

Федеральное государственное образовательное бюджетное учреждение
высшего образования
Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации

На правах рукописи

Скрипник Анастасия Руслановна

РАЗРАБОТКА
ЭКОНОМИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОГО
ИНСТРУМЕНТАРИЯ ДЛЯ ВЫРАБОТКИ
УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ
ГОСУДАРСТВА В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

5.2.2. Математические, статистические и инструментальные методы в
экономике

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата экономических наук

Научный руководитель

Трегуб Илона Владимировна,
доктор экономических наук, профессор

Москва – 2025

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Современные методы оценки технологий здравоохранения.....	13
1.1 Технология здравоохранения: основные понятия и подходы к оценке	13
1.2 Обзор текущих исследований, проводимых в России по оценке технологий здравоохранения и принятию решений	31
Глава 2 Теоретический подход в анализе оценки технологий здравоохранения.....	40
2.1 Законодательные методы принятия решений в сфере государственного лекарственного обеспечения в России	40
2.2 Математические методы оценки технологий здравоохранения	57
2.3 Предложения к улучшению экономико-математического инструментария для проведения многокритериального анализа принятия решений при оценке технологий здравоохранения.....	85
Глава 3 Моделирование государственного бюджета для финансирования лекарственного обеспечения в зависимости от выбранных технологий здравоохранения и прогноз влияния многокритериального анализа принятия решения	99
3.1 Эмпирическая реализация модели оценки технологии здравоохранения.....	99
3.2 Оценка социально-экономических и медицинских переменных при принятии решения в сфере государственного лекарственного обеспечения	114
3.3 Прогноз влияния многокритериального анализа принятия решения на рационализацию принятия решения о государственном финансировании лекарственного обеспечения.....	127
Заключение	135
Список литературы	138

Приложение А Процедура принятия решений при оценке технологий здравоохранения	169
Приложение Б Шкалы для проведения оценки Предложения на включение в Перечень.....	170
Приложение В Характеристики рандомизированных клинических исследований радия-223, абиратерона и энзалутамида	174
Приложение Г Переменные, используемые в анализе чувствительности....	176
Приложение Д Опросник для определения значимости переменных при оценке целесообразности включения в Перечень	178
Приложение Е Характеристика экспертов, принявших участие в опросе ...	182
Приложение Ж Ответы экспертов о степени важности переменных при принятии решений в сфере государственного обеспечения	186
Приложение И Оценка эффективности препаратов радия-223, абиратерон и энзалутамид по отдельным переменным	190

Введение

Актуальность темы исследования. Вспышка COVID-19 распространилась в 2020 году и стала самой серьезной пандемией за последние сто лет. Кризис общественного здравоохранения привел к экономическому кризису, который будет иметь серьезные последствия для индивидуального и общественного благополучия как сейчас, так и в будущем. COVID-19 выявил скрытые слабости системы здравоохранения, существовавшие до вспышки. Пандемия также показала, что эффективные расходы на здравоохранение – это инвестиции, а не расходы, которые необходимо сдерживать: более сильные и устойчивые системы здравоохранения защищают как население, так и экономику.

Ошеломляющее воздействие COVID-19 на наше общество и экономику внезапно вернуло общественное здравоохранение на первое место в политической повестке дня. Увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, как следствие сокращения показателей заболеваемости и смертности на сегодня является главной целью в системе здравоохранения. Достижение данной цели возможно путем направления финансирования на профилактику и лечение заболеваний, которые несут наибольший ущерб государству, но никак не путем постоянного необоснованного увеличения затрат на здравоохранение. Следует отметить, в России расходы на здравоохранение составляют всего 3,0% от ВВП, что является недостаточным учитывая огромную численность населения. Тем не менее, финансирование здравоохранения увеличивается ежегодно. Сфера здравоохранения и, в частности, система лекарственного обеспечения все больше в последние годы поддерживается Правительством Российской Федерации. В то же время государственный регулятор обратил внимание на вопрос ценового регулирования, поскольку снижение цен и переход на закупку более дешевых лекарственных препаратов является самым простым способом рационализации затрат на здравоохранение. Однако использование данного

метода является не очень эффективным, поскольку разработка и производство препаратов требуют огромных вложений и при чрезмерном одностороннем снижении цен со стороны регулятора, производители просто перестанут внедрять лекарственные препараты в страну и пациенты останутся без лечения. Таким образом, наиболее важным фактором является эффект, который приносит препарат, и стоимость достижения данного эффекта, где цена является одним из элементов. Именно данный фактор делает в первую очередь необходимым проведение оценки технологий здравоохранения как со стороны производителей, так и со стороны организаторов здравоохранения всех уровней.

Особенно актуально проведение оценки технологий здравоохранения у пациентов с высокозатратными заболеваниями. Именно в данном случае такой подход поможет оптимизировать затраты в целях увеличения продолжительности и/или улучшения качества жизни. И это не значит, что затраты на лечение пациентов будут снижены. Это значит, что будет найдено оптимальное решение. Ведь важнее достигнуть ремиссии у пациента с онкологией, нежели тот факт, что это будет стоить немного дороже, или же улучшить функциональный класс у пациента с легочной артериальной гипертензией, чем потратить те же средства на лечение большего количества пациентов более дешевым, но при этом неэффективным препаратом.

Одним из элементов проведения оценки технологий здравоохранения являются фармакоэкономические исследования. Результаты таких исследований демонстрируют стоимость достижения приносимого эффекта. Они могут показать, как при изменении определенных параметров, например стоимости лекарственного препарата, стоимости лечения нежелательных явлений или же количества пациентов, будет меняться размер необходимого финансирования по данному заболеванию. С помощью фармакоэкономических исследований организаторы здравоохранения разных уровней могут определить, что станет результатом перехода от старой технологии здравоохранения на новую: как это повлияет на качество жизни

пациентов и ее продолжительность, какое при этом будет влияние на бюджет. Зная данные результаты, лица принимающие решения могут формировать список лекарственных препаратов для государственного финансирования(далее – Перечень), принимать стратегические, управленческие и финансовые решения как на государственном, так и на территориальных уровнях.

В этом контексте особенно актуальной становится разработка экономико-математического инструментария для выработки управленческих решений государства в сфере здравоохранения, а также проведение критического анализа существующей методологии оценки технологий здравоохранения при включении лекарственных препаратов в ограничительные перечни в Российской Федерации.

В современных исследованиях в качестве экономико-математического инструментария понимаются как методы, так и модели, описывающие процессы в социальных и экономических системах для решения различных практических задач экономики, бизнеса и государственного управления [1-10]. Под экономико-математическим инструментарием в данной работе понимается система математических методов и моделей, направленных на формализацию и количественный анализ экономических явлений и процессов с целью повышения обоснованности принимаемых решений.

Степень разработанности темы исследования. Первыми исследованиями в области экономики здравоохранения стали работы таких ученых как У. Петти, К. Ротонди. Истоки современной концепции оценки технологий здравоохранения связывают с работами С. Мушкина, К. Эрроу, М. Гроссмана. В последующем данная область расширена такими исследователями как Д. Сакетт, А.Л. Кокрейн.

Авторами первых работ по теме оценки технологий здравоохранения в СССР стали Богатырева И.Д., Ройтман М.П., Минакова И.Г., в России – Мор Т., Быков А.В., Савелли Э., Загорский А., Розенсон О.Л.,

Страчунский Л.С., Кобельт Г., Кобина С.А., Семенов В.Ю., Воробьев П.А., Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Белоусов Д.Ю. Следует также отметить создание отдельной специальности на базе университетов с такими руководителями как Кукес В.Г., Белоусов Ю.Б., Зайцев А.А., Ягудина Р.И. В последние годы наиболее значимыми работами в области оценки технологии здравоохранения и принятия решений в сфере государственного финансирования лекарственного обеспечения являются исследования под авторством Омеляновского В.В., Авксентьевой М.В., Колбина А.С., Суры М.В., Сухоруких О.А., Деркач Е.В., Игнатъевой В.И., Недогоды С.В., Зырянова С.К., Журавлевой М.В.

Целью исследования является разработка экономико-математического инструментария, представляющего собой комплекс имитационных моделей оценки уровня выживаемости пациентов при применении выбранной технологии здравоохранения и экономико-статистической модели определения затрат государства и клинико-экономической эффективности финансирования данной технологии здравоохранения, а также методики выбора переменных и определения их весов для оценки целесообразности включения технологии здравоохранения в Перечень и системы поддержки принятия решений для повышения уровня обоснованности принимаемых управленческих решений при распределении государственных бюджетных средств на лекарственное обеспечение в сфере здравоохранения.

Для реализации поставленной цели необходимо выполнение следующих **задач**:

- Провести анализ нормативно-правовой базы и обзор современных научных подходов к оценке технологий здравоохранения и на их основе обосновать выбор методов исследования процесса формирования решения государства в сфере здравоохранения, направленного на рационализацию расходов на здравоохранение и формирование системы лекарственного обеспечения.

– На основе обоснованных методов исследования разработать имитационные модели для оценки длительности этапов развития состояний пациента при лечении выбранными технологиями здравоохранения, обеспечиваемыми за счет государственного финансирования.

– Разработать экономику-статистическую модель для определения доли пациентов, находящихся на различных этапах заболевания и на основе этой модели провести расчет необходимого финансирования выбранной технологии здравоохранения для каждого этапа.

– На основе экономико-математического анализа подходов к решению изучаемой задачи обосновать необходимость совершенствования методологии принятия решений и сформулировать предложения по улучшению инструментария. Осуществить отбор переменных для проведения многокритериальной оценки технологии здравоохранения при принятии решений.

– С использованием метода парного сравнения альтернатив осуществить разработку рекомендаций по выбору технологии здравоохранения с учетом отобранных на предыдущем этапе социально-экономических и медицинских переменных.

– Разработать систему поддержки принятия решений для повышения уровня обоснованности принимаемых управленческих решений государства в сфере здравоохранения.

Объектом исследования выступает система государственного лекарственного обеспечения России как составляющая общественного сектора экономики.

Предметом исследования является процесс оценки технологий здравоохранения, обеспечивающий обоснованное принятие решений в сфере государственного лекарственного обеспечения России.

Область исследования диссертации соответствует п. 12. «Имитационное моделирование. Разработка и оценка имитационных моделей экономических процессов»; п. 14. «Эконометрические и

статистические методы анализа данных, формирования и тестирования гипотез в экономических исследованиях. Эконометрическое и экономико-статистическое моделирование»; п. 17. «Развитие и применение инструментария разработки систем поддержки принятия решений в сфере экономической политики и обеспечения национальных интересов» Паспорта научной специальности 5.2.2. Математические, статистические и инструментальные методы в экономике (экономические науки).

Научная новизна исследования заключается в разработке экономико-математического инструментария для решения задачи формирования управленческих решений государства в сфере здравоохранения в виде имитационных моделей распределения уровня выживаемости, экономико-статистической модели оценки клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения, методики выбора социально-экономических и медицинских переменных и системы поддержки принятия решений о государственном финансировании лекарственного обеспечения.

Положения, выносимые на защиту. Результаты, полученные лично автором в ходе проведения исследования и отвечающие требованиям научной новизны, а также выносимые на защиту, состоят в следующем:

- на основе кривых Каплана-Мейера с использованием данных из открытых источников разработаны имитационные модели уровня выживаемости пациентов, применяющих выбранную технологию здравоохранения, как составляющие экономико-математического инструментария для выработки управленческих решений государства в сфере здравоохранения. Модели использовались для определения вероятности отсутствия прогрессирования заболевания пациента на недельных интервалах за последние пять лет и расчета уровня необходимого финансового обеспечения каждого этапа лечения пациента (С. 68-74);

- с учетом разработанных имитационных моделей уровня выживаемости разработана экономико-статистическая модель оценки

клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения для принятия решений, базирующихся на сопоставлении издержек альтернативных вариантов технологий здравоохранения. В основе модели лежит оценка экономического эффекта, характеризующегося накопленной суммой экономии затрат при применении технологии за пятилетний период. Модель учитывает количественные характеристики популяции, применяющей данную технологию в течение расчетного периода постепенного внедрения новой технологии, и предусматривает непрерывное дисконтирование денежных затрат (С. 75-83; 101-115);

– на основе процедуры экспертного оценивания разработана методика выбора социально-экономических и медицинских переменных и их весов для оценки экономической целесообразности включения технологии здравоохранения в систему лекарственного обеспечения. Данный инструментарий позволяет учесть степень влияния переменных на обоснованность принятия решений в вопросах государственного финансирования лекарственного обеспечения (С. 91-100; 118-125);

– разработана система поддержки принятия решений, включающая расчет индекса соответствия социально-экономической обоснованности предлагаемого к включению препарата по сравнению с препаратом сравнения. Система поддержки принятия решений предназначена для оценки и выбора технологии здравоохранения при принятии решений о государственном финансировании лекарственного обеспечения и позволяет повысить уровень обоснованности принимаемых управленческих решений при распределении государственных бюджетных средств на лекарственное обеспечение в сфере здравоохранения (С. 126-135).

Теоретическая значимость работы заключается в совершенствовании механизмов принятия решения о государственном финансировании лекарственного обеспечения и повышения уровня обоснованности принимаемых управленческих решений при распределении государственных бюджетных средств на лекарственное обеспечение в сфере

здравоохранения. Результаты, полученные автором, могут быть использованы для дополнения и поддержки существующего подхода по оценке технологий здравоохранения при решении государства о финансировании лекарственного обеспечения, устранения неоднозначности и добавления согласованности и объективизации процесса принятия решения.

Практическая значимость работы заключается в разработке системы поддержки принятия решений при оценке технологий здравоохранения, включающей процедуры экспертного оценивания, что повышает степень обоснованности решений в вопросах государственного обеспечения. Система поддержки принятия решений при оценке технологий здравоохранения может быть использована на практике предприятиями, деятельность которых связана с финансированием лекарственного обеспечения.

Методологию и методы исследования составляют фундаментальные положения и научно-методологические подходы к моделированию и прогнозированию оценки технологий здравоохранения. Методологическая основа исследования состоит из таких методов как систематический, статистический, экономико-математический и эконометрический анализ.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования. Обоснованность и достоверность результатов, выносимых на защиту, обеспечены применением имитационного и экономико-статистического моделирования, разработкой системы поддержки принятия решения, а также сопоставлением результатов с принятыми решениями. Основные положения и выводы диссертационной работы докладывались и были озвучены в рамках научно-практических мероприятий: на Всероссийской научно-практической конференции «Финансы и корпоративное управление в меняющемся мире» (Москва, Финансовый университет, 3 декабря 2019 г.); на XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» в рамках Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2020» (Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, 10-27 ноября 2020 г.); на Международной

конференции «VIRTUAL ISPOR EUROPE 2021» (г. Копенгаген, Дания, Международное общество фармакоэкономических исследований, 30 ноября – 3 декабря 2021 г.).

Результаты исследования применены в деятельности отдела доступа на рынок и ценообразования АО «БАЙЕР». В частности, используется разработанная в диссертации методика определения показателей, используемых для повышения качества принятия решений при оценке технологий здравоохранения. По материалам исследования внедрена система поддержки принятия решений при оценке технологий здравоохранения, включающая процедуры экспертного оценивания, что повышает степень обоснованности решений в вопросах государственного обеспечения. Выводы и основные положения исследования используются в практической работе отдела доступа на рынок и ценообразования АО «БАЙЕР» и способствуют рационализации стратегических решений для дальнейшего прохождения оценки технологий здравоохранения.

Апробация и внедрение результатов исследования подтверждены соответствующими документами.

Публикации. Основные положения и результаты исследования отражены в 6 публикациях общим объемом 3,75 п.л. (весь объем авторский), в том числе 4 работы авторским объемом 3,15 п.л. опубликованы в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации. Цель и задачи исследования определили структуру работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, содержащего 181 наименование, 8 приложений. Текст диссертации изложен на 193 страницах, включает 36 рисунков, 47 таблиц и 46 формул.

Глава 1

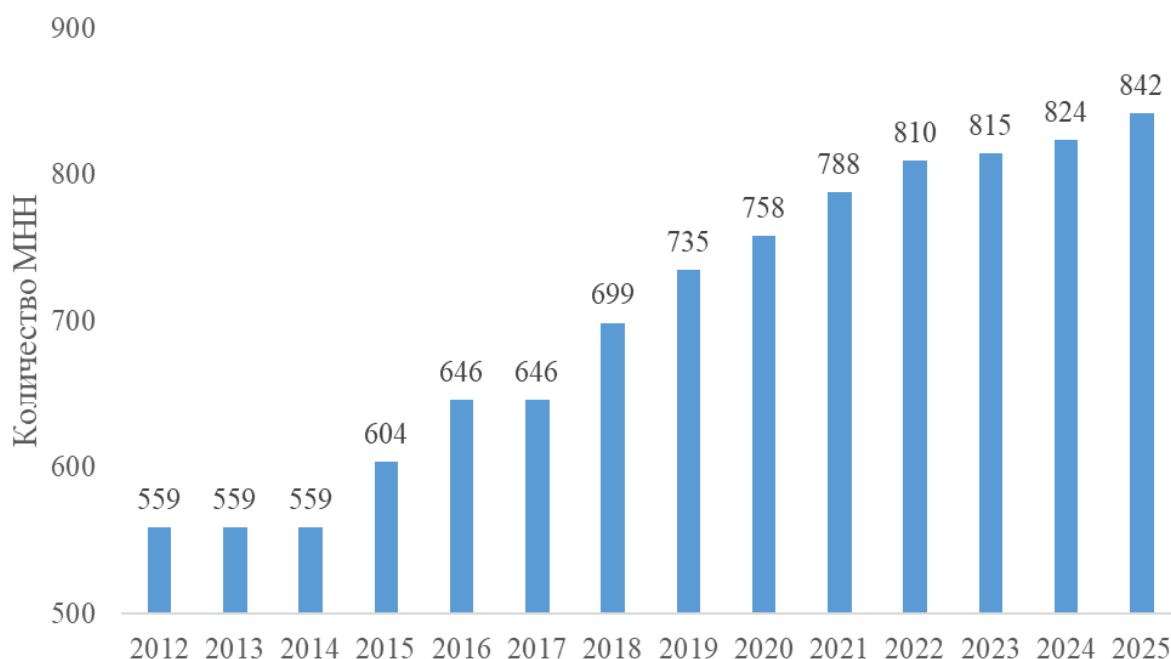
Современные методы оценки технологий здравоохранения

1.1 Технология здравоохранения: основные понятия и подходы к оценке

Каждый гражданин Российской Федерации имеет возможность бесплатного получения лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи. Однако для реализации этого права препарат должен быть включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее – Перечень) [11]. Включение препаратов в данный Перечень рассматривается на специальных комиссиях Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – Минздрава России) [12].

Кроме Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов существуют еще два перечня: Перечень 14 высокочатратных заболеваний (далее – 14 ВЗН) и Минимальный ассортимент [13]. Препараты, которые входят в Минимальный ассортимент, должны быть в постоянном наличии в аптеках, поскольку они являются наиболее необходимыми при лечении населения [11]. Перечень 14 ВЗН нацелен на обеспечение лекарствами пациентов с определенными заболеваниями, в том числе редкими, из особого списка. В силу высокой стоимости лечения обеспечение такими препаратами происходит за счет федерального бюджета на здравоохранение.

Впервые Перечень был утвержден на 2012 год и содержал в себе 559 наименований лекарственных препаратов [14]. В 2013 году и 2014 году перечень не пересматривался, также, как и в 2017 году. Последний на момент проведения исследования Перечень был утвержден в январе 2025 года и включал в себя 842 наименования [15]. Динамика количества позиций в Перечне отражена на рисунке 1.



Источник: составлено автором по материалам [14-24].

Рисунок 1 – Количество лекарственных препаратов в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

Основной целью формирования Перечня является регулирование цены со стороны государства. В основном это связано с тем, что лекарства становятся более направленными на специфичные подгруппы пациентов. В результате этого, чем меньше количество потенциальных пациентов, применяющих лекарственный препарат, тем более высокая цена на него. Так, например, препараты для лечения редких заболеваний являются наиболее дорогими среди прочих. При этом в системе здравоохранения необходимы все лекарственные препараты, чтобы, в первую очередь, государство могло обеспечить пациентов с любыми заболеваниями наиболее эффективным лечением.

Концепция перечней позволяет государству, с одной стороны, из всего многообразия препаратов выбрать оптимальные, соответствующие современному уровню развития медицины, а с другой – учесть ограниченные возможности бюджета.

Расходы на здравоохранение по сравнению с размером экономики в целом меняются со временем из-за различий как в росте расходов на здравоохранение, так и в общем экономическом росте. В 1990-х и

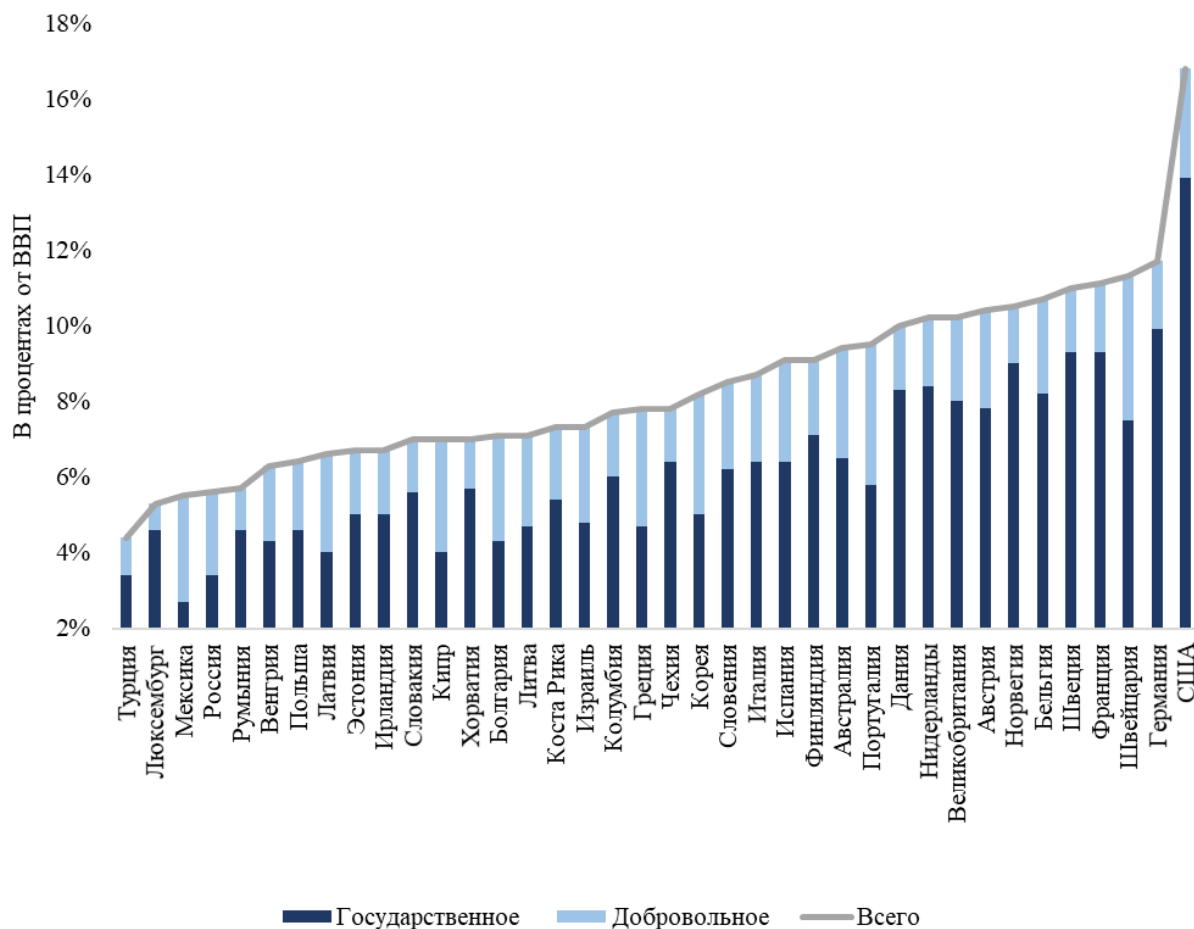
начале 2000-х годов в странах Организации экономического сотрудничества и развития (далее – ОЭСР) расходы на здравоохранение, как правило, превышали темпы роста остальной экономики, что приводило к почти постоянному росту отношения расходов на здравоохранение к валовому внутреннему продукту (далее – ВВП). После волатильности экономического кризиса 2008 года доля оставалась относительно стабильной, поскольку рост расходов на здравоохранение в целом соответствовал общим экономическим показателям в странах ОЭСР. Однако в связи с тем, что кризис COVID-19 серьезно ограничил экономическую активность, а расходы на здравоохранение имеют тенденцию к увеличению, отношение расходов на здравоохранение к ВВП подверглось значительной корректировке.

В 2019 году, до пандемии COVID-19, страны ОЭСР тратили в среднем около 8,8% своего ВВП на здравоохранение – эта цифра более или менее не изменилась с 2013 года. Как видно на рисунке 2, наибольшие общие расходы на здравоохранение несло США (16,8% от ВВП), что значительно выше Германии, следующей страны с самыми высокими расходами (11,7% от ВВП). После США и Германии тратит более 10% своего ВВП на здравоохранение группа из десяти стран с высоким уровнем дохода, включая Францию, Канаду, Японию и Великобританию. Общие расходы на здравоохранение в Российской Федерации составляют 5,6% от ВВП, что приблизительно равно расходам в таких странах как Румыния (5,7% от ВВП), Мексика (5,5% от ВВП) и Турция (4,4% от ВВП).

Доля государственных расходов на здравоохранение от ВВП в Российской Федерации составляет 3,3%. Данный показатель близок аналогичному в Турции (3,4%) и Кипре (2,7%). При этом максимальные государственные расходы на здравоохранение составили 13,9% ВВП в США, 9,9% – в Германии и 9,3% – в Швеции.

В 2019 году из государственных источников в среднем в странах ОЭСР финансировалось около 71% расходов на здравоохранение. Там, где государственные средства являются основным источником финансирования,

как, например, в Норвегии, Швеции и Дании, государственное финансирование составляет более 80% расходов на здравоохранение. В России же от всех затрат на здравоохранение государственные расходы составили 61,2%, что свидетельствует о недостаточном финансировании системы здравоохранения с позиции государства. Данные сведения представлены на рисунке 3.

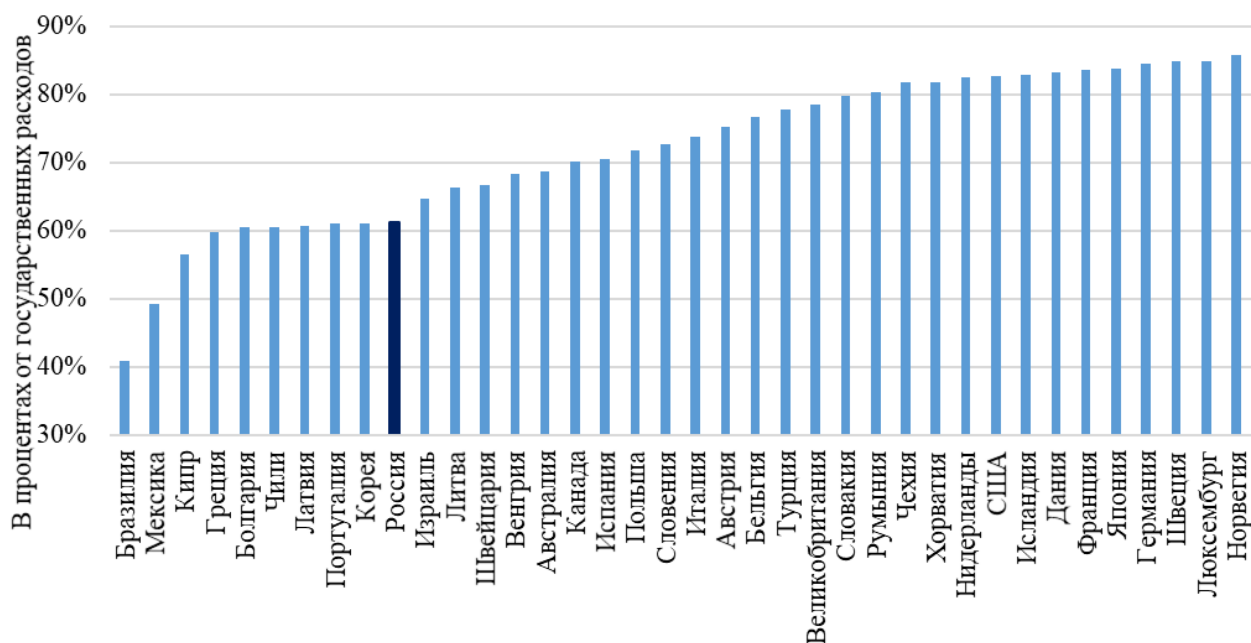


Источник: составлено автором по материалам [25].

