



# МЕНЕДЖМЕНТ

14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение

14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология

14.04.03. Организация фармацевтического дела



<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-91-99>

## Подготовка предложения о включении препарата в перечень ЖНВЛП. Критические пункты

А.Г. Толкушин<sup>1</sup>, М.Э. Холонья-Волосков<sup>1,2</sup>, Н.Л. Погудина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша

<sup>3</sup> Независимая исследовательская компания «РАЗУМНЫЙ ВЫБОР», Москва, Россия

Современная система отбора лекарственных препаратов для включения в федеральные ограничительные перечни (например, в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов – ПЖНВЛП) становится все более совершенной. Внедрена комплексная шкальная оценка по критериям.

В настоящей статье рассмотрены три шкалы, которые являются определяющими на этапе подготовки предложения для обсуждения вопроса о включении препарата в ПЖНВЛП: оценки качества клинических исследований, оценки экономических последствий применения лекарственного препарата и оценки прочих (дополнительных) данных.

Для того чтобы набрать проходной балл, а также повысить общий балл по этим шкалам, возможны действия в следующих направлениях:

- включение в предложение систематических обзоров, метаанализов и рандомизированных клинических исследований и исключение исследований типа «случай – контроль», когортного дизайна, описания клинических случаев или серии случаев, а также экспертного мнения;
- при планировании и проведении клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджеты следует обращать внимание на выбор сравниваемого препарата, целевой популяции пациентов, критериев оценки эффективности, видов затрат и методов их учета, а также временного горизонта и метода моделирования;
- локализация производства на территории России либо поддержка ведущих авторитетов по лечению болезней, включая главных внештатных специалистов Минздрава, считающих необходимым применение лекарственного препарата, в т. ч. в рамках стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций.

**Ключевые слова:** перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, сравнительная клиническая эффективность и безопасность, клинико-экономическое исследование, анализ влияния на бюджет, локализация производства, оценка медицинских технологий

## Preparing a proposal on entering a drug in the VED list: highlights

A.G. Tolkushin<sup>1</sup>, M.E. Kholovnya-Voloskova<sup>1,2</sup>, N.L. Pogudina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> RAZUMNYI VYBOR Independent Research Company, Moscow, Russia

The modern system for the selection of drugs to be included in the federal restrictive lists (for example, in the vital and essential drugs list – VEDL) has increasingly improved. A comprehensive scoring assessment by criteria is introduced.

This article discusses three scales that are decisive at the stage of preparing a proposal for discussing a drug to be included in VEDL: assessment of the quality of clinical trials, assessment of economic effects of using a drug and assessment of other (additional) data.

In order a drug to gain a passing score and to increase the overall score on these scales, actions may be taken in the following directions:

- inclusion of systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials in the proposal and exclusion of case-control studies, cohort designs, case reports or case series, and expert opinion;
- attention should be paid to the choice of a comparison drug, the target patient population, efficacy endpoints, types of costs and methods of cost accounting, as well as the time horizon and modelling method when planning and conducting clinical feasibility study and budget impact analysis;
- local manufacturing content on the territory of Russia or support of leading authorities in the treatment of diseases, including chief external experts of the Ministry of Health, who consider it necessary to use the drug, including the use within the framework of healthcare standards and clinical guidelines.

**Keywords:** vital and essential drugs list, comparative clinical efficacy and safety, clinical feasibility study, budget impact analysis, local manufacturing content, assessment of medical technologies

## ВВЕДЕНИЕ

К общим принципам оценки медицинских технологий относят: научность, целесообразность, независимость, проверяемость, чувствительность, приоритетность, прозрачность, актуальность, разносторонность и широту оценок, вовлечение максимального числа заинтересованных сторон, а также поощрение инновационности [1]. В Российской Федерации современная система формирования федеральных перечней лекарственных препаратов, включая перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), развивается на основе этих принципов.

