

Клинико-экономическое обоснование применения пролонгированного гонадотропина в программах экстракорпорального оплодотворения и новые возможности корифоллитропина альфа

Т.А.Назаренко[✉]

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а

Цель: определить схемы индукции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения, являющиеся эффективными и фармакоэкономически обоснованными.

Материалы и методы. Фармакоэкономический анализ проводили с применением метода «минимизации затрат» на основании допущения о равной эффективности сравниваемых схем индукции суперовуляции, которое было подтверждено в ходе обзора клинических исследований и их метаанализа. Для оценки затрат на лекарственные препараты, используемые для индукции суперовуляции, ориентировались на зарегистрированные цены жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) или среднюю цену в государственных закупках, в случае если лекарственный препарат не включен в ЖНВЛП. Отдельно рассматривали сценарии режима дозирования и длительности применения препаратов согласно исходным данным: 1) рекомендуемые в инструкциях по медицинскому применению; 2) в стандарте медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий; 3) в опубликованных данных клинических исследований.

Результаты. При проведении фармакоэкономического анализа с учетом всех сценариев исходных данных получены результаты, подтверждающие фармакоэкономическое преимущество корифоллитропина альфа по сравнению с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном – рФСГ (фоллитропин альфа). Применение этого препарата приводило к экономии бюджета здравоохранения на лекарственные препараты в среднем на одну пациентку в каждом сценарии: 1) 1 732,22 руб., или примерно 5%; 2) 3 269,44 руб., или примерно 7%; 3) 14 955,83 руб., или примерно 30%.

Заключение. Применение корифоллитропина альфа для индукции суперовуляции является фармакоэкономически предпочтительным, так как приводит к экономии прямых медицинских затрат (при всех рассмотренных сценариях использования) при сопоставимой эффективности, меньшем количестве подкожных инъекций, а также возможностью сокращения длительности цикла стимуляции суперовуляции по сравнению с рФСГ ежедневного введения.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, индукция суперовуляции, обязательное медицинское страхование, корифоллитропин альфа.

✉ t.nazarenko@mail.ru

Для цитирования: Назаренко Т.А. Клинико-экономическое обоснование применения пролонгированного гонадотропина в программах экстракорпорального оплодотворения и новые возможности корифоллитропина альфа. Гинекология. 2017; 19 (3): 4–11. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.4-11

Clinical-economic rational of using of prolonged gonadotropin in IVF programs in according to the new opportunities of corifollitropin alfa

Т.А.Nazarenko[✉]

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 101000, Russian Federation, Moscow, ul. Pokrovka, d. 22a

Purpose. To define the schemes of induction of superovulation, what are the most pharmacoeconomical founded.

Methods. Pharmacoeconomic analysis was performed using the cost minimization analysis on the assumption of equal effectiveness compared schemes of hormonal stimulation, which was confirmed in the review of clinical trials and meta-analysis. To estimate the cost of drugs for ovulation induction we used registered VED rates and recommended in the instructions for medical use and the standard of care for infertility using assisted reproductive technologies dosing regimens.

Results. The results of the pharmacoeconomic analysis in according to all scenarios of the initial data, confirmed the pharmacoeconomic advantage of using corifollitropin alfa in comparison with the rFSH (follitropin alfa): 1) 1 732.22 rubles, approximately 5%; 2) 3 269.44 rubles, approximately 7%; 3) 14 955.83 rubles, approximately 30%.

Conclusions. The scheme of hormonal stimulation using corifollitropin alfa in according to all scenarios of the initial data is more pharmacoeconomical reasonable, since it economizes the direct of medical costs with comparable efficacy, fewer subcutaneous injections, and the possibility to decrease the duration of stimulation cycle as compared with daily rFSH.

Key words: IVF, corifollitropin alfa, assisted reproductive technologies, induction of superovulation, compulsory medical insurance.

✉ t.nazarenko@mail.ru

For citation: Nazarenko T.A. Clinical-economic rational of using of prolonged gonadotropin in IVF programs in according to the new opportunities of corifollitropin alfa. Gynecology. 2017; 19 (3): 4–11. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.4-11