Рисунок 2 – Доля расходов на здравоохранение от ВВП в разрезе стран и каналов финансирования за 2019 год

Предварительные оценки на 2020 год для ряда стран ОЭСР указывают на значительное увеличение отношения расходов на здравоохранение к ВВП. Это отражают как дополнительные расходы на здравоохранение, необходимые для борьбы с COVID-19, так и сокращение ВВП, вызванное ограничениями экономической деятельности. Согласно первоначальным

данным, средняя доля ВВП, выделяемая на здравоохранение, по оценкам, увеличилась с 8,8% в 2019 году до 9,7% в 2020 году. Страны, наиболее сильно пострадавшие от пандемии, сообщили о беспрецедентном увеличении доли ВВП, выделяемой на здравоохранение. Великобритания оценила рост с 10,2% до 12,8%, в то время как Словения прогнозировала увеличение своей доли расходов на здравоохранение с 8,5% до более чем 10% [26].



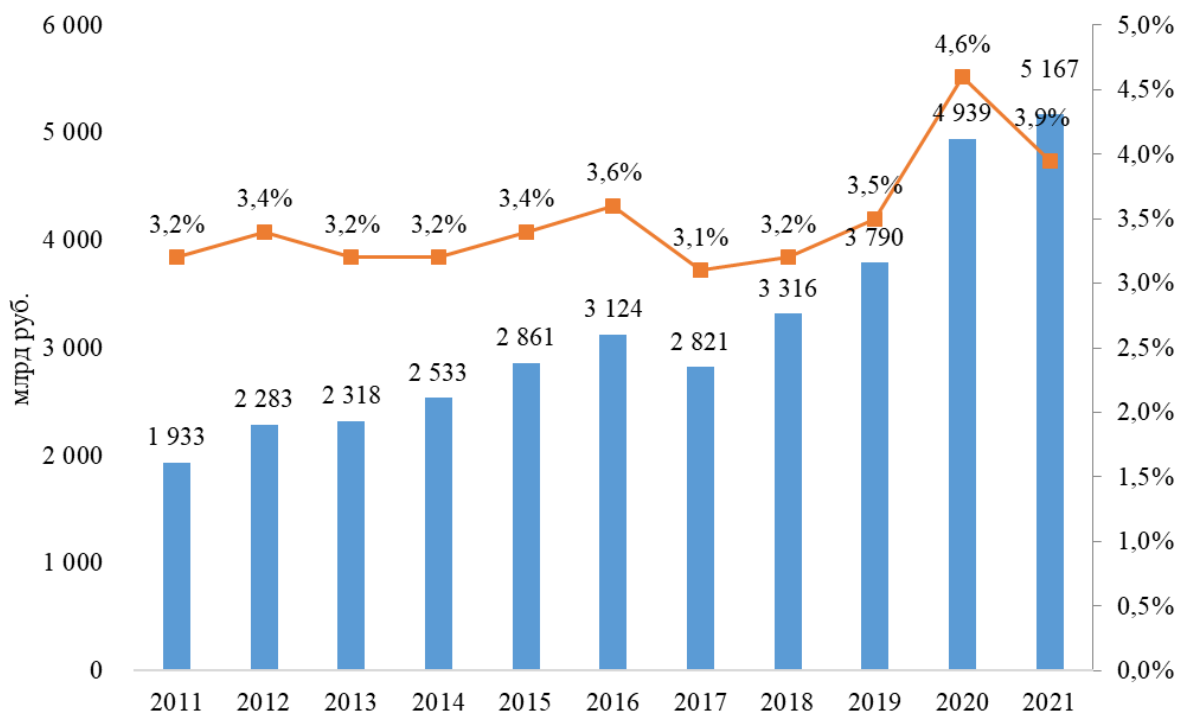
Источник: составлено автором по материалам [25].

Рисунок 3 – Доля расходов на здравоохранение в общих государственных расходах в разрезе стран за 2019 год

Согласно консолидированному бюджету России, расходы всей бюджетной системы страны на здравоохранение в 2020 году в сравнении с 2019 годом выросли на 1 149 млрд руб. и составили 4 939 млрд руб. Таким образом, в 2020 году расходы на здравоохранение составили максимальную долю от ВВП (4,6%) за период с 2011 года, что отражено на рисунке 4.

Таким образом, Россия, как и другие страны, увеличила и пересмотрела свои бюджетные ассигнования на здравоохранение в 2020 году в рамках ответных мер правительства по борьбе с последствиями COVID-19. Пандемия также показала, что эффективные расходы на здравоохранение – это

инвестиции, а не расходы, которые необходимо сдерживать: более сильные и устойчивые системы здравоохранения защищают как население, так и экономику. Более того, пандемия COVID-19 подчеркнула необходимость искать наиболее эффективные подходы к управлению финансированием здравоохранения, учитывая доступность, эффективность и качество медицинской помощи.



Источник: составлено автором по материалам [27].

Рисунок 4 – Государственные расходы на здравоохранение

В этом контексте оценка технологий здравоохранения (далее – ОТЗ) играет решающую роль, объединяя фактические данные, чтобы помочь лицам, принимающим решения в области здравоохранения, понять ценность технологий здравоохранения (лекарственного препарата).

Согласно определению сообщества по оценке технологий здравоохранения, которое включает такие агентства как INANTA (Международная сеть агентств по оценке технологий здравоохранения), HTAi (Международная ассоциация оценки технологий здравоохранения) и другие, под технологией здравоохранения принято считать «вмешательство,

разработанное с целью не только профилактики, диагностики или лечения заболеваний, но также и в целом укрепления здоровья, обеспечения реабилитации или организации оказания медицинской помощи. Вмешательство может представлять собой тест, изделие, лекарственный препарат, вакцину, процедуру, программу или систему» [28].

Данное сообщество определяет оценку технологий здравоохранения как «междисциплинарный процесс, в котором используются явные методы для определения ценности технологии здравоохранения на разных этапах ее жизненного цикла» [28]. Цель оценки технологий здравоохранения состоит в предоставлении обоснованной информации для лиц, принимающих решения, с целью содействия формированию эффективной и качественной системы принятия решений о государственном обеспечении лекарственных средств.

Этапы жизненного цикла лекарственного препарата как технологии здравоохранения включают в себя процессы разработки формулы лекарства, клинических исследований, регистрации препарата, производства и коммерческой реализации, установления цен и прохождение процессов для обеспечения государственного возмещения.

Измерение ценности технологии здравоохранения можно оценить путем изучения последствий ее использования по сравнению с существующими альтернативами. Эти параметры, как правило, охватывают клиническую эффективность и безопасность, экономические аспекты, этические, социальные, культурные и правовые вопросы, экологические факторы, организационные особенности, а также более широкое влияние на пациентов, их семьи, лиц, осуществляющих уход, и общество в целом. Общая ценность может варьироваться в зависимости от вовлеченных заинтересованных сторон, контекста решения и выбранной точки зрения.

Оценка технологий здравоохранения, по сути, представляет собой некую методологическую основу, опираясь на которую становится возможным принимать объективное взвешенное решение по применению в широкой практике тех или иных технологий здравоохранения, по которым

предполагается государственное финансирование для населения. Подходы к оценке совершенно незаменимы, когда речь идет о включении лекарственных препаратов (особенно дорогостоящих) в Перечень. Ведь в данном случае все расходы на обеспечение этими препаратами для населения берет на себя государство. Кроме того, оценка технологий здравоохранения может быть полезна в процессах закупок для медицинских организаций [29].

Основная задача применения методов оценки технологий здравоохранения – это снижение субъективного подхода к принятию решений. Использование результатов качественных научных исследований позволит избежать коллизии, когда решение принимается лишь на основании отдельных мнений или предпочтений экспертов, от которых в конечном счете зависит доступность того или иного метода лечения для пациентов.

В сжатой форме оценку технологий здравоохранения можно охарактеризовать тремя фазами:

- Оценка: сопоставление и критический обзор научных данных.
- Обзор: обзор с учетом всех других (экономических) показателей для вынесения комиссией рекомендации.
- Принятие решения: выполнение рекомендации.

Методы и процессы, используемые при выполнении оценки технологий здравоохранения на этапе оценки, важны для обеспечения последовательной оценки новой технологии здравоохранения. На этом этапе процесса собранная информация оценивается агентствами (например, национальными системами здравоохранения, страховщиками и так далее). Если агентству, например, не удастся стандартизировать подход, используемый для проведения обзора литературы или обобщения информации, он может непоследовательно оценивать новые технологии.

Двумя основными типами являются методы первичного и методы вторичного сбора данных (интегративные методы). Методы первичного сбора данных включают сбор исходных данных, таких как клинические и наблюдательные исследования. Интегративные методы или вторичные

методы сбора данных включают объединение данных и информации из существующих источников, в том числе из исследований первичных данных. Методы экономического анализа могут включать один или оба метода первичных данных и интеграционных методов.

Например, для оценки технологии здравоохранения агентству могут потребоваться доказательства, касающиеся нескольких вопросов, в том числе:

- исследование по экономическому бремени заболевания;
- прогноз эпидемиологических тенденций заболевания;
- клинико-экономическая эффективность технологии здравоохранения;
- дополнительные преимущества технологии здравоохранения.

Необходим также сбор информации для определения следующих характеристик технологии здравоохранения:

- болезнь или состояние здоровья населения (группы), для которых оценивается технология;
- где будет использоваться технология здравоохранения (например, в стационаре или в амбулаторных условиях по месту жительства);
- потенциальные технологии сравнения (и где они используются, если применимо);
- основные показатели результатов, применимые для анализа;
- затраты государства при применении оцениваемой технологии здравоохранения;
- любые сопутствующие затраты как государства, так и граждан, необходимые при применении оцениваемой технологии здравоохранения;
- рассмотрение подгрупп пациентов, для которых технология может быть особенно эффективной или рентабельной.

Существуют два основных метода экономической оценки: клинико-экономический анализ и анализ влияния на бюджет.

Анализ влияния на бюджет предназначен для технологий здравоохранения, которые, вероятно, обеспечат аналогичные или более

высокие преимущества для здоровья при аналогичных или более низких затратах, чем технология сравнения [29]. Он направлен на оценку финансовых последствий для системы здравоохранения, возникающих после внедрения нового препарата, учитывая изменения частот применения уже присутствующих технологий здравоохранения. В рамках проведения данного анализа горизонт исследования не может превышать пять лет [30; 31]. Анализ влияния на бюджет рассчитывается по формуле (1)

$$AB\bar{B} \text{ (руб.)} = C1 - C0, \quad (1)$$

где $AB\bar{B}$ (руб.) – влияние на бюджет при добавлении предлагаемого препарата в текущую систему государственного финансирования, руб.;

$C1$ – стоимость лечения при применении предлагаемого препарата;

$C0$ – стоимость лечения при текущей практике лечения.

Клинико-экономический анализ используется, когда необходим полный анализ затрат и эффективности. Он используется для установления уровня пользы для здоровья относительно стоимости технологии здравоохранения по сравнению с другими. Воздействие на здоровье следует выражать в количестве лет жизни с поправкой на качество (далее – QALY). Данный показатель отражает как смертность, так и влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, и рассчитывается по формуле (2)

$$CER_i = \frac{Cost_i}{QALY_i}, \quad (2)$$

где CER_i – критерий затраты-эффективность при применении варианта i -ой технологии здравоохранения;

$Cost_i$ – расходы при применении i -ой технологии здравоохранения на одного пациента;

$QALY_i$ – количество лет качественной жизни при применении i -ой технологии здравоохранения.

Использование клинико-экономического анализа оправдано стремлением агентств оценки технологий здравоохранения максимизировать пользу для здоровья за счет фиксированного бюджета здравоохранения [32; 33].

Если допущения, лежащие в основе QALY (например, постоянный пропорциональный компромисс и аддитивная независимость между состояниями здоровья), неуместны в конкретном случае, то следует представить доказательства этого. Анализы с использованием альтернативных показателей могут быть представлены как дополнительный анализ нестандартного случая.

Необходимо следовать стандартным правилам принятия решений при клинико-экономическом анализе. Когда это уместно, они должны отражать наличие доминирования или условного доминирования, при дополнительном расчете инкрементного показателя затраты-эффективность (далее – ICER). Показатель представляет собой отношение ожидаемых дополнительных общих затрат к ожидаемой дополнительной эффективности по сравнению с технологией сравнения и считается в формуле (3) [32; 33; 34]

$$ICER = \frac{Cost_a - Cost_b}{QALY_a - QALY_b}, \quad (3)$$

где $ICER$ – инкрементный показатель затраты-эффективность;

$Cost_a$ – затраты на одного пациента при лечении препаратом а;

$Cost_b$ – затраты на одного пациента при лечении препаратом b;

$QALY_a$ – количество лет качественной жизни при лечении препаратом а;

$QALY_b$ – количество лет качественной жизни при лечении препаратом b .

Временной горизонт моделирования для проведения анализа клинико-экономической эффективности должен быть достаточно долгим, чтобы отразить все важные различия в затратах и эффективности между сравниваемыми технологиями здравоохранения. Многие технологии оказывают влияние на протяжении всей жизни пациента. В этих обстоятельствах обычно используют временной горизонт на всю жизнь.

Для применения временного горизонта на всю жизнь часто необходимо экстраполировать данные за пределы продолжительности клинических исследований или других доступных данных и учитывать связанную с этим неопределенность. Анализы, в которых временной горизонт ограничивается периодами короче, чем ожидаемый эффект технологии здравоохранения, обычно не дают наилучших результатов выгод и затрат.

Для обоих видов анализа используются кривые Каплана-Мейера, основанные на данных наблюдений. Чаще всего представляется анализ выживаемости, показывающий количество подверженных риску смерти или прогрессирования в каждый момент времени.

Дальнейшее моделирование обеспечивает важную основу для синтеза имеющихся данных и получения оценок клинической и экономической эффективности, а также сравнения затрат в формате, соответствующем процессу принятия решений комитетом.

Структурные допущения должны быть обоснованы, а вводимые данные должны быть четко задокументированы в контексте достоверного обзора альтернативных технологий здравоохранения. Выбранный тип модели (например, марковская модель, модель «дерево решений») и структура модели должны быть подробно описаны [35; 36].

Неопределенность в отношении пригодности использованных методов также можно устранить с помощью анализа чувствительности,

представленным отдельно. Данный анализ показывает, как изменение различных вводных параметров влияет на результаты исследования. Итогом анализа чувствительности является выявление и определение параметров, наиболее значимо влияющих на конечный результат исследования [31; 37].

В результате проведения оценки технологии здравоохранения формируется отчет, в котором систематизируются все итоги и описывается вывод о целесообразности внедрения анализируемой технологии в систему государственного обеспечения либо о необходимости ее дополнительного изучения. Исходя из рекомендаций формируют Перечень для лекарственного обеспечения.

История оценки технологии здравоохранения началась еще в XVII веке, когда было задокументировано первое исследование в области экономики здравоохранения, в котором Уильямом Петти, английским статистиком и экономистом, было предложено проводить оценку стоимости жизни человека с помощью расчета размера его пожизненного заработка [38].

Клаудия Ротонди в своей статье рассказала об экономике здравоохранения в Италии во второй половине 19-го века [39]. Статистики и врачи обращали внимание политиков на насущные проблемы здравоохранения, и, таким образом, пытались стимулировать национальное развитие. Особенно важную роль сыграла «фабрика статистики» Главного управления статистики Министерства сельского хозяйства, промышленности и торговли, существовавшая с момента объединения Италии (1861 г.) до конца XIX века.

Как правило истоки современной концепции оценки технологий здравоохранения, связывают с тремя исследованиями. Первое исследование Сельмы Мушкин [40], было посвящено роли здоровья в формировании человеческого капитала. Второе исследование принадлежит Кеннету Эрроу [41]. В нем было сформировано мнение экономистов здравоохранения о рынке здравоохранения. А в третьем исследовании,

опубликованном Майклом Гроссманом [42], были заложены основы модели влияния на бюджет здравоохранения.

Спустя всего десять лет вопрос о рациональном распределении ограниченных финансовых ресурсов встает достаточно остро, что обусловлено высокой скоростью технологического развития, увеличением длительности жизни населения и постоянным ростом цен на препараты [43]. Особенное внимание уделялось в то время анализу бремени дорожно-транспортных травм, психических и инфекционных заболеваний, что являлось достаточно наглядным для общества доказательством необходимости уделения внимания проблемам здоровья с точки зрения финансирования [43]. Можно говорить о том, что выводы подобных исследований пока лишь обозначали проблему рационального использования ресурсов здравоохранения, в то время как фактически решения еще не были найдены и при финансовом обеспечении лечения можно было рассчитывать ровно на те объемы средств, которые были готовы давать правительства стран.

Экономические кризисы середины XX века в значительной степени поспособствовали ускорению разработки методов практического применения оценки технологии здравоохранения. Значительный вклад в развитие этой отрасли также внесло развитие системы медицинского страхования, включая частной. Оплачивать неэффективные методы лечения безусловно невыгодно ни для государства, ни тем более для бизнеса.

Фармацевтические компании, вкладывая значительные финансы в разработку препарата, его производство и дальнейшую дистрибуцию, ожидают, что их бизнес окажется выгодным, чем и объяснялось так называемое «ценовое давление» на общественное здравоохранение с их стороны. Кроме того, еще одним вызовом послужила остро возникшая необходимость рассматривать финансирование здравоохранения с точки зрения не только непосредственной организации медицинской помощи, а именно учета стоимости на строительство и поддержание функционирования лечебных учреждений и труд медицинских работников. Стала очевидна

потребность в рациональном финансировании лекарственного обеспечения в силу того, что здоровье стало объектом социального внимания и напряженности в любой стране мира [43].

Дэвида Сакетта из Университета МакМастера, Торонто можно смело считать двигателем прогресса в области развития и применения клинико-экономического анализа на практике. Именно ему данная область во многом обязана своими авторитетными позициями в структуре принятия решений в здравоохранении. Главным фокусом в его работах являлось выявление и уменьшение предвзятости в клинических исследованиях [44; 45 ; 46].

Шотландский врач Арчибальд Леман Кокрейн одним из первых осознал главенствующую роль использования рандомизированных клинических исследований для приведения доказательств эффективности и безопасности препаратов. В 1972 г. опубликована книга под его редакцией, в которой были изложены очевидные важные принципы: ресурсы здравоохранения неизбежно будут ограничены вне зависимости от страны или условий, а значит крайне важно рационально и справедливо использовать эти ресурсы для финансирования именно тех технологий здравоохранения, которые доказали свою эффективность в правильно спланированных исследованиях [47; 48].

Первый отчет по оценке технологии здравоохранения был опубликован Управлением ОТЗ США в 1976 году [49]. По мере развития области предпринимались многочисленные попытки улучшить и согласовать понятия, методы и практику оценки [50; 51; 52]. В последствии большинство агентств по оценке технологии здравоохранения, созданных для поддержки государственной политики, опубликовали руководящие принципы и руководства, описывающие методы и процессы оценки. Также было предпринято несколько инициатив по совершенствованию компонентов оценки, включая, например, поиск информации [53], идентификацию и выбор технологий здравоохранения, нуждающихся в оценке [54; 55],

клинико-экономическую оценку [30; 33; 34; 56; 57; 58], вовлечение пациентов и общественности [59; 60], этику [61; 62], совещательные процессы [63; 64], распространение полученных данных [65] и анализ влияния оценки технологий здравоохранения [66].

На сегодняшний день развитые страны определяют оценку технологий здравоохранения как неотъемлемый инструмент для формирования и развития экономики здравоохранения [29; 67]. Агентства по оценке технологии здравоохранения присутствуют в более чем 60 странах [29; 68].

В Российской Федерации отмечается рост интереса к оценке технологий здравоохранения. Первое исследование экономической эффективности технологии здравоохранения было проведено под авторством Богатырева И.Д., Ройтман М.П., Минакова И.Г. в 1969 г. [69].

В конце 90-х гг. XX века в условиях известных проблем с финансированием, не исключая и системы здравоохранения, было опубликовано множество работ по клинико-экономической эффективности и влиянию на бюджет [70-73].

В конце 1999 г. в Москве состоялся I Всероссийский конгресс «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия», по итогам которого оценка технологий здравоохранений закрепила свои позиции и стала неотъемлемым условием в процессе принятия решений в национальной системе лекарственного обеспечения. С новым тысячелетием, в начале 2000-х годов формируется методическая база проведения клинико-экономических исследований, получившая отражение в учебниках [74; 75; 76].

Анализируя нормативно-правовые акты, можно сказать, что они были установлены на начальных этапах формирования оценки технологий здравоохранения в России, однако долгое время оставались без изменений, что затормозило развитие качества проводимых исследований. Первые официальные документы в данной области появились в 2002 г. [77; 78], а указание о формировании Перечня для бесплатного лекарственного

обеспечения граждан и необходимости обязательного проведения клинико-экономического анализа для определения целесообразности включения в данный Перечень было утверждено в Приказе Минздравсоцразвития России только в 2006 г. [79]. Несмотря на обязательность изучения экономической целесообразности, данное требование являлось скорее формальным.

В последующие годы было утверждено еще несколько нормативно-правовых актов относительно оценки технологии здравоохранения [13; 80-83]. При этом только в Постановлении 871, которое вышло в 2014 г., впервые описана процедура проведения оценки и ее основные составляющие [13].

Определение «комплексная оценка лекарственного препарата» было введено в локальное законодательство также в 2014 году. Данное определение охватывает «процесс оценки лекарственного препарата, осуществляемый в рамках принятия решения о его включении в перечни, ограничивающие государственное обеспечение» [13; 84].

Однако, несмотря на достаточно жестко сформулированные требования, на практике клинико-экономические исследования и анализ влияния на бюджет проводятся не всегда в полном соответствии с установленными стандартами. Причиной этому могут служить и недобросовестные исследователи некачественно проводящие исследования, однако в большинстве случаев есть и объективные причины. Например, когда определенное требование невозможно выполнить технически: нет технологии сравнения, с которой можно формально проводить исследование.

Развитие качества оценки технологии здравоохранения возможно, с одной стороны, благодаря инициативам и устойчивой заинтересованности локальных исследователей, с другой, за счет требований головных офисов международных компаний к своим представительствам в Российской Федерации проводить подобную оценку, а с третьей, в результате понимания

лицами, принимающими решения как на федеральном, так и на региональном уровнях преимуществ при использовании результатов данной оценки.

Следует отметить, что в Российской Федерации опыт применения отдельных элементов оценки технологий здравоохранения насчитывает более полутора десятков лет. Специалисты печатают многочисленные монографии по процессам оценки, на законодательном уровне утверждаются нормативно-правовые акты.

Таким образом, на сегодняшний день существует много факторов, которые необходимо учитывать при принятии решения о государственном лекарственном обеспечении. Например, в условиях стремительного развития системы здравоохранения появляется большое количество методов лечения, которые, по сути, не обладают значительными и явными преимуществами, что в свою очередь может повлечь такую проблему как необоснованное применение их в медицинской практике. При этом важно отметить, что необходимость в качественно оказанной и общедоступной медицинской помощи для населения возрастает, при том, что финансирование этой области всегда испытывает значительные ограничения. В итоге, сложившаяся ситуация приводит к значительному дисбалансу между растущими потребностями в медицинской помощи и возможностями системы здравоохранения удовлетворить эту потребность. Как показывает практика и это важно отметить, на данный момент нет четкой зависимости между тем, сколько финансов вливается в сферу здравоохранения и какой результат получается с точки зрения улучшения состояния здоровья населения. Все цифры указывают на то, что не всегда увеличение объема финансирования ведет к пропорциональному улучшению качества здоровья населения.

Поэтому проведение оценки технологий здравоохранения для рационализации государственных расходов становится все более актуальным с каждым годом. Причиной этому является появление научных исследовательских центров, а также новых и более актуальных нормативно правовых актов и методологических рекомендаций, которые регламентируют

способы и методы проведения оценки. Последнее имеет очень важное значение, так как де-факто внедряет оценку технологий здравоохранения в рутинную практику организации здравоохранения, а также создает стандарты проведения исследований и трактования их результатов.

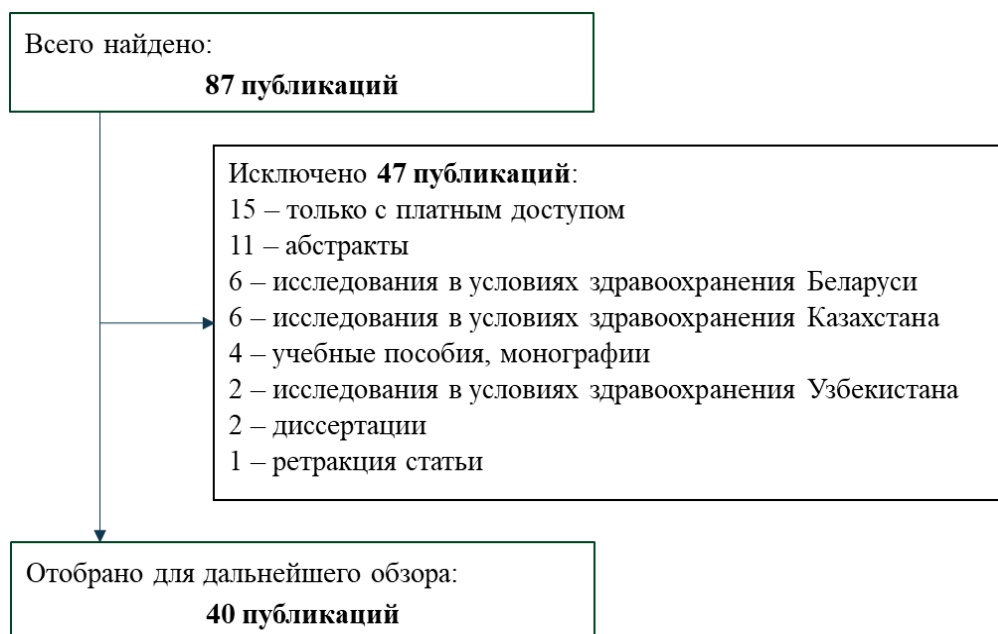
Однако большим вопросом остается используются ли на практике методы оценки технологий здравоохранения и какое качество проводимых исследований. Для этого проведен обзор текущих исследований, проводимых в России по оценке технологий здравоохранения и принятию решений.

1.2 Обзор текущих исследований, проводимых в России по оценке технологий здравоохранения и принятию решений

Для проведения анализа литературных источников был применен систематический поиск литературы. Ключевые слова для выполнения поиска были следующие: «фармакоэкономическое исследование», «фармакоэкономика», «клинико-экономическое исследование». В данный анализ включены только полнотекстовые статьи с наличием открытого доступа к ним за период 2022 года.

Всего было найдено 87 научных публикаций, среди которых были исключены 47 публикаций. Как указано на рисунке 5, причинами исключения были следующие: 15 публикаций – из-за отсутствия открытого доступа к ним, 11 публикаций – из-за наличия только абстрактов, 14 публикаций – поскольку исследования проводились не в условиях здравоохранения Российской Федерации (включали Беларусь, Казахстан, Узбекистан), четыре публикации – учебные пособия, монографии, еще две публикации – диссертационные исследования, которые затрагивали тему фармакоэкономических исследований лишь с точки зрения литературного обзора, одна публикация – о ретракции статьи, которая опубликована в 2012 году. Таким образом, систематический поиск литературы позволил обнаружить 40 статей, которые были учтены в дальнейшем обзоре.