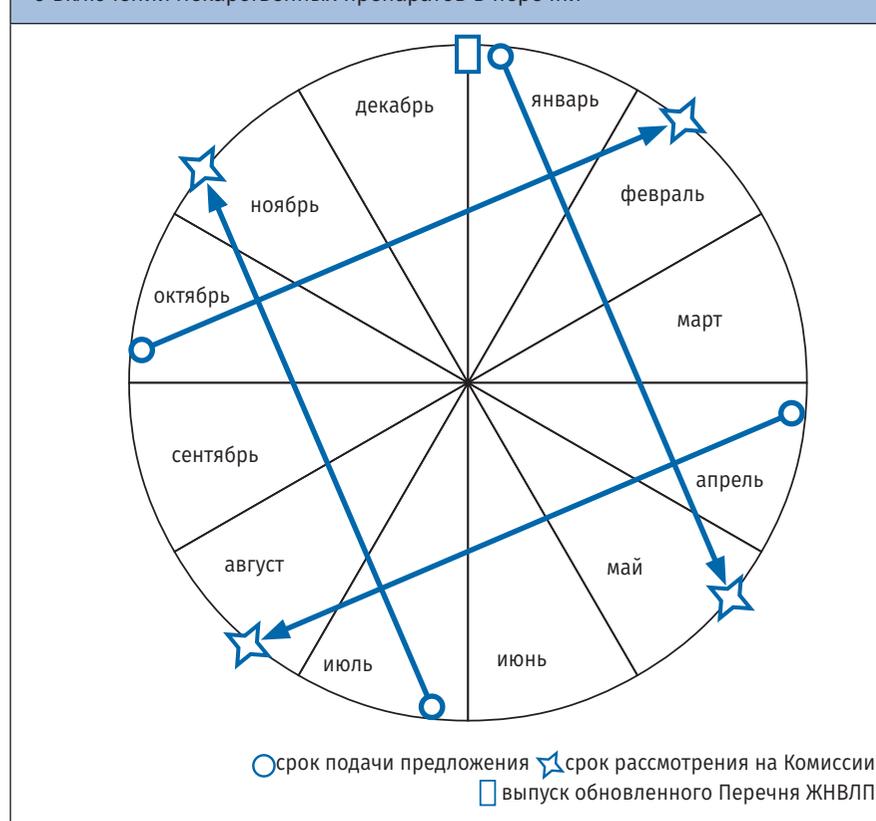
В частности, предложения о включении в перечни основываются на исследованиях, подвергаются независимой научной экспертизе, к обсуждению приглашается все большее количество заинтересованных сторон, в т.ч. пациентские организации, представители производителей лекарственных препаратов. Комплексная оценка проводится широким кругом экспертов и экспертных организаций. Заседания комиссии транслируются в сети Интернет, доступны для ознакомления протоколы заседаний Комиссии по формированию перечней лекарственных препаратов. Выработаны общий алгоритм рассмотрения и общие требования

к предложениям о включении лекарственных препаратов [2].

Заседания Комиссии проходят на ежеквартальной основе: при подаче предложения о включении в срок до 10 января оно будет рассмотрено до 10 мая, при подаче до 10 апреля – будет рассмотрено до 10 августа, при подаче до 10 июля – будет

рассмотрено до 10 ноября, при подаче до 10 октября – будет рассмотрено до 10 февраля следующего года (рис.). Таким образом, сокращается время принятия решений, что повышает доступность высокоинновационных лекарственных препаратов. При этом перечень ЖНВЛП (вносимые изменения) утверждается

**РИСУНОК.** Иллюстрация сроков подачи и рассмотрения предложений о включении лекарственных препаратов в перечни



только один раз в год – в конце года, т.е. при подаче предложения о включении до 10 октября 2020 г. препарат может быть включен только в перечень 2022 г.

Такие принципы, как независимость, прозрачность, научность, проверяемость, а также поощрение инновационности отражены в критериальной оценке предложений с использованием интегральных шкал комплексной оценки.

Интегральные шкалы комплексной оценки с момента их появления претерпели ряд изменений. Вносимые изменения были подвергнуты широкому общественному обсуждению,

отраженному на портале нормативно-правовых актов Правительства РФ regulation.gov.ru. Однако целенаправленный анализ использования действующих интегральных шкал на предмет поиска направлений, позволяющих повысить балльную оценку по шкалам на этапе подготовки предложений о включении лекарственных препаратов в перечень ЖНВЛП, не был представлен в доступной научной периодике.

Таким образом, оценка ключевых интегральных шкал и направлений достижения (набора) проходного балла на этапе подготовки предложения о включении лекарственного

препарата в ПЖНВЛП является актуальной проблемой.

Рассмотрим эти шкалы отдельно.

## 1. ШКАЛА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

В соответствии с интегральной шкалой (табл. 1), для каждого вида дизайна исследования клинической эффективности и безопасности предусмотрен уровень доказательности данных и уровень убедительности доказательств. Доказательность данных оценивается по шкале от I до VII, где I соответствует 10 баллам,