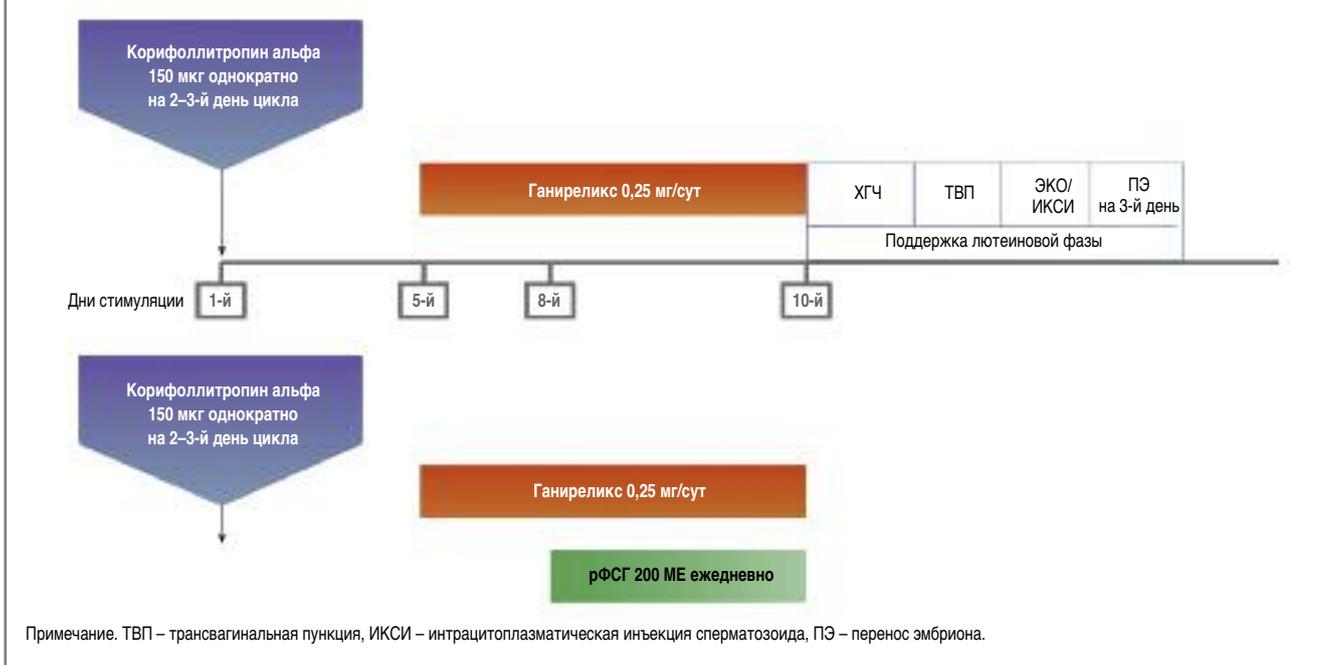
Несколько лет назад, с 2013 г., в клинической практике появилось новое средство для стимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) пролонгированного действия – корифоллитропин альфа (препарат Элонва®). Следует сказать, что до регистрации препарата в нашей стране в мире проведены широкомасштабные клинические исследования, оценивающие эффективность и безопасность Элонвы. Так, в систематическом обзоре A.Pouwer и соавт. (2015 г.) приведен анализ 6 рандомизированных клинических исследований с общим числом пациенток 3753 (корифоллитропин альфа полагали 2054 женщины) [1]. Был сделан вывод о том, что частота наступления беременности и коэффициент рождаемости не различались в группах, применяющих в цик-

лах ЭКО корифоллитропин альфа и обычную стимуляцию фоллитропином бета.

Еще в одном систематическом обзоре (M.Youssef и соавт., 2012) по оценке эффективности и безопасности недавно разработанного рекомбинантного ФСГ (рФСГ) с еженедельным введением – корифоллитропина альфа – были проанализированы 4 рандомизированных исследования с участием 2326 женщин [2]. Авторами был сделан вывод о том, что с точки зрения эквивалентности профиля безопасности и эффективности корифоллитропин альфа в комбинации с ежедневным введением антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) представляется хорошей заменой ежедневному введению рФСГ для женщин с нормальным ответом.

И наконец, метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований S.Fensore и соавт. (2015 г.) [3], в который

Рис. 1. Протокол с антагонистом ГнРГ и препаратом Элонва® [4].



были включены такие крупнейшие исследования, как ENGAGE (2009 г.) [4] и ENSURE (2010 г.) [5], с общим числом 2138 женщин, получавших пролонгированный рФСГ, показал, что корифоллитропин альфа эффективен, как и рФСГ ежедневного введения, в отношении частоты живорождения. Однако большее количество ооцитов, которое было получено после овариальной стимуляции корифоллитропином альфа, отражает более высокую эффективность новой разработки молекулы ФСГ. На рис. 1 представлены схемы применения Элонвы в протоколах с антагонистом ГнРГ: в первом случае (верхнее поле) без добавления дополнительных инъекций гонадотропинов, во втором – с дополнительным введением рФСГ с 8-го дня стимуляции до достижения критериев введения триггера овуляции.

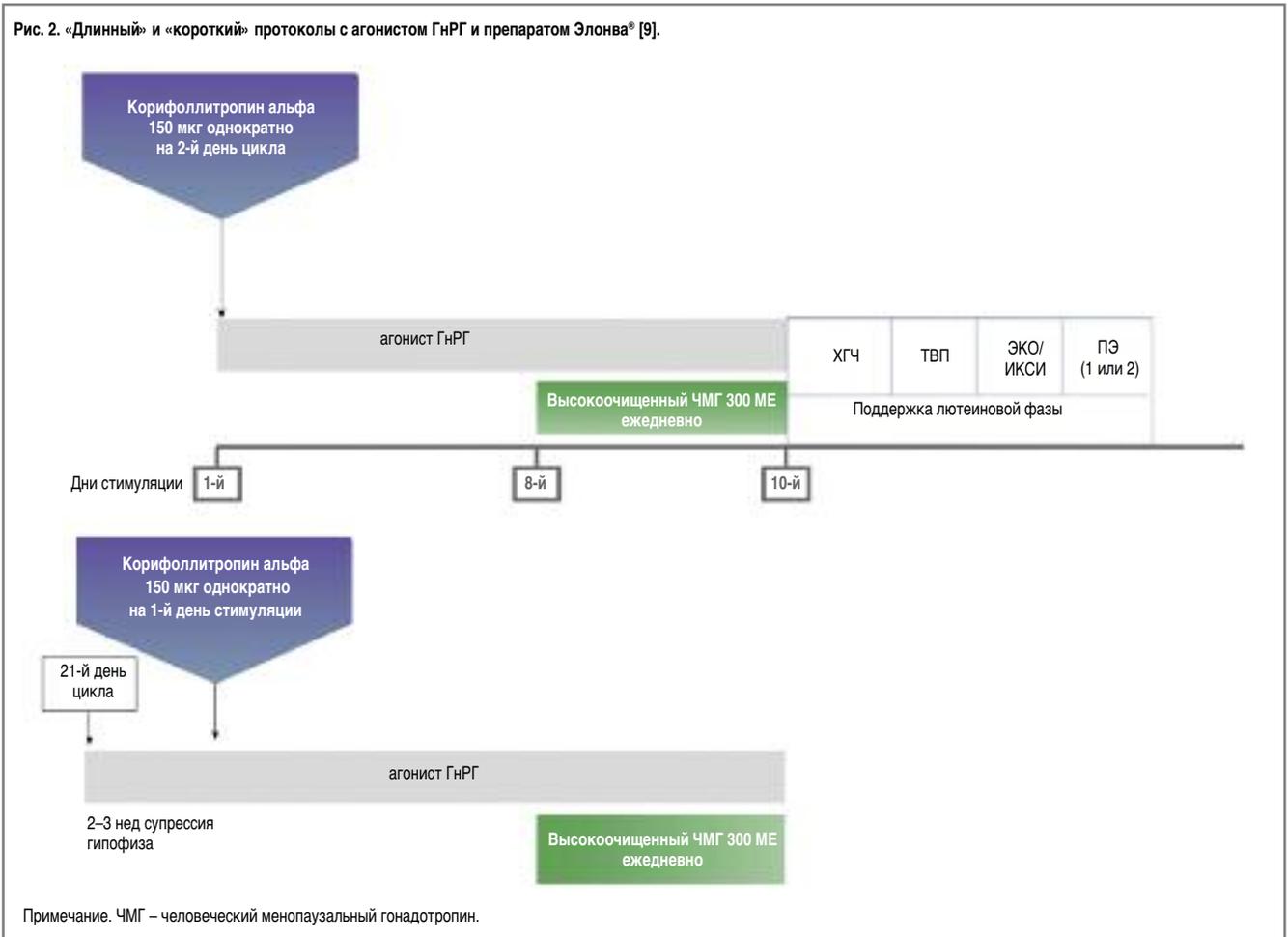
Казалось бы, эти и другие многочисленные публикации подтвердили эффективность, безопасность и удобство корифоллитропина альфа для стимуляции яичников в программах ЭКО, но большинство исследований было выполнено на выбранной группе «идеальных» пациенток. Это молодые женщины, имеющие нормальные показатели овариального резерва, но не мультифолликулярные/поликистозные яичники, число предыдущих попыток не более двух, ограничивали массу тела пациенток, стимуляцию проводили в протоколах с антагонистом ГнРГ. Закономерно возникли вопросы о возможности расширения показаний для использования препарата Элонва®, так как в клинической практике мы сталкиваемся с необходимостью работы с неоднородной популяцией, среди которой большую долю занимают женщины старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом.

