной стимуляции оценивались отдельно, т.к. стимуляция входит в один из этапов проведения процедуры ЭКО/ИКСИ;
- анализируемые затраты рассчитывались на основании разработанной модели дерева решений для трех циклов проведения программ BPT;
- анализ «затраты–эффективность» выполнялся в отношении показателей безопасности проведения цикла 1 ЭКО/ИКСИ программы BPT, которые были получены в ходе крупного РКИ

ESTHER-1 [16] с наибольшим количеством пациенток, участвовавших в нем.

При расчете лекарственных затрат режим дозирования препаратов определялся на основании данных крупных РКИ (ESTHER-1 и ESTHER-2) [16–18], в которых показано, что применение фоллитропина дельта ассоциировано со статистически значимо более низкой курсовой дозой препарата. Рассматриваемый в ходе указанных исследований режим дозирования соответствовал официальной инструкции по применению препаратов [21].

Поскольку в рамках РКИ [16, 17] средняя курсовая доза препаратов была указана в микрограммах, то для каждого препарата определялась стоимость 1 мкг действующего вещества. При этом в анализ были включены все торговые наименования без учета формы выпуска и дозировки. Для препарата фоллитропин альфа, включенного в перечень ЖНВЛП, расчет медианы стоимости 1 мкг проводился на основании всех зарегистрированных действующих цен согласно Государственному реестру предельных отпускных цен с учетом налога на добавленную стоимость (НДС) в размере 10%. Цена на лекарственный препарат фоллитропин дельта была предоставлена компанией-производителем. Все данные представлены в **таблице 2**.

На следующем этапе проводилась оценка затрат, связанных с проведением циклов программы BPT. Согласно Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС [22] проведение процедур ЭКО осуществляется в дневном стационаре. При этом в рамках проведения процедуры ЭКО/ИКСИ в соответствии с порядком использования BPT выделяются следующие этапы:

- I этап – стимуляция суперовуляции;
- II этап – получение яйцеклетки;
- III этап – ЭКО и культивирование эмбрионов;
- IV этап – внутриматочное введение (перенос) эмбрионов;

Таблица 2. Общая характеристика лекарственных затрат

Table 2. General characteristics of drug costs

МНН / INN	ТН / TN	Лекарственная форма / Medication form	Дозировка, мкг/мл // Dosage, mcg/ml	Форма выпуска / Drug form	Цена производителя, руб. / Producer price, rub.		Стоимость 1 мкг, руб. / Price per 1 mcg, rub.
					Без НДС / No VAT	С 10% НДС / 10% VAT	
Фоллитропин дельта / Follitropin delta	Рековелль® / Rekovelle®	Р-р для п/к введения // Sol. for s/c administration	33,3	0,36 мл (12 мкг) / 0.36 ml (12 mcg)	5 401,00	5 941,10	495,1
				1,08 мл (36 мкг) / 1.08 ml (36 mcg)	16 204,00	17 824,40	
				2,16 мл (72 мкг) / 2.16 ml (72 mcg)	32 409,00	35 649,90	
Фоллитропин альфа / Follitropin alfa	Гонал-ф® / Примапур® / Фоллитроп® // Gonadotropin® / Primapur® / Follitrop®	Лиофилизат для приготовления р-ра для п/к введения / раствор для п/к введения // Lyophilisate for preparation of s/c sol. / sol. for s/c administration	44,0	22 мкг / 0,5 мл / 0.5 ml // 22 mcg / 0.5 ml / 0.5 ml	–	–	216,9
				33 мкг / 0,75 мл / 0.75 ml // 33 mcg / 0.75 ml / 0.75 ml			
				66 мкг / 1,5 мл / 1.5 ml // 66 mcg / 1.5 ml / 1.5 ml			

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; р-р – раствор; п/к – подкожное.

Note. INN – international nonproprietary name; TN – trade name; VAT – value-added tax; sol. – solution; s/c – subcutaneous.

– V этап – дополнительно в процессе проведения процедуры ЭКО возможно осуществление криоконсервации полученных на III этапе эмбрионов.