**ТАБЛИЦА 1.** Интегральная количественная оценка качества клинического исследования\*\* лекарственного препарата

| Характеристика исследования  | Уровень доказательности данных |        | Уровень убедительности доказательств |       | Общая оценка исследования (баллы) |
|--|--------------------------------|--------|--------------------------------------|-------|-----------------------------------|
|  | УО                             | баллы  | УО                                   | баллы |                                   |
| Систематический обзор рандомизированных клинических исследований и метаанализ с низкой или средней вероятностью ошибок | I                              | 10     | A                                    | 3     | 30                                |
| Рандомизированные клинические исследования с низкой или средней вероятностью ошибок                                    | II                             | 9 (8)* | A                                    | 3     | 27                                |
| Сетевой метаанализ (в т. ч. не прямые сравнения и смешанные сравнения) с низкой или средней вероятностью ошибок        | III                            | 7      | A                                    | 3     | 21                                |
| Когортные исследования с низкой или средней вероятностью ошибок  | IV                             | 6      | B                                    | 2     | 12                                |
| Исследования «случай – контроль» с низкой или средней вероятностью ошибок  | V                              | 5      | B                                    | 2     | 10                                |
| Описание случаев, серий случаев  | VI                             | 4      | C                                    | 1     | 4                                 |
| Мнение экспертов   | VII                            | 3      | C                                    | 1     | 3                                 |
| Исследования любого дизайна с высокой вероятностью ошибок (низкого методического качества)                             | I                              | 10     | C                                    | 1     | 10                                |
|  | II                             | 9 (8)* | C                                    | 1     | 9                                 |
|  | III                            | 7      | C                                    | 1     | 7                                 |
|  | IV                             | 6      | C                                    | 1     | 6                                 |
|  | V                              | 5      | C                                    | 1     | 5                                 |
|  | VI                             | 4      | C                                    | 1     | 4                                 |
|  | VII                            | 3      | C                                    | 1     | 3                                 |

Пояснения: УО – условное обозначение; \* – 8 баллов для открытых и 9 баллов для слепых рандомизированных клинических исследований. \*\* – Под «клиническими исследованиями» в данной шкале понимаются не только «исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта... с целью оценить их безопасность и/или эффективность<sup>†</sup> и «изучение... свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека... путем применения научных методов оценок»<sup>‡</sup>, но также такие исследования эффективности и безопасности, как метаанализы, систематические обзоры и экспертное мнение.

<sup>†</sup> ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика.

<sup>‡</sup> Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ.

а VII – трем баллам. Убедительность доказательств имеет шкалу А-В-С, которая соответствует баллам 3-2-1. Сумма баллов (общая оценка) за каждую разновидность дизайна исследования может составлять от 3 (минимум) до 30 (максимум). В качестве результирующей оценки используется среднее значение. Прогодной балл +18.

Исключением из общих правил набора прогонного балла являются орфаные препараты. В частности, по шкале оценки качества исследований эффективности орфаным препаратам достаточно набрать +12 баллов.

Исходя из опыта использования имеющихся шкал оценки клинических исследований на этапе формирования предложения о включении в перечень, можно предложить сфокусировать работу на отборе исследований клинической эффективности и безопасности с наивысшими оценками: на систематических обзорах (+30 баллов) и рандомизированных клинических исследованиях (+27 баллов). Также следует исключить исследования с оценками ниже «прогонного» балла: когортные, «случай – контроль» и описания случаев даже тогда, когда эти исследования вносят существенный вклад в науку и клиническую практику, а также мнения экспертов и исследования низкого методологического качества, а в случае невозможности их исключения это должно быть компенсировано клиническими исследованиями с высокой оценкой. Для многих современных лекарственных препаратов имеется расширенный спектр исследований разного рода. Например, для препарата меполизумаб при наличии сетевых метаанализов [3] и рандомизированных клинических исследований [4] имеется описание клинического случая, который ярко и наглядно демонстрирует его преимущества в ситуациях, когда другие методы лечения и лекарственные препараты не помогают [5], а также когортное несравнительное исследование его применения после препарата

сравнения в случаях развития резистентности [6]. Подобные данные подчеркивают необходимость использования лекарственного препарата в определенных клинических ситуациях, но могут являться причиной нежелательной оценки по шкале качества клинических исследований. Несмотря на высокую значимость для медицины, такие данные в предложение о включении лучше не вносить.

Не для всех лекарственных препаратов могут быть доступны результаты рандомизированных клинических исследований, а накопление опыта использования лекарственного препарата в реальной клинической практике может способствовать появлению и накоплению результатов когортных исследований (12 баллов) или исследований «случай – контроль» (10 баллов). Использование этих сведений при подготовке предложения о включении лекарственного препарата не позволит набрать прогонной балл (речь идет о лекарственных препаратах, не являющихся орфанными).

Возможным действием для повышения балла по рассматриваемой шкале является проведение сетевого метаанализа (непрямого или смешанного сравнения), которое не требует привлечения полевого компонента и планирования проспективного исследования. Кроме этого, проведение сетевого метаанализа может потребоваться для проведения клинико-экономического исследования и анализа влияния на бюджет, результаты которого необходимы для набора баллов по шкалам оценки экономических последствий применения лекарственного препарата.