В этой связи очевидный интерес представляет исследование американской группы ученых (R.Boostanfar и соавт., 2015), которое было проведено в 33 центрах США с участием 1390 пациенток (в группу корифоллитропина альфа рандомизированы 695 женщин) в возрасте 35–42 лет [6]. При выборе дозы пролонгированного гонадотропина принимали во внимание возраст пациенток, что особенно существенно для женщин старшей возрастной группы, поэтому априори применяли 150 мкг корифоллитропина альфа и при необходимости ежедневные инъекции 300 МЕ рФСГ до достижения критериев введения триггера овуляции. Полученная частота живорождения в расчете на начатый цикл – 21% в группе корифоллитропина альфа – наилучшим образом отражает результативность лечения, не оставляя сомнения в эффективности химерной молекулы даже при применении у пациенток со сниженным овариальным резервом.

Было проведено российское исследование Т.А.Назаренко и соавт. (2014 г.) и обобщены результаты использования корифоллитропина [7] в 4 клиниках Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга. Всего проанализированы 224 цикла лечения, при этом пациентки разделены по возрасту на 4 группы: 22–29 лет – 42 (18,7%) женщины, 30–34 лет – 73 (32,5%), 35–39 лет – 81 (36,1%), старше 40 лет – 28 (12,5%). Как видно, в данном исследовании не выделялась группа «идеальных» пациенток и лечение получали женщины от 30 до 39 лет, которые на сегодняшний день представляют основную возрастную категорию программ ЭКО, по существу, относясь к разряду старшего репродуктивного возраста со всеми вытекающими из этого сложностями. Кроме того, половина пациенток имели более 2 попыток ЭКО в анамнезе. Исследование подтвердило заключения специалистов об эффективности, безопасности и удобстве применения корифоллитропина для стимуляции яичников в программах ЭКО и внесло свои уточнения. Так, по мнению авторов, при сниженных показателях овариального резерва следует использовать дозу препарата 150 мкг вне зависимости от массы тела пациентки, целесообразно делать день «перерыва» между окончанием действия корифоллитропина и введением триггера овуляции, т.е. не вводить гонадотропины, а только антагонист ГнРГ, если не менее 3 фолликулов достигли преовуляторных размеров. Примечательно, что в последующем рекомендации по подбору дозы препарата не только в зависимости от массы тела женщины, но и от состояния ее овариального резерва была внесена в официальную инструкцию препарата [8].

Вместе с тем рамки исследования не позволили ответить на вопросы, волнующие клиницистов, – можно ли использовать корифоллитропин в протоколах с агонистом ГнРГ, можно ли применять его у женщин старшего возраста со сниженными показателями овариального резерва, можно ли применять препараты, содержащие лютеинизирующий гормон, и, наконец, не слишком ли это дорого по сравнению с традиционным ежедневным введением гонадотропинов? Принципиально, врачей интересовал вопрос, может ли корифоллитропин быть таким же универсальным индуктором фолликулогенеза, как и гонадотропины ежедневного введения, имея ввиду преимущества по комфортности для пациентов, а может быть, и по механизму действия. Вскоре появились работы, указывающие на возможность использования пролонгированного гонадотропина в протоколах с агонистом ГнРГ с одинаковой эффективностью лечения по сравнению с ежедневным введением

Рис. 2. «Длинный» и «короткий» протоколы с агонистом ГнРГ и препаратом Элонва® [9].



препаратов рФСГ (N.Polyzos и соавт., 2015) [9]. На рис. 2 представлены «длинный» и «короткий» протоколы с агонистом ГнРГ и корифоллитропином.