Поскольку в основе гипотезы исследования лежит положение о том, что сравниваемые препараты обладают различным профилем безопасности, то дополнительно был проанализирован процесс проведения процедуры ЭКО/ИКСИ в рамках циклов программы ВРТ с учетом того, что на фоне развития нежелательных явлений и других факторов проведение процедуры может быть прекращено на любом из этапов. В РКИ ESTHER-1 [16] и ESTHER-2 [17] подробно проанализирована процедура проведения цикла ЭКО/ИКСИ и движение пациенток в процессе проведения исследо-

вания, что позволило определить частоту выполнения различных этапов процедуры ЭКО/ИКСИ в рамках каждого из отдельных циклов ВРТ (табл. 3).

На заключительном этапе оценки затрат проводился расчет стоимости оказания медицинской помощи по причине развития осложнений – СГЯ средней/тяжелой степени и проведение профилактических мероприятий в связи с ним. Частота указанных осложнений была определена на основании крупных РКИ ESTHER-1 и ESTHER-2 [16–18]. Было принято допущение, что в случае развития СГЯ средней/тяжелой степени тяжести пациентка получает специализированную медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара, в случае необходимости проведения

Таблица 3. Частота проведения различных этапов процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в рамках циклов программы вспомогательных репродуктивных технологий, % [16–18]

Table 3. Frequency of various stages of the in vitro fertilization (IVF) procedure or intracytoplasmic sperm injection within the cycles of the assisted reproductive technology program, % [16–18]

Этапы / Stages	Фоллитропин дельта / Follitropin delta			Фоллитропин альфа / Follitropin alfa		
	Цикл 1 / Cycle 1	Цикл 2 / Cycle 2	Цикл 3 / Cycle 3	Цикл 1 / Cycle 1	Цикл 2 / Cycle 2	Цикл 3 / Cycle 3
I этап (стимуляция суперовуляции) / I stage (stimulation of superovulation) I–II этап (получение яйцеклетки) / I–II stage (ovum production) I–III этап (ЭКО и культивирование эмбрионов) без последующей криоконсервации эмбрионов / I–III stage (IVF and formation of embryos) without subsequent cryopreservation of embryos	4,5	4,4	3,2	2,7	3,8	3,2
I–III этап (ЭКО и культивирование эмбрионов) с последующей криоконсервацией эмбрионов без переноса эмбрионов / I–III stage (IVF and formation of embryos) with subsequent cryopreservation of embryos without transfer of embryos I–IV этап (ЭКО без осуществления криоконсервации эмбрионов) / I–IV stage (IVF without cryopreservation of embryos)	11,0	11,9	10,5	12,6	11,5	16,1
I–IV этап (ЭКО с последующей криоконсервацией эмбрионов) / I–IV stage (IVF followed by cryopreservation of embryos)	84,5	83,7	86,3	84,7	84,7	80,6

профилактических мероприятий в связи с СГЯ – в условиях дневного стационара. При этом помимо затрат на стационарное лечение в случае развития СГЯ средней/тяжелой степени также учитывались затраты на оказание скорой медицинской помощи (СМП).

Затраты на все виды стационарного лечения рассчитывали на основании нормативов финансовых затрат на 1 случай лечения в стационарных условиях за счет средств ОМС согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год (ПГГ) [23] с учетом Методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС [22] и методических рекомендаций

ФГБУ «ЦЭКМП» [24], определяли коэффициенты затратоемкости для соответствующих клинко-статистических групп (табл. 4, 5).

Затраты на СМП рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на 1 вызов СМП за счет средств ОМС согласно ПГГ, который составляет 3 288,90 руб.

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis

Основной целью АББ была оценка уровня влияния на бюджет системы здравоохранения применения различных вариантов овариальной стимуляции (фоллитропина дельта и фоллитропина альфа) при условии изменения долей использования препаратов.