## 2. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Для определения экономических последствий применения лекарственного препарата используются две шкалы: клинико-экономической оценки лекарственного препарата и оценки влияния лекарственного

препарата на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации. Причем в соответствии с комментарием к этим шкалам баллы по ним суммируются. Минимальное количество баллов, необходимое для обсуждения включения лекарственного препарата на заседании Комиссии Минздрава РФ по формированию перечней, составляет 6 баллов (исключение для орфанных препаратов – 2 балла). Максимальное количество баллов по шкале клинико-экономической оценки составляет +10 (если предлагаемый препарат эффективнее препарата сравнения и приводит к более чем 60%-ной экономии затрат<sup>1</sup>), по шкале оценки влияния на бюджеты до +8 (если экономия медицинских затрат при внедрении препарата составит более 60%<sup>2</sup>). Таким образом, максимально возможное количество баллов по шкалам оценки экономических последствий составляет +18. Минимальные значения: -8 баллов по шкале клинико-экономической оценки (если предлагаемый препарат менее эффективен, чем препарат сравнения, и приводит к росту затрат более чем на 60%) и -3 балла по шкале оценки влияния на бюджет (если внедрение препарата приведет к увеличению затрат бюджета более чем на 60%).

Так как баллы по двум шкалам суммируются, то для набора прогонного балла для неорфанных препаратов (+6 баллов) возможны 10 комбинаций баллов по двум шкалам (табл. 2). Для орфанных препаратов достаточно набрать +2 балла.

Понимание возможных сценариев набора баллов с учетом позиции лекарственного препарата на фоне возможных терапевтических опций позволяет определить фокус и расставить приоритеты на этапе

<sup>1</sup> Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения, процент отклонения.

<sup>2</sup> Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к снижению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой терапии, процент отклонения – более 60%.

**ТАБЛИЦА 2.** Комбинации баллов по шкалам клинико-экономической оценки и оценки влияния на бюджеты для получения минимального проходного балла для неорфанных препаратов (+6)

| № п/п | По шкале клинико-экономической оценки |  | По шкале оценки влияния на бюджеты |   |
|-------|---------------------------------------|--|------------------------------------|---|
|       | Балл                                  | Способ достижения  | Балл                               | Способ достижения                           |
| 1.    | +9                                    | а) выше эффективность + экономия затрат на 40–60%; или<br>б) выше эффективность + выше затраты + ICER ниже* на >60%  | -3                                 | Затраты бюджетов** растут на 60%            |
| 2.    | +8                                    | а) выше эффективность + экономия затрат на 20–40%; или<br>б) выше эффективность + выше затраты + ICER ниже* на 40–60%; или<br>в) сопоставимая эффективность + экономия затрат >60% | -2                                 | Затраты бюджетов** растут на 40–60%         |
| 3.    | +7                                    | а) выше эффективность + экономия затрат на 10–20%; или<br>б) выше эффективность + выше затраты + ICER ниже* на 20–40%  | -1                                 | Затраты бюджетов** растут на 20–40%         |
| 4.    | +6                                    | а) выше эффективность + выше затраты + ICER ниже* на 10–20%; или<br>б) сопоставимая эффективность + экономия затрат 40–60%   | 0                                  | Затраты бюджетов** растут на 10–20%         |
| 5.    | +5                                    | а) выше эффективность + выше затраты + сопоставим ICER ( $\pm 10\%$ )  | +1                                 | Затраты бюджетов сопоставимы ( $\pm 10\%$ ) |
| 6.    | +4                                    | а) выше эффективность + выше затраты + ICER выше на 10–20%; или<br>б) сопоставимая эффективность + экономия затрат на 20–40%   | +2                                 | Затраты бюджетов снижаются на 10–20%        |
| 7.    | +3                                    | а) выше эффективность + выше затраты + ICER выше на 20–40%   | +3                                 | Нет ***                                     |
| 8.    | +2                                    | а) выше эффективность + выше затраты + ICER выше на 40–60%; или<br>б) сопоставимая эффективность + экономия затрат на 10–20%   | +4                                 | Затраты бюджетов снижаются на 20–40%        |
| 9.    | +1                                    | а) выше эффективность + выше затраты + ICER выше на <60%; или<br>б) ниже эффективность + экономия затрат <60%  | +5                                 | Нет ***                                     |
| 10.   | 0                                     | а) сопоставимая эффективность + сопоставимые затраты ( $\pm 10\%$ ); или<br>б) ниже эффективность + экономия затрат на 40–60%  | +6                                 | Затраты бюджетов снижаются на 40–60%        |
| 11.   | -1                                    | а) ниже эффективность + экономия затрат на 20–40%  | +7                                 | Нет   |
| 12.   | -2                                    | а) сопоставимая эффективность + выше затраты на 10–20%; или<br>б) ниже эффективность + экономия затрат на 10–20%   | +8                                 | Затраты бюджетов снижаются на >60%          |

Примечания: \*Инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности для предлагаемого лекарственного препарата ниже, чем инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности препарата сравнения; \*\*Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к увеличению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой терапии. \*\*\*Комбинации №7 и №9 невозможны из-за недостижимости соответствующего балла по шкале оценки влияния на бюджеты.