Действительно, если при достижении десенситизации в «длинных» протоколах мы ежедневно вводим рФСГ, почему нельзя использовать пролонгированную форму? Интересным является исследование Д.А.Кулешова и соавт. (2016 г.), в котором сравнивали эффективность стимуляции яичников у женщин старше 40 лет в двух протоколах лечения: 1-я группа использовала фоллитропин альфа в дозе 300 МЕ в день и трипторелин, 2-я – корифоллитропин и трипторелин, причем пациенткам обеих групп с 8-го дня стимуляции вводили менотропины в дозе 75–150 МЕ до дня введения триггера овуляции [10]. Лечение проводили в рамках программ обязательного медицинского страхования

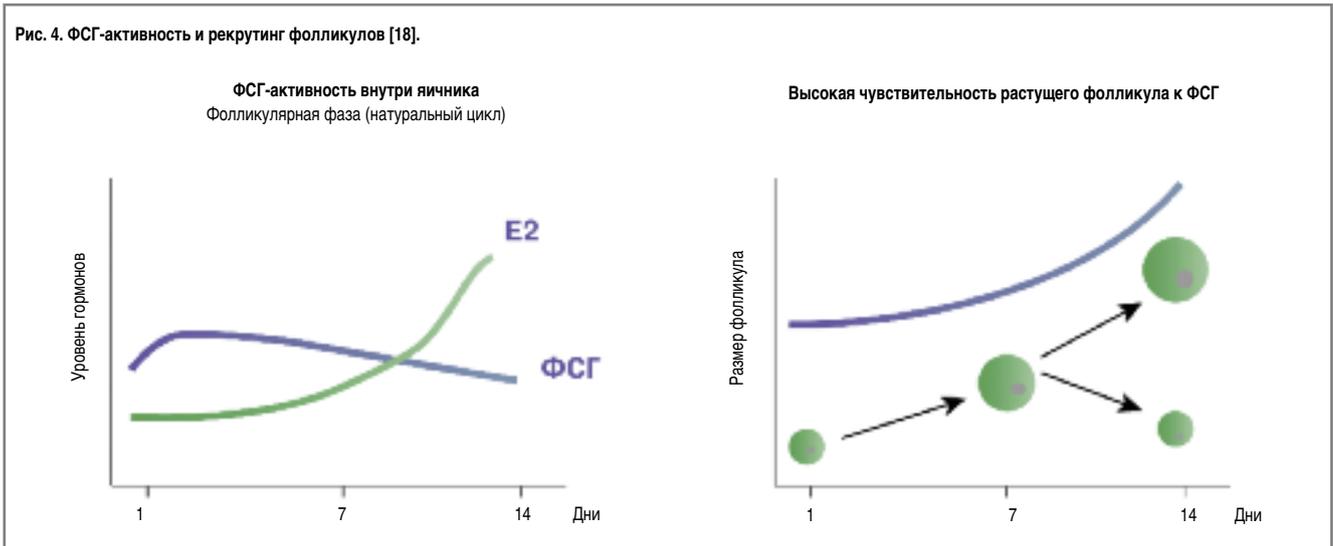
(ОМС), при этом авторы посчитали финансовую составляющую и пришли к выводу, что назначение корифоллитропина дает экономию по сравнению с традиционной схемой стимуляции в 21 054 руб. при одинаковой эффективности лечения и лучшей комплаентности и переносимости овариальной стимуляции. Учитывая, что корифоллитропин альфа находится в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [11] с фиксированными ценами, вопрос о включении его в стандарты ОМС может быть актуальным и полезным с клинической и экономической точек зрения.

В то же время, на наш взгляд, в России сложилась «неравномерная» ситуация приверженности врачей в отношении корифоллитропина. Есть специалисты, которые широко используют препарат, оценив его преимущества, есть та-

Рис. 3. Уровни биоактивности ФСГ после единственной инъекции Элонвы по сравнению с ежедневными инъекциями рФСГ [17].



Рис. 4. ФСГ-активность и рекрутинг фолликулов [18].



кие, которые не используют вообще, предпочитая традиционную стимуляцию и не желая что-то менять. Многие врачи применяют корифоллитропин лишь для доноров ооцитов, другие хотели бы назначать препарат, но не имеют опыта, боятся, что яичники не ответят, а препарат дорогой. Часто врачи опасаются развития неконтролируемого синдрома гиперстимуляции яичников, хотя в исследовании В.Tarlantzis и соавт. (2015 г.) установлено, что из 1705 пациенток, получавших корифоллитропин альфа, частота легкого, умеренного и тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников составила 3,0, 2,2 и 1,8% соответственно и 3,5, 1,3 и 1,3% соответственно у пациенток в группе рФСГ [12].

Несмотря на более интенсивный овариальный ответ при применении корифоллитропина по сравнению с рФСГ в течение первых 7 дней стимуляции яичников, частота синдрома гиперстимуляции яичников была одинаковой.

Таким образом, опасения не обоснованы, тем более что пациенткам с риском гиперергического ответа, как правило, Элонву не назначают. Каждая позиция имеет право на существование, и никто не должен лишать врача возможности делать свой выбор, но нам хотелось бы еще раз пояснить, что представляет собой корифоллитропин альфа, препарат, являющийся по сути значительным и уникальным достижением фармацевтической науки.

Итак, корифоллитропин альфа синтезирован благодаря соединению рекомбинантной гибридной молекулы ФСГ и карбокситермального пептида β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Это первый препарат нового класса гонадотропинов с другим фармакокинетическим профилем, но с фармакологическими свойствами, сходными с ФСГ «дикого типа». Препарат взаимодействует

исключительно с рецептором ФСГ, но не с рецептором лютеинизирующего гормона.