Стоит также отметить, что в отобранных 40 публикациях две было посвящено литературному обзору фармакоэкономических исследований конкретной технологии здравоохранения, что делает нецелесообразным анализ применения методов оценки технологии здравоохранения в данных публикациях [85; 86]. Еще в трех публикациях рассматривалась необходимость применения исследований реальной клинической практики для оценки технологий здравоохранения, в том числе для фармакоэкономических исследований [87; 88; 89]. Данные публикации не будут рассматриваться в дальнейшем обзоре исследований.



Источник: составлено автором.

Рисунок 5 – Отбор статей в рамках систематического обзора литературы

Если рассматривать отобранные публикации с точки зрения распределения по заболеваниям, то можно считать лидером злокачественные новообразования, на долю которых приходится 20% проведенных исследований. Как указано в таблице 1, публикации по болезням костно-мышечной системы и болезням органов дыхания занимают второе и третье места с долей по 17% и 11% из всех исследований соответственно. Следом идут заболевания COVID-19, болезни системы кровообращения и болезни при беременности и родах с долей по 9% среди выявленных

публикаций. Подобные результаты не случайны, ведь данные заболевания в последние годы являются самими актуальными и наиболее интересными с позиции государственного финансирования. И именно здесь наиболее остро возникает потребность в грамотной и беспристрастной оценке затрат на использование методов лечения данных заболеваний в сравнении с той эффективностью, которой они обладают.

Методика принятия решения при оценке технологий здравоохранения предусматривает применение математического инструментария такого как построение Марковской модели или модели «древо решений» на основе вероятностных моделей распределения пациентов в различных состояниях на протяжении выбранного периода моделирования.

Таблица 1 – Анализ систематического поиска литературы

Заболевание	Количество публикаций	Доля среди всех публикаций, в процентах
Злокачественные новообразования	7	20
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	6	17
Болезни органов дыхания	4	11
COVID-19	3	9
Беременность, роды и послеродовой период	3	9
Болезни системы кровообращения	3	9
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	2	6
Болезни органов пищеварения	2	6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	1	3
Болезни кожи и подкожной клетчатки	1	3
Болезни мочеполовой системы	1	3
Болезни эндокринной системы	1	3
Внешние причины заболеваемости и смертности	1	3
Все	35	100

Источник: составлено автором.

Вероятностные модели разрабатываются на основе кривых Каплана-Мейера из открытых источников. Использование метода Каплана-Мейера – это золотой стандарт в области оценки технологии здравоохранения. Он применяется для оценки доли объектов наблюдения (пациентов), у которых событие не произошло, для любого момента времени в течение всего периода наблюдения. Вероятностные модели включают в себя экспоненциальное, логнормальное, лог-логистическое, Вейбулла, Гомперца распределения каждого состояния, учитываемого при моделировании. Далее выбирается наиболее подходящее распределение.

С учетом разработанных имитационных моделей разрабатывается Марковская модель или модель «древо решений» для оценки клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения, базирующаяся на сопоставлении издержек альтернативных вариантов технологий здравоохранения. Далее проводится анализ «затраты-эффективность», а также анализ влияния на бюджет. Как уже упоминалось ранее, в зависимости от конкретной ситуации и наличия в Перечне препаратов для аналогичной категории пациентов, анализ «затраты-эффективность» может трансформироваться в анализ минимизации затрат. Для оценки надежности результатов дополнительно проводится анализ чувствительности.

В Российской Федерации такие виды анализа являются обязательной частью досье на лекарственный препарат при рассмотрении вопроса о его включении в Перечень, поскольку дальнейшее финансирование включенных препаратов осуществляется за счет средств государственного бюджета.

Моделирование было проведено в восьми исследованиях, что составляет лишь 23% среди найденных публикаций. При этом Марковская модель и модель «древо решений» были использованы в равной степени: по четыре исследования с их применением [90-97]. Небольшое количество исследований с моделированием может объясняться отсутствием обязательности их выполнения согласно методическим рекомендациям

Минздрава и Постановлению 871 [13; 32]. Однако, именно использование моделирования может способствовать большей достоверности полученных результатов и предсказуемости при изменении тех или иных параметров. Для совершенствования оценки технологии здравоохранения необходимо увеличивать частоту применения моделирования для дальнейшего проведения анализов затраты-эффективность и влияния на бюджет.

Анализ затраты-эффективность проведен в общей сложности в 23 исследованиях, то есть в 66% среди всех публикаций, в том числе анализ минимизации затрат проведен в семи исследованиях (29% среди исследований с проведенным анализом затраты-эффективность) [93; 98-103]. В остальных статьях анализ был представлен более узко и затрагивал только анализ эффективности или анализ затрат. Согласно Постановлению 871 данный анализ является обязательным при оценке технологий здравоохранения, поэтому его выполнение не в 100% из всех исследований является признаком того, что не все исследования на данный момент проводятся должным образом. Причиной этому могут быть различные факторы, в том числе недостаточная квалификация исследователей. Инкрементный показатель затраты-эффективность был рассчитан в восьми исследованиях [94-97; 104-107], в трех из которых его сравнивали с порогом готовности платить (трехкратный ВВП на душу населения) [94; 97; 107] и в одном был выполнен прецедентный подход, когда показатель сравнивался с соответствующим у сравниваемой технологии здравоохранения [105]. Расчет инкрементного показателя необходимо выполнять только когда показатель затраты-эффективность технологии здравоохранения превышает соответствующий показатель технологии сравнения. Поэтому использование данного показателя только в 23% исследований не может являться признаком низкого качества проведения текущих исследований по оценке технологии здравоохранения. С другой стороны, факт того, что только в одном случае из четырех сравнение показателя было по прецедентному подходу, а не с порогом готовности платить говорит о том, что текущие исследования еще не

адаптировались к требованиям, которые были утверждены Постановлением 871 еще в 2018 году [13].

Стоит также отметить, что при проведении анализа затраты-эффективность основные критерии эффективности, такие как сохраненные годы жизни и сохраненные годы качественной жизни, были использованы в восьми исследованиях [94-96; 104-108]. Еще в восьми исследованиях были использованы суррогатные критерии эффективности, например частота госпитализаций, продолжительность пребывания в стационаре, купирование симптомов и так далее [90; 97; 100; 109-113]. В остальных исследованиях критерии эффективности не были описаны. Золотым стандартом является использование основных критериев, поскольку они показывают «конечный» эффект на жизнь пациента. Суррогатные критерии эффективности используются в случае отсутствия других данных или же для выполнения конкретных поставленных задач перед лечебными учреждениями.

Анализ влияния на бюджет затрагивается в 14 исследованиях (40% из всех публикаций) [90; 91; 93; 95; 96; 98; 102-104; 107; 108; 114-116]. Согласно Постановлению 871 данный анализ также является обязательным к выполнению при проведении оценки технологии здравоохранения [13]. Таким образом, по признаку выполнения анализа влияния на бюджет, рассмотренные исследования можно также считать с недостаточным качеством.

В восьми исследованиях не было проведено ни моделирование, ни анализ затраты-эффективность, ни анализ влияния на бюджет. В данных исследованиях был представлен лишь расчет затрат и только в одном из них представлены данные по эффективности технологий здравоохранения [117-124]. В трех публикациях проведено исследование бремени заболевания, которое не требует проведение анализа затраты-эффективность или влияния на бюджет [121; 123; 124]. Данный вид исследований показывает фактические затраты государства на лечение пациентов с рассматриваемым заболеванием и используется для актуализации

необходимости финансирования данного заболевания. Остальные же пять исследований можно считать неинформативными с точки зрения оценки технологии здравоохранения для дальнейшего принятия решения о финансировании лекарственного обеспечения.

Анализ чувствительности полученных результатов, то есть степени их переменчивости при изменении параметров модели, без которого невозможно включение в финансируемый государством Перечень, был представлен лишь в 11 исследованиях, что составляет менее половины (31%). При этом в трех исследованиях анализ чувствительности проведен только в рамках изменения цены на технологию здравоохранения [90; 98; 108], а в остальных восьми проведен многофакторный анализ влияния изменения всех параметров учтенных в исследовании на полученные результаты [92; 93; 95; 102; 104-106; 110]. Таким образом, только восемь исследований соответствуют требованиям Постановления 871 о необходимости проведения многофакторного анализа чувствительности, что является недостаточным количеством для того, чтобы охарактеризовать качество проведения исследований оценки технологии здравоохранения как высокое.

Резюмируя вышесказанное можно говорить о недостаточности качества проведения фармакоэкономических исследований, в силу редкого применения моделирования (моделей Маркова или моделей типа «дерево решений»), проведения анализа влияния на бюджет и анализа затраты-эффективность, а также осуществления анализа чувствительности полученных результатов.

К сожалению, качество отечественных исследований часто является неудовлетворительным. Такой вывод можно сделать в том числе и по результатам выполненного обзора текущих исследований, проводимых по оценке технологий здравоохранения и принятию решений. Исследования технологий здравоохранения, в которых отсутствуют проведенные выше обязательные элементы исследования, оказались бы непригодны для

включения в перечень государственного возмещения поскольку оценка по фармакоэкономическому анализу была бы неудовлетворительна.

Таким образом, с каждым годом актуальность проведения оценки технологий здравоохранения возрастает. Несмотря на то, что в 2018 году были значительно дополнены нормативно-правовые акты и усовершенствованы методические рекомендации по проведению фармакоэкономических исследований и оценке методологического качества, очевидно, что на практике далеко не все предписания находят свое отражение в процессе проведения оценки. Опираясь на результаты проведенного обзора литературных источников за 2022 год, можно говорить о следующих выявленных проблемах: недостаточная частота проведения обязательных анализов и использования моделирования при их выполнении. Проведенный анализ показал необходимость дальнейшего совершенствования и модернизации проводимых исследований.

Выводы по главе 1.

Рассмотрены теоретические и практические вопросы государственного финансирования и регулирования лекарственного обеспечения в здравоохранении.

Раскрыты существующие в литературе подходы к оценке технологий здравоохранения, основные понятия, связанные с оценкой технологии здравоохранения и этапы ее проведения. Осуществлено макроэкономическое измерение проблемы оценки технологии здравоохранения.

Проведен обзор формирования процедуры оценки технологий здравоохранения как за рубежом, так и в России. Проанализирована нормативно-правовая база и функционирующие в настоящее время методы оценки технологий здравоохранения для принятия решений в сфере государственного лекарственного обеспечения в России как составляющей части общественного сектора экономики.

Осуществлен критический обзор опубликованных в России работ по оценке технологий здравоохранения и выявлены недостатки в их выполнении.

Проведенный анализ нормативно-правовой базы и обзор современных научных подходов к оценке технологий здравоохранения показал необходимость улучшения качества проводимых исследований оценки технологии здравоохранения. В первую очередь, это обязательное выполнение математических моделей на основе вероятностных моделей распределения пациентов и дальнейшее проведение анализа затраты-эффективность на основе основных критериев эффективности и расчета необходимого финансирования, а также анализ чувствительности полученных результатов. Помимо этого, существует также потребность в дальнейшем совершенствовании методологии процесса принятия решения государством в сфере здравоохранения, направленного на рационализацию расходов на здравоохранение и формирование системы лекарственного обеспечения.

Глава 2

Теоретический подход в анализе оценки технологий здравоохранения

2.1 Законодательные методы принятия решений в сфере государственного лекарственного обеспечения в России

Для того, чтобы определить проблемы и недостатки методов оценки технологий здравоохранения, необходимо более подробно описать текущую процедуру принятия решений, зафиксированную в Постановлении 871 [13].

Предложение на включение лекарственного препарата в Перечень (далее – Предложение) формируется компанией производителем и подается в Минздрав России. После подачи Предложение проходит документальную экспертизу, где проверяется формальное соответствие оформлению документов. В случае успешного прохождения Предложение направляется Центру экспертизы для оценки уровня методологического качества фармакоэкономического исследования. При получении высокого или среднего качества исследования Предложение направляется в экспертную организацию и Центр экспертизы. Экспертная организация выставляет баллы за уровень убедительности и доказательности клинических исследований, эффективность и безопасность лекарственного препарата. Центр экспертизы выставляет баллы за экономические последствия (клинико-экономическую эффективность и влияние на бюджет системы здравоохранения) и дополнительные последствия применения лекарственного препарата. После получения результатов от экспертной организации и Центра экспертизы Предложение направляется главному внештатному специалисту в данной области для формирования итогового заключения. Данный специалист имеет право в своем заключении откорректировать оценки, ранее выставленные экспертной организацией и/или Центром экспертизы, с обоснованием внесенных изменений. Далее Предложение и заключения к нему

рассматриваются на заседании комиссии Минздрава по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения (далее – комиссия), где принимается решение о рекомендации включения или неключения препарата в ограничительные перечни. На основании решения комиссии Правительство Российской Федерации вносит соответствующие изменения в Перечень. Данная процедура представлена в Приложении А.

Рассмотрим, какие баллы присваиваются переменным по технологиям здравоохранения и какие пороговые значения установлены для этих баллов.

Согласно Постановлению 871 [13] закреплено девять шкал комплексной оценки препаратов. Первые три шкалы, приведенные в таблицах Б.1, Б.2 и Б.3 приложения Б, относятся к клиническим исследованиям лекарственных препаратов и отражают уровень доказательности, степень убедительности и, в итоге, качество самого исследования. По этим шкалам присваиваются баллы, оценивающие характеристики исследования и достоверность полученных данных. Каждому типу исследования соответствует определенное количество баллов. Для того чтобы Предложение было принято к рассмотрению на комиссии, итоговая оценка качества клинического исследования должна составлять не менее 18 баллов для любого препарата или не менее 12 баллов – для орфанного. Сниженный порог для орфанных препаратов – это оправданная мера, поскольку проведение, например, рандомизированных клинических исследований для таких препаратов часто затруднено из-за ограниченного числа пациентов, страдающих редкими заболеваниями.

Минусом действующих шкал является то, что они не учитывают скорректированные не прямые сравнения, а также корзинные и зонтичные клинические исследования. Учитывая активное развитие новых подходов к лечению онкологических заболеваний, особенно методов, основанных на молекулярных и генетических характеристиках опухолей, необходимость обновления системы оценки с внедрением новых шкал становится все более актуальной. Все чаще применяются исследования, в которых пациенты

отбираются не по локализации опухоли, а по наличию специфических мутаций – так называемые «корзинные» и «зонтичные» исследования. Кроме того, в условиях отсутствия прямых сравнений между препаратами все шире используются скорректированные не прямые сравнения. Они нередко заменяют сетевые мета-анализы, так как предполагают наличие первичных данных хотя бы по одному из исследований, что позволяет сопоставить группы пациентов из разных источников более корректно. Отсутствие подобных форматов исследований в действующих шкалах затрудняет объективную оценку клинических данных и корректное выставление баллов.

Следующий блок шкал касается оценки эффективности и безопасности препарата. В шкале, оценивающей эффективность, необходимо определить балл на основании наличия или отсутствия статистически значимых преимуществ препарата по сравнению с существующими терапевтическими подходами. Также есть возможность выбора вида клинического исхода: конечного или суррогатного, что позволяет лучше оценить эффективность предлагаемого препарата. При оценке безопасности применения препарата присваивается балл в зависимости от количества зафиксированных нежелательных явлений легкой, средней и тяжелой степени. Однако данная система имеет существенный недостаток: информация представляется только по самому заявленному препарату, без сравнения с другими лекарственными средствами, участвующими в клиническом исследовании. Это затрудняет для главных внештатных специалистов и членов комиссии понимание того, вызывает ли препарат дополнительные побочные эффекты или, наоборот, снижает их частоту. Кроме того, оценки по эффективности и безопасности не имеют установленных пороговых значений, необходимых для рассмотрения Предложения. Это означает, что формально данные показатели не влияют на итоговое решение и носят субъективный характер.

Далее оценивается дополнительная ценность препарата. Соответствующая шкала приведена в таблице Б.4 приложения Б. В рамках данной оценки рассматриваются всего два критерия: частота приема

лекарственного препарата (увеличение, сохранение или сокращение) и наличие нового механизма действия (наличие преимущества или его отсутствие). Несмотря на важность этих параметров, шкала имеет ряд ограничений. Во-первых, они охватывают лишь узкую часть потенциальной ценности препарата. Например, в ней не учитываются способ введения, который может определять возможность амбулаторного применения, или степень инвалидизации заболевания, при котором используется препарат. Во-вторых, шкала не предусматривает порогового значения, поэтому ее использование носит скорее формальный и субъективный характер.

Следующими идут шкалы клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет, представленные в таблицах Б.5 и Б.6 приложения Б. В данных шкалах используется информация о результатах фармакоэкономических исследований технологии здравоохранения. В зависимости от результатов выделяются три категории. Когда препарат обладает статистически значимо большей клинической эффективностью и меньшими затратами, присваивается одна категория баллов. В случае, если отсутствует статистически значимая разница в эффективности, применяется другая категория. Если же препарат показывает большую эффективность, но требует больших затрат, используется третий подход, при котором рассчитывается инкрементное соотношение затрат и эффективности (ICER), сравниваемое с аналогичным показателем для препарата сравнения. К недостаткам последней категории относится необходимость проведения не одного, а двух фармакоэкономических исследований – как для предлагаемого препарата, так и для препарата сравнения. Недостатком самой оценки клинико-экономической эффективности является возможное несоответствие между количеством баллов и фактической выгодой: в ряде случаев препарат с меньшими затратами и большей эффективностью может получить меньше баллов, чем препарат с большей эффективностью, но и с большими затратами, если у последнего инкрементный показатель окажется более выгодным. При оценке влияния на бюджет баллы присваиваются в зависимости от процента

изменения (в сторону увеличения или снижения) прямых медицинских расходов при включении препарата в систему возмещения, по сравнению с текущей терапевтической практикой. При этом сравнение проводится только с теми технологиями здравоохранения, которые уже входят в тот же перечень, в который предполагается включение препарата. Это ограничение может вызывать сложности при оценке комбинированной терапии, включающей как препараты из перечня, так и отсутствующие в нем.

Общий балл по двум указанным шкалам должен достигать установленного порогового значения: минимум 6 баллов – для любого лекарственного препарата и минимум 2 балла – для орфанного. К недостаткам текущей шкалы по оценке технологии здравоохранения относится то, что для того, чтобы набрать проходной балл за фармакоэкономическое исследование лекарственный препарат с одинаковой эффективностью при сопоставлении с препаратом, который уже есть в Перечне, должен сокращать затраты минимум на 20%. Такое сокращение является практически невыполнимым для большинства производителей, поскольку кардинально снижает цену на лекарственный препарат и может привести к отрицательной рентабельности [125].

Далее идет шкала количественной оценки дополнительных сведений о препарате, по которой баллы присваиваются Центром экспертизы. В этой шкале учитываются такие переменные, как: наличие производства препарата на территории Российской Федерации (при условии локализации как минимум до стадии первичной упаковки), наличие воспроизведенных аналогов (дженериков), включение препарата в перечень стратегически значимых лекарств и/или в перечень, финансируемый за счет средств субъектов Российской Федерации, а также его применение при заболеваниях, наиболее распространенных в структуре заболеваемости и смертности населения. Для данной шкалы установлены пороговые значения: не менее четырех баллов для всех лекарственных препаратов и не менее двух баллов – для орфанных. В данные баллы включена также оценка главного внештатного специалиста,

который оценивает наличие или целесообразность включения препарата в клинические рекомендации или стандарты. По данному пункту препарат может получить максимум три балла. Данное количество ведет к тому, что препарат (за исключением орфанного), включенный в клинические рекомендации, но не соблюдающий ни один из других пунктов шкалы оценки дополнительных данных не сможет набрать пороговый балл. Предлагаемые к включению в Перечень препараты чаще всего являются новыми и в первые два-три года их наличия в России они не будут включены ни в перечень стратегически значимых, ни в перечень, финансируемый за счет средств субъектов, также у них еще не будет воспроизведенных препаратов. Также сложно будет доказать применение при заболевании, преобладающем в структуре заболеваемости и смертности населения, поскольку с одной стороны нет опубликованной статистики по всем заболеваниям, чтобы определить данное преобладание, а с другой, новые препараты чаще предназначены для лечения не всего вида заболевания, например онкологии или сердечно-сосудистых заболеваний, а только их части. В результате, если у препарата отсутствует локализация производства хотя бы на стадии первичной упаковки, он не сможет преодолеть установленный порог по данной шкале.

Таким образом, одним из существенных недостатков существующей системы оценки технологий здравоохранения при принятии решений является формальный характер оценки большинства переменных лекарственного препарата, для которых не предусмотрены пороговые значения. Это создает предпосылки для субъективного подхода со стороны членов комиссии, особенно учитывая, что формат проведения обсуждений на самой комиссии не регламентирован и проводится в свободной форме.

Несмотря на формально детализированную систему оценки переменных лекарственных препаратов при их включении в Перечень, на практике часто наблюдается повышенная степень субъективности в процессе рассмотрения, а также отсутствие четкой связи между набранными баллами и

финальным решением комиссии [126]. В связи с этим становится особенно актуальным проведение анализа переменных, влияющих на процесс принятия решений в системе здравоохранения.

Проведен анализ протоколов заседаний комиссии Минздрава России за период с 18 июля 2019 года по 28 апреля 2025 года. Данный временной отрезок выбран, поскольку в более ранних протоколах отсутствовала информация о количестве баллов, присвоенных Предложениям, а протокол заседания от 28 апреля 2025 года является последним доступным на момент проведения анализа.

В рамках анализа установлено, что за указанный период на заседаниях комиссии было рассмотрено 201 Предложение о включении препаратов в Перечень, охватывающее 151 уникальный лекарственный препарат. Из них 31 препарат рассматривался дважды, семь препаратов – трижды, и один препарат – четыре раза на различных заседаниях. Предложения о включении в Перечень поступали от 64 фармацевтических компаний. Компании, чьи препараты рассматривались на заседаниях комиссии наиболее часто, приведены в таблице 2.

Оценка предложений о включении в Перечень проводилась 25 экспертными организациями. Лидером по числу рассмотренных заявок стала «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», на долю которой пришлось 35 предложений. Заключение о целесообразности включения препаратов в Перечень подготовили 40 главных внештатных специалистов. Наибольшее количество предложений, а именно 31, было оценено Иваном Сократовичем Стилиди. По итогам рассмотрения комиссия рекомендовала включение в Перечень лекарственные препараты из 123 Предложений. При этом в ходе заседаний по 42 препаратам заявители снизили предельную отпускную цену в среднем на 15%, при этом минимальное снижение составило 1,5%, а максимальное – 50%.

Для оценки влияния различных переменных на процесс принятия решений разработана эконометрическая модель. В качестве факторов,

воздействующих на решения, были выбраны 19 переменных, перечисленных в таблице 3. В качестве зависимой переменной использовался процент голосов членов комиссии, отданных за включение препарата в Перечень.

Таблица 2 – Количество поданных компаниями производителями Предложений

Заявитель	Количество лекарственных препаратов
ООО «Новартис Фарма»	16
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»	14
ООО «ПФАЙЗЕР ИННОВАЦИИ»	13
АО «Р-Фарм»	12
АО «Рош-Москва»	8
АО «Санофи Россия»	8
ООО «Такеда Фармасьютикалс»	6
АО «БИОКАД»	6
ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»	6
ООО «Джонсон&Джонсон»	6
АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер»	6
ООО «Астеллас Фарма Продакшен»	6
ООО «Эли Лилли Восток С.А.»	5
ООО «Пьер Фабр»	5
ООО «АлФарма»	5
ООО «МСД Фармасьютикалс»	5
«Лундбек Экспорт А/С»	4
ООО «ЭббВи»	4
АО «Фармстандарт»	4
ООО «Бристол-Майерс Сквибб»	3
АО «БАЙЕР»	3
АО «ВалентаФарм»	3

Источник: составлено автором.

Таблица 3 – Переменные рассматриваемые при анализе влияния на принятие комиссией решения о включении лекарственного препарата в Перечень

Переменные	Описательная статистика для переменных
Орфанный препарат	1 - орфанный, 0 - не орфанный
Цена из протокола заседания	цена, указанная в Протоколе заседания
Снижение цены во время комиссии	0 - не было снижения цены во время комиссии; либо озвученный процент снижения цены во время комиссии
Данные о локализации в Российской Федерации	0 - не локализован; 0,2 - есть планы о локализации; 0,5 - локализован выпускающий контроль качества; 0,8 - локализована вторичная упаковка
Методологическое качество анализа затраты-эффективность	0 - низкое/неудовлетворительное, 0,5 - среднее, 1 - высокое/удовлетворительное
Методологическое качество анализа влияния на бюджет	0 - низкое/неудовлетворительное, 0,5 - среднее, 1 - высокое/удовлетворительное
Балл за анализ затраты-эффективность	количество набранных баллов согласно шкале
Балл за анализ влияния на бюджет	количество набранных баллов согласно шкале
Сумма баллов за анализ затраты-эффективность и анализ влияния на бюджет	количество набранных баллов согласно шкале
Качество клинического исследования	количество набранных баллов согласно шкале
Эффективность препарата	количество набранных баллов согласно шкале
Безопасность препарата	количество набранных баллов согласно шкале
Дополнительная терапевтическая ценность	количество набранных баллов согласно шкале
Прочие данные препарата	количество набранных баллов согласно шкале
Оценка Центра экспертизы	количество набранных баллов согласно шкале
Наличие лекарственного препарата в стандартах оказания медицинской помощи	количество набранных баллов согласно шкале
Наличие лекарственного препарата в клинических рекомендациях	количество набранных баллов согласно шкале
Итоговая сумма набранных баллов	количество набранных баллов согласно шкале
Заключение главного внештатного специалиста о целесообразности включения препарата в Перечень	0 - включение нецелесообразно; 1 - включение целесообразно

Источник: составлено автором.

По итогам анализа построена линейная модель, результаты которой представлены в формуле (4) и таблице 4

$$\begin{aligned}
 Y = & -0,17 + 0,00X_1 + 0,16X_2 - 0,30X_3 - 0,04X_4 + 0,11X_5 + 0,11X_6 - \\
 & -0,28X_7 - 0,29X_8 + 0,31X_9 + 0,01X_{10} + 0,03X_{11} + 0,02X_{12} - 0,02X_{13} - \\
 & -0,01X_{14} + 0,03X_{15} + 0,06X_{16} - 0,25X_{17} + 0,01X_{18} + 0,34X_{19} .
 \end{aligned}
 \quad (4)$$

Далее был использован метод пошаговой регрессии. Значимость коэффициентов, полученных в результирующем уравнении, оценивалась с учетом выполнения условия $P(t < t_j, \text{факт}) \leq \alpha, j = (\overline{1,4})$ (где $\alpha=0,05$). В ходе последовательного исключения статистически незначимых коэффициентов было сформировано пятифакторное уравнение регрессии, представленное в формуле (5) и таблице 5

$$Y = -0,09 + 0,12X_1 + 0,16X_2 - 0,28X_3 + 0,02X_4 + 0,32X_5 . \quad (5)$$

Таблица 4 – Результаты оценивания множественной линейной регрессии (зависимая переменная – «доля голосов за включение препарата в Перечень»)

Переменная		Коэффициент	Стандартная ошибка	P-Значение
1	2	3	4	5
x1	Орфанный препарат	0,00	0,00	0,40
x2	Цена из протокола заседания	0,16	0,07	0,16
x3	Снижение цены во время комиссии	-0,30	0,25	0,02
x4	Данные о локализации в Российской Федерации	0,04	0,08	0,24
x5	Методологическое качество анализа затраты эффективность	0,11	0,05	0,65
x6	Методологическое качество анализа влияния на бюджет	0,11	0,05	0,06
x7	Балл за анализ затраты-эффективность	-0,28	0,33	0,41
x8	Балл за анализ влияния на бюджет	-0,29	0,33	0,38
x9	Сумма баллов за анализ затраты эффективность и анализ влияния на бюджет	0,31	0,33	0,35
x10	Качество клинического исследования	0,01	0,01	0,10
x11	Эффективность препарата	0,03	0,01	0,00
x12	Безопасность препарата	0,02	0,01	0,10
x13	Дополнительная терапевтическая ценность	-0,02	0,02	0,26
x14	Прочие данные препарата	-0,01	0,04	0,75
x15	Оценка Центра экспертизы	0,03	0,04	0,44
x16	Наличие препарата в стандартах	0,06	0,04	0,20

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
x17	Наличие препарата в клинических рекомендациях	-0,25	0,09	0,01
x18	Итоговая сумма набранных баллов	0,01	0,01	0,20
x19	Заключение главного внештатного специалиста о наличии целесообразности включения препарата	0,34	0,10	0,00
Константа		-0,17	0,20	-
F-статистика		5,174		
Значимость F-статистики		0,000		
R ²		0,310		
R ² скор.		0,250		
Число наблюдений		201		

Источник: составлено автором.