планирования фармакоэкономических оценок.

При рассмотрении препаратов аналогичного терапевтического действия с сопоставимой эффективностью возможен вариант набора проходных баллов за счет экономии затрат в клинико-экономическом исследовании на 10–20% при снижении затрат бюджетов на 20–40% (№8 в табл. 2) или экономии затрат в клинико-экономическом исследовании на 20–40% при снижении затрат бюджетов на 10–20% (№6 в табл. 2). В случаях сопоставимого уровня затрат бюджетов для набора проходных баллов необходимо продемонстрировать более высокую эффективность (№5 в табл. 2).

Для более детального анализа может быть использована матрица,

представляющая все возможные ситуации клинико-экономической оценки и полностью отражающая шкалу клинико-экономической оценки (табл. 3).

Под более высокой эффективностью понимается статистически значимое различие в эффективности, определяемое с применением либо доверительного интервала, который не включает 1, либо показателя статистической значимости ( $P < 0,05$ ). Таким образом, с целью повышения балла по шкале клинико-экономической оценки при разработке дизайна клинико-экономического исследования следует рассматривать преимущественно результаты клинических исследований, которые демонстрируют статистически значимое превосходство. При этом

выбор конкретных критериев оценки эффективности в действующей редакции Правил не фиксирован, несмотря на то, что в сноске №12 к шкале оценки в скобках идет открытое перечисление клинических эффектов: «достижение выздоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.».

В соответствии с представленными в сносках комментариями к рассматриваемым шкалам комплексной оценки под затратами бюджетов (прямыми медицинскими затратами) понимаются «затраты, связанные с процессом оказания медицинской помощи (затраты на лекарственные препараты, медицинские изделия, медицинские услуги, лабораторные и инструментальные методы

**ТАБЛИЦА 3.** Матрица для определения количества баллов по шкале клинико-экономической оценки лекарственного препарата

| Эффективность |           | Выше, чем для препарата сравнения                            | Сопоставима | Ниже, чем препарата сравнения |
|---------------|-----------|--|-------------|-------------------------------|
|               |           |  |             |                               |
| Ниже на:      | Более 60% | +10  | +8          | +1                            |
|               | 40–60%    | +9   | +6          | 0                             |
|               | 20–40%    | +8   | +4          | -1                            |
|               | 10–20%    | +7   | +2          | -2                            |
| Сопоставима   | ±10%      | +6   | 0           | -3                            |
| Выше на:      | 10–20%    | от +1 до +9<br>Необходим расчет и сравнение показателей ICER | -2          | -4                            |
|               | 20–40%    |  | -4          | -5                            |
|               | 40–60%    |  | -6          | -6                            |
|               | Более 60% |  | -8          | -7                            |

исследования, расходные материалы, содержание пациента в медицинской организации или медицинские услуги на дому, транспортировку санитарным транспортом и др.). Виды затрат, используемые в клинико-экономической оценке, не конкретизированы и определяются дизайном клинико-экономического исследования. Прямые медицинские затраты бюджетов и затраты, анализируемые в клинико-экономическом исследовании, часто различаются. Таким образом, возможны варианты экономии затрат бюджета в клинико-экономической части и рост затрат бюджета в части влияния на бюджеты и наоборот: выше затраты, оцененные в клинико-экономическом исследовании при экономии бюджета. Колебание затрат в клинико-экономическом исследовании может быть связано, например, с методом учета непрямых затрат: «фрикционных затрат» или «человеческого капитала» [7]. При этом крайние ситуации (например, экономия затрат на 40–60% при росте затрат бюджета на <60%; №1 в табл. 2) маловероятны.

Так как наибольшим разбросом значений баллов (от +1 до +9) характеризуется ситуация, когда предлагаемый препарат более эффективен, но и затраты больше, при подготовке предложения о включении в ЖНВЛП следует учитывать особенности

дизайна клинико-экономического исследования.

Для повышения баллов по шкалам оценки экономических последствий применения лекарственного препарата можно использовать такие возможности дизайна клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджеты, как выбор препарата сравнения, целевой популяции пациентов, критериев оценки эффективности, видов затрат и методов их учета, а также выбор временного горизонта оценки и метода моделирования.