Время полувыведения корифоллитропина альфа примерно в 2 раза дольше, чем у рФСГ, вследствие чего одна инъекция позволяет инициировать и поддерживать рост множества фолликулов в течение целой недели. В силу этого снижаются количество обязательных инъекций ФСГ и нагрузка на пациентку при стимуляции яичников в программах ЭКО.

Резюмируя результаты проведенных исследований и достаточный клинический опыт, можно с уверенностью сказать, что врачи могут безбоязненно применять корифоллитропин в программах ЭКО у нормоовулирующих женщин, добавляя гонадотропины с 8-го дня стимуляции для окончательного созревания фолликулов, если в этом есть необходимость. Можно, по ситуации, в этом случае применять как рФСГ, так и препараты, содержащие лютеинизирующий гормон. Чтобы понять все преимущества корифоллитропина, кроме удобства назначения, целесообразно рассмотреть фармакокинетику этого уникального препарата. На рис. 3 представлена сравнительная фармакокинетика корифоллитропина альфа и ежедневных инъекций рФСГ.

После единственной инъекции корифоллитропина альфа значительная концентрация ФСГ выше терапевтического порога достигаются в течение первых суток, затем концентрация ФСГ в крови снижается, оставаясь поддерживающей дальнейшее развитие фолликулов, тогда как при ежедневном введении гонадотропинов концентрация ФСГ неизменна на протяжении всей фолликулярной фазы индуцированного цикла. Высокая концентрация ФСГ в первые сутки стимуляции обеспечивает рекрутинг большого числа фолликулов из яичников, как это показано на рис. 4.

Рис. 5. Элонва® в сравнении с рФСГ в высоких дозах у пациенток со сниженным овариальным резервом [13].

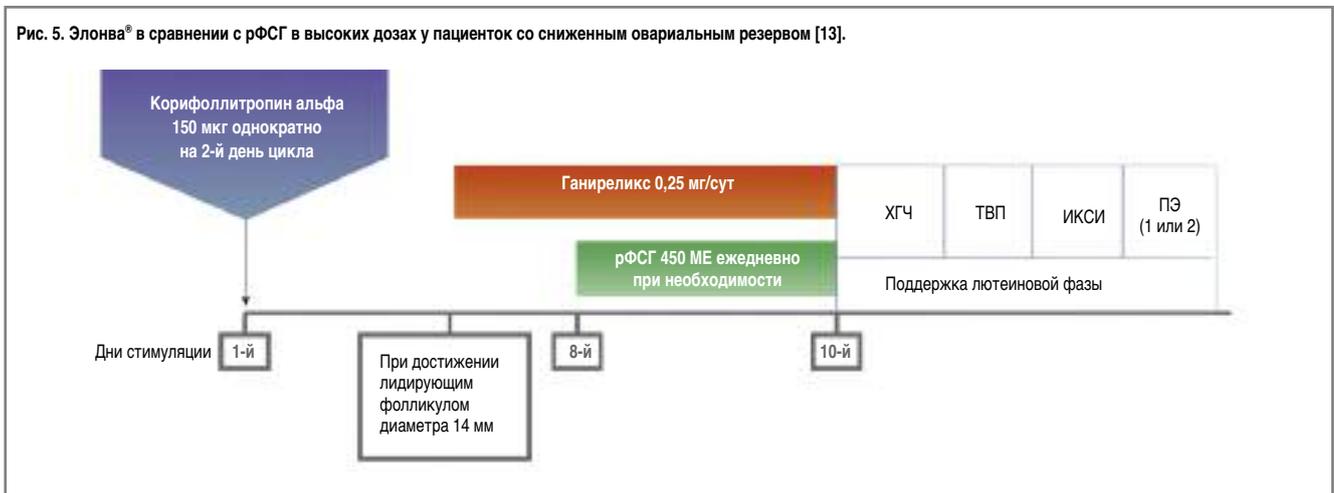
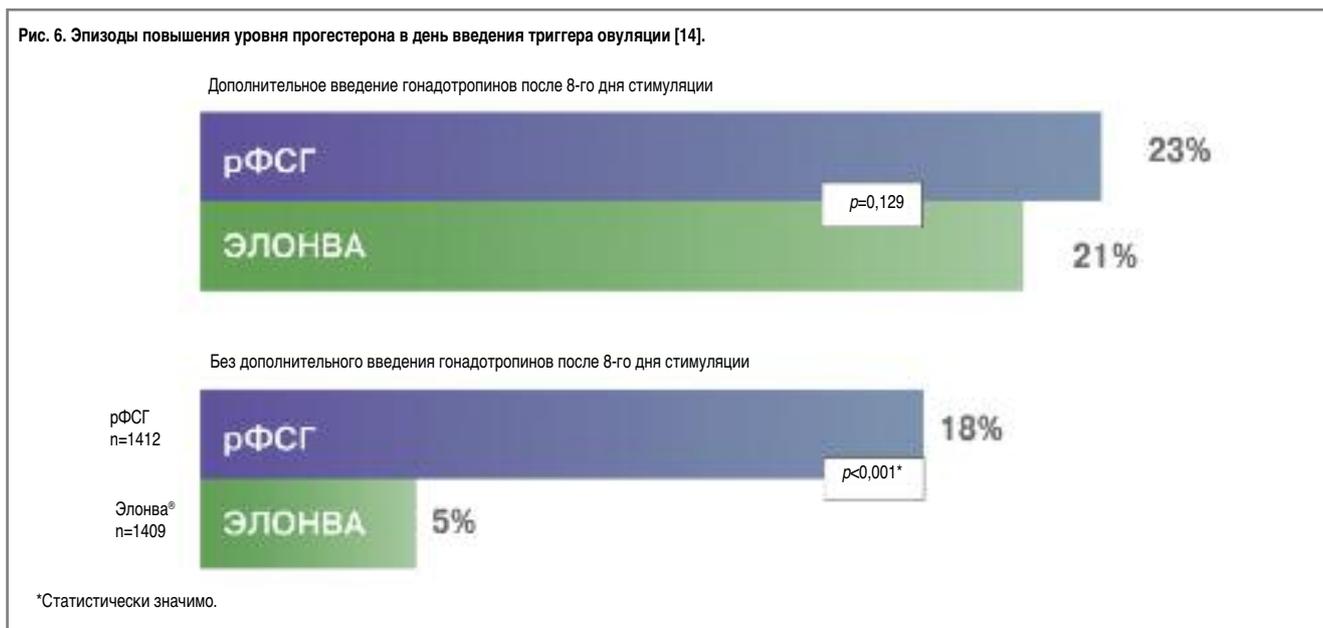