Таблица 5 – Результаты оценивания линейной регрессии после исключения незначимых переменных (зависимая переменная – «доля голосов за включение препарата в Перечень»)

Переменная		Коэффициент	Стандартная ошибка	P-Значение
x1	Орфанный препарат	0,12	0,06	0,04
x2	Методологическое качество анализа затраты-эффективность	0,16	0,05	0,00
x3	Наличие препарата в клинических рекомендациях	-0,28	0,09	0,00
x4	Итоговая сумма набранных баллов	0,02	0,00	0,00
x5	Заключение главного внештатного специалиста о наличии целесообразности включения препарата в Перечень	0,32	0,11	0,00
Константа		-0,09	0,19	-
F-статистика		16,550		
Значимость F-статистики		0,000		
R ²		0,298		
R ² скор.		0,280		
Число наблюдений		201		

Источник: составлено автором.

Статистическая значимость уравнения множественной регрессии подтверждена с использованием F-критерия Фишера. Поскольку наблюдаемое значение достигает уровня значимости $P(F < F_{\text{факт}}) \leq \alpha$ ($0,00 < 0,05$), можно утверждать, что построенное пятифакторное уравнение регрессии является статистически значимым с надежностью не менее 95%.

Дополнительно, анализ значений $P(t < t_{j, \text{факт}})$ для каждого из коэффициентов показывает, что условие $P(t < t_{j, \text{факт}}) \leq \alpha$, $j = \overline{1;5}$, $\alpha = 0,05$ выполняется для всех переменных. Это свидетельствует о статистической значимости всех коэффициентов модели.

Средняя относительная ошибка аппроксимации для построенной пятифакторной модели составила 79%. Поскольку это значение существенно превышает допустимый порог ($79\% > 7\%$), качество модели оценивается как неудовлетворительное. Коэффициент детерминации $R^2 = 0,298$ указывает на то, что уравнение регрессии объясняет лишь 29,8% вариации зависимой переменной Y , в то время как оставшиеся 70,2% обусловлены переменными, не включенными в модель. Таким образом, данная модель не может быть использована для достоверного прогнозирования.

Для оценки наличия мультиколлинеарности в исходных данных проведен анализ с использованием алгоритма Фаррара–Глобера. В таблице 6 приведены три вида статистических критериев, согласно с которыми выполнена проверка всего массива независимых переменных (χ^2), каждой независимой переменной с другими переменными (F-критерий) и каждой пары независимых переменных (t-критерий).

Были определены значения обратной матрицы и вычислены F-критерии. Условие $F_{\text{факт}} > F_{\text{табл}}$ ($F_{\text{табл}} = 2,26$) выполняется для статистик F1, F3, F4 и F5, что свидетельствует о статистически значимой (на уровне 95% достоверности) множественной корреляции между соответствующими переменными, а также о наличии между ними тесной линейной взаимосвязи.

Таблица 6 – Организация данных и расчетов по алгоритму Фаррара–Глобера

Матрица парных корреляций					
Переменные	X1	X2	X3	X4	X5
X1	1,00	-0,06	0,04	-0,36	0,04
X2	-0,06	1,00	0,18	0,12	0,03
X3	0,04	0,18	1,00	0,27	0,17
X4	-0,36	0,12	0,27	1,00	0,17
X5	0,04	0,03	0,17	0,17	1,00
Проверка всего массива независимых переменных					
$\chi^2_{\text{табл}}$	65,54				
$\chi^2_{\text{факт}}$	18,31				
Проверка каждой независимой переменной с другими			Проверка каждой пары независимых переменных		
Fтабл=	2,26		tтабл=	1,97	
F1=	9,24		t12=	0,91	
F2=	1,96		t13=	0,50	
F3=	7,08		t14=	5,44	
F4=	14,68		t15=	0,52	
F5=	2,85		t23=	2,49	
-	-		t24=	1,67	
			t25=	0,41	
			t34=	3,87	
			t35=	2,48	
			t45=	2,43	

Источник: составлено автором.

В рамках анализа построена матрица парных корреляций, после чего произведен расчет критерия χ^2 . Поскольку фактическое значение критерия χ^2 превышает табличное ($\chi^2_{\text{факт}} = 65,54$; $\chi^2_{\text{табл}} = 18,31$), было сделано заключение о наличии мультиколлинеарности в массиве переменных. Далее были рассчитаны значения t-критериев для пар переменных. Условие

$t_{\text{факт}} > t_{\text{табл}}$ ($t_{\text{табл}} = 1,97$) выполняется для статистик t_{14} , t_{23} , t_{34} , t_{35} и t_{45} , что свидетельствует о наличии сильной линейной зависимости между соответствующими парами переменных при условии исключения влияния остальных факторов.

С целью минимизации влияния мультиколлинеарности на точность оценок параметров регрессионной модели из анализа исключена переменная X4 (итоговая сумма баллов), поскольку она демонстрировала завышенное значение F-критерия. После этого проведена оценка параметров модели с четырьмя переменными. Однако переменная X1 не удовлетворяла условию статистической значимости $P(t < t_3, \text{факт}) \leq \alpha$, (где $\alpha = 0,05$), в связи с чем также исключена из модели. По аналогичной причине из модели исключена переменная X2. После удаления этих переменных проведена проверка наличия мультиколлинеарности в двухфакторной модели. Результаты оценки функции двухфакторной модели и проверка мультиколлинеарности для объясняющих переменных представлены в таблицах 7 и 8.

На основании полученных параметров было сформировано уравнение двухфакторной регрессионной модели, представленное в формуле (6)

$$Y = 0,16 + 0,17X_1 + 0,41X_2. \quad (6)$$

Коэффициент детерминации на данном шаге уменьшился на 19,0% и составил 10,8%. Так как $\chi^2_{\text{факт}} < \chi^2_{\text{табл}}$ то мультиколлинеарность отсутствует.

В результате анализа было установлено, что при увеличении методологического качества анализа «затраты-эффективность» с низкого на среднее/высокое или со среднего на высокое (при прочих равных условиях) доля голосов за включение препарата в Перечень увеличивается на 17%. Кроме того, если заключение главного внештатного специалиста меняется с отрицательного (об отсутствии целесообразности) на положительное (о наличии целесообразности), это приводит к росту доли голосов в пользу включения на 41%.

Таблица 7 – Результаты оценивания линейной регрессии после исключения незначимых переменных (зависимая переменная – «доля голосов за включение препарата в Перечень»)

Переменная		Коэффициент	Стандартная ошибка	P-Значение
x1	Методологическое качество анализа затраты-эффективность	0,17	0,05	0,001
x2	Заключение главного внештатного специалиста о целесообразности включения препарата в Перечень	0,41	0,11	0,001
Константа		0,16	0,11	-
F-статистика		11,988		
Значимость F-статистики		0,000		
R ²		0,108		
R ² скор.		0,099		
Число наблюдений		201		

Источник: составлено автором.

Таблица 8 – Организация данных и расчетов по алгоритму Фаррара–Глобера

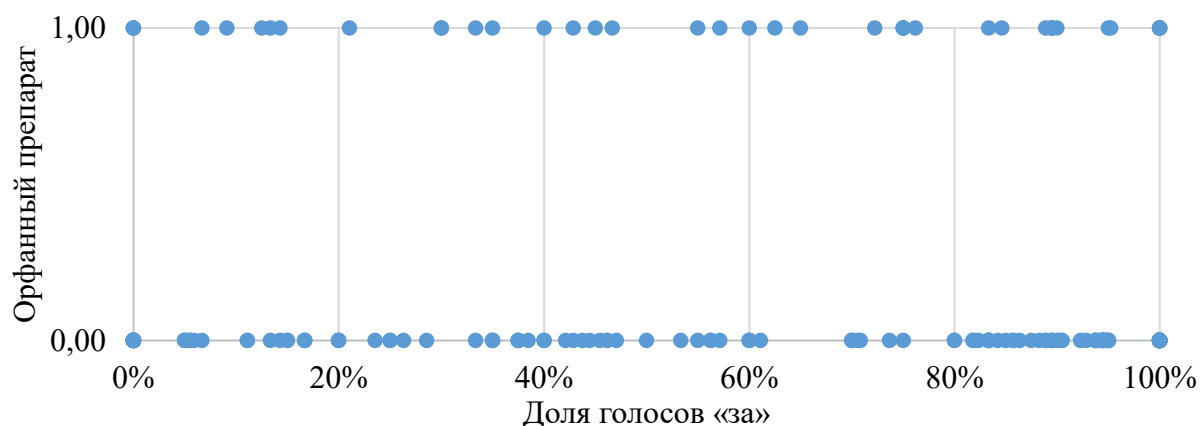
Матрица парных корреляций			
	X1	X2	
X1	1,00	0,03	
X2	0,03	1,00	
Проверка всего массива независимых переменных			
$\chi^2_{\text{табл}}$	7,81		
$\chi^2_{\text{факт}}$	0,17		
Проверка каждой независимой переменной с другими		Проверка каждой пары независимых переменных	
Fтабл=	2,65	tтабл=	1,97
F1=	0,04	t12=	0,41

Источник: составлено автором.

Тем не менее, качество построенной двухфакторной модели оказалось неудовлетворительным: средняя относительная ошибка аппроксимации составила 87%, что свидетельствует о низкой точности модели. Значение

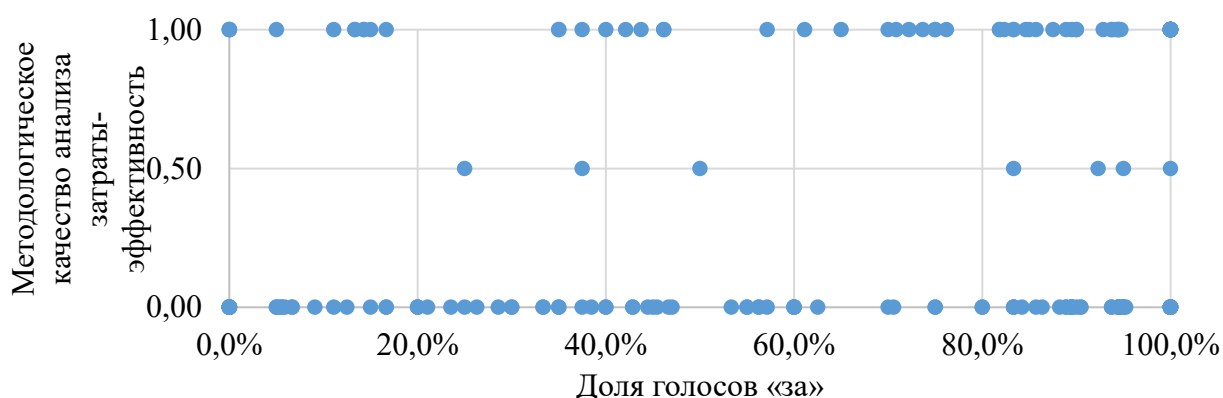
коэффициента детерминации $R^2 = 0,108$ указывает на то, что уравнение регрессии объясняет лишь 10,8% вариации зависимой переменной, тогда как оставшиеся 89,2% обусловлены переменными, не включенными в модель.

Дополнительно были построены диаграммы рассеяния, представленные на рисунках 6–9, для проверки наличия других типов зависимости. На их основе было установлено отсутствие как линейных, так и нелинейных взаимосвязей между переменными. Это позволяет сделать вывод, что рассматриваемые переменные не оказывают значимого влияния на решение комиссии о включении препарата в Перечень, а сама модель не пригодна для прогнозирования вероятности включения.



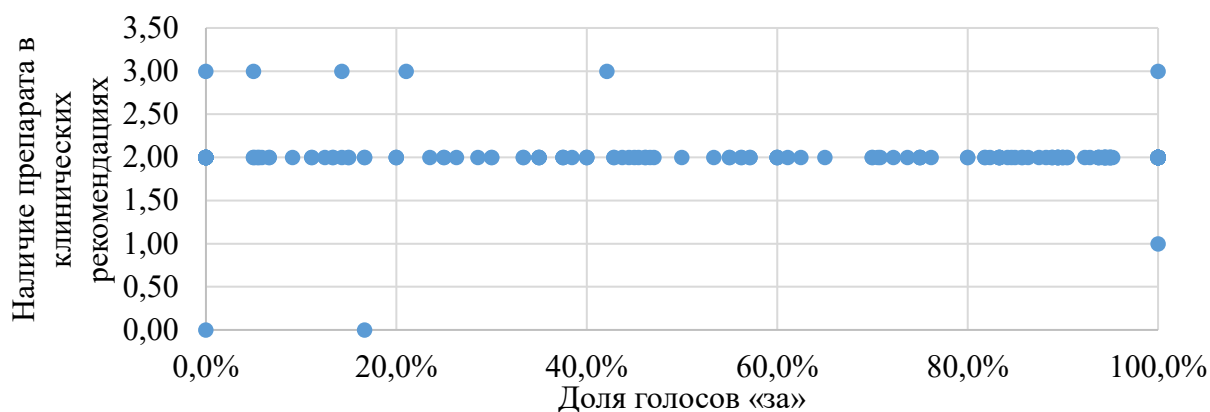
Источник: составлено автором.

Рисунок 6 – Диаграмма рассеяния для переменной «орфанный препарат»



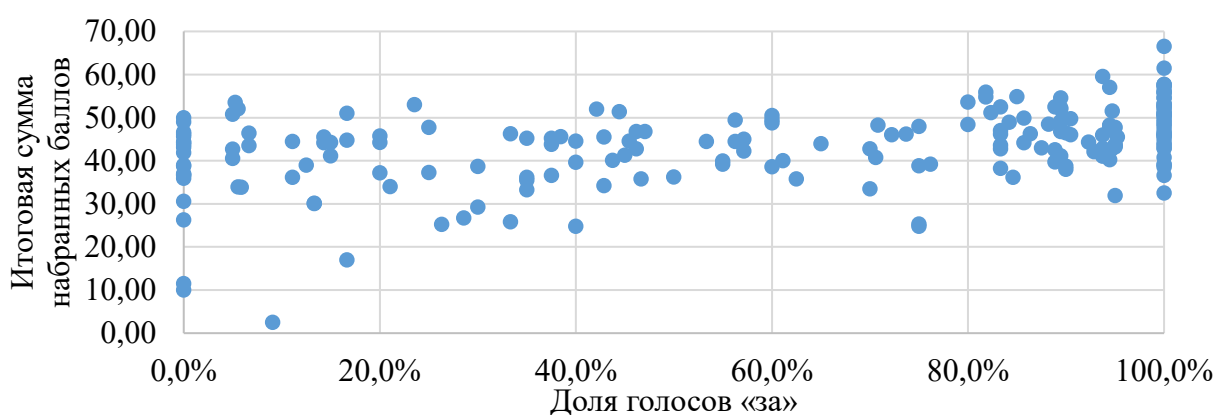
Источник: составлено автором.

Рисунок 7 – Диаграмма рассеяния для переменной «методологическое качество анализа затраты-эффективность»



Источник: составлено автором.

Рисунок 8 – Диаграмма рассеяния для переменной «наличие препарата в клинических рекомендациях»



Источник: составлено автором.

Рисунок 9 – Диаграмма рассеяния для переменной «итоговая сумма набранных баллов»

На основе проведенного анализа можно заключить, что в текущей системе оценки технологий здравоохранения отсутствует какая-либо устойчивая взаимосвязь между рассматриваемыми переменными и решением о включении лекарственных препаратов в Перечень. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего совершенствования методологического подхода к принятию решений, а также разработки предложений по улучшению инструментов оценки и отбора технологий здравоохранения для включения в ограничительные перечни.

В следующих подразделах приведены математические методы оценки технологии здравоохранения и сформированы предложения к улучшению экономико-математического инструментария для принятия решений о государственном финансировании.

2.2 Математические методы оценки технологий здравоохранения

Процесс включения лекарственного препарата в Перечень инициируется заявителем – держателем или владельцем регистрационного удостоверения препарата – посредством подачи Предложения в установленной форме, утвержденной Постановлением 871 [13]. После поступления в Минздрав России Предложение проходит документальную экспертизу и комплексную оценку, которую осуществляют Центр экспертизы, экспертная организация и профильный главный внештатный специалист. В ходе этой оценки Предложению присваиваются баллы по соответствующим шкалам, после чего оно направляется на рассмотрение комиссии. По результатам обсуждения члены комиссии проводят голосование по вопросу включения технологии здравоохранения в Перечень. Решение принимается простым большинством голосов и направляется в Правительство Российской Федерации для окончательного утверждения. При положительном решении информация о включении препарата отражается в изменениях к распоряжению Правительства Российской Федерации № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [15; 126].

Согласно Постановлению 871 заявитель может подать Предложение о включении технологии здравоохранения в ограничительные перечни ежеквартально, не позднее 10 числа первого месяца [13]. Данное предложение состоит из различных пунктов, часть из которых состоит из «формальных» сведений о технологии здравоохранения, таких как наименование лекарственного препарата, данные регистрационного удостоверения и инструкции по применению. Основная часть включает научно обоснованные данные о различных характеристиках лекарственного препарата и заболевания, при котором он применяется [13; 127].

Далее подробно описана одна из наиболее важных частей Предложения – данные о фармакоэкономических характеристиках. Данная часть важна, поскольку является единственной, которая требует проведение дополнительного фармакоэкономического исследования в условиях бюджетной системы Российской Федерации.

Согласно текущему законодательству, а именно Постановлению 871 [13] и методическим рекомендациям [31; 32], для рассмотрения технологии здравоохранения к включению в ограничительные перечни необходимо проведение двух составляющих фармакоэкономического исследования: клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет. Оба вида исследования имеют общие начальные этапы, такие как определение технологий сравнения, определение целевой популяции пациентов, определение временного горизонта и проведение анализа эффективности и анализа затрат. Таким образом, вначале будут описаны общие этапы, а затем отличительные.

Приступим к изложению основных этапов разрабатываемого экономико-математического инструментария по оценки технологии здравоохранения, как составляющей части инструментария для принятия управленческих решений государства в сфере здравоохранения, для лекарственного препарата радия-223 для лечения пациентов с кастрационно резистентным раком предстательной железы (далее – КРРПЖ).

Рак предстательной железы (далее – РПЖ) общепризнанно считается наиболее важной медицинской проблемой у мужчин. В России РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости мужского населения среди всех злокачественных новообразований. При этом за последние 10 лет заболеваемость РПЖ выросла на 105,7% [128]. Кастрационно-резистентная форма РПЖ является распространенным и неизлечимым видом РПЖ, резистентным к хирургической или лекарственной кастрации. КРРПЖ характеризуется значительным сокращением продолжительности жизни в сравнении с ранними стадиями рака, при этом, метастазы РПЖ локализуются

преимущественно в костной ткани. Примерно у 10% пациентов с РПЖ костные метастазы обнаруживаются уже при выявлении заболевания, еще у 80-90% пациентов метастазы в костях появляются в процессе заболевания [128]. Возникновение костных метастазов сопровождается развитием симптоматических скелетных осложнений (далее – ССО), сильным болевым синдромом и, как правило, снижением качества жизни. Лечение возникающих ССО, таких как: боль в спине, симптоматические патологические переломы, компрессия спинного мозга, дистанционная лучевая терапия, хирургическое вмешательство, требует значительных ресурсов здравоохранения, тем самым увеличивая бремя заболевания и нагрузку на бюджет системы здравоохранения.

Первым этапом является определение технологий сравнения. Оптимальным препаратом сравнения является наиболее эффективный из включенных в Перечень и использующихся по тем же показаниям и в такой же клинической ситуации, что и предлагаемый лекарственный препарат [13].

Согласно российским клиническим рекомендациям [128] пациентам с КРРПЖ с костными метастазами рекомендуется назначение энзалутамида или абиратерона. С учетом этого в фармакоэкономическом исследовании рассматривались следующие варианты сравнения:

- энзалутамид;
- абиратерон.

Далее определяются критерии оценки эффективности, по которым необходимо проведение сравнения между сравниваемыми технологиями здравоохранения. При заболеваниях, характеризующихся увеличением вероятности смерти, например онкологических, чаще всего за критерий эффективности берутся такие показатели как общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (далее – ВБП). В рассматриваемой авторской модели критерием эффективности стала общая выживаемость.

Следующим важным этапом является выбор клинических исследований. Данные исследования должны обладать самым высоким

уровнем доказательности и убедительности (систематические обзоры, сетевые мета-анализы, рандомизированные клинические исследования). В соответствии с требованиями [13] необходимо также сопоставление пациентов, которым проводилось лечение в рамках клинического исследования. Сопоставление проводится по таким критериям, как пол, возраст, регион проживания, история заболевания, предшествующая терапия.

Прямое сравнение препарата радия-223 с абиратероном или энзалутамидом не проводилось, однако имеется ряд клинических исследований, в которых оценивался каждый из рассматриваемых препаратов: ALSYMPCA (Hoskin et al. – радия-223) [129], COU-AA-302 (Ryan et al. – абиратерон) [130] и PREVAIL (Evans et al. – энзалутамид) [131]. Все исследования являются рандомизированными, двойными слепыми, плацебо контролируемыми. Основные характеристики рассматриваемых клинических исследований приведены в приложении В.

Основными конечными точками исследования ALSYMPCA являлись общая выживаемость, развитие костных осложнений, динамика простатспецифического антигена (далее – ПСА), а также развитие нежелательных явлений [130]. В данном исследовании выборка составила 395 пациентов (262 – в группе радия-223; 133 – в группе плацебо).

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании абиратерона COU-AA-302 (Ryan et al.) в качестве конечных точек оценивались общая выживаемость, различные показатели динамики ПСА, выживаемость без радиографического прогрессирования, а также развитие нежелательных явлений [130]. В исследовании энзалутамида PREVAIL (Evans et al.) первичные конечные точки включали в себя выживаемость без прогрессии и общую выживаемость, вторичные – период до первого ССО, период до начала цитотоксической терапии, период до прогрессии ПСА [131].

Согласно результатам исследования ALSYMPCA, медиана числа инъекций радия-223 составила шесть инъекций за весь курс [129]. В

исследовании COU-AA-302 медиана длительности приема абиратерона составила 13,8 месяцев (55,2 недели) [132]. В исследовании PREVAIL медиана длительности приема энзалутамида составила 16,8 месяца (67,2 недели) [131].

В исследовании ALSYMPCA медиана общей выживаемости пациентов в группе радия-223 составила 16,1 месяца (95% доверительный интервал (далее – ДИ): 13,9–17,8), в группе плацебо – 11,5 месяцев (95% ДИ: 9,5–14,1), отношение рисков: 0,69 (95% ДИ: 0,52–0,92). Данные результаты представлены в таблице 9. Медиана общей выживаемости при применении абиратерона в исследовании COU-AA-302 составила 34,7 месяцев против 30,3 месяцев в группе плацебо, отношение рисков 0,81 (95% ДИ: 0,7–0,93). Медиана общей выживаемости при применении энзалутамида в исследовании PREVAIL не достигнута (95% ДИ: 31,5-не достигнуто), при применении плацебо составила 30,2 месяцев (95% ДИ: 28,0-не достигнуто), отношение рисков 0,69 (95% ДИ: 0,57–0,83).

Таблица 9 – Сопоставимые показатели эффективности и доверительные интервалы

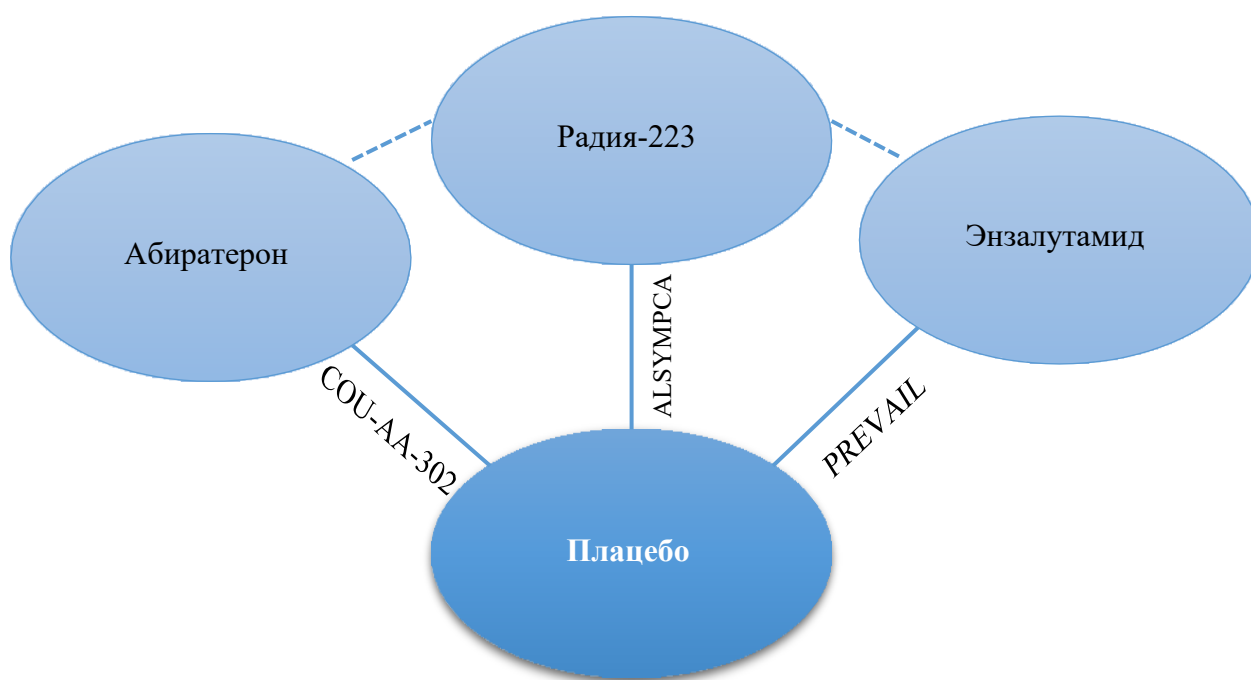
В месяцах

Показатель эффективности	Радия-223	Плацебо	Абиратерон	Плацебо	Энзалутамид	Плацебо
Медиана продолжительности терапии	6 (0-6)	5 (0-6)	13,8 (8,3-27,4)	8,3 (3,8-16,6)	16,8 (10,9-21,3)	4,7 (3,0-10,3)
Медиана продолжительности до прогрессии ПСА	4,0 (3,7-4,4)	3,5 (3,4-3,5)	11,1 (8,5 – 11,2)	5,6 (5,4-5,6)	11,2 (11,1-13,8)	2,8 (2,8-2,9)
Радиографическая медиана выживаемости без прогрессирования	н/д	н/д	Не достигнуто (11,6 – не достигнуто)	8,3 (8,1-8,5)	14,1 (13,8-не достигнуто)	4,0 (3,7-5,4)
Общая выживаемость, медиана	16,1 (13,9 - 17,8)	11,5 (9,5 - 14,1)	34,7 (32,7 - 36,8)	30,3 (28,7 - 33,3)	Не достигнуто (31,5- не достигнуто)	30,2 (28,02- не достигнуто)
Примечание – н/д – нет данных; ПСА - простатспецифический антиген.						

Источник: составлено автором по материалам [129-134].