При выборе препарата сравнения, кроме ограничений, наложенных сноской №12 о выборе препаратов для сравнения «инкрементальных показателей соотношения затрат и эффективности» (ICER – incremental cost-effectiveness ratio; должны быть включены в ЖНВЛП и применяться при заболеваниях из того же класса МКБ-10), могут быть рассмотрены различные целевые популяции пациентов и клинические ситуации.

Следует отметить, что при планировании клинико-экономических исследований в этой ситуации (выше эффективность, выше затраты), кроме выбора препарата для сравнения показателей ICER, необходимо обозначить препараты (или другие медицинские технологии) для определения сравниваемых показателей

ICER. Формулы расчета показателей ICER при этом будут иметь следующий вид:

$$ICER_1 = \frac{C_{1.1} - C_{1.2}}{E_{1.1} - E_{1.2}}; \quad (1)$$

$$ICER_2 = \frac{C_{2.1} - C_{2.2}}{E_{2.1} - E_{2.2}}; \quad (2)$$

где ICER<sub>1</sub> – показатель ICER предлагаемого препарата; ICER<sub>2</sub> – показатель ICER препарата сравнения; C<sub>1.1</sub> и E<sub>1.1</sub> – затраты и эффективность при применении предлагаемого препарата; C<sub>1.2</sub> и E<sub>1.2</sub> – затраты и эффективность при применении препарата, используемого для расчета ICER предлагаемого препарата; C<sub>2.1</sub> и E<sub>2.1</sub> – затраты и эффективность при применении препарата сравнения; C<sub>2.2</sub> и E<sub>2.2</sub> – затраты и эффективность при применении препарата, используемого для расчета ICER препарата сравнения.

Как отмечено в методических рекомендациях ФГБУ «ЦЭКМП» по проведению клинико-экономических исследований<sup>3</sup>, для адекватного сравнения показателей ICER препараты должны быть рассчитаны на одинаковый клинический эффект, а сравнение должно производиться с учетом выбора видов затрат, актуальных на момент проведения

<sup>3</sup> Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29.12.2018 №242-од.

оценки, и других особенностей. Таким образом, результаты клинико-экономических расчетов, полученных ранее в других исследованиях, не могут быть использованы для сопоставления. Требуется проведение параллельных клинико-экономических исследований для предлагаемого препарата и препарата сравнения в рамках единого проекта. Исключения могут составить исследования, проведенные по единой методике, например по методике клинико-экономических исследований лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований с применением моделирования [8]. В данном случае возможно сравнение ICER, полученных в разных клинико-экономических исследованиях, в т.ч. в прошлом.

Выбор дизайна клинико-экономического исследования должен соответствовать требованиям к методологическому качеству таких исследований. Несмотря на то что большинство проведенных ранее таких исследований не удовлетворяли всем критериям методологического качества [9, 10], что не влияло на принятие решений о включении в ЖНВЛП, эта оценка может стать определяющей в будущем.

### 3. ШКАЛА ОЦЕНКИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ (ПРОЧИХ) ДАННЫХ

Еще одним условием рассмотрения Комиссией возможности включения лекарственного препарата в перечень является набор проходного балла (не менее +4 для неорфанных препаратов) по шкале учета дополнительных данных (табл. 4), которая включает:

Критерии, оцениваемые ФГБУ «ЦЭЖКМП», наряду с оценкой методологического качества КЭИ и АВБ:

- необходимость применения лекарственного препарата для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации при оказании медицинской помощи в случае заболеваний и состояний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности граждан Российской

Федерации, на основании данных государственного статистического наблюдения;

- наличие зарегистрированных в Российской Федерации воспроизведенных лекарственных препаратов;

- наличие лекарственного препарата в перечне стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации, утвержденном распоряжением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2010 г. № 1141-р;

- наличие лекарственного препарата в перечнях, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации;

- наличие производства (локализация) лекарственного препарата на территории Российской Федерации.

Критерии, которые оценивают главные внештатные специалисты Минздрава РФ:

- целесообразность включения (наличие) лекарственного препарата в стандарты медицинской помощи с учетом рекомендуемой частоты предоставления;

- целесообразность включения (наличие) лекарственного препарата в клинические рекомендации (протоколы лечения).

Для основной массы лекарственных препаратов, рекомендуемых к включению в перечни, выполнение второго и третьего условий (наличие дженериков и включение в перечень стратегически значимых лекарственных препаратов для локализации производства) невозможно, т.к. большинство из них находятся под патентной защитой, а перечень стратегически значимых лекарственных препаратов существенно ограничен.