Таблица 4. Общая характеристика затрат, связанных с проведением цикла в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий

Table 4. General characteristics of costs associated with a cycle under the program of assisted reproductive technologies

Этапы / Stages	КСГ / DRG	Наименование КСГ / DGR name	КЗ / CIR	Профиль / Profile	Код профиля / Profile code	ДЗП, % / SWOC, %	Базовая ставка, руб. / Basic rate, rub.	ПК / AF	Тариф, руб. / Tariff, rub.
I этап (стимуляция суперовуляции) / I stage (stimulation of superovulation) I–II этап (получение яйцеклетки) / I–II stage (ovum production) I–III этап (ЭКО и культивирование эмбрионов) без последующей криоконсервации эмбрионов / I–III stage (IVF and formation of embryos) without subsequent cryopreservation of embryos	ds02.009	Экстракорпоральное оплодотворение (уровень 2) / In vitro fertilization (level 2)	5,99	Акушерство и гинекология / Obstetrics and gynecology	2	20,87	25 780,50	0,6	73 317,99
I–III этап (ЭКО и культивирование эмбрионов) с последующей криоконсервацией эмбрионов без переноса эмбрионов / I–III stage (IVF and formation of embryos) with subsequent cryopreservation of embryos without transfer of embryos I–IV этап (ЭКО без осуществления криоконсервации эмбрионов) / I–IV stage (IVF without cryopreservation of embryos)	ds02.010	Экстракорпоральное оплодотворение (уровень 3) / In vitro fertilization (level 3)	9,74			18,27			123 135,43
I–IV этап (ЭКО с последующей криоконсервацией эмбрионов) / I–IV stage (IVF followed by cryopreservation of embryos)	ds02.011	Экстракорпоральное оплодотворение (уровень 4) / In vitro fertilization (level 4)	10,65			17,59			135 760,09

Примечание. КСГ – клинко-статистическая группа; КЗ – коэффициент затратоемкости; ДЗП – доля заработной платы и прочих расходов; ПК – поправочный коэффициент; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

Note. DRG – diagnosis-related group; CIR – cost-intensiveness ratio; SWOC – share of wages and other costs; AF – adjustment factor; IVF – in vitro fertilization.

Таблица 5. Общая характеристика затрат на купирование осложнений

Table 5. General characteristics of costs for treatment of complications

Код по МКБ-10 / ICD-10 code	Диагноз / Diagnosis	КСГ / DRG	Наименование КСГ / DRG name	КЗ / CIR	Профиль / Profile	Базовая ставка, руб. / Basic rate, rub.	ПК / AF	Тариф, руб. / Tariff, rub.
N98.1	Гиперстимуляция яичников / Ovarian hyperstimulation	st02.009	Другие болезни, врожденные аномалии, повреждения женских половых органов / Other diseases, congenital anomalies, injuries of female genital organs	0,46	Акушерство и гинекология / Obstetrics and gynecology	41 858,10	0,65	12 515,57
		ds02.002	Болезни женских половых органов / Diseases of the female genital organs	0,66		25 780,50	0,60	10 209,08

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; КСГ – клинко-статистическая группа; КЗ – коэффициент затроемкости; ПК – поправочный коэффициент.

Note. ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th revision; DRG – diagnosis-related group; CIR – cost-intensiveness ratio; AF – adjustment factor.

Временной горизонт составил 1 год, с учетом этого при проведении АВБ был использован статический подход, когда численность целевой популяции пациенток не меняется с течением времени [20]. Основная характеристика популяции, у которой предполагается применение анализируемых медицинских технологий: взрослые пациентки с установленным диагнозом бесплодия, которым необходимо выполнение контролируемой овариальной стимуляции в рамках проведения циклов программ ВРТ (ЭКО или ИКСИ).

В рамках реализуемого с 2019 г. национального проекта «Демография» согласно паспорту федерального проекта «Финансовая поддержка семей при рождении детей» на 2023 г. запланировано 78 тыс. циклов ЭКО [11].