Рис. 6. Эпизоды повышения уровня прогестерона в день введения триггера овуляции [14].



Представленный механизм действия корифоллитропина может служить предпосылкой для эффективного использования препарата у пациенток со сниженным овариальным резервом. Такое исследование было проведено E.Kolibanakis и соавт., (2015 г.), авторы назначали препарат Элонва® в дозе 150 мкг и фоллитропин бета в дозе 450 МЕ в день женщинам старшего возраста со сни-

женным овариальным резервом яичников и бедным ответом в предыдущих попытках лечения [13]. Не было разницы по числу полученных кумулюс-ооцит-комплексов, хотя количество растущих фолликулов при применении корифоллитропина было большим. На следующем рисунке (рис. 5) показан используемый авторами протокол стимуляции.

Таблица 1. Исходные сведения о ценах на лекарственные препараты

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Дозировка	Количество в потребительской упаковке	Цена, руб. без НДС	Источник информации
Корифоллитропин альфа	Элонва®	150 мкг/0,5 мл	1	18 235,29	Реестр цен ЖНВЛП
Корифоллитропин альфа	Элонва®	100 мкг/0,5 мл	1	18 235,29	Реестр цен ЖНВЛП
Фоллитропин бета	Пурегон®	300 МЕ	1	4971,22	Госзакупки
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф®	22 мкг, шприц-ручка с 8 иглами	1	4416,64	Реестр цен ЖНВЛП
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф®	33 мкг, шприц-ручка с 12 иглами	1	6538,58	Реестр цен ЖНВЛП
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф®	66 мкг, шприц-ручка с 20 иглами	1	13 074,01	Реестр цен ЖНВЛП
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф®	5,5 мкг, флаконы 3 мл (шприцы)	1	855,9	Реестр цен ЖНВЛП
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф®	5,5 мкг, флаконы 3 мл (шприцы)	5	6224,5	Реестр цен ЖНВЛП
Ганиреликс	Оргалутран®	0,25 мг/0,5 мл	1	1001,78	Реестр цен ЖНВЛП
Ганиреликс	Оргалутран®	0,25 мг/0,5 мл	5	4978,94	Реестр цен ЖНВЛП
Цетрореликс	Цетротид	0,25 мг	1	1361,77	Реестр цен ЖНВЛП
Цетрореликс	Цетротид	0,25 мг	7	7941,93	Реестр цен ЖНВЛП

Таблица 2. Режимы дозирования и длительности курсов индукции суперовуляции в различных сценариях фармакоэкономического расчета

Сценарий	Источник информации	Лекарственный препарат	Средняя суточная доза	Длительность, дни	Средняя курсовая доза
1	Инструкции по медицинскому применению	Корифоллитропин альфа	150 мкг	7 (однократно в 1-й день)	150 мкг
		рФСГ для возможного продолжения стимуляции (фоллитропин бета)	150 МЕ	2	300 МЕ
		Сравниваемый рФСГ (фоллитропин альфа)	150–225 МЕ (для расчетов использовали 150 МЕ/сут)	10	1500 МЕ
2	Стандарт медицинской помощи	Корифоллитропин альфа	150 мкг	7 (однократно в 1-й день)	150 мкг (нет в стандарте)
		рФСГ для возможного продолжения стимуляции (фоллитропин бета)	150 МЕ	16–7=9	1350 МЕ (расчетное значение)
		Сравниваемый рФСГ (фоллитропин альфа)	150 МЕ	16	2400 МЕ
3	Клинические исследования	Корифоллитропин альфа	150 мкг	7 (однократно в 1-й день)	150 мкг
		рФСГ для возможного продолжения стимуляции (фоллитропин бета)	200 МЕ	2 (до 9-го дня)	400 МЕ (ENGAGE study, P.Devroey и соавт., 2009) [4]
		Сравниваемый рФСГ (фоллитропин альфа)	н/д	9	2325 МЕ (метаанализ M.Ludwig и соавт., 2004) [16]

Представленные результаты требуют дальнейших исследований и накопления опыта. Возможно, применение пролонгированного гонадотропина позволит повысить эффективность лечения у женщин молодого возраста со сниженными показателями овариального резерва, так как известно, что у пациенток старшей возрастной группы значительно страдает качество ооцитов.

Важным клиническим аспектом, вытекающим из фармакокинетики пролонгированного ФСГ, является уровень преовуляторного прогестерона. Исследования последних лет показали, что интенсивная ФСГ-стимуляция способствует повышению преовуляторных значений прогестерона, что неблагоприятно сказывается на частоте имплантации и наступлении беременности (V.Lawtenz и соавт., 2016) [14]. Как было сказано выше, механизм действия корифоллитропина обеспечивает высокую активность ФСГ выше терапевтического порога в первые сутки введения препарата, затем концентрации гормона снижаются до поддерживающих значений. Если мы вспомним физиологию фолликулогенеза, то увидим, что при достижении фолликулом размеров 14 мм он уже не нуждается в интенсивной ФСГ-стимуляции, тем самым действие пролонгированного гонадотропина максимально приближено к физиологическим колебаниям ФСГ в течение фолликулярной фазы менструального цикла. Ежедневное введение гонадотропинов обеспечивает постоянно высокую концентрацию ФСГ, что является предпосылкой для повышения преовуляторного уровня прогестерона. На рис. 6 убедительно продемонстрированы различия в значениях преовуляторного прогестерона при ежедневном назначении гонадотропинов и при пролонгированной форме. Особенно значимы различия, если корифоллитропин используют как монотерапию.