Наличие лекарственных препаратов, не включенных в ЖНВЛП, в региональных перечнях ограничено тем, что большинство субъектов РФ гармонизировали региональные списки с федеральным перечнем ЖНВЛП. Исключения составляют несколько регионов, перечни которых

включают препараты, не вошедшие в ЖНВЛП (например, Республика Тыва, Чувашская Республика, Тверская, Тульская, Амурская и Саратовская области, г. Севастополь).

При анализе возможных сценариев набора проходного балла по рассматриваемой шкале оценки (табл. 4) выявлено, что для набора четырех баллов необходима либо информация о локализации всех стадий производства лекарственных препаратов, кроме синтеза субстанции, либо мнение главного внештатного специалиста, считающего целесообразным включение лекарственного препарата в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи с частотой более 0,6. Чтобы увеличить частоту применения лекарственного препарата в стандарте оказания медицинской помощи, может быть указан узкий профиль (модель) пациента, подчеркнута наличие определенной мутации, стадии заболевания и т.п. В отличие от клинических рекомендаций, стандарты оказания медицинской помощи не пересматривались с 2014 г., а их количество существенно меньше, чем количество клинических рекомендаций.

Возможны и другие сценарии набора проходного балла оценки прочих данных. В частности, при наличии «необходимости лекарственного препарата при нозологиях, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности», достаточно выполнения одного из следующих условий:

- первичная упаковка лекарственного препарата на территории РФ или вторичная упаковка при наличии специального инвестиционного контракта (СПИК) на локализацию производства субстанции;

- включение в региональный перечень и стандарт медицинской помощи с частотой 0,4 и более;

- локализация вторичной упаковки лекарственного препарата и включение в региональный список;

- целесообразность включения в клинические рекомендации.

Максимальное количество баллов по рассматриваемой шкале

| ТАБЛИЦА 4. Шкала оценки дополнительных (прочих) данных   |  |                           |               |
|--|--|---------------------------|---------------|
| Критерий оценки (краткая формулировка сути)  |  |                           | Кол-во баллов |
| Необходимость лекарственного препарата при нозологиях, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности |  |                           | 2             |
| Наличие дженериков   |  |                           | 1             |
| Включение в другие перечни   |  | Стратегически значимые ЛП | 1             |
|  |  | Региональная льгота       | 1             |
| Локализация производства   | вторичная упаковка   |                           | 1             |
|  | первичная упаковка или вторичная упаковка + СПИК на субстанцию |                           | 2             |
|  | первичная упаковка + СПИК на субстанцию                        |                           | 3             |
|  | все стадии, кроме субстанции                                   |                           | 4             |
|  | все стадии, кроме субстанции, +СПИК на субстанцию              |                           | 5             |
|  | все стадии, включая субстанцию                                 |                           | 7             |
| Целесообразность включения   | в стандарты медицинской помощи с частотой:                     | 0,8 и выше                | 3             |
|  |  | 0,6–0,8                   | 2             |
|  |  | 0,4–0,6                   | 1             |
|  |  | 0,2–0,4                   | 0,5           |
|  |  | ниже 0,2                  | 0,2           |
|  | в клинические рекомендации                                     |                           | 2             |

составляет +17 (при условии полной локализации, нахождения препарата в перечне стратегически значимых, наличии дженериков и т.д.). Однако в реальной жизни такая комбинация признаков не встречается на этапе рассмотрения предложений о включении в перечень ЖНВЛП.

При сравнении шкал, рассмотренных в нашей статье, наибольшее влияние субъективности характерно для шкалы оценки прочих данных, несмотря на то, что компонент локализации производства является максимально объективным фактором. Другие шкалы комплексной оценки, такие как шкалы оценки эффективности, безопасности, дополнительной терапевтической ценности и стоимости курса (года) терапии, не являются определяющими для перехода к рассмотрению возможности включения, но позволяют набрать максимально возможное количество итоговых баллов комплексной оценки, а также являются компонентами относительной ценности лекарственного препарата для системы здравоохранения и общества в целом.

### ДРУГИЕ ШКАЛЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ

В соответствии с приложением №6 «Интегральные шкалы комплексной оценки лекарственного препарата» к Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи<sup>4</sup>, используются следующие шкалы:

1. Шкала оценки уровней доказательности результатов клинических исследований лекарственных препаратов;
2. Шкала оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований лекарственных препаратов;
3. Интегральная количественная оценка качества клинического исследования лекарственного препарата;

<sup>4</sup> Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

4. Количественная оценка эффективности применения лекарственного препарата в рамках клинических исследований;
5. Количественная оценка безопасности применения лекарственного препарата в рамках клинических исследований;
6. Количественная оценка дополнительной терапевтической ценности лекарственного препарата;
7. Шкала оценки стоимости курса (года) лечения лекарственным препаратом;
8. Шкала клинико-экономической оценки лекарственного препарата;
9. Шкала оценки влияния лекарственного препарата на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации;
10. Шкала количественной оценки дополнительных данных о лекарственном препарате.