Поскольку отсутствуют клинические исследования с прямым сравнением радия-223 и абиратерона, а также радия и энзалутамида, было

проведено не прямое сравнение на основе метода Бушера [135] для расчета отношения рисков смерти и отношения рисков прогрессирования. Сеть доказательств, которая положена в основу непрямого сравнения представлена на рисунке 10. Отношения рисков прогрессирования и отношение рисков смерти для рассматриваемых событий для радия-223 против плацебо, абиратерона против плацебо и энзалутамида против плацебо были взяты из рандомизированных клинических исследований [129; 131; 132].



Источник: составлено автором.

Рисунок 10 – Сеть доказательств, положенных в основу непрямого сравнения

Для оценки доверительного интервала отношения рисков радия против соответствующего препарата сравнения использована формула (7) [136]

$$e^{\ln(HR_{R,Pl}) + \ln(HR_{Pl,A}) \pm \frac{1}{2} \sqrt{(\ln(uCI_{R,Pl}) - \ln(lCI_{R,Pl}))^2 + (\ln(uCI_{Pl,A}) - \ln(lCI_{Pl,A}))^2}}, \quad (7)$$

где $HR_{X,Y}$ – отношение рисков применения препарата X против Y;

$uCI_{X,Y}$ – верхняя граница доверительного интервала для отношения рисков применения препарата X против Y;

$lCI_{X,Y}$ – нижняя граница доверительного интервала для отношения рисков применения препарата X против Y.

Отношение рисков применения плацебо против препарата сравнения было оценено исходя из формулы (8)

$$HR_{Y,X} = \frac{1}{HR_{X,Y}}, \quad (8)$$

где $HR_{X,Y}$ – отношение рисков применения препарата X против Y.

Для оценки границ 95% доверительного интервала отношения рисков применения плацебо против препарата сравнения были использованы формулы (9-11)

$$e^{\ln(HR_{Pl,A}) \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\ln(HR_{Pl,A}))}}, \quad (9)$$

$$Var(\ln(X)) = Var\left(-\ln\left(\frac{1}{X}\right)\right) = Var\left(\ln\left(\frac{1}{X}\right)\right), \quad (10)$$

$$e^{-\ln(HR_{A,Pl}) \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\ln(HR_{A,Pl}))}}, \quad (11)$$

где $Z_{\frac{\alpha}{2}}$ – критическое значение на доверительном уровне α ;

$Var(\ln(HR_{Pl,A}))$ – дисперсия $\ln(HR_{Pl,A})$.

В начале следует воспользоваться стандартной формулой для расчета доверительного интервала для отношения рисков. Следует отметить, что для любой положительной случайной величины X дисперсия $\ln(X)$ равняется дисперсии $\ln(1/X)$. Используя данное свойство, а также то, что $HR_{Y,X} = \frac{1}{HR_{X,Y}}$,

формула для расчета доверительного интервала применения плацебо против препарата сравнения может быть видоизменена.

В свою очередь, дисперсия любой случайной величины X может быть выражена через известные границы доверительного интервала, рассчитываемые по формулам (12-15)

$$uCI = \bar{X} - Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(X)}, \quad (12)$$

$$lCI = \bar{X} - Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(X)}, \quad (13)$$

$$uCI - lCI = \bar{X} + Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(X)} - \left[\bar{X} - Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(X)} \right] = 2Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(X)}, \quad (14)$$

$$\sqrt{Var(X)} = \frac{uCI - lCI}{2Z_{\frac{\alpha}{2}}}, \quad (15)$$

где $uCI_{X,Y}$ – верхняя граница доверительного интервала для отношения рисков применения препарата X против Y ;

$lCI_{X,Y}$ – нижняя граница доверительного интервала для отношения рисков применения препарата X против Y .

Соответственно, 95% доверительный интервал для отношения рисков применения плацебо против препарата сравнения можно оценить по формуле (16)

$$e^{-\ln(HR_{X,Y}) \pm 1,96 \cdot \frac{\ln(uCI_{Y,X}) - \ln(lCI_{X,Y})}{2 \times 1,96}}, \quad (16)$$

где $HR_{X,Y}$ – отношение рисков применения препарата X против Y ;

$uCI_{X,Y}$ – верхняя граница доверительного интервала для отношения рисков применения препарата X против Y;

$lCI_{X,Y}$ – нижняя граница доверительного интервала для отношения рисков применения препарата X против Y.

Результаты непрямого сравнения указанные в таблице 10 показывают, что между показателями общей выживаемости при применении радия-223 как в сравнении с энзалутамидом, так и в сравнении с абиратероном различия незначительны. Тем не менее, данные результаты были учтены для оценки общей выживаемости и выживаемости без прогрессии для энзалутамида и абиратерона.

Таблица 10 – Непрямое сравнение выживаемости и прогрессирования заболевания рассчитанное на основе данных из независимых опубликованных исследований

Сравниваемая альтернатива	Общая выживаемость, отношение рисков (95% доверительный интервал)	Отсутствие прогрессирования, отношение рисков (95% доверительный интервал)
Радия-223 против плацебо	0,69 (0,52-0,92)	0,52 (0,39-0,68)
Абиратерон против плацебо	0,81 (0,70-0,93)	0,49 (0,42-0,57)
Энзалутамид против плацебо	0,69 (0,57-0,83)	0,22 (0,16-0,29)
Абиратерон против радия-223	1,17 (0,85-1,61)	0,94 (0,69-1,29)
Энзалутамид против радия-223	1,00 (0,71-1,41)	0,33 (0,24-0,45)

Источник: составлено автором по материалам [129-134].

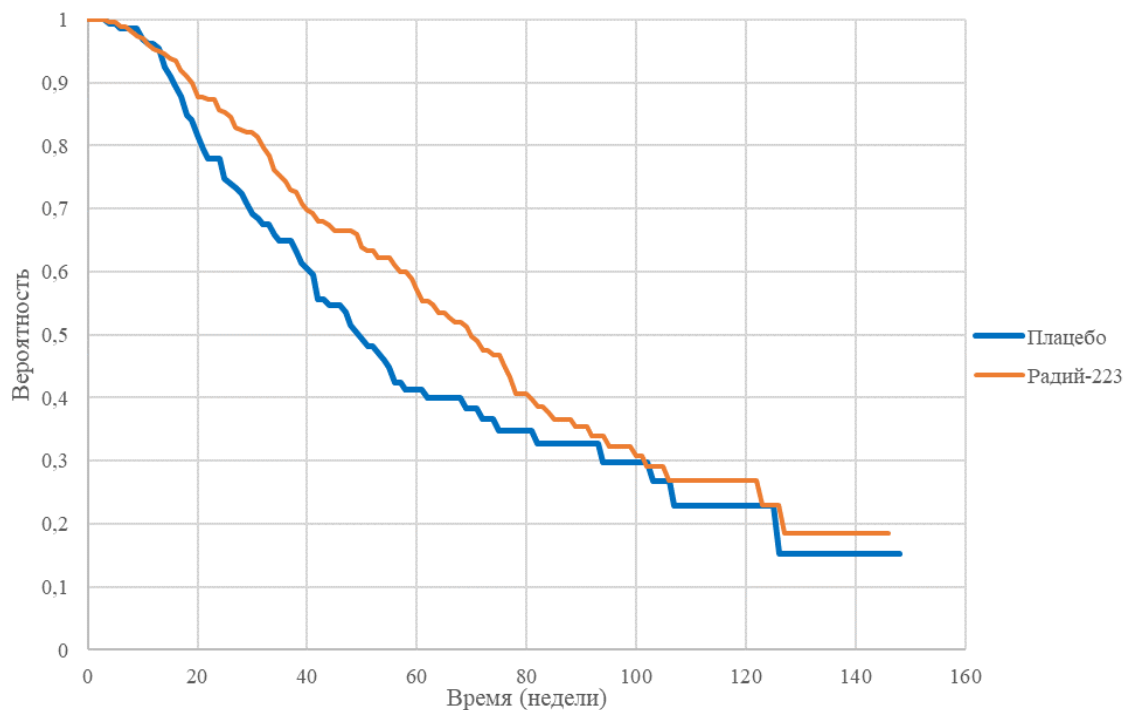
Следующим общим этапом является выбор временного горизонта. При проведении клинико-экономического анализа строгих ограничений временного горизонта нет, выбор должен проходить с учетом таких показателей, как продолжительность лечения или длительность жизни пациента. Для анализа влияния на бюджет временной горизонт не должен превышать пяти лет и зачастую составляет три года, поскольку данный период соответствует периоду установления Федерального бюджета и других документов по планированию экономики и бюджета страны.

Далее на основе кривых Каплана-Мейера необходимо разработать экспоненциальное, логнормальное, лог-логистическое, Вейбулла, Гомперца распределения уровня общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и выживаемости без симптоматических скелетных осложнений. Распределения используются для оценки вероятности нахождения пациента на указанных этапах на каждом недельном временном диапазоне в течение пяти лет и создания Марковской модели для оценки клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения.

Эмпирические данные, представленные в виде кривых Каплана-Мейера, являются результатом клинического исследования [129], подробное описание которого представлено выше. Для получения данных для построения авторских моделей в данной диссертации применена методика, утвержденная в рекомендациях агентств оценки технологий здравоохранения [58; 75; 78; 82; 84; 137]. Кривые Каплана-Мейера были отцифрованы с помощью программы DigitizeIt [138]. Полученные координаты затем были экспортированы в текстовый файл. Для получения достаточного количества информации для дальнейшей работы необходимо, чтобы каждая точка, указанная на рисунках, была зафиксирована. Данные также должны быть непротиворечивыми: вероятность нахождения в состоянии без события должна уменьшаться со временем и следует убедиться, что это всегда соответствует действительности. В исходные данные должны быть включены моменты времени, в которых в публикации сообщается о количестве подверженных риску. Первой временной точкой данных является 0, и поэтому вероятность нахождения пациентов в статусе до прогрессирования равна 1.

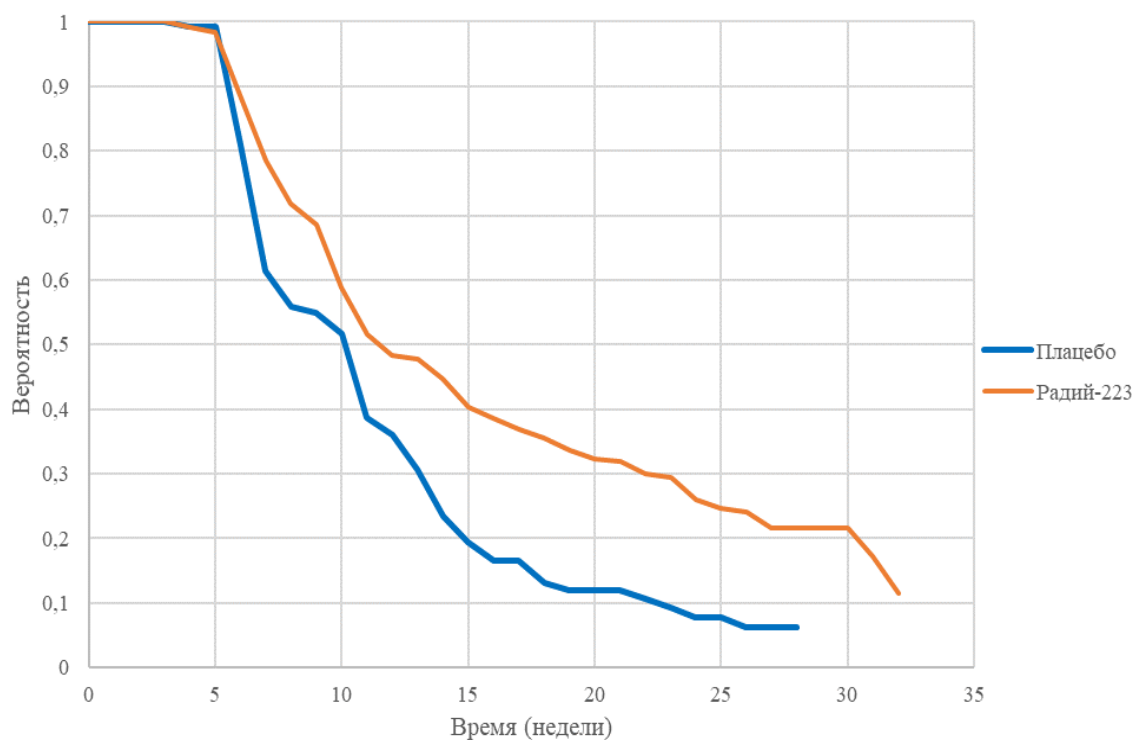
Приведенные ниже на рисунках 11–13 кривые Каплана-Мейера представляют собой эмпирические данные, которые показывают вероятность наступления событий: смерть, прогрессирование заболевания, возникновение симптоматических скелетных осложнений. Рисунок 11 отражает вероятность наступления смерти, рисунок 12 – вероятность наступления прогрессирования, рисунок 13 – вероятность наступления симптоматического

скелетного осложнения. Цензурирование выборки происходит, когда пациент покидает анализируемую популяцию в результате события, отличного от рассматриваемого события.



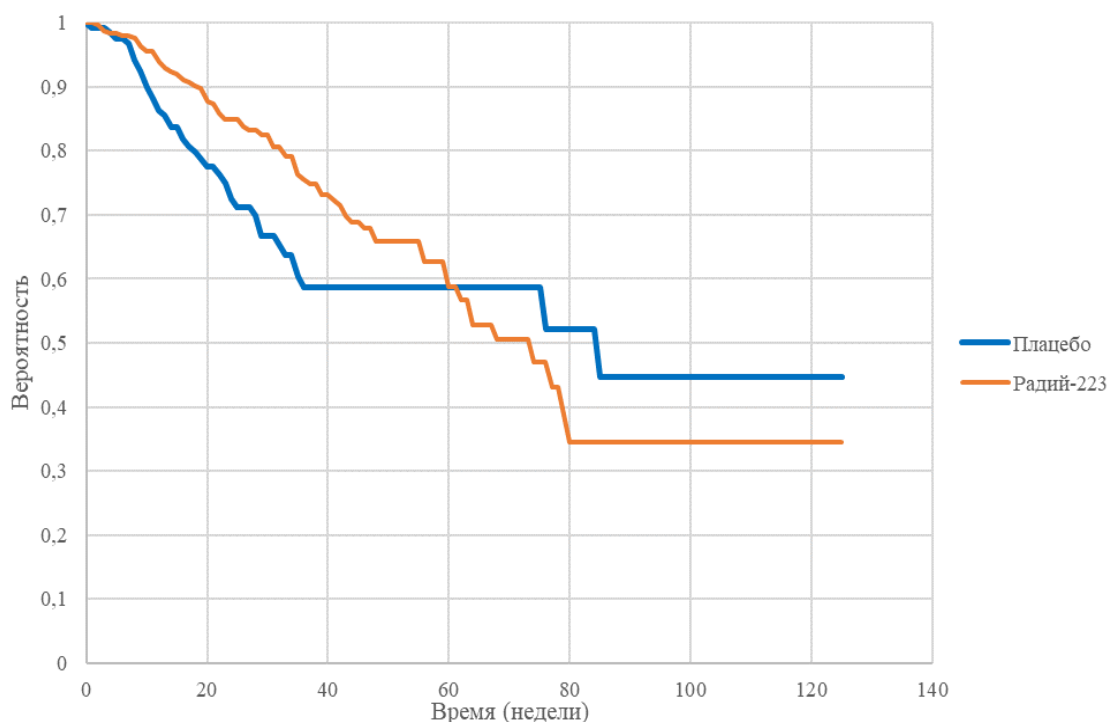
Источник: составлено автором по материалам [129].

Рисунок 11 – Кривая Каплана-Мейера по критерию общая выживаемость



Источник: составлено автором по материалам [129].

Рисунок 12 – Кривая Каплана-Мейера по критерию выживаемость до прогрессирования



Источник: составлено автором по материалам [129].

Рисунок 13 – Кривая Каплана-Мейера по критерию выживаемость без симптоматических скелетных осложнений

Далее на основе кривых Каплана-Мейера для экстраполяции данных за пределы периода существующих исследований необходимо построить имитационные модели уровня выживаемости пациентов на основе вероятностных распределений: экспоненциальной, Гомперца, Вейбулла, лог-логистической и логнормальной.

Экспоненциальное распределение – простая параметрическая форма, предполагающая постоянную степень риска смерти или прогрессирования на протяжении всего периода моделирования. Функция распределения определялась по формуле (17)

$$S(t) = \exp(-\delta \times t), \quad (17)$$

где $S(t)$ – функция экспоненциального распределения вероятности;
 δ – параметр формы (-4,3629);

t – момент времени, в котором проводится оценка вероятности нахождения пациента в заданном состоянии (жив, без прогрессии или без симптоматического скелетного осложнения).

Распределение Гомперца – в отличие от логистической функции, кривая приближается к правой или будущей асимптоте функции гораздо более плавно, чем к левой или асимптоте с меньшим значением. Функция распределения определялась по формуле (18)

$$S(t) = \exp(\alpha/\beta(1 - \exp(\beta t))) , \quad (18)$$

где $S(t)$ – функция распределения вероятности Гомперца;

α – параметр масштаба (-4,5214);

β – компонент формы (0,0047);

t – момент времени, в котором проводится оценка вероятности нахождения пациента в заданном состоянии (жив, без прогрессии или без симптоматического скелетного осложнения).

Распределение Вейбулла – аналогично экспоненциальному, но имеет дополнительный параметр для описания риска, который является монотонным (может увеличиваться или уменьшаться с постоянной скоростью). Функция распределения определялась по формуле (19)

$$S(t) = \exp(-\alpha t)^\delta , \quad (19)$$

где $S(t)$ – функция распределения вероятности Вейбулла;

α – параметр масштаба (-5,7175);

δ – параметр формы (0,2877);

t – момент времени, в котором проводится оценка вероятности нахождения пациента в заданном состоянии (жив, без прогрессии или без симптоматического скелетного осложнения).

Лог-логистическое распределение – распределение ускоренного отказа, которое предполагает непостоянный риск на основе логистического распределения, которое часто является одномодальным (увеличивается до максимума, затем уменьшается). Функция распределения определялась по формуле (20)

$$S(t) = \frac{1}{1 + \exp(-\delta)t^\alpha}, \quad (20)$$

где $S(t)$ – функция лог-логистического распределения вероятности;

δ – параметр формы (3,9243);

α – параметр масштаба (-0,5857);

t – момент времени, в котором проводится оценка вероятности нахождения пациента в заданном состоянии (жив, без прогрессии или без симптоматического скелетного осложнения).

Логнормальное распределение – аналогично лог-логистическому по характеристикам, но основано на нормальном (гауссовском) распределении. Функция распределения определялась по формуле (21)

$$S(t) = 1 - \Phi((\ln(t) - \mu) / \sigma), \quad (21)$$

где $S(t)$ – функция логнормального распределения вероятности;

Φ – функция стандартного нормального распределения;

μ – математическое ожидание (3,9407);

σ – среднеквадратическое отклонение (0,9503);

t – момент времени, в котором проводится оценка вероятности нахождения пациента в заданном состоянии (жив, без прогрессии или без симптоматического скелетного осложнения).

Оценка параметров распределений, используемых для построения вероятностных моделей проводилась в программе STATA 11. В рамках данной диссертационной работы для выбора наилучшего теоретического распределения, описывающего эмпирические данные, применяется критерий Колмогорова-Смирнова. Он считается особенно удобным в условиях, когда нет априорных предположений о виде распределения, а основная задача – проверить, насколько хорошо то или иное теоретическое распределение описывает наблюдаемые данные. Метод Колмогорова-Смирнова обеспечивает объективную и статистически обоснованную оценку соответствия теоретических распределений эмпирическим данным.

Для выбора наилучшей вероятностной модели из числа моделей, не отвергнутых на этапе тестирования, были получены значения информационного критерия Акаике (AIC, the Akaike Information Criterion). Данный критерий является стандартом при проведении фармакоэкономических исследований как в Российской Федерации, так и зарубежом [139-146]. Полученные критерии Колмогорова-Смирнова и информационные критерии Акаике отражены в таблице 11.

По результатам проверки согласия эмпирических данных теоретическому распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова было отвергнута экспоненциальная модель. Выбор наилучшей вероятностной модели из оставшихся осуществлялся на основании информационного критерия Акаике. Наилучшая аппроксимация наблюдалась при применении лог-логистического распределения. Логнормальное и лог-логистическое распределения демонстрировали наибольшее соответствие эмпирическим кривым выживаемости, полученным в клиническом исследовании ALSYMPCA. Однако эти распределения нарушают предположения модели

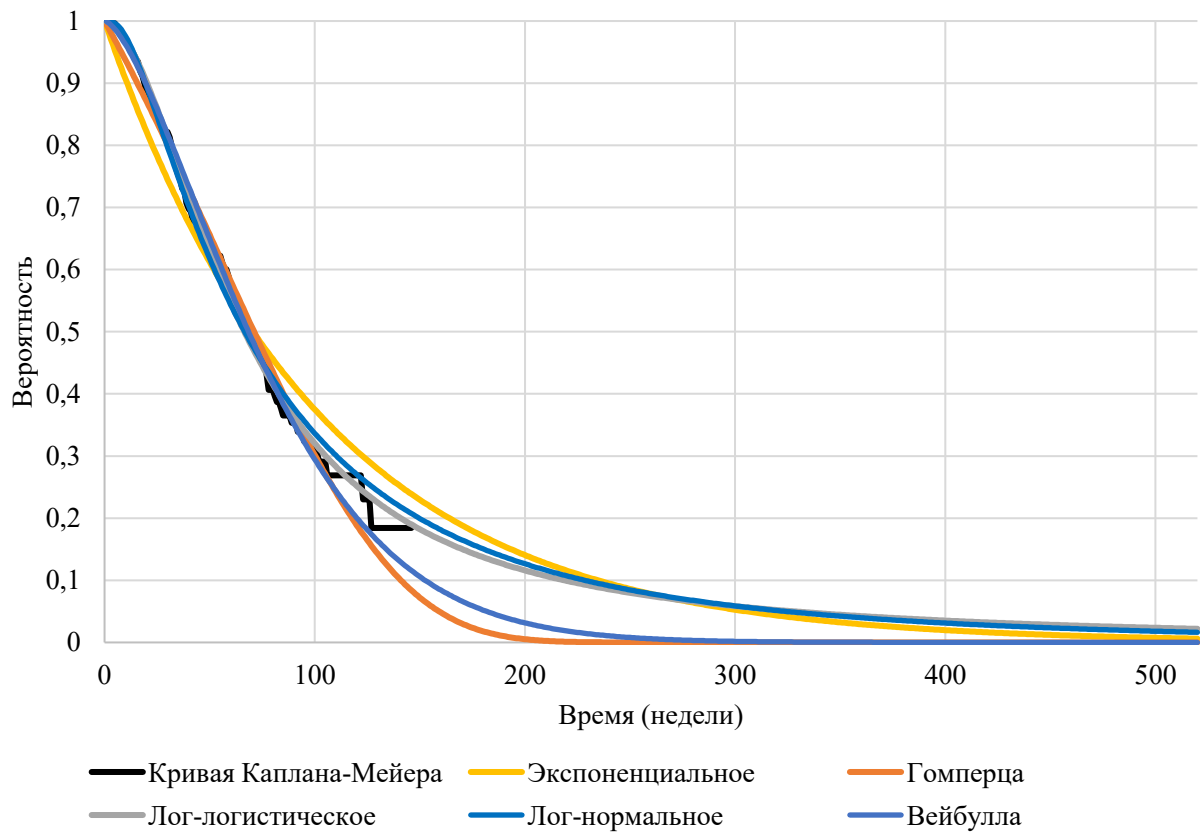
пропорциональных рисков, что ограничивает их применение. Таким образом, наилучшей моделью для аппроксимации эмпирических кривых выживаемости выбрана вероятностная модель на основе распределения Вейбулла.

Таблица 11 – Параметры для построения моделей

Распределение	Плацебо			Радия-223		
	критерий Акаике	D статистика	p-значение D статистики	критерий Акаике	D	p-значение D статистики
Для параметра общей выживаемости						
Экспоненциальное	309,3	0,139	0,049	551,8	0,135	0,410
Гомпертца	309,9	0,079	0,451	536,9	0,079	0,855
Лог-логистическое	294,7	0,066	0,671	526,7	0,065	0,913
Логнормальное	292,2	0,063	0,720	527,0	0,053	0,987
Вейбулла	302,8	0,056	0,844	526,9	0,062	0,992
Для параметра выживаемости без прогрессирования						
Экспоненциальное	294,1	0,173	0,042	622,6	0,172	0,541
Гомпертца	269,9	0,118	0,383	610,4	0,149	0,749
Лог-логистическое	203,5	0,105	0,502	540,4	0,130	0,764
Логнормальное	200,7	0,092	0,653	528,4	0,121	0,876
Вейбулла	235,5	0,084	0,791	577,0	0,141	0,882
Для параметра выживаемости без симптоматического скелетного осложнения						
Экспоненциальное	294,1	0,220	0,182	622,6	0,286	0,008
Гомпертца	269,9	0,181	0,381	610,4	0,230	0,036
Лог-логистическое	203,5	0,162	0,506	540,4	0,190	0,111
Логнормальное	200,6	0,148	0,612	528,4	0,168	0,193
Вейбулла	235,4	0,160	0,638	577,0	0,179	0,256

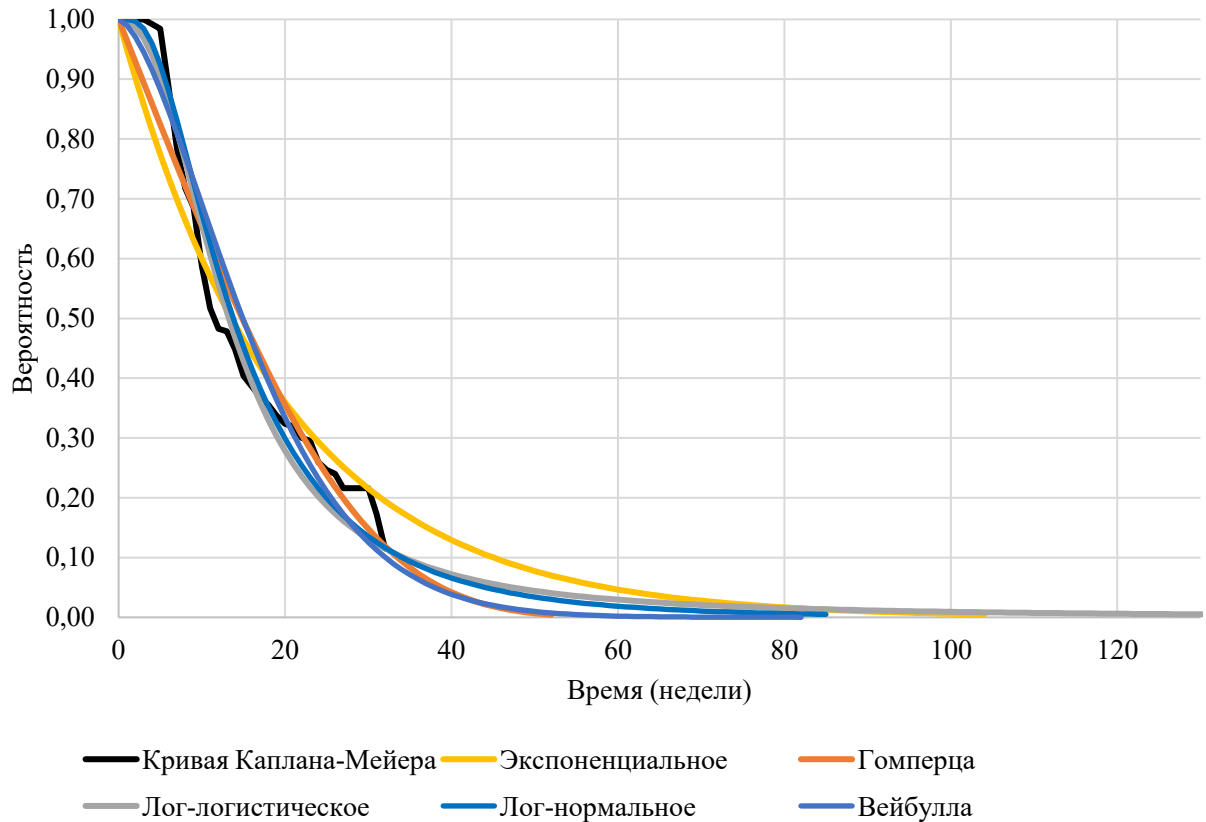
Источник: составлено автором.