Дальнейшие исследования позволяют прийти к окончательному решению этого вопроса. Представленные данные доказывают эффективность, безопасность и удобство применения корифоллитропина в программах вспомогательной репродукции и подчеркивают нереализованные клинической практикой возможности препарата, базирующиеся на его уникальной химической структуре.

Не секрет, что стоимость является важным аспектом программ ЭКО, особенно если лечение финансируется государством в рамках ОМС. Необходимо совместить такие показатели, как эффективность, безопасность и стоимость программ лечения. Отвечает ли препарат Элонва® этим требованиям, ведь бытует мнение, что препарат очень дорогой. Попытаемся ответить на этот вопрос, опираясь на исследование, проведенное независимой исследовательской компанией «Разумный выбор». Представлены «Клинико-экономическая экспертиза и фармакоэкономическое исследование применения однократной инъекции корифоллитропина альфа для индукции мультифолликулярного роста в сравнении с ежедневными инъекциями рФСГ», подготовленная вышеназванной компанией. Мы будем опираться на данные проведенного исследования.

В табл. 1 приведена стоимость лекарственных препаратов, используемых для стимуляции яичников в программах ЭКО.

В следующей таблице (табл. 2) показаны суточные, курсовые дозы препаратов и длительность стимуляции яичников. Источниками информации явились: инструкция по медицинскому применению, значимые клинические исследования и стандарт оказания медицинской помощи на территории Российской Федерации [15]. Обращает внимание длительность стимуляции, которая составляет 9–10 дней по всем рекомендациям, кроме стандарта, когда длительность стимуляции определена 16 днями. Конечно, есть такие случаи в клинической практике, когда стимулируют больше 10 дней, но это исключение, причем, неблагоприятное для исхода лечения.

Принято вводить триггер овуляции на 11–13-й день менструального цикла или же после 10–12 дней стимуляции, если это «длинный» протокол с агонистом ГнРГ, т.е. придерживаться физиологической длительности фолликулярной фазы.

Опираясь на имеющиеся рекомендации по проведению стимуляции яичников и стоимость препаратов, авторы



провели расчет стоимости лечения по представленным трем источникам информации.

Сценарий 1 (применение согласно официальным инструкциям по применению лекарственных препаратов)

Сумма прямых медицинских затрат на анализируемые препараты составила 31 512,04 руб. и 33 244,26 руб. для корифоллитропина альфа и рФСГ (фоллитропин альфа) соответственно. Экономия при использовании схемы с корифоллитропином альфа составила 1 732,22 руб., или примерно 5% (рис. 7). Таким образом, используя эту схему вместо рФСГ у 20 пациенток, можно сэкономить бюджет и провести лечение еще у одной, «дополнительной» пациентки; при наличии фиксированного бюджета вместо 100 можно пролечить 104 женщины.

Сценарий 2 (применение согласно стандарту)

Сумма прямых медицинских затрат на анализируемые препараты составила 45 894,89 руб. и 49 164,33 руб. для корифоллитропина альфа и рФСГ (фоллитропин альфа) соответственно. Экономия при использовании схемы с корифоллитропином альфа составила 3 269,44 руб., или примерно 7% (рис. 8).

Сценарий 3 (применение согласно клиническим исследованиям)

Сумма прямых медицинских затрат на анализируемые препараты составила 32 881,83 руб. и 47 837,66 руб. для корифоллитропина альфа и рФСГ (фоллитропин альфа) соответственно. Экономия при использовании схемы с корифоллитропином альфа составила 14 955,83 руб., или примерно 30% (рис. 9). Таким образом, используя эту схему, вместо рФСГ у двух пациенток можно сэкономить бюджет на назначение схемы с корифоллитропином альфа еще у одной пациентки.

Авторы обращают внимание на то, что в анализ не были включены другие прямые медицинские затраты, кроме затрат на препараты. В частности, затраты на введение лекарственных препаратов, что может потребовать значительно большее (1 инъекция при применении корифоллитропина альфа против 7 инъекций при применении рФСГ) потребление медицинских услуг среднего медицинского персонала. Учет этих затрат увеличит объем экономии бюджета здравоохранения при применении корифоллитропина альфа.

Также следует отметить, что у части пациенток, которые применяют корифоллитропин альфа, отсутствует необходимость дополнительного назначения рФСГ после 7 дней, а можно непосредственно переходить к введению триггера овуляции. Доля таких пациенток около 20%, что может увеличивать сумму экономии бюджета при применении корифоллитропина альфа.