Лекарственный препарат фоллитропин альфа, включенный в анализ в качестве препарата сравнения, применяется в текущей практике лечения пациенток с бесплодием по тем же показаниям и в такой же клинической ситуации, что и фоллитропин дельта, и единственный включен в перечень ЖНВЛП. Таким образом, для проведения АВБ рассматривались два альтернативных сценария помощи пациенткам в рамках проведения цикла ЭКО/ИКСИ программы ВРТ:

– текущая медицинская практика – базовый сценарий, описывает текущие расходы на проведение циклов ЭКО/ИКСИ в рамках программ ВРТ при 100% применении фоллитропина альфа;

– моделируемая медицинская практика (с учетом прогнозируемого изменения структуры лекарственного обеспечения пациенток) – альтернативный сценарий, описывает прогнозируемое изменение расходов системы здравоохранения РФ при включении препарата фоллитропин дельта в перечень ЖНВЛП с учетом изменения затрат на проведение циклов ЭКО/ИКСИ в рамках программ ВРТ, доли применения препаратов фоллитропин альфа и фоллитропин дельта по 50%.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

На заключительном этапе исследования проведен детерминистический анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность результатов к изменению исходных параметров. В ходе анализа для каждого параметра модели (стоимость лекарственных препаратов, показатели их клинической эффективности, численность целевой популяции и доли применения препаратов в рамках моделируемой практики, а также затраты на цикл про-

граммы ВРТ) по очереди изменяли значения в сторону увеличения и уменьшения максимально на 10% с шагом в 1%.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ прямых медицинских затрат / Direct medical costs analysis

Анализ лекарственных затрат показал, что применение препарата фоллитропин дельта ассоциировано с более высоким уровнем затрат по сравнению с фоллитропином альфа. Разница за цикл 1 составляет 48%, суммарно за три цикла – 49%. При этом при повторных циклах отмечается значительное снижение лекарственных затрат (около 80%) как для фоллитропина дельта, так и для фоллитропина альфа (табл. 6).

Суммарные затраты, связанные с проведением трех циклов ЭКО/ИКСИ программ ВРТ, представлены в таблице 7.

Как видим, применение фоллитропина дельта ассоциировано с меньшим уровнем затрат на проведение циклов ЭКО/ИКСИ программ ВРТ. Данная тенденция характерна как для цикла 1, так и для повторных циклов ЭКО/ИКСИ. Разница в цикле 1 составляет 1%, в цикле 2 – 4,3%, в цикле 3 – 2,1%. Суммарная разница за три цикла ЭКО/ИКСИ составляет 2 769,97 руб. (1,4%).

При этом следует понимать, что проанализированные ранее затраты на лекарственную терапию овариальной стимуляции входят в затраты на цикл программ ВРТ. В цикле 1 на долю лекарственных затрат пришлось 33,9% для фоллитропина дельта и 17,3% для фоллитропина альфа, в цикле 2 – 40,5% и 20,4% соответственно, в цикле 3 – 48,6% и 22,3% соответственно. Т.е. в структуре затрат на цикл программы ВРТ лекарственные затраты занимают меньшую долю по сравнению с остальными затратами.

Применение фоллитропина дельта связано также с меньшим уровнем затрат на купирование осложнений по сравнению с фоллитропином альфа. Необходимо отметить, что полученные затраты представляют собой средневзвешенные на 1 пациентку. При этом 1 случай развития СГЯ средней/тяжелой степени может оказывать намного более значимую экономическую нагрузку на бюджет системы ОМС за счет необходимости оказания узкоспециализированной медицинской помощи, на государство и общество в целом за счет непрямых затрат, связанных не только с временной утратой трудоспособности, но и с инвалидизацией и даже

Таблица 6. Результаты оценки затрат на проведение овариальной стимуляции при применении анализируемых препаратов

Table 6. Cost estimation results for ovarian stimulation with the analyzed drugs

Параметр / Parameter	Затраты, руб. / Costs, rub.		Разница, руб. / Difference, rub.	Разница, % / Difference, %
	Фоллитропин дельта / Follitropin delta	Фоллитропин альфа / Follitropin alfa		
Лекарственные затраты на цикл 1 программы BPT / Drug costs for Cycle 1 of ART program	44 559,00	22 956,79	–21 602,21	–48
Лекарственные затраты на цикл 2 программы BPT / Drug costs for Cycle 2 of ART program	20 206,33	10 638,05	–9 568,28	–47
Лекарственные затраты на цикл 3 программы BPT / Drug costs for Cycle 3 of ART program	9 194,71	4 133,19	–5 061,53	–55
Всего / Total	73 960,05	37 728,03	–36 232,02	–49

Примечание. BPT – вспомогательная репродуктивная технология.