На основании полученных моделей были построены кривые распределения для общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и выживаемости без симптоматических скелетных осложнений, которые отражены на рисунках 14–16.



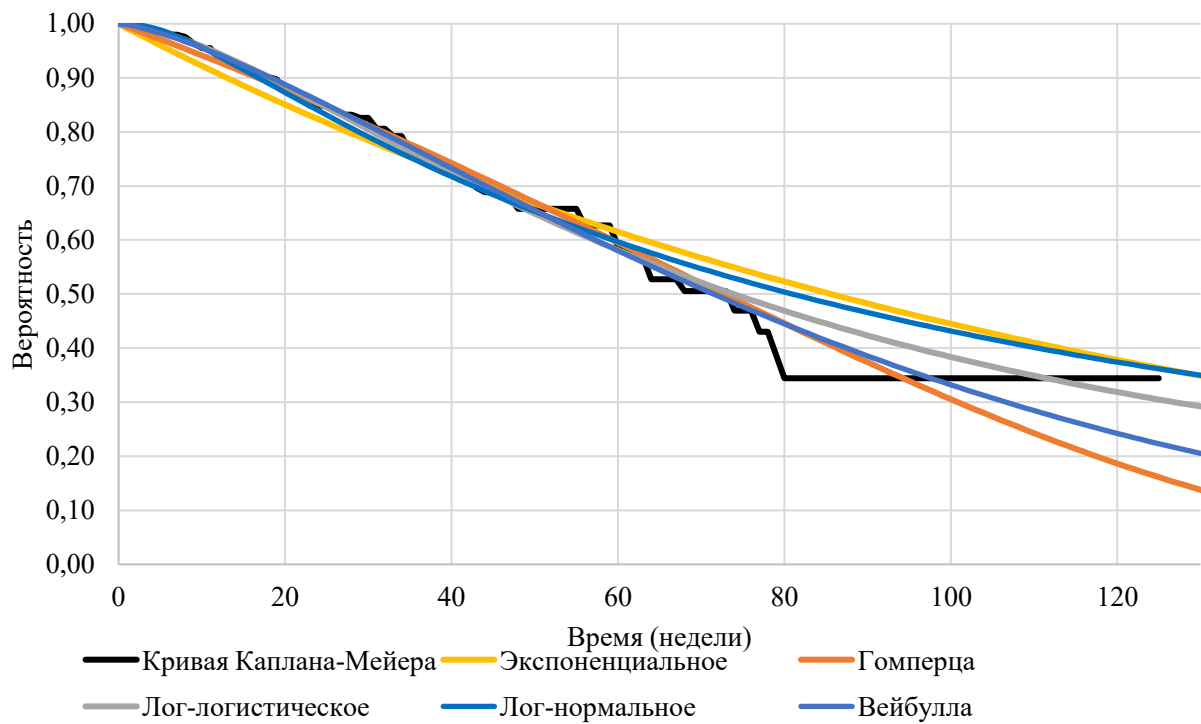
Источник: составлено автором.

Рисунок 14 – График кривых распределения для параметра общей выживаемости



Источник: составлено автором.

Рисунок 15 – График кривых распределения для параметра выживаемости без прогрессирования



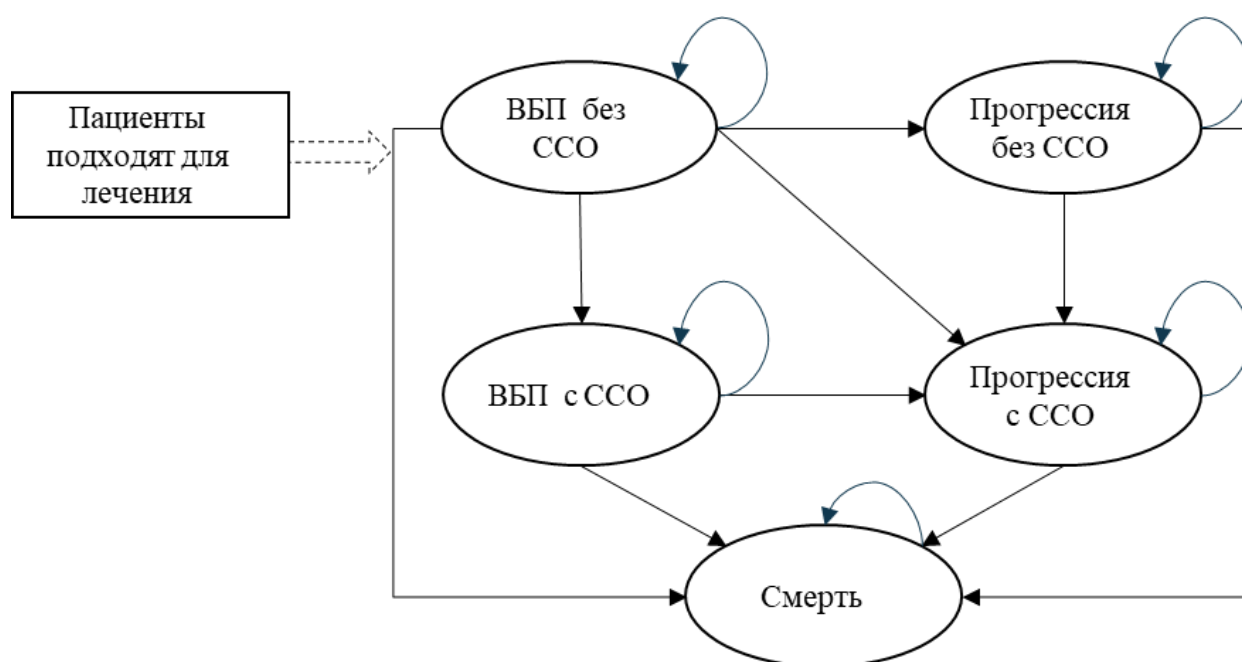
Источник: составлено автором.

Рисунок 16 – График кривых распределения для параметра выживаемости без симптоматического скелетного осложнения

Следующим этапом разрабатываемого экономико-математического инструментария было создание Марковской модели для оценки клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения, базирующаяся на сопоставлении издержек альтернативных вариантов технологий здравоохранения, на базе разработанных имитационных моделей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

В марковской модели состояния здоровья представляют собой основные этапы прогрессирования заболевания у пациентов и отражают состояния пациента в определенный момент времени, а также влияние оцениваемого лечения. Следовательно, состояния здоровья должны представлять собой ключевые результаты клинического исследования [129]. Состояния здоровья в марковской модели данного исследования включали: выживаемость без прогрессирования и без события ССО, выживаемость без прогрессирования с ССО, прогрессия без ССО, прогрессия с ССО и смерть. Предполагается, что пациент может находиться только в одном из конечного числа состояний здоровья в каждый момент времени.

Модель Маркова представлена на рисунке 17. Пациенты входят в модель в состоянии здоровья «выживаемость без прогрессирования без симптоматических скелетных осложнений». В конце каждого цикла пациенты остаются в том же состоянии здоровья или переходят в следующую стадию заболевания или смерть. Вероятность перехода в следующее состояние зависит только от того, в каком состоянии пациент находится в текущем цикле модели. Пациенты не могут вернуться к прежнему состоянию здоровья.



ВБП без ССО – выживаемость без прогрессирования без события симптоматического скелетного осложнения (ССО); ВБП с ССО – выживаемость без прогрессирования с ССО; Прогрессия без ССО – прогрессия заболевания без ССО; Прогрессия с ССО – прогрессия заболевания с ССО.

Источник: составлено автором.

Рисунок 17 – Марковская модель исследования

Вероятность смерти в конкретный период времени при выбранной схеме лечения рассчитывается на основе показателей общей выживаемости. Смерть представляет собой поглощающее состояние. Вероятность нахождения в указанных состояниях рассчитывалось согласно формулам (22-26)

$$H_{\text{ВБП без ССО}}(t) = P_{\text{ОВ}}(t) \times P_{\text{ВБП}}(t) \times P_{\text{без ССО}}(t), \quad (22)$$

$$H_{\text{ВБП с ССО}}(t) = P_{\text{ОВ}}(t) \times P_{\text{ВБП}}(t) \times (1 - P_{\text{без ССО}}(t)), \quad (23)$$

$$H_{\text{Прогрессия без ССО}}(t) = P_{\text{ОВ}}(t) \times (1 - P_{\text{ВБП}}(t)) \times P_{\text{без ССО}}(t), \quad (24)$$

$$H_{\text{Прогрессия с ССО}}(t) = P_{\text{ОВ}}(t) \times (1 - P_{\text{ВБП}}(t)) \times (1 - P_{\text{без ССО}}(t)), \quad (25)$$

$$H_{\text{Смерть}}(t) = 1 - P_{\text{ОВ}}(t), \quad (26)$$

где $H_{\text{ВБП без ССО}}(t)$ – доля пациентов в состоянии выживаемости без прогрессирования без симптоматического скелетного осложнения в момент времени t ;

$P_{\text{ОВ}}(t)$ – вероятность общей выживаемости в момент времени t ;

$P_{\text{ВБП}}(t)$ – вероятность выживаемости без прогрессирования в момент времени t ;

$P_{\text{без ССО}}(t)$ – вероятность прогрессирования без события симптоматического скелетного осложнения в момент времени t .

$H_{\text{ВБП с ССО}}(t)$ – доля пациентов в состоянии выживаемости без прогрессирования с симптоматическим скелетным осложнением в момент времени t ;

$H_{\text{Прогрессия без ССО}}(t)$ – доля пациентов в состоянии прогрессирования без симптоматического скелетного осложнения в момент времени t ;

$H_{\text{Прогрессия с ССО}}(t)$ – доля пациентов в состоянии прогрессирования с симптоматическим скелетным осложнением в момент времени t ;

$H_{\text{Смерть}}(t)$ – доля пациентов в состоянии смерти в момент времени t .

Общая выживаемость на препарате сравнения (абиратерон или энзалутамид) рассчитана путем коррекции параметризованной кривой для радия с помощью значения отношения рисков, полученного в ходе непрямого сравнения соответствующего препарата сравнения, согласно формуле (27)

$$Pr(OS)_t^{comparator} = (Pr(OS)_t^{radium})^{1/HR}, \quad (27)$$

где HR – отношение рисков применения радия по сравнению с препаратом сравнения.

Кривые выживаемости без прогрессирования были построены на основании данных о прогрессии по уровню простатспецифического антигена, что было связано с наличием соответствующих данных во всех трех рандомизированных клинических исследованиях сравниваемых препаратов. Выживаемость без прогрессирования на абиратероне и энзалутамиде оценена путем коррекции с помощью отношения рисков, полученных в ходе непрямого сравнения, по формуле (28)

$$Pr(PFS)_t^{comparator} = (Pr(PFS)_t^{radium})^{1/HR}, \quad (28)$$

где HR – отношение рисков применения радия по сравнению с препаратами сравнения.

Результаты анализа выживаемости были использованы для того, чтобы рассчитать доли пациентов для каждого состояния модели Маркова в любой момент времени, в соответствии с рисунком 17. Была применена неоднородная марковская модель. Такая модель позволяет более точно отразить клиническую динамику заболевания и лечения в виде изменения вероятностей переходов на протяжении временного горизонта анализа. Это повышает точность экономической оценки технологии здравоохранения и снижает риск искажения выводов. Переходные вероятности для первых трех циклов отражены в формулах (29-31)

$$P_{t=1} = \begin{pmatrix} P_{\text{ВБП без ССО}} & P_{\text{ВБП ССО}} & P_{\text{Пр без ССО}} & P_{\text{Пр ССО}} & P_{\text{Смерть}} \\ 0,989 & 0,001 & 0,009 & 0,000 & 0,001 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 \end{pmatrix}, \quad (29)$$

$$P_{t=2} = \begin{pmatrix} P_{\text{ВБП без ССО}} & P_{\text{ВБП ССО}} & P_{\text{Пр без ССО}} & P_{\text{Пр ССО}} & P_{\text{Смерть}} \\ 0,969 & 0,001 & 0,017 & 0,000 & 0,002 \\ 0,000 & 0,998 & 0,002 & 0,000 & 0,000 \\ 0,000 & 0,000 & 0,990 & 0,006 & 0,004 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 1,000 & 0,000 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 & 1,000 \end{pmatrix}, \quad (30)$$

$$P_{t=3} = \begin{pmatrix} P_{\text{ВБП без ССО}} & P_{\text{ВБП ССО}} & P_{\text{Пр без ССО}} & P_{\text{Пр ССО}} & P_{\text{Смерть}} \\ 0,944 & 0,002 & 0,048 & 0,000 & 0,006 \\ 0,000 & 0,995 & 0,004 & 0,000 & 0,001 \\ 0,000 & 0,000 & 0,971 & 0,008 & 0,021 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 1,000 & 0,000 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 & 1,000 \end{pmatrix}, \quad (31)$$

Продолжительность цикла в модели установлена равной одной неделе. Недели выбраны в качестве меры времени, поскольку продолжительность лечения преимущественно выражается в количестве недель. Период моделирования составил пять лет (260 недель), так как более 99,6% пациентов к данному моменту умирают.

Чтобы уменьшить разницу между реальными и смоделированными затратами и эффективностью, в модели применяется поправка середины цикла (поправка на непрерывность) [137; 142; 143]. Поправка на непрерывность – это метод, используемый в марковских моделях для повышения точности результатов. Обоснованием этого метода является то, что поток пациентов между марковскими состояниями непрерывен. Поэтому, если количество пациентов измеряется в начале или в конце каждого цикла, результат может быть переоценен или недооценен. Используя количество пациентов в середине цикла, риск переоценки/недооценки количества пациентов в каждом цикле

снижается. Для определения доли пациентов, находящихся в определенном состоянии модели в среднем за период t , рассчитывается среднее значение между долей пациентов, находящихся в данном состоянии на момент конца цикла $t-1$ и на момент конца цикла t по формуле (32)

$$X_{i,tcp} = \frac{X_{i,t} + X_{i,t-1}}{2}, \quad (32)$$

где $X_{i,tcp}$ – доля пациентов, находящихся в состоянии X в среднем за два периода t при использовании варианта i ;
 $X_{i,t}$ – доля пациентов, находящихся в состоянии X на момент окончания периода t при выборе варианта терапии i .

Следующий этап разрабатываемого экономико-математического инструментария для оценки технологии здравоохранения включает определение категорий затрат, которые будут рассматриваться в исследовании. В клинко-экономическом анализе возможно включение прямых (медицинских и немедицинских) и непрямых затрат, тогда как в анализе влияния на бюджет учитываются только прямые медицинские затраты. Обязательной является оценка расходов на лекарственную терапию, тогда как учет прочих затрат остается на усмотрение авторов исследования.

Прямые затраты включают в себя затраты, требующиеся на оказание медицинской помощи. Они делятся на медицинские и немедицинские. К первым относятся затраты на лекарственную терапию, медицинские изделия и расходные материалы, медицинские услуги, содержание пациента в лечебном учреждении. Ко вторым относятся выплата пособий в результате временной утраты трудоспособности пациента, выплата пенсии в результате инвалидизации, социальная поддержка и так далее. К непрямым затратам относятся потери ВВП в результате преждевременной смерти, временной или постоянной утраты трудоспособности, то есть те затраты, которые несет

общество. При этом данные затраты учитываются только для экономически активного населения.

В авторской модели учтены только прямые медицинские затраты. Основными источниками для расчета были «государственный реестр предельных отпускных цен производителя» и «Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» [147-149]. Все затраты рассчитывались с учетом ставки дисконтирования 5% годовых по формуле (33)

$$Costs_{disc} = \sum Costs_t \times (1 + i)^{-t/52}, \quad (33)$$

где $Costs_{disc}$ – дисконтированные затраты, руб.;

$Costs$ – недисконтированные затраты;

i – годовая ставка дисконтирования;

t – временной период (в годовом выражении – $t/52$).

Для расчета стоимости курса терапии препаратами необходимо оценить их цену и длительность применения. Использование медианы длительности терапии не желательно, так как медиана не учитывает степень асимметрии распределения, которая влияет на конечные затраты плательщика. Данные о средней длительности терапии представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Средняя длительность терапии лекарственными препаратами

Наименование	Средняя длительность терапии
Радия-223	5,08 инъекций
Абиратерон	14,30 месяцев
Энзалутамид	15,80 месяцев

Источник: составлено автором по материалам [129-131].

Таким образом, среднее число инъекций радия-223 за курс терапии

составило 5,08 инъекций. Средняя длительность терапии абиратерона и энзалутамида составила 14,3 месяца и 15,8 месяцев, соответственно.

Для оценки стоимости сопутствующей терапии и стоимости медицинских услуг, которые включали в себя госпитализацию и амбулаторное посещение, определена частота их применения. Так, согласно таблице 13, частота посещений онколога составила в среднем один раз в четыре недели вне зависимости от стадии. Кроме того, в случае терапии радием-223 необходимо также посещение радиолога при каждом введении препарата (6 инъекций – 6 визитов).

Таблица 13 – Частота процедур/посещений врачей для стабильной стадии и стадии прогрессии в неделю

Процедура/услуга	Частота (в неделю)	Описание
Стабильная стадия		
Посещение онколога	0,25	В среднем 1 раз в 4 недели
Посещение радиолога (для Радия-223)	0,02	6 визитов
Компьютерная томография	0,06	3 раза в год
Сцинтиграфия	0,06	3 раза в год
Общий анализ крови	0,25	1 раз в 4 недели
Анализ уровня простатспецифического антигена	0,25	1 раз в 4 недели
После прогрессии		
Посещение онколога	0,25	В среднем 1 раз в 4 недели
Компьютерная томография	0,00	Не применяется после прогрессирования
Сцинтиграфия	0,00	Не применяется после прогрессирования
Общий анализ крови	0,25	1 раз в 4 недели
Анализ уровня простатспецифического антигена	0,13	1 раз в 4 недели

Источник: составлено автором.

Определение стоимости коррекции нежелательных явлений осуществляется в соответствии с методическими рекомендациями [148], а

также согласно нормативам финансовых затрат, указанных в Программе государственных гарантий [147].

Для оценки стоимости терапии симптоматических скелетных осложнений были рассмотрены такие события, как патологический перелом кости, компрессия спинного мозга, дистанционная лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Частота применения дистанционной лучевой терапии, в соответствии с таблицей 14 составила один раз в две недели вне зависимости от применяемого лекарственного препарата.

Таблица 14 – Частота проведения дистанционной лучевой терапии

Наименование	Доля пациентов	Частота (в неделю)
Доля пациентов, нуждающихся в дистанционной лучевой терапии после лечения Радием-223	62,7%	-
Доля пациентов, нуждающихся в дистанционной лучевой терапии после препарата сравнения (абиратерон, энзалутамид)	53,7%	
Количество недельных циклов дистанционной лучевой терапии	0,5	1 раз в 2 недели

Источник: составлено автором.

Для оценки затрат на терапию нежелательных явлений частота возникновения взята из опубликованного сетевого метаанализа, результаты которого представлены в таблице 15 [153]. Стоимость терапии нежелательных явлений рассчитана путем умножения базовой ставки госпитализации в дневной стационар/круглосуточный стационар и коэффициента затратоемкости конкретного нежелательного явления, указанного в таблице 16 [147; 148].

Итоговые затраты на терапию нежелательных явлений были рассчитаны по формуле (34)

$$З_{ня_i} = Ч_i \times (Д_i \times С(КС)_i + (1 - Д_i) \times С(ДС)_i), \quad (34)$$

где $З_{ня_i}$ – стоимость затрат на терапию i -го нежелательного явления;

$Ч_i$ – частота случаев i -го нежелательного явления;

D_i – доля пациентов, требующих госпитализации при i -ом нежелательном явлении;

$C (КС)_i$ – стоимость терапии в круглосуточном стационаре при i -ом нежелательном явлении;

$C (ДС)_i$ – стоимость терапии в дневном стационаре при i -ом нежелательном явлении.

Таблица 15 – Частота случаев нежелательных явлений

В процентах

Нежелательное явление	Радия-223	Абиратерон	Энзалутамид
Нейтропения	0,09	0,01	0,03
Фебрильная нейтропения	0,01	0,01	0,21
Слабость	0,17	0,23	0,14
Тошнота	0,07	0,05	0,10
Рвота	0,07	0,07	0,15
Анемия	0,57	0,72	0,11
Тромбоцитопения	0,27	0,29	0,03
Гипокалемия	0,02	0,09	0,06
Боль в костях	0,97	1,11	0,14
Диарея	0,06	0,07	0,71

Источник: составлено автором по материалам [129; 153].

Далее необходимо проведение отдельных этапов клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет. Рассмотрим клинико-экономический анализ.

В первую очередь необходимо определить метод клинико-экономического анализа на основе результатов сравнительной клинической эффективности и безопасности рассматриваемых технологий здравоохранения. В случае наличия статистически значимых отличий в выбранных критериях эффективности проводится анализ

«затраты-эффективность» или анализ минимизации затрат. Далее для проверки устойчивости полученных результатов при изменении различных параметров необходимо также проведение анализа чувствительности. Односторонний анализ чувствительности проверяет влияние изменения одного параметра на выходные данные модели. Он включает в себя изменение значения входного параметра в разумных пределах и наблюдение за его влиянием на выходные данные модели.

Таблица 16 – Коэффициенты затратоемкости госпитализации

Нежелательное явление	Дневной стационар		Круглосуточный стационар	
	Номер группы	Коэффициент затратоемкости	Номер группы	Коэффициент затратоемкости
Нейтропения	-	-	st19.037	2,93
Фебрильная нейтропения	-	-	st19.037	2,93
Слабость	ds36.002	0,56	st36.004	0,32
Тошнота	ds04.001	0,89	st27.004	0,59
Рвота	ds04.001	0,89	st27.004	0,59
Анемия	ds05.001	0,91	st05.001	0,94
Тромбоцитопения	ds05.002	2,41	st05.003	4,50
Гипокалемия	ds35.002	1,41	st35.007	1,06
Боль в костях	ds16.001	0,94	st16.003	0,68
Диарея	-	-	st27.004	0,59

Источник: составлено автором по материалам [147].

Отдельные этапы анализа влияния на бюджет включают определение численности популяции и расчеты самих результатов анализа. Для определения численности пациентов прогнозируется их число исходя из данных статистических сборников, научной литературы или экспертного опроса. При этом, в случае необходимости, данные источники могут комбинироваться. Далее определяется доли используемых препаратов у данных пациентов в текущей и ожидаемой практике. Для текущей практики

обычно берутся фактические данные по распределению препаратов в государственных закупках, а для ожидаемой – часть пациентов, которым может быть применен новый лекарственный препарат, переводится на него, а оставшиеся пациенты остаются на прежней терапии. Также, как и для клинико-экономического анализа, для анализа влияния на бюджет для проверки устойчивости результатов необходимо проведение анализа чувствительности.

Практическая реализация разработанного экономико-математического инструментария, элементами которого являются разработанные имитационные модели и экономико-статистическая модель, для оценки технологии здравоохранения для принятия управленческих решений государства в сфере здравоохранения на примере лекарственного препарата радия-223 отражена далее в 3 главе.

2.3 Предложения к улучшению экономико-математического инструментария для проведения многокритериального анализа принятия решений при оценке технологий здравоохранения

Следующим этапом разрабатываемого экономико-математического инструментария является выработка предложений для оценки целесообразности государственного финансирования технологии здравоохранения на основе многокритериального анализа принятия решений.

Оценка технологий здравоохранения в настоящее время сталкивается с различными проблемами. Во-первых, эффективное использование оценки технологии здравоохранения требует вовлечения заинтересованных сторон в области здравоохранения и внедрения ее результатов, что далеко не всегда происходит на регулярной основе [154]. Во-вторых, данная оценка должна решать вопросы, связанные с внедрением существующих методов и процессов оценки (с некоторыми методологическими проблемами) и восполнить недостаток качественных доказательств для технологий

здравоохранения [154; 155]. В-третьих, на данный момент принятие решений в области технологий здравоохранения государством, агентствами, медицинскими и другими организациями часто остается разрозненным [156].

Как уже упоминалось ранее, переменные, предусмотренные Постановлением 871, не оказывают прямого влияния на итоговое решение комиссии о включении препаратов в Перечень. В связи с этим возникает необходимость в поиске подхода к оценке технологий здравоохранения, который будет учитывать количественную оценку переменных, отражающих «ценность» лекарственного препарата.

В основе оценки технологий здравоохранения лежит задача измерения дополнительной ценности в соответствии с принципом «вы управляете тем, что вы цените» [157], и продвижением соотношения цены и качества технологий здравоохранения [158]. Анализируя международные подходы к оценке технологий здравоохранения, можно отметить, что большинство из них опирается на традиционные методы измерения ценности, основанные на сравнении эффективности и затрат. Тем не менее, в более современной научной литературе рассматриваются альтернативные и более комплексные подходы к проведению оценки [159-171]. В частности, в зарубежных исследованиях изучалось применение метода многокритериального анализа принятия решений (multiple-criteria decision analysis, MCDA) в контексте оценки технологий здравоохранения [162; 163].

Возможности применения многокритериального анализа принятия решений в здравоохранении на протяжении длительного времени находятся в рамках профессионального обсуждения [163-168]. В пользу применения многокритериального анализа принятия решений в сфере здравоохранения приводятся следующие аргументы:

- соответствие целям принятия решений, ориентированных на ценностный подход;
- комплексный характер метода и его способность учитывать предпочтения и ценности различных заинтересованных сторон;

- прозрачность и обобщенность представления результатов;
- поддержка процесса принятия решений за счет лучшего понимания ценности медицинских технологий, а также различия между объективными данными и субъективными оценками;
- формулирование выводов в доступной и понятной форме.

Несмотря на то, что MCDA представляет собой теоретически обоснованный подход к оценке соотношения затрат, выгод и рисков, а сами модели во многих случаях считаются интуитивно понятными, ряд исследований [164; 169] подчеркивает существующие ограничения данного метода. В частности, отмечается необходимость дальнейшей разработки как самих методов, так и соответствующих методических рекомендаций. Существует дефицит исследований, посвященных проверке корректности применяемых моделей, а также отсутствуют унифицированные подходы и практические руководства по проведению многокритериального анализа. Таким образом, на сегодняшний день в области оценки технологий здравоохранения отсутствует единая устоявшаяся методология применения многокритериального анализа принятия решений [127].

Многокритериальный анализ принятия решений должен решать четко определенную проблему принятия решений, которая согласуется с общими целями системы здравоохранения. Применение инструментария в решениях государственного финансирования здравоохранения не должно зависеть от интересов отдельных групп заинтересованных сторон или производителей. Многокритериальный анализ принятия решений должен быть беспристрастным и прозрачным инструментарием. Переменные, используемые в многокритериальном анализе, должны быть актуальными для местных условий, реалистичными, полными, предпочтительно независимыми, с минимально возможной избыточностью и дублированием.

Многокритериальный анализ принятия решений, перенося процесс принятия решений с цели политики наименьшей цены на рассмотрение дополнительных неценовых переменных, должен создать для производителей

стимулы для инвестирования в важные области, которые могут улучшить приверженность к решению о государственном финансировании. Возврат инвестиций основан на предположении, что при использовании многокритериального анализа такие усилия с большей вероятностью будут вознаграждены, чем при подходе с максимальным снижением цены на технологию здравоохранения.

Чтобы сохранить политическую поддержку со стороны лиц, принимающих решения, и, следовательно, иметь более прочную и реалистичную основу для развития, текущие переменные принятия решений должны стать отправной точкой для разработки структуры многокритериального анализа принятия решений. Например, если текущее принятие решений в секторе лекарственных препаратов преимущественно основано на цене, исключение ценовой переменной из инструментария многокритериального анализа является нереалистичным.