Так как первая и вторая шкалы являются вспомогательными для третьей (интегральной шкалы качества клинического исследования), общее количество интегральных шкал – восемь. Критическими шкалами, по которым определен минимальный

проходной балл, являются только третья (оценки качества клинических исследований), восьмая и девятая (оценки экономических последствий применения), а также десятая (оценки прочих данных), которые были описаны выше.

Четвертая и пятая шкалы (количественной оценки эффективности и безопасности соответственно) не являются критическими, для них отсутствует ограничение по проходному баллу.

Оценка предложений по всем шкалам, включая некритические (например, шкалы оценки эффективности и безопасности), позволяет комплексно оценить предлагаемый лекарственный препарат. Однако их применение в качестве ограничивающих шкал затруднено из-за особенностей оценки этих критериев

при различных клинических профилях и заболеваниях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ключевыми факторами, которые влияют на принятие решения о невключении лекарственного препарата в перечень ЖНВЛП по формальному признаку, являются: уровень дизайна проведенных клинических исследований, локализация производства в совокупности с пониманием востребованности со стороны клинического экспертного сообщества, а также результаты фармакоэкономической оценки (клинико-экономического исследования и анализа влияния на бюджеты). Среди основных направлений увеличения количества баллов по рассмотренным шкалам можно выделить отбор

исследований эффективности и безопасности, а также выбор дизайна и гипотез фармакоэкономических исследований.

Внедренная в Российской Федерации система комплексной оценки лекарственных препаратов отражает современные принципы оценки медицинских технологий, а также учитывает особенности лекарственных препаратов. Опыт применения шкального метода может быть использован для поддержки принятия обоснованных решений на уровне субъектов РФ. Дальнейшее развитие системы комплексной оценки может включать расширение, конкретизацию и повышение уровня значимости тех критериев, которые отражают относительную терапевтическую ценность лекарственных препаратов [11].



### ИСТОЧНИКИ

1. Класс Д., Камприкос Д., Толкушин А.Г., Асик М. Принципы проведения оценки медицинских технологий и исследований сравнительной эффективности. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;(3):34–38. Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/68-rintsipyi-provedeniya-otsenki-meditsinskih-tehnologii-i-issledovaniy-sravnitelnoy-effektivnosti>.
2. Омеляновский В.В., Сура М.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения на федеральном уровне: текущее состояние и перспективы развития. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;3(33):9–17. Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/371-ravila-formirovaniya-perechney-lekarstvennyih-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-na-feder>.
3. Cockle S.M., Styne G., Gunsoy N.B. et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med*. 2017;123:140–148. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.009>.
4. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X).
5. Menzella F., Galeone C., Iusuardi M. et al. Near-fatal asthma responsive to mepolizumab after failure of omalizumab and bronchial thermoplasty. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1489–1493. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S149775>.
6. Galkin D., Liu M.C., Chipps B.E. et al. L30 Efficacy and Safety of Mepolizumab in Uncontrolled Patients with Severe Eosinophilic Asthma Following a Switch from Omalizumab (OSMO Study): Exacerbation and Safety Outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):AB409. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.965>.
7. Ивахненко О.И., Авксентьева М.В., Максимова Л.В. Методы учета не прямых затрат в оценке технологий здравоохранения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2013;(1):29–35. Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/164-etodyi-ucheta-nepriamyih-zatrat-v-otsenke-tehnologii-zdravoohraneniya>.
8. Толкушин А.Г., Зырянов С.К., Погудина Н.Л., Давыдовская М.В. Методика проведения клинико-экономических исследований лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований с применением моделирования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(4):48–60. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.4.048-060>.
9. Хачатрян Г.Р., Ивахненко О.И., Сура М.В., Авксентьева М.В. Оценка методологического качества клинико-экономических исследований: основные ошибки. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;(1):8–17. <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2019.35.1.008-017>.
10. Ивахненко О.И., Хачатрян Г.Р., Сура М.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Оценка методологического качества исследований с использованием анализа влияния на бюджет: основные ошибки. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;(4):11–18. Режим доступа: <http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/380-tsenka-metodologicheskogo-kachestva-issledovaniy-s-ispolzovaniem-analiza-vliyaniya-na-byudzheto>.
11. Толкушин А.Г., Давыдовская М.В., Ягудина Р.И. Концепция определения равновесной цены инновационных лекарственных препаратов на основе их реальной ценности – Value-based pricing. *Ремедиум*. 2017;(12):6–14. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-12-6-14>.