Note. ART – assisted reproductive technology.

Таблица 7. Суммарные результаты оценки затрат, связанных с проведением трех циклов программ вспомогательных репродуктивных технологий

Table 7. Summary of costs associated with three cycles of assisted reproductive technology programs

Вид затрат / Type of costs	Затраты, руб. / Costs, rub.		Разница, руб. / Difference, rub.	Разница, % / Difference, %
	Фоллитропин дельта / Follitropin delta	Фоллитропин альфа / Follitropin alfa		
Цикл 1 программы BPT / Cycle 1 of ART program				
Затраты на оказание медицинской помощи в рамках цикла программы BPT, руб. / Costs of providing medical care within a Cycle of ART program, rub.	131 557,29	132 474,45	917,17	1
Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием СГЯ средней/тяжелой степени, руб. // Costs of providing medical care for moderate/severe OHSS, rub.	331,89	458,33	126,44	28
Затраты на предотвращение развития СГЯ, руб. / Costs of preventing OHSS, rub.	234,81	459,41	224,60	49
Итого / Total	132 123,99	133 392,19	1 268,20	1
Цикл 2 программы BPT / Cycle 2 of ART program				
Затраты на оказание медицинской помощи в рамках цикла программы BPT, руб. / Costs of providing medical care within a cycle of ART program, rub.	49 843,52	52 088,08	2 244,56	4,3
Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием СГЯ средней/тяжелой степени, руб. // Costs of providing medical care for moderate/severe OHSS, rub.	0,00	168,49	168,49	–
Затраты на предотвращение развития СГЯ, руб. / Costs of preventing OHSS, rub.	61,90	76,59	14,69	19,2
Итого / Total	49 905,42	52 333,17	2 427,75	4,6
Цикл 3 программы BPT / Cycle 3 of ART program				
Затраты на оказание медицинской помощи в рамках цикла программы BPT, руб. / Costs of providing medical care within a cycle of ART program, rub.	18 922,76	18 531,00	-391,76	–2,1
Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием СГЯ средней/тяжелой степени, руб. // Costs of providing medical care for moderate/severe OHSS, rub.	0,00	24,46	24,46	–
Затраты на предотвращение развития СГЯ, руб. / Costs of preventing OHSS, rub.	0,00	15,80	15,80	–
Итого / Total	18 922,76	18 571,26	-351,50	–1,9
Всего / Total	200 952,17	204 296,62	3 344,45	2

Примечание. BPT – вспомогательная репродуктивная технология; СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников.

Note. ART – assisted reproductive technology; OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome.

смертельным исходом среди женщин молодого возраста (материнская смертность).

Таким образом, разработанная модель продемонстрировала, что применение фоллитропина дельта ассоциировано с меньшим уровнем затрат на проведение всех трех циклов ЭКО/ИКСИ программ ВРТ. Суммарные затраты на проведение цикла 1 при применении фоллитропина дельта составили 132 123,99 руб., фоллитропина альфа – 133 392,19 руб. Суммарные затраты за три цикла при использовании фоллитропина дельта составили 200 952,17 руб., фоллитропина альфа – 204 296,62 руб. (разница 2%).

Можно сделать вывод, что за счет более предсказуемого овариального ответа и минимизированного риска развития СГЯ применение фоллитропина дельта приводит к снижению нагрузки на систему здравоохранения и более рациональному расходованию средств бюджета системы ОМС.

Анализ «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Итоговые результаты проведенного анализа «затраты–эффективность» представлены в **таблице 8**. Результаты сравнительного клинико-экономического анализа демонстрируют, что показатель затрат на 1 случай отсутствия медицинских вмешательств в связи с СГЯ для фоллитропина дельта составил 135 234,38 руб., это на 3,2% меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении фоллитропина альфа (139 677,69 руб.).