Приглашение основных групп заинтересованных сторон способствует многостороннему обсуждению развития многокритериального анализа принятия решений и может предотвратить будущие возражения со стороны тех, на кого повлияет новая структура принятия решений. Их участие должно охватывать обсуждение и утверждение выбора переменных, определение веса и утверждение функций подсчета очков для каждой переменной. Приглашение высокопоставленных представителей органов регулирования технологий здравоохранения, плательщика (плательщиков) медицинских услуг подтвердит переменные с точки зрения актуальности и позволит проверить предположения о возможности сбора данных для выбранных переменных. Такой подход повысит шансы на принятие, использование и дальнейшее развитие многокритериального анализа принятия решений.

Метод многокритериального анализа принятия решений при оценке технологий здравоохранения в Российской Федерации может значительно упростить работу уполномоченных лиц, обеспечивая возможность учитывать сразу несколько переменных при принятии решений. Такой подход позволяет

структурировать процесс принятия решений и сделать его более прозрачным, за счет систематической оценки относительной значимости различных переменных и сравнения альтернатив по каждой из них.

Ключевыми элементами метода многокритериального анализа принятия решений являются:

- альтернативы, которые подлежат сравнительной оценке;
- переменные, по которым проводится сравнение;
- оценочные баллы, отражающие ценность каждой альтернативы;
- веса переменных, определяющие их относительную значимость в общей структуре оценки.

В рамках анализа каждого отдельного Предложения альтернативами будут выступать два лекарственных препарата, подлежащих сравнению.

Переменные, по которым будут оцениваться альтернативы, могут включать как уже присутствующие переменные оценки в Постановлении 871 (в том числе несущие формальный признак присутствия), так и новые. Помимо переменных, уже предусмотренных в Постановлении № 871, в систему многокритериального анализа принятия решений можно включить следующие дополнительные переменные для более комплексной оценки лекарственных препаратов:

- увеличение продолжительности лет качественной жизни пациентов при применении лекарственного препарата по отношению к препарату сравнения;
- отсутствие альтернативных методов лечения;
- связанные будущие медицинские затраты;
- дополнительные расходы пациента;
- добавление возможности применения у детей по сравнению с альтернативными методами;
- снижение риска / продолжительности инвалидизации.

Весовые коэффициенты переменных, используемые для оценки альтернатив, могут быть определены посредством метода экспертных оценок,

в частности – метода индексной группировки [170]. Для этого экспертам необходимо пройти опрос, по результатам которого заполняется таблица 17.

Таблица 17 – Перечень характеристик с балльными оценками j -ого эксперта из состава группы ($j = \overline{1, N}$)

Переменные	Бальная оценка				Сумма баллов	Доля
	Эксперт 1	Эксперт 2	...	Эксперт N		
x	1	2	...	N	x	x

Источник: составлено автором по материалам [170].

Эксперты, заполняя опрос с уже подготовленным перечнем переменных, должны поставить данные переменные в порядке возрастания значимости. Таким образом, каждой переменной будет присвоена своя степень важности. По результатам заполненного опроса необходимо определить следующие границы групп генеральной совокупности: минимальное значение; квартили 1–4 и максимальное значение. При большом количестве переменных и ограниченности времени экспертов, переменные, попавшие в четвертый квартиль, будут исключены из дальнейшей оценки.

На следующем этапе используется метод индексной группировки для усреднения полученных баллов [171; 172]. Отклонение экспертных оценок от средней величины, множества экспертных оценок, которые включают в себя положительные и отрицательные отклонения, и количество элементов найденных множеств рассчитываются по формулам (35) и (36)

$$\bar{A}_i = \frac{\sum_{j=1}^n a_{ij}}{n}, \quad (35)$$

$$d_{ij} = a_{ij} - \bar{A}_i, \quad (36)$$

если $d_{ij} > 0$, то $j \in P_i$; если $d_{ij} < 0$, то $j \in G_i$

где $\bar{A}_i$ – среднее значение групповой экспертной оценки i переменной;

a_{ij} – оценка веса i переменной j экспертом;

n – количество экспертов, принимающих участие в опросе;

d_{ij} – отклонение оценки j эксперта по i переменной от установленной средней величины (групповой экспертной оценки);

P_i – множество положительных отклонений по i переменной;

G_i – множество отрицательных отклонений по i переменной.

Следующим этапом является суммирование отрицательных и положительных отклонений, установление значений индексов k_{i1} и k_{i2} и расчет обобщенной экспертной оценки согласно формулам (37-40). Финальным шагом является определение веса каждой переменной по формуле (41)

$$S_i^+ = \sum_{j \in P} d_{ij} ; S_i^- = \sum_{j \in G} d_{ij}, \quad (37)$$

$$\text{если } S_i^+ \geq |S_i^-|, \text{ то } k_{i1} = \frac{S_i^+}{|S_i^-|}, k_{i2} = 1, \quad (38)$$

$$\text{если } S_i^+ < |S_i^-|, \text{ то } k_{i1} = 1, k_{i2} = \frac{|S_i^-|}{S_i^+}, \quad (39)$$

$$A_i = \frac{k_{i1} \sum_{j \in P_i} a_{ij} + k_{i2} \sum_{j \in G_i} a_{ij}}{k_{i1}p + k_{i2}g}, \quad (40)$$

$$w_i = \frac{A_i}{\sum_{i=1}^n A_i}, \quad (41)$$

где S^+ – сумма значений множества положительных отклонений по i переменной;

S^- – сумма значений множества отрицательных отклонений по i переменной;

d_{ij} – отклонение оценки j эксперта по i переменной от установленной средней величины (групповой экспертной оценки);

$k_{i1}; k_{i2}$ – индексы по i переменной;

A_i – обобщенная экспертная оценка по i переменной;

a_{ij} – оценка веса i переменной j экспертом;

P_i – множество положительных отклонений по i переменной;

G_i – множество отрицательных отклонений по i переменной;

p – количество элементов множества P_i ;

g – количество элементов множества G_i ;

w_i – вес i переменной.

Одним из способов дальнейшей оценки лекарственного препарата, является аддитивная агрегация (также известная как подход взвешенной суммы) [173], основанная на формуле (42)

$$V(a) = \sum_{i=1}^m w_i \times v_i(a), \quad (42)$$

где $V(a)$ – общее значение «важности» включения препарата в ограничительные перечни;

w_i – вес i переменной;

$v_i(a)$ – оценка альтернатив по i переменной, соответственно.

Этот способ прост в использовании, но для определенных переменных может вызывать трудности при выставлении определенной оценки. Это относится к тем переменным, по которым нет односложных ответов: да или нет, 1 или 0. Это переменные включающие данные об эффективности и безопасности препарата, качества жизни пациента и так далее.

Далее выбран подход, основанный на принципе превосходства. Этот принцип опирается на общую концепцию доминирования [174-176], которая предполагает сравнение альтернатив по каждой переменной с целью

определить, какая из них обладает преимуществом в конкретных аспектах [127].

Если значения переменных для двух альтернативных препаратов А и Б обозначаются как $v_i(a)$ и $v_i(b)$, то в случае, если для всех переменных выполняется условие $v_i(a) \geq v_i(b)$, препарат А считается предпочтительным по сравнению с препаратом Б. Однако на практике такие случаи встречаются редко, поэтому необходимо применять более гибкий и системный подход к оценке. Препарат А может считаться превосходящим альтернативу Б, если на основании совокупности переменных можно обоснованно утверждать, что он не уступает ей по значимым переменным [127].

Первым шагом в процессе анализа является построение матрицы выигрышей, сформированной на основе индивидуальных оценок по каждой переменной. Пример такой оценки приведен в таблице 18.

Таблица 18 – Пример для многокритериального анализа принятия решений

Переменные	Препарат А $v_i(a)$	Препарат Б $v_i(b)$
Переменная 1	0,67	0,79
Переменная 2	0,09	0,03
Переменная 3	0,86	0,57
Переменная 4	0,88	0,80
Переменная 5	0,77	0,74

Источник: составлено автором.

Индекс соответствия значит, что чтобы преимущество одного препарата над другим было истинным, должно быть достаточное большинство переменных в пользу данного утверждения. Для количественного выражения индекса соответствия используется метод ELECTRE I. В рамках данного подхода индекс соответствия рассчитывается как отношение суммы весов тех переменных, по которым препарат А не хуже препарата Б, к общей сумме весов всех рассматриваемых переменных по формуле (43)

$$C(a, b) = \frac{\sum_{i \in Q(a, b)} w_i}{\sum_{i=1}^m w_i}, \quad (43)$$

где $C(a, b)$ – индекс соответствия для препарата а в сравнении с препаратом b;

$Q(a, b)$ – набор переменных, по которым препарат а не хуже лекарственного препарата b;

w_i – вес i переменной.

Индекс соответствия принимает значения в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе его значение к 1, тем более убедительными являются доказательства в пользу того, что препарат А предпочтительнее препарата Б. Значение, равное 1, свидетельствует о полном доминировании препарата А над препаратом Б по всем рассматриваемым переменным [127].

Оценки $v_i(a)$ и $v_i(b)$, являются неточными мерами, поэтому альтернатива А предпочтительнее альтернативы Б, только если разница между значениями $v_i(a)$ и $v_i(b)$ превышает заранее определенный порог вето. Например, если бы по переменной пять был установлен порог на уровне 0,05, альтернативные лекарственные препараты А и Б были бы одинаковы по данной переменной, поскольку разница 0,03 меньше порогового значения. Для индекса несогласованности порог вето t_i может быть определен по формуле (44)

$$D(a, b) = \begin{cases} 1 & \text{если } v_i(b) - v_i(a) > t_i \text{ для любого } i \\ 0 & \text{в других случаях} \end{cases}, \quad (44)$$

где $D(a, b)$ – индекс несогласованности.

Пример матрицы соотношений выигрышей, а также соответствующие относительные веса различных переменных представлены в таблице 19. Для интерпретации результатов индекса соответствия может быть задано пороговое значение согласованности (C'), которое используется для

определения преобладания одного препарата над другим. Если рассчитанный индекс согласованности (C) превышает установленный порог (C'), делается вывод о превосходстве одного препарата над другим. В случае, если оба препарата демонстрируют индексы согласованности, превышающие пороговое значение, они рассматриваются как равнозначные (безразличные). Если индекс согласованности не превышает установленный порог ни для одной технологии здравоохранения, считается, что среди них нет явно преобладающей. В случае, когда рассматривается более двух альтернатив, индекс соответствия рассчитывается для каждой возможной пары, для того чтобы сформировать матрицу сравнений на основе превосходства с использованием порогового значения C' [127]. Интерпретация результатов парных сравнений приведена в таблице 20.

Таблица 19 – Матрица соотношений выигрышей

Переменные	Вес переменной, w_i	Превосходство препарата А	Превосходство препарата Б
Переменная 1	8	0	1
Переменная 2	4	1	0
Переменная 3	2	1	0
Переменная 4	5	1	0
Переменная 5	3	1	1

Источник: составлено автором.

В примере индекс соответствия препарата А по отношению к препарату В, рассчитанный по формуле (45), представляет собой отношение суммы весов тех переменных, по которым препарат А как минимум не хуже препарата В, к общей сумме весов всех рассматриваемых переменных. Индекс соответствия препарата В по отношению к препарату А рассчитывается аналогично в соответствии с формулой (46)

$$C(a, b) \frac{4+2+5+3}{8+4+2+5+3} = \frac{14}{22} = 0,64, \quad (45)$$

$$C(b, a) \frac{8+3}{8+4+2+5+3} = \frac{11}{22} = 0,50, \quad (46)$$

Таблица 20 – Интерпретация результатов парного сравнения

$C(a, b) > C'$			
Не верно	Верно		
Нет преобладающего препарата Несравнимы	Препарат А преобладает над препаратом Б Препарат А строго предпочтительнее препарата Б	Не верно	$C(b, a) > C'$
Препарат Б преобладает над препаратом А Препарат Б строго предпочтительнее препарата А	Нет различия между препаратами	Верно	

Источник: составлено автором.

Если порог соответствия (C') меньше 0,50, то различия между препаратами отсутствует. Однако сравнивая индексы соответствия – препарат А имеет преимущества. Если же порог соответствия составит 0,60, то препарат А превосходит препарат Б.

Метод отличается своей интуитивной простотой, а использование порогов безразличия и вето позволяет выстраивать более гибкие и реалистичные правила принятия решений.

Хотя такой подход может привести к ситуации несопоставимости, если два препарата имеют очень близкие характеристики переменных, это не рассматривается как недостаток. Напротив, это отражает специфику процесса оценки, в рамках которого может потребоваться дополнительное экспертное обсуждение при выборе между сопоставимыми препаратами.

Таким образом, применение многокритериального анализа принятия решений о государственном обеспечении лекарственных препаратом не заменяет, а дополняет существующий совещательный механизм, повышая его

согласованность и прозрачность за счет формализованной оценки и взвешивания всех значимых переменных.

Выводы по главе 2.

Представлены экономико-математические оценки, а также перечислены конкретные переменные, подлежащие оценке при принятии решений о государственном финансировании. Приведен критический обзор экспертного оценивания и отмечены недостатки используемых шкал. Осуществлена эконометрическая оценка влияния ряда переменных на количество голосов «за» принятие комиссией решения о включении лекарственного препарата в Перечень в рамках линейной модели. С помощью диаграмм рассеяния отвержено наличие нелинейных моделей зависимости. В результате выявлены проблемы и недостатки методов оценки технологий здравоохранения для принятия решений в сфере лекарственного обеспечения как составляющей общественного сектора экономики.

Разработана экономико-статистическая модель оценки технологии здравоохранения для определения клинико-экономической эффективности и влияния на бюджет при применении оцениваемой технологии здравоохранения. На основе кривых Каплана-Мейера с использованием данных из открытых источников разработаны имитационные модели уровня выживаемости пациентов, применяющих выбранную технологию здравоохранения, как составляющие экономико-математического инструментария для выработки управленческих решений государства в сфере здравоохранения.

С учетом разработанных имитационных моделей уровня выживаемости разработана экономико-статистическая модель оценки клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения для принятия решений, базирующихся на сопоставлении издержек альтернативных вариантов технологий здравоохранения. В основе модели лежит оценка экономического эффекта, характеризующегося накопленной суммой экономии затрат при применении технологии за пятилетний период.

На основе процедуры экспертного оценивания разработана методика выбора социально-экономических и медицинских переменных и их весов для оценки экономической целесообразности включения технологии здравоохранения в систему лекарственного обеспечения. Данный инструментарий позволяет учесть степень влияния переменных на обоснованность принятия решений в вопросах государственного финансирования лекарственного обеспечения.

Глава 3

Моделирование государственного бюджета для финансирования лекарственного обеспечения в зависимости от выбранных технологий здравоохранения и прогноз влияния многокритериального анализа принятия решения

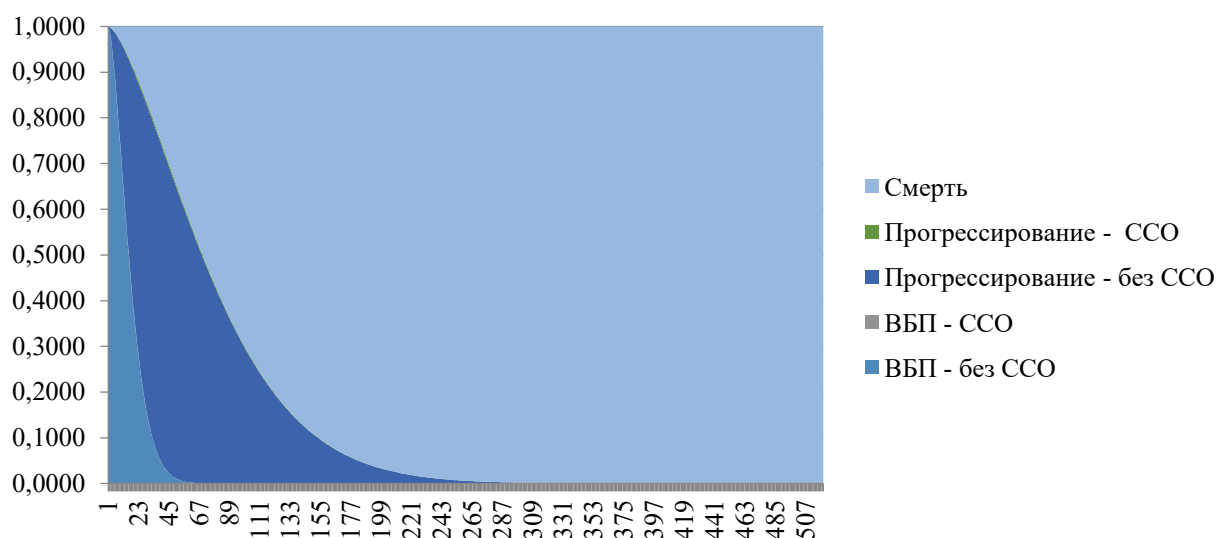
3.1 Эмпирическая реализация модели оценки технологии здравоохранения

Далее будет описана эмпирическая реализация модели оценки технологии здравоохранения на примере лекарственного препарата радия-223 по сравнению с лекарственными препаратами абиратерон и энзалутамид.

На рисунках 18–20 представлены распределения пациентов по состояниям разработанной автором Марковской модели во времени при применении радия, абиратерона и энзалутамида соответственно. Причем, независимо от выбранного лечения к концу 260 недели после начала старта терапии большая часть пациентов (более 99%) умирает. Вероятность ситуации, при которой пациент к концу 52 недели все еще находится в стадии «выживаемость без прогрессирования без симптоматических скелетных осложнений» в случае терапии радием-223 равна 0,0072 п.п., в случае терапии абиратероном – 0,0096 п.п., а в случае терапии энзалутамидом – 0,1984 п.п., в то время как вероятность нахождения в стадии «выживаемость без прогрессирования с симптоматическими скелетными осложнениями» в случае терапии радием-223 – 0,0001 п.п., в случае терапии абиратероном – 0,0001 п.п., а в случае терапии энзалутамидом – 0,0018 п.п.

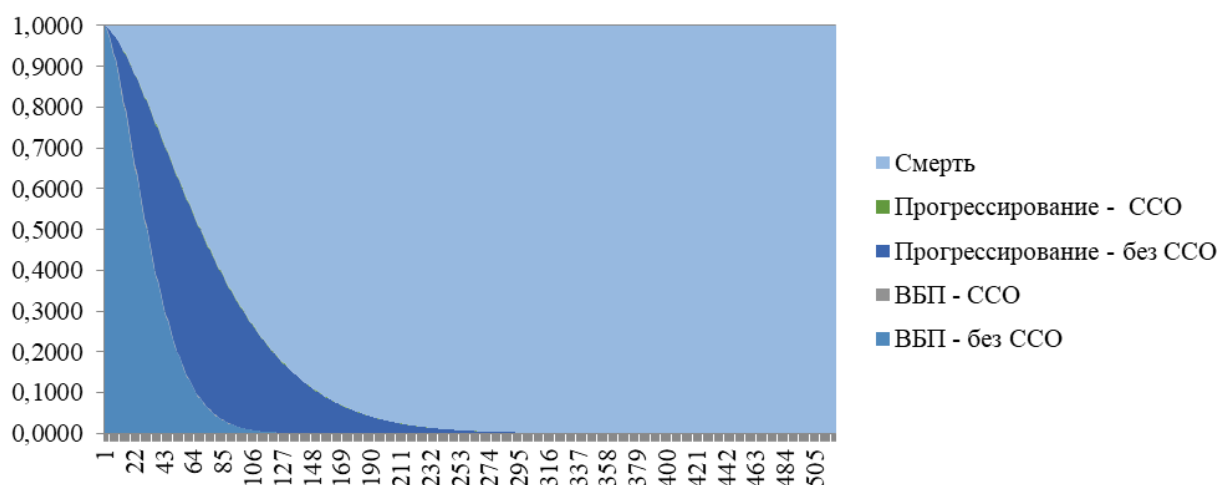
Что касается стадии прогрессирования, то вероятность нахождения в стадии «прогрессирование без симптоматических скелетных осложнений» к концу 52 недели в случае радия-223, абиратерона и энзалутамида составляет

0,6195 п.п., 0,5691 п.п. и 0,4287 п.п. соответственно, а вероятность нахождения в стадии «прогрессирование с симптоматическими скелетными осложнениями» – 0,0058 п.п., 0,0053 п.п. и 0,0040 п.п. Тем не менее, вероятность нахождения в стадии «Смерть» к концу данного периода в случае терапии радием-223 и в случае терапии энзалутамидом примерно одинакова и равна 0,3675 п.п., в том время как в случае терапии абиратероном она составила 0,4159 п.п.



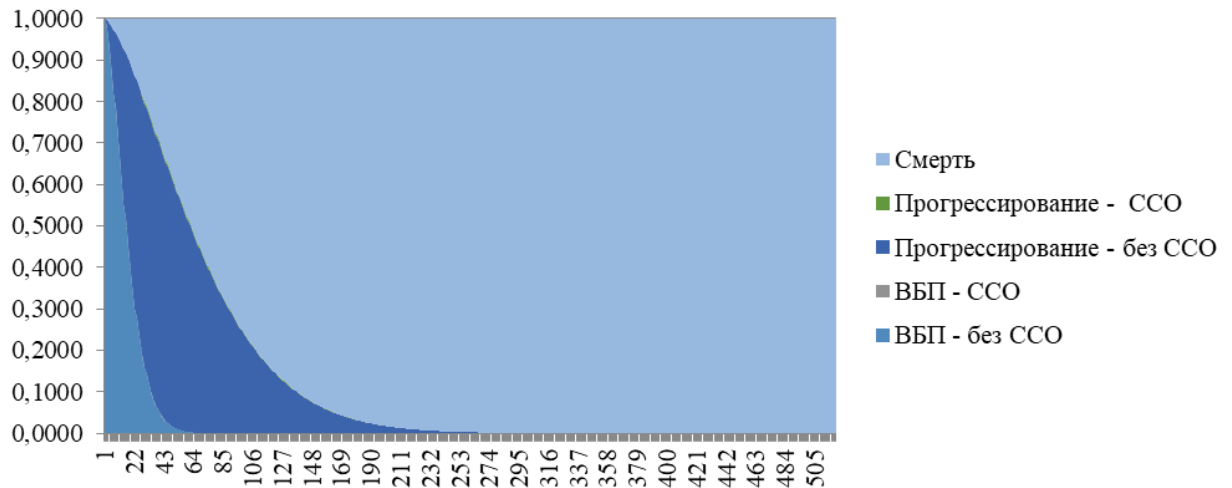
Источник: составлено автором.

Рисунок 18 – Распределение пациентов по состояниям модели при использовании радия-223



Источник: составлено автором.

Рисунок 19 – Распределение пациентов по состояниям модели при использовании энзалутамида



Источник: составлено автором.

Рисунок 20 – Распределение пациентов по состояниям модели при использовании абиратерона

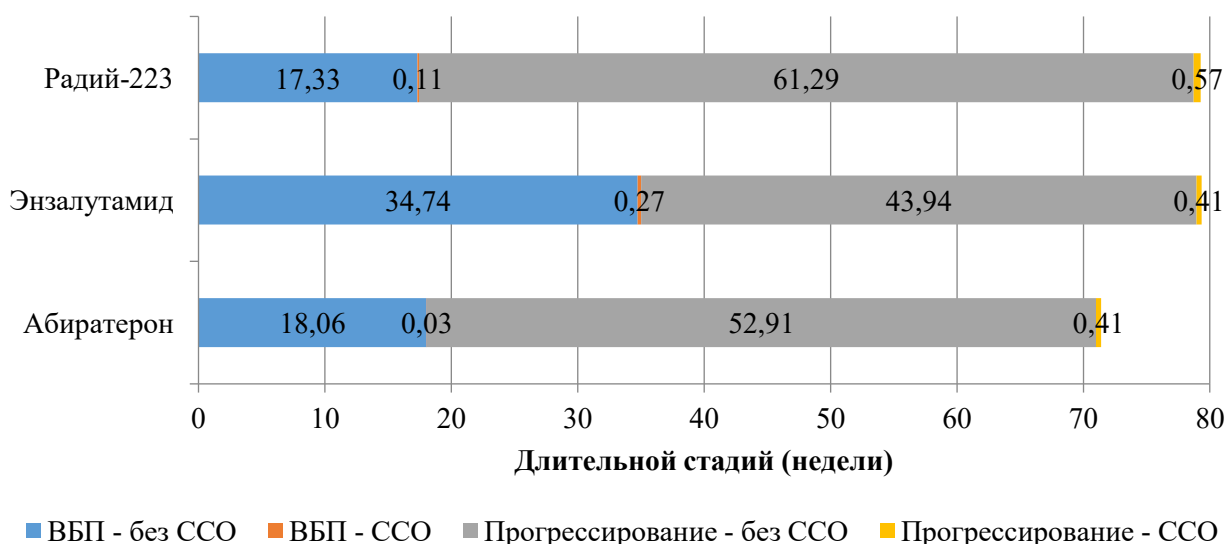
Таким образом, исходя из графиков можно сделать следующий вывод: в случаях терапии радием-223 и терапии абиратероном основное количество пациентов из стадии «выживаемость без прогрессирования без симптоматических скелетных осложнений» переходят в стадию «прогрессирование без симптоматических скелетных осложнений», в то время как в случае терапии энзалутамидом половина данного количества остается в стадии «выживаемость без прогрессирования без симптоматических скелетных осложнений», либо переходит в стадию «выживаемость без прогрессирования с симптоматическими скелетными осложнениями». Однако следует отметить, что вероятность перехода в стадию «Смерть» в случаях терапии радия-223 и терапии энзалутамидом одинакова, а в случае сравнения радия и абиратерона выше на 13% в группе терапии абиратерона.

К концу рассматриваемого горизонта моделирования (260 недели) вероятность нахождения в стадии «Смерть» в случаях терапии радием-223 и терапии энзалутамидом примерно равна и составляет 0,994 п.п., в то время как в случае применения абиратерона выше и составляет 0,998 п.п. Остальные пациенты к концу 260 недели находятся в стадии «прогрессирование без симптоматических скелетных осложнений»: в случаях терапии радием-223 и энзалутамидом вероятность нахождения также равна и составляет 0,006 п.п., а

в случае терапии абиратероном – 0,002 п.п. Следовательно, к концу 260 недели вероятность нахождения в стадиях «прогрессирование без симптоматических скелетных осложнений» и «Смерть» в случае терапии радием-223 равна соответствующей вероятности в случае терапии энзалутамидом, а вероятность нахождения в стадии «Смерть» в случае терапии радием-223 ниже, чем соответствующая вероятность в случае терапии абиратероном.

Данный вывод соответствует используемым в модели отношениям рисков применения радия против абиратерона и радия против энзалутамида: радия-223 характеризуется меньшим риском смерти в сравнении с абиратероном, и схожим – в сравнении с энзалутамидом.

Похожие выводы подтверждаются анализом средней продолжительности пребывания пациентов в различных состояниях модели, показанной на рисунке 21. Средняя продолжительность жизни составляет 79,3 недели при применении радия-223, 79,4 недели – при использовании энзалутамида и 71,41 недели – при терапии абиратероном.



ВБП без ССО – выживаемость без прогрессирования без события симптоматического скелетного осложнения (ССО); ВБП с ССО – выживаемость без прогрессирования с ССО; Прогрессирование без ССО – прогрессирование заболевания без ССО; Прогрессирование с ССО – прогрессирование заболевания с ССО.

Источник: составлено автором.

Рисунок 21 – Средняя длительность пребывания пациента в различных стадиях

Различия в средней длительности «выживаемости без прогрессирования без симптоматических скелетных осложнений» и «прогрессирования без симптоматических скелетных осложнений» между рассматриваемыми вариантами терапии являются несколько более существенными. В частности при использовании радия-223 пациенты одинаковое количество времени пребывают в стадии «выживаемость без прогрессирования без симптоматических скелетных осложнений» и большее количество времени – в состоянии «прогрессирование без симптоматических скелетных осложнений» по сравнению с использованием абиратерона, а по сравнению с использованием энзалутамида пациенты меньше пребывают в стадии «выживаемость без прогрессирования без симптоматических скелетных осложнений», а в стадии «прогрессирование без симптоматических скелетных осложнений» дольше. Источником различий в результатах моделирования является отличия в значениях отношений рисков при терапии радием, по сравнению с абиратероном, которые были идентифицированы в ходе сравнения. Следует учитывать, что сравнение радия и абиратерона, показало, что отношение рисков прогрессирования статистически не отличается, а сравнение радия и энзалутамида – что относительный риск смерти статистически не отличается.