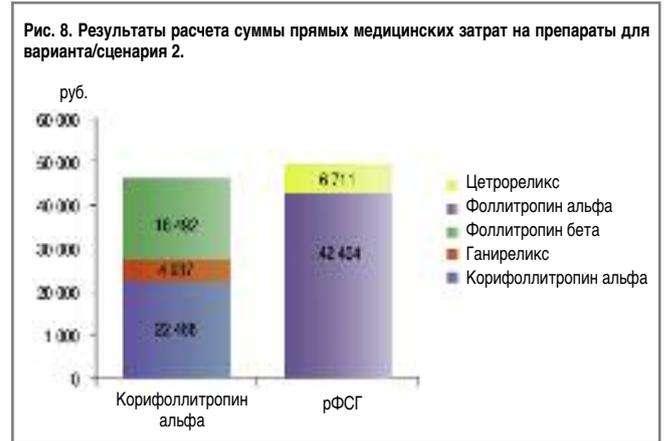
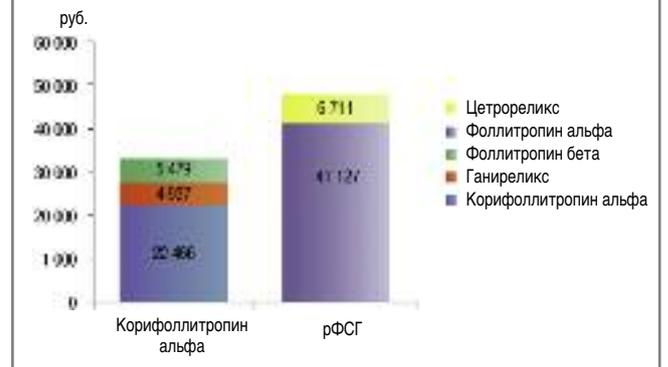


Рис. 9. Результаты расчета суммы прямых медицинских затрат на препараты для варианта/сценария 3.



Заключение

Не вызывает сомнения эффективность, безопасность, удобство применения корифоллитропина, препарата с до конца не раскрытыми терапевтическими возможностями. Что касается стоимости лечения, то процитируем заключение фармакоэкономического анализа: «Применение корифоллитропина альфа для индукции суперовуляции является более предпочтительным, так как приводит к экономии прямых медицинских затрат (при всех рассмотренных вариантах/сценариях анализа; от 5 до 30%) при сопоставимой эффективности, меньшем количестве подкожных инъекций, а также возможностью сокращения длительности цикла стимуляции суперовуляции по сравнению с рФСГ».

Литература/References

1. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JAM. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7, 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD009577.pub3
2. Youssef M, Wely M, Al-Inany H et al. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97: 876–85. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.092
3. Fensore S, Marzio M, Tiboni GM. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Ovarian Research* 2015; 8: 33. DOI: 10.1186/s13048-015-0160-4
4. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP et al. ENGAGE Investigators. A double blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod* 2009; 24: 3063–72. DOI: 10.1093/humrep/dep291
5. Obruca A, Schenk M, Teus G et al. The corifollitropin alfa ENSURE study group. *Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower body-weight women. Reprod Bio Medicine On line* 2010. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.03.019

6. Boostanfar R, Yeko T, Shapiro B et al. A large double-blind and safety trial of corifollitropin alfa versus daily recombinant FSH in women 35 to 42 years of age undergoing ovarian stimulation prior to IVF or ICSI (PURSUE trial). *Fertil Steril* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.018>
7. Назаренко ТА, Боярский КЮ, Горская ОС и др. Клинические аспекты применения корифоллитропина альфа в программах ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2014; 6. DOI: 10.17116/repro201420623-27 / Nazarenko TA, Boiarskii KJu, Gorskaia OS. i dr. *Klinicheskie aspekty primeneniia korifollitropina alfa v programmakh VRT. Problemy reproduktivnoi. 2014; 6. DOI: 10.17116/repro201420623-27 [in Russian]*
8. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Элонва®. Государственный реестр лекарственных средств. [gsls.rosminzdrav.ru / Ofitsialnaia instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata Elonva®. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. gsls.rosminzdrav.ru \[in Russian\]](http://gsls.rosminzdrav.ru/Ofitsialnaia_instruktsiia_po_primeneniiu_lekarstvennogo_preparata_Elonva)
9. Polyzos N, Corona R, Vijver AVD et al. Corifollitropin alfa followed by bPMSG in GnRH agonist protocols. Two prospective feasibility studies in poor ovarian responders. *Gynecol Endocrinol* 2015. <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1065481>
10. Кулешова ДА, Мелехова НЮ, Густоварова ТА и др. Применение корифоллитропина альфа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет. *Гинекология*. 2016; 18 (6): 20–3 / Kuleshova DA, Melekhova NYu., Gustovarova TA. et al. *Corifollitropin alfa application in art programs in women over 40 years. Gynecology*. 2016; 18 (6): 20–3. [in Russian]
11. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП на 06.07.2015 г. <http://gsls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx/>
12. Tarlatzis BC, Griesinger G, Leader A et al. Comparative incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant FSH. *Reprod Biomed On line* 2012; 24 (4): 410–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.01.005>
13. Kolibianakis E, Venetis C, Bosdou J et al. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2015; 30: 432–40. doi:10.1093/humrep/deu301.
14. Lawrenz B, Beligotti F, Engelmann N et al. Impact of gonadotropin type on progesterone elevation during ovarian stimulation in GnRH antagonist cycles. *Hum Reprod* 2016. DOI: 10.1093/humrep/dew213
15. Стандарт медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Утвержден Приказом Минздрава РФ от 30 октября 2012 №556н. / Standart meditsinskoi pomoshchi pri besplodii s ispolzovaniem vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologii. Utverzhden Prikazom Minzdrava RF ot 30 oktiabria 2012 №556n. [in Russian]
16. Ludwig M, Rabe T, Bübler K et al. Efficacy of recombinant human FSH in comparison to urinary hMG following a long down-regulation protocol – an analysis of 24,764 ART cycles in German. *J Reproduktionsmedizin Endokrinologie* 2004; 4.
17. Fauser B, Mannaerts B, Devroey P et al. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Human Reproduction Update* 2009; 15 (3): 309–21.
18. Fauser B, Heusden A. Manipulation of Human Ovarian Function: Physiological Concepts and Clinical Consequences. *Endocr Rev* 1997; 18: 71–106.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Назаренко Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: t.nazarenko@mail.ru