Таким образом, применение фоллитропина дельта по сравнению с фоллитропином альфа является строго предпочтительной альтернативой, т.к. он демонстрирует лучшую эффективность при более низких затратах.

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis

С учетом всех допущений и предположительного размера целевой когорты (78 тыс. циклов ВРТ) анализ текущей практики показал, что затраты в течение 1 года составляют 10,4 млрд руб. В рамках моделируемой практики при условии применения анализируемых препаратов в соотношении 50/50 затраты в течение 1 года составят 10,35 млрд руб. (разница 49,5 млн руб., или 0,5%) (**табл. 9**). Т.е. применение фоллитропина дельта снизит экономическую нагрузку на систему здравоохранения РФ, а полученная экономия финансовых средств позволит дополнительно провести 374 цикла программ ВРТ в течение 1 года.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Анализ чувствительности выявил устойчивость результатов разработанной модели к изменению значений исходных параметров стоимости анализируемых лекарственных препаратов, затрат на оказание медицинской помощи в рамках циклов программ ВРТ, численности целевой популяции и долей применения анализируемых препаратов в пределах 3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Результаты проведенного исследования показали, что применение индивидуального режима дозирования фоллитропина дельта для проведения контролируемой овариальной стимуляции у взрослых пациенток в рамках циклов ЭКО/ИКСИ программ ВРТ является клинически эффективным и экономически целесообразным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациенткам с бесплодием на территории РФ.

Таблица 8. Результаты анализа «затраты–эффективность»

Table 8. Results of the cost-benefit analysis

Параметр / Parameter	Затраты, руб. / Costs, rub.		Разница, руб. / Difference, rub.	Разница, % / Difference, %
	Фоллитропин дельта / Follitropin delta	Фоллитропин альфа / Follitropin alfa		
Затраты на оказание медицинской помощи в рамках цикла программы ВРТ (цикл 1), руб. / Costs of providing medical within a cycle of ART program (Cycle 1), rub.	131 557,29	132 474,45	917,17	1
Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием СГЯ средней/тяжелой степени (цикл 1), руб. // Costs of providing medical care for moderate/severe OHSS (Cycle 1), rub.	331,89	458,33	126,44	28
Затраты на предотвращение развития СГЯ (цикл 1), руб. / Costs of preventing OHSS (Cycle 1), rub.	234,81	459,41	224,60	49
Суммарные затраты на цикл 1 программы ВРТ, руб. / Total costs for Cycle 1 of ART program, rub.	132 123,99	133 392,19	1 268,20	1
Доля пациентов, которым не потребовалось медицинского вмешательства по поводу СГЯ, % / Share of patients who did not require medical intervention for OHSS, %	97,7	95,5	–	2,2
Показатель «затраты–эффективность», руб. / Cost-effectiveness ratio, rub.	135 234,38	139 677,69	4 443,31	3,2

Примечание. ВРТ – вспомогательная репродуктивная технология; СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников.

Note. ART – assisted reproductive technology; OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome.

Таблица 9. Результаты анализа влияния на бюджет, руб.

Table 9. Results of the budget impact analysis, rub.

Параметр / Parameter	Фоллитропин дельта / Follitropin delta	Фоллитропин альфа / Follitropin alfa
Текущая практика / Current practice		
Общие затраты на оказание медицинской помощи в рамках цикла программы BPT / Total costs of providing medical care within a cycle of ART program	0	10 333 007 363,45
Затраты на лекарственную терапию / Costs of drug therapy	0	1 790 630 002,20
Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием СГЯ средней/тяжелой степени // Costs of providing medical care for moderate/severe OHSS	0	35 749 715,44
Затраты на предотвращение развития СГЯ / Costs of preventing OHSS	0	35 833 863,78
Итого / Total	10 404 590 942,67	
Моделируемая практика / Simulated practice		
Общие затраты на оказание медицинской помощи в рамках цикла программы BPT / Total costs of providing medical care within a cycle of ART program	5 130 734 169,55	5 166 503 681,73
Затраты на лекарственную терапию / Costs of drug therapy	1 737 801 000,00	895 315 001,10
Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием СГЯ средней/тяжелой степени // Costs of providing medical care for moderate/severe OHSS	12 943 862,49	17 874 857,72
Затраты на предотвращение развития СГЯ / Costs of preventing OHSS	9 157 542,97	17 916 931,89
Итого / Total	10 355 131 046,34	

Примечание. BPT – вспомогательная репродуктивная технология; СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников.

Note. ART – assisted reproductive technology; OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome

ЛИТЕРАТУРА:

- Кулаков В.И., Назаренко Т.А., Тер-Аванесов Г.В. Бесплодный брак: достижения, проблемы, перспективы. Тезисы конференции «Мужское здоровье»; 2003.
- Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012; 9 (12): e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>.
- Boivin J., Bunting L., Collins J.A., et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007; 22 (6): 1506–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem046>.
- Rutstein S.O., Shah I.H. Infecundity infertility and childlessness in developing countries. URL: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/CR9/CR9.pdf> (дата обращения 03.03.2023).
- Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.Я. Бесплодие в Кемеровской области. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2010; 1: 37–9.
- Ринчиндоржиева М.П., Колесников С.И., Сутурина Л.В. и др. Эпидемиология женского бесплодия городского населения Республики Бурятия. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2011; 4-2: 295–8.
- Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И. и др. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста Забайкальского края. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2014; 4: 54–8.
- Литвинова Е.В., Носкова О.В., Былым Г.В. О клинических и демографических аспектах бесплодия и путях преодоления его последствий. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2021; 25 (2): 196–202.
- De Geyter C., Wyns C., Calhaz-Jorge C., et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned?

- A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod.* 2020; 35 (12): 2832–49. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa250>.
- Российская ассоциация репродукции человека. Регистр BPT: отчет за 2020 г. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf (дата обращения 03.03.2023).
- Федеральный проект «Финансовая поддержка семей при рождении детей». URL: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/1> (дата обращения 03.03.2023).
- Калугина А.А., Боярский К.Ю., Маколкин А.А. и др. Обзор результатов клинических исследований фоллитропина дельта в протоколах овариальной стимуляции. Первый опыт применения в России. *Акушерство и гинекология.* 2021; 11: 246–64. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.246-264>.
- Busso C., Soares S., Pellicer A. (2019) Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome. URL: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome> (дата обращения 03.02.2023).
- Государственный реестр лекарственных средств. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Рековелл®. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 17.02.2023).
- Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>.
- Nyboe Andersen A., Nelson S.M., Fauser B.C., et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril.* 2017; 107 (2): 387–96.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.033>.

17. Bosch E., Havelock J., Martin F.S., et al. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38 (2): 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.012>.
18. Fernández-Sánchez M., Visnova H., Yuzpe A., et al. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38 (4): 528–37. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.032>.
19. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармако-экономических исследований. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012; 5 (2): 9–12.
20. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. и др. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. М.: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России»; 2019: 59 с.
21. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 27.01.2023).
22. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. URL: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/e60/e60ae170a1b14490d9f2315f77e37304.pdf> (дата обращения 07.02.2023).
23. Постановление Правительства РФ от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202212310044> (дата обращения 23.01.2023).
24. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). М.: ФГБУ «ЦЭКМП»; 2018.
1. Kulakov V.I., Nazarenko T.A., Ter-Avanesov G.V. Infertile marriage: achievements, problems, prospects. Abstracts of the conference "Men's Health"; 2003 (in Russ.).
2. Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012; 9 (12): e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>.
3. Boivin J., Bunting L., Collins J.A., et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007; 22 (6): 1506–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem046>.
4. Rutstein S.O., Shah I.H. Infecundity infertility and childlessness in developing countries. Available at: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/CR9/CR9.pdf> (accessed 03.03.2023).
5. Ustinova T.A., Artimuk N.V., Vlasova V.V., Pyshov A.Y. Infertility in couples of Kemerovo Region. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010; 1: 37–9 (in Russ.).
6. Rinchindorzhiya M.P., Kolesnikov S.I., Suturina L.V., et al. Epidemiology of women infertility among urban population of the Republic of Buryatia. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 4-2: 295–8 (in Russ.).
7. Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Anokhova L.I., et al. Prevalence and characteristics of infertility in young women of reproductive age living in Zabaykalsky District. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 4: 54–8 (in Russ.).
8. Litvinova E.V., Noskova O.V., Bylym G.V. About clinical and demographic aspects of infertility and ways to overcome its consequences. *Vestnik of Hygiene and Epidemiology*. 2021; 25 (2): 196–202 (in Russ.).
9. De Geyter C., Wyns C., Calhaz-Jorge C., et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod*. 2020; 35 (12): 2832–49. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa250>.
10. 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 03.03.2023).
11. Federal project "Financial support of families at the birth of children". Available at: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programs/demography/1> (in Russ.) (accessed 03.03.2023).
12. Kalugina A.A., Boyarsky K.Yu., Makolkina A.A., et al. Review of the results of clinical studies of follitropin delta in ovarian stimulation protocols. The first experience of application in Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 11: 246–64 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.246-264>.
13. Busso C., Soares S., Pellicer A. (2019) Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome> (accessed 03.03.2023).
14. State Register of Medicines. Official instructions for the use of Recovell®. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
15. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2014; 14: 579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>.
16. Nyboe Andersen A., Nelson S.M., Fauser B.C., et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017; 107 (2): 387–96.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.033>.
17. Bosch E., Havelock J., Martin F.S., et al. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38 (2): 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.012>.
18. Fernández-Sánchez M., Visnova H., Yuzpe A., et al. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38 (4): 528–37. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.032>.
19. Yagudina R.I., Sorokovikov I.V. Methodology of cost-utility analysis in pharmacoeconomic studies. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* 2012; 5 (2): 9–12 (in Russ.).
20. Omelyanovskiy V.V., Avxentieva M.V., Khachatryan G.R., et al. Methodological recommendations on the use of mathematical modeling in clinical and economic research and research using budget impact analysis. Moscow: Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 2019: 59 pp. (in Russ.).
21. State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russ.) (accessed 27.01.2023).
22. Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of compulsory medical insurance. Available at: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/e60/e60ae170a1b14490d9f2315f77e37304.pdf> (in Russ.) (accessed 07.02.2023).
23. Decree of the Government of the RF of 29.12.2022 No. 2497 "On the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025". Available at: <http://>

publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202212310044 (in Russ.) (accessed 23.01.2023).

24. Omelyanovskiy V.V., Avxentieva M.V., Sura M.V., et al. Methodolog-

ical recommendations for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product (new edition). Moscow: Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 2018 (in Russ.).

Сведения об авторах

Крысанов Иван Сергеевич – к.фарм.н., доцент, заведующий лабораторией оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы Научно-образовательного института фармации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>; WoS ResearcherID: G-8780-2018; Scopus Author ID: 23473964900; РИНЦ SPIN-код: 1290-4976. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru.

Крысанова Вера Сергеевна – преподаватель кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>; WoS ResearcherID: AAE-2346-2019; Scopus Author ID: 57193874403; РИНЦ SPIN-код: 6433-2420.

Ермакова Виктория Юрьевна – к.фарм.н., доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>; Scopus Author ID: 57202984730; РИНЦ SPIN-код: 8039-3069.

About the authors

Ivan S. Krysanov – PhD (Pharm.), Associate Professor, Head of Laboratory of Health Technology Assessment and Clinical and Economic Expertise, Scientific and Educational Institute of Pharmacy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of Pharmacy Course, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>; WoS ResearcherID: G-8780-2018; Scopus Author ID: 23473964900; RSCI SPIN-code: 1290-4976. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru.

Vera S. Krysanova – Member of Chair of Therapy with a Course of Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>; WoS ResearcherID: AAE-2346-2019; Scopus Author ID: 57193874403; RSCI SPIN-code: 6433-2420.

Viktoriya Yu. Ermakova – PhD (Pharm.), Associate Professor, Chair of Chemistry, Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>; Scopus Author ID: 57202984730; RSCI SPIN-code: 8039-3069.