Для каждого состояния, предусмотренного моделью, проводится расчет прямых медицинских затрат. Были учтены следующие категории расходов: стоимость основной лекарственной терапии, затраты на лечение нежелательных явлений, расходы на сопутствующую терапию, затраты на госпитализацию и амбулаторное наблюдение, лечение симптоматических скелетных осложнений, дистанционную лучевую терапию, а также оказание паллиативной медицинской помощи [177].

Цены на лекарственные препараты, учтенные в анализе, указаны в таблице 21 и соответствуют ценам в государственном реестре лекарственных препаратов [149] с учетом НДС. Стоимость курса терапии радия-223 составила 1,7 млн руб., тогда как терапия абиратероном – 2,6 млн руб., а

энзалутамидом – 3,2 млн руб. Таким образом, несмотря на более высокую стоимость одного цикла терапии радия-223, общая курсовая стоимость его применения оказалась на 35% ниже по сравнению с абиратероном и на 48% ниже по сравнению с энзалутамидом, что объясняется меньшей продолжительностью лечения радием.

Для оценки стоимости сопутствующей терапии и стоимости медицинских услуг, которые включали в себя госпитализацию и амбулаторное посещение, определена частота их применения. В таблице 22, рассчитана стоимость указанных услуг.

Как было указано ранее, для оценки стоимости терапии симптоматических скелетных осложнений были рассмотрены такие события, как патологический перелом кости, компрессия спинного мозга, дистанционная лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Стоимость событий скелетных осложнений указана в таблице 23.

Таблица 21 – Средняя стоимость полного курса применения препаратов

В рублях

Показатель	Радия-223	Абиратерон	Энзалутамид
Предельная отпускная цена производителя за упаковку с учетом 10% НДС, руб.	337 782	187 688	171 314
Кол-во активного вещества в упаковке	6,6 мБк № 1	250 мг № 120	40 мг № 112
Необходимая доза активного вещества за цикл	1 уп. (55 кБк/кг)	4 табл./день (1000 мг/день)	4 табл./день (160 мг/день)
Медиана длительности терапии	5,08 инъекций	57,2 нед.	63,2 нед.
Средняя стоимость 1 недели в группе терапии, руб.	84 445	43 794	42 828
Стоимость курса, руб.	1 715 931	2 520 123	2 471 119
Радия-223 в сравнении с абиратероном, руб. (в процентах)	- 603 054 (24%) экономия		-
Радия-223 в сравнении с энзалутамидом, руб. (в процентах)			- 551 940 (22%) экономия

Источник: составлено автором.

Таблица 22 – Стоимость процедур/посещений врачей и лекарственных препаратов для расчета стоимости сопутствующей терапии и медицинских услуг

В рублях

Наименование	Стоимость
Гозерелин	12 341,47
Ибупрофен	21,35
Золедроновая кислота	5 612,53
Деносумаб	20 014,68
Амбулаторное посещение: онкологическое отделение	153,02
Амбулаторное посещение: радиологическое отделение	105,96
Компьютерная томография - брюшной и тазовой области	2 542,00
Сцинтиграфия	805,02
Общий анализ крови	575,65
Определение уровня простатспецифического антигена	54,14
Базовая ставка госпитализации – дневной стационар	23 885,90
Базовая ставка госпитализации – круглосуточный стационар	39 385,00

Источник: составлено автором по материалам [147; 148].

Таблица 23 – Стоимость терапии событий симптоматических скелетных осложнений

В рублях

Наименование	Стоимость
Патологический перелом кости	147 325,00
Компрессия спинного мозга	326 375,00
Дистанционная лучевая терапия	78 581,00
Хирургическое вмешательство	20 224,20

Источник: составлено автором по материалам [147].

Итоговые значения затрат на лечение нежелательных явлений в пересчете на одного пациента в расчете на одну неделю терапии представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Стоимость лечения нежелательных явлений в расчете на одного пациента за одну неделю лечения

В рублях

Нежелательное явление	Радия-223	Абиратерон	Энзалутамид
Нейтропения	3,42	0,49	1,06
Фебрильная нейтропения	2,61	3,07	79,95
Слабость	13,72	18,75	11,27
Тошнота	11,42	7,07	14,18
Рвота	11,81	10,37	21,25
Анемия	116,07	124,24	19,54
Тромбоцитопения	144,74	129,52	13,64
Гипокалемия	5,27	18,56	12,05
Боль в костях	169,29	164,78	20,77
Диарея	4,83	4,83	46,37

Источник: составлено автором по материалам [147].

В таблице 25 приведены результаты анализа прямых медицинских расходов на одного пациента за каждый год терапии в пятилетнем горизонте. Согласно полученным данным, средние затраты при использовании радия-223 на 27% ниже по сравнению с вариантом терапии абиратероном и на 32% ниже, чем при применении энзалутамида. Основной вклад в снижение совокупных расходов обусловлен более низкой стоимостью курса терапии радия-223 относительно абиратерона и энзалутамида. Сравнительные значения затрат на одного пациента за пятилетний период представлены в таблице 26.

На следующем этапе были рассчитаны коэффициенты «затраты-эффективность», где в качестве показателя эффективности использовалась общая выживаемость [177]. Результаты анализа представлены в таблице 27 и свидетельствуют о том, что терапия радием-223 демонстрирует наилучшее соотношение «затраты-эффективность» по сравнению с абиратероном и энзалутамидом.

Таблица 25 – Средние дисконтированные расходы на одного пациента за пять лет

В рублях

Вид затрат	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	Всего
1	2	3	4	5	6	7
Радия-223						
Общие затраты	1 926 224	99 050	25 213	7 465	1 835	2 059 787
Затраты на препарат	1 715 931	0	0	0	0	1 715 931
Стоимость сопутствующей терапии	112 279	53 230	19 597	5 784	1 418	192 307
Затраты на госпитализацию	21 901	10 600	3 903	1 152	282	37 838
Затраты на амбулаторный визит	7 240	3 486	1 283	379	93	12 480
Затраты на вторую линию терапии	21 742	0	0	0	0	21 742
Затраты на паллиативную помощь	962	895	430	151	42	2 481
Затраты на терапию симптоматических скелетных осложнений	36 821	30 839	0	0	0	67 659
Затраты на терапию нежелательных явлений	9 348	0	0	0	0	9 348
Абиратерон						
Общие затраты	2 521 286	257 160	18 726	4 542	885	2 802 599
Затраты на препарат	2 318 986	175 175	0	0	0	2 494 161
Стоимость сопутствующей терапии	110 494	46 333	14 512	3 506	681	175 526
Затраты на госпитализацию	21 288	9 225	2 890	698	136	34 237
Затраты на амбулаторный визит	7 042	3 034	950	230	45	11 300
Затраты на вторую линию терапии	19 228	0	0	0	0	19 228
Затраты на паллиативную помощь	1 089	912	374	108	24	2 506
Затраты на терапию симптоматических скелетных осложнений	33 878	22 480	0	0	0	56 358
Затраты на терапию нежелательных явлений	9 282	0	0	0	0	9 282
Энзалутамид						
Общие затраты	2 472 935	506 140	25 285	7 496	1 846	3 013 703
Затраты на препарат	2 267 871	416 048	0	0	0	2 683 919
Стоимость сопутствующей терапии	113 020	53 593	19 655	5 808	1 427	193 502
Затраты на госпитализацию	21 906	10 612	3 913	1 157	284	37 872

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5	6	7
Затраты на амбулаторный визит	7 277	3 498	1 287	380	93	12 535
Затраты на вторую линию терапии	28 245	0	0	0	0	28 245
Затраты на паллиативную помощь	961	895	431	152	42	2 481
Затраты на терапию симптоматических скелетных осложнений	28 864	21 494	0	0	0	50 358
Затраты на терапию нежелательных явлений	4 791	0	0	0	0	4 791

Источник: составлено автором.

Таблица 26 – Результаты анализа затрат на одного пациента суммарно за пять лет

В рублях

Стратегия	Дисконтированные затраты, руб.	Экономия, руб. (в процентах)
Радия-223	2 059 787	-
Абиратерон	2 802 599	-
Энзалутамид	3 013 703	-
Радия-223 в сравнении с абиратероном	-	742 811 (27%)
Радия-223 в сравнении с энзалутамидом	-	953 916 (32%)

Источник: составлено автором.

Таблица 27 – Результаты анализа «затраты-эффективность»

Препарат	Затраты, руб.	Эффективность, годы жизни	Коэффициент затраты-эффективность
Радия-223	2 059 787	1,478	1 393 599
Абиратерон	2 802 599	1,337	2 095 587
Энзалутамид	3 013 703	1,479	2 037 167

Источник: составлено автором.

Для оценки потенциальной численности пациентов проведен прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации, представленный на

рисунке 22 [177]. Согласно расчетам, у 10% пациентов возможно наличие костных метастазов при отсутствии висцеральных поражений. Из данной группы терапия радием-223 может быть назначена примерно в 15% случаев.



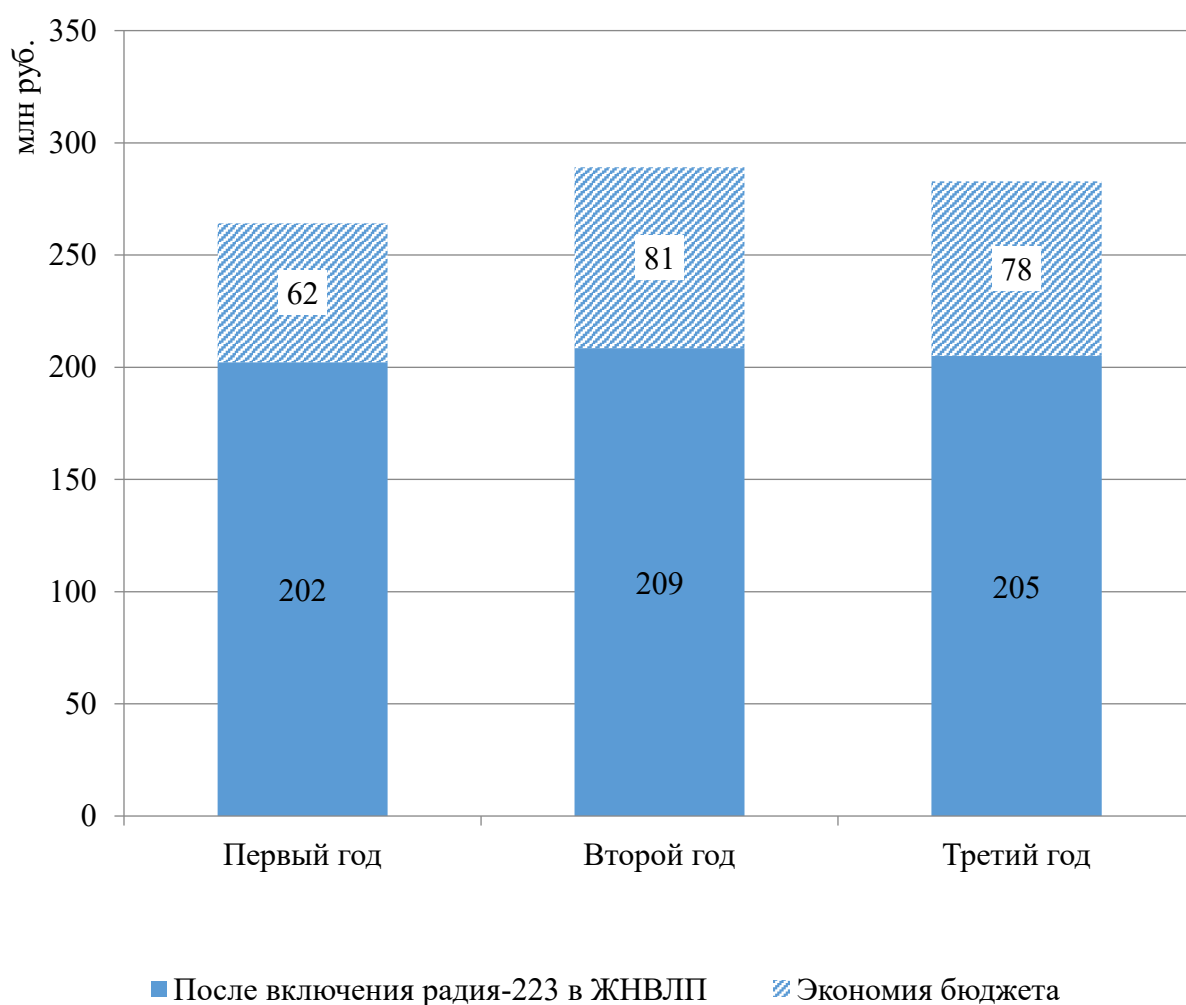
Источник: составлено автором на основании данных [178; 179].

Рисунок 22 – Расчет числа пациентов для определения влияния на бюджет

В рамках осуществления анализа влияния на бюджет сделано предположение, что в настоящее время 15% пациентов с рассматриваемым заболеванием получают препараты абиратерон и энзалутамид за счет средств государственного бюджета, при этом из них 87% пациентов получают терапию абиратероном, а 13% – энзалутамидом. С помощью экспертного мнения определена доля пациентов, у которых может применяться радия-223, которая составила 15%. Таким образом, в ходе проведения анализа были рассмотрены только 15% пациентов, которые будут переходить с терапии абиратероном и терапии энзалутамидом на терапию радием.

При рассмотрении числа пациентов, потенциально претендующих на терапию с использованием радия, согласно рисунку 23 и таблице 28, экономия

бюджета обязательного медицинского страхования в случае использования данного препарата в рамках Перечня составит 81 млн руб. (или 29%) в первый год после включения, 102 млн руб. (или 33%) – во второй год, и 98 млн руб. (или 32%) – в третий год. Увеличение размера экономии во времени объясняется не только ростом числа пациентов, но и тем фактом, что длительность приема как абиратерона, так и энзалутамида у части пациентов превышает один год, в то время как максимальная длительность терапии радием не превышает шесть месяцев.



Источник: составлено автором.

Рисунок 23 – Влияние на бюджет обязательного медицинского страхования

Для определения устойчивости полученных результатов был выполнен анализ чувствительности. Переменные, используемые в данном анализе представлены в приложении Г.

Таблица 28 – Влияние на бюджет по годам и группам пациентов

В миллионах рублей

Показатель, год		Затраты на 1 год лечения	Затраты на 2 год лечения	Затраты на 3 год лечения	Итого
До включения радия в Перечень	1 год	264	0	0	264
	2 год	259	30	0	289
	3 год	251	30	2	283
После включения радия в Перечень	1 год	202	0	0	202
	2 год	198	10	0	208
	3 год	192	10	3	205
Влияние на бюджет	1 год	-62	0	0	-62
	2 год	-61	-20	0	-81
	3 год	-59	-20	0,6	-78
Примечание – Пациенты второго года – пациенты, которые начали терапию радием, абиратероном в комбинации с преднизолоном или энзалутамидом в комбинации с преднизолоном в прошлом году; пациенты третьего года – два года назад.					

Источник: составлено автором.

Как видно из представленных таблиц 29 и 30 и рисунков 24 и 25 результат проведенного анализа влияния на бюджет наиболее чувствителен к среднему количеству недель терапии абиратероном и энзалутамидом и ценам на них, а также к среднему количеству инъекций радия-223. Тем не менее, при снижении цен на абиратерон и энзалутамид на 15%, а также повышении цены на радия-223 на 15%, наблюдалась экономия бюджетных средств при применении радия-223, что говорит об устойчивости полученных результатов.

Таким образом, результаты проведенного фармакоэкономического анализа свидетельствуют о том, что радия-223 является более предпочтительной терапевтической альтернативой по сравнению с абиратероном и энзалутамидом и обладает потенциалом для снижения расходов государственного бюджета в случае его включения в Перечень.

Таблица 29 – Результаты анализа чувствительности применения радия-223 в сравнении с абиратероном

В рублях

Ранг	Параметр	Incr min	Incr max
10	Стоимость дистанционной лучевой терапии	-746 122	-739 500
9	Отношения рисков беспрогрессивной выживаемости (абиратерон vs. радия-223)	-746 712	-738 896
8	Частота компрессии спинного мозга (абиратерон)	-738 859	-746 764
7	Доля пациентов, нуждающихся в дистанционной лучевой терапии после компаратора	-737 043	-745 696
6	Частота дистанционной лучевой терапии (радия-223)	-748 811	-736 811
5	Отношение рисков общей выживаемости (абиратерон vs. радия-223)	-804 322	-688 969
4	Цена радия-223	-1 000 201	-485 422
3	Среднее количество инъекций радия-223	-1 000 201	-432 052
2	Средняя длительность терапии абиратероном	-377 905	-1 100 669
1	Цена абиратерона	-368 687	-1 116 935
Примечание – Incr max – значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра, Incr min - значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра.			

Источник: составлено автором.

Таблица 30 – Результаты анализа чувствительности применения радия-223 в сравнении с энзалутамидом

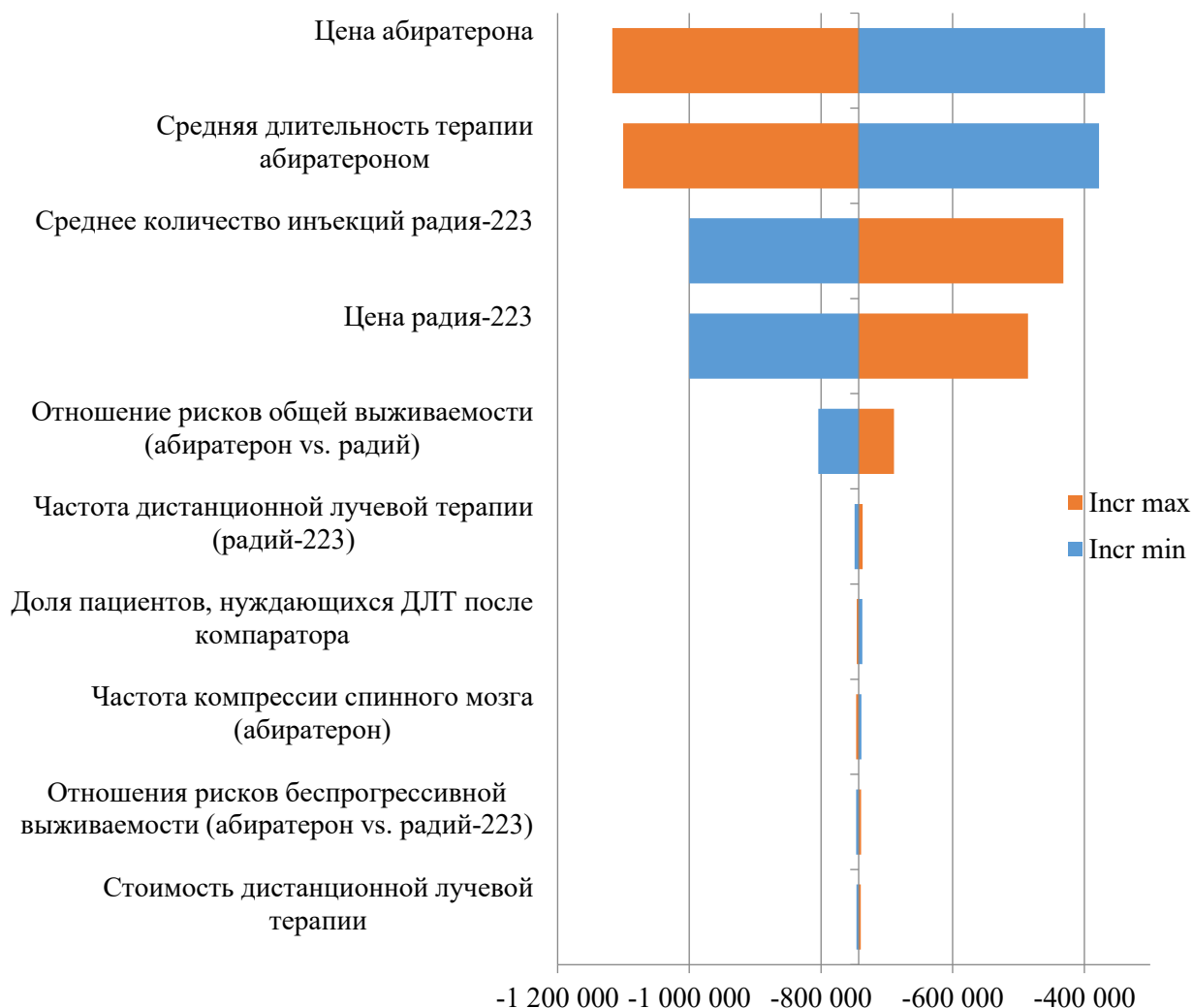
В рублях

Ранг	Параметр	Incr min	Incr max
1	2	3	4
10	Доля пациентов, нуждающихся в дистанционной лучевой терапии после Радия-223	-957 194	-950 671
9	Количество недельных циклов дистанционной лучевой терапии после препарата сравнения	-949 696	-958 170
8	Частота дистанционной лучевой терапии (энзалутамид)	-949 467	-958 398
7	Доля пациентов, нуждающихся в дистанционной лучевой терапии после препарата сравнения	-945 459	-958 170
6	Частота дистанционной лучевой терапии (радия-223)	-959 933	-947 933
5	Отношение рисков общей выживаемости (энзалутамид vs. радия-223)	-1 020 358	-895 148

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4
4	Цена радия-223	-1 211 322	-696 543
3	Среднее количество инъекций радия-223	-1 211 322	-643 174
2	Средняя длительность терапии энзалутамидом	-567 253	-1 340 613
1	Цена энзалутамида	-551 345	-1 356 521
Примечание – Incr max – значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра, Incr min - значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра.			

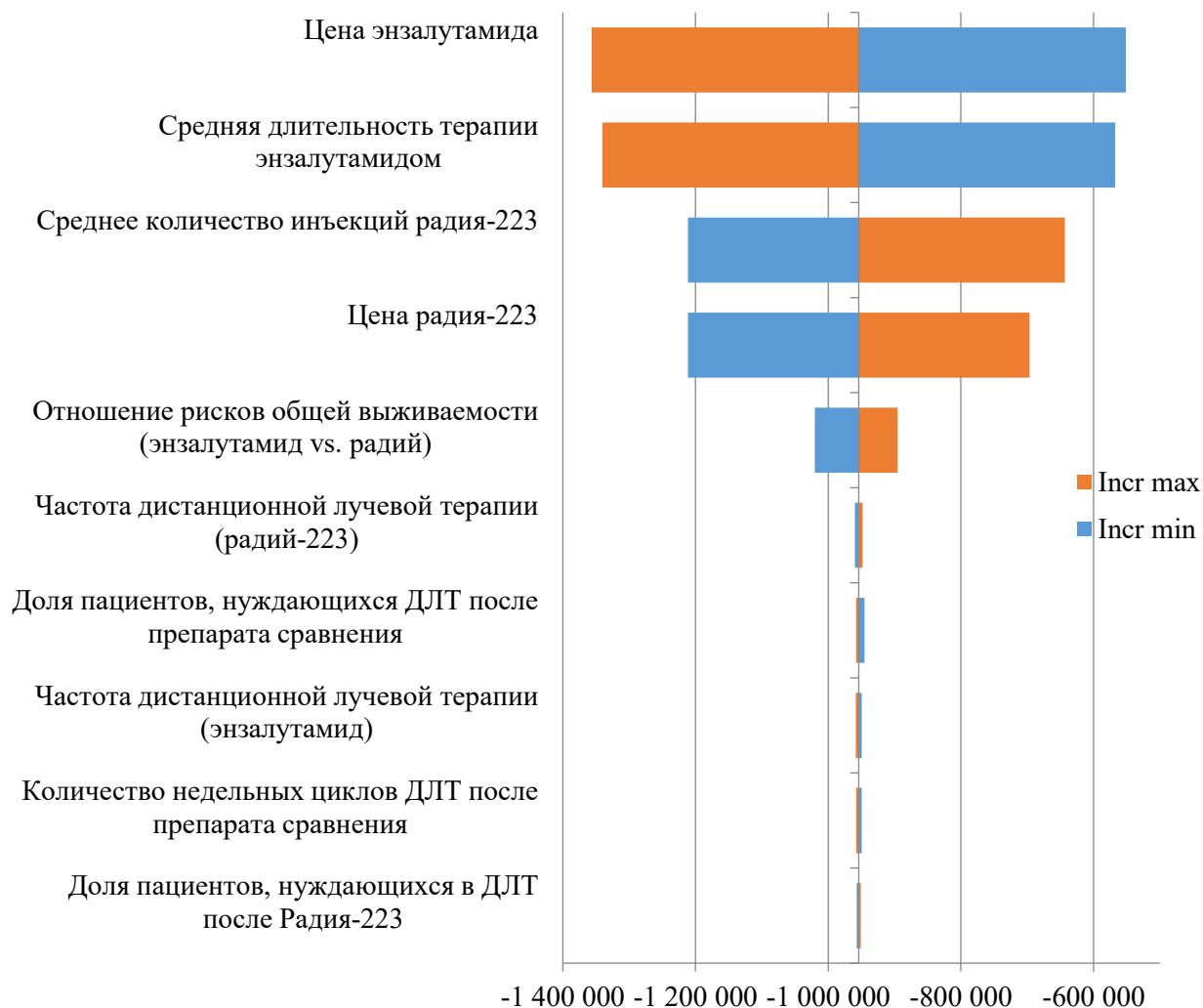
Источник: составлено автором.



Incr max – значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра, Incr min - значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра.

Источник: составлено автором.

Рисунок 24 – Диаграмма торнадо для анализа чувствительности применения радия-223 в сравнении с абиратероном



Incr max – значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра, Incr min - значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра.

Источник: составлено автором.

Рисунок 25 – Диаграмма торнадо для анализа чувствительности применения радия-223 в сравнении с энзалутамидом

3.2 Оценка социально-экономических и медицинских переменных при принятии решения в сфере государственного лекарственного обеспечения

Для проведения многокритериального анализа был реализован экспертный опрос с использованием анкеты, созданной на платформе QuestionPRO [180] и представленной в приложении Д, направленный на выявление переменных, влияющих на принятие решений в области государственного обеспечения, и оценку их значимости. Анкета состояла из

четырёх вопросов. Приглашение на заполнение опроса выслано 160 экспертам, 54 из которых предоставили свои ответы. При этом 14 экспертов заполнили опрос не полностью, поэтому их результаты в дальнейших расчетах не учитывались.

Число экспертов, которые ответили на все вопросы, составило 40 человек. Характеристики экспертов отражены в приложении Е. Как представлено в таблице 31 наибольшее количество экспертов на момент заполнения опроса работало в фармацевтических компаниях – 13 респондентов (33%), при этом примерно у половины их них опыт работы составлял от пяти до десяти лет. В образовательных и государственных организациях работали соответственно 11 (28%) и девять (23%) респондентов. Доля экспертов с наименьшим опытом работы в сфере здравоохранения (до пяти лет) составила – 18%, а с наибольшим (более 15 лет) – 38%.

Таблица 31 – Характеристика экспертов, принявших участие в опросе

Организация	Опыт работы в сфере здравоохранения				
	до 5 лет	от 5 до 10 лет	от 10 до 15 лет	более 15 лет	общий итог
Фармацевтическая компания	1	6	2	4	13
Образовательная организация	2	-	3	6	11
Государственная организация	4	1	2	2	9
Образовательная организация; Медицинская организация; Государственная организация	-	1	1	1	3
Образовательная организация; Медицинская организация	-	1	-	1	2
Медицинская организация	-	-	1	-	1
Другое	-	-	-	1	1
Общий итог	7	9	9	15	40

Источник: составлено автором.

В третьем вопросе экспертам необходимо было расположить 25 переменных, указанных в таблице 32, по степени важности. Также была добавлена возможность добавления двух собственных переменных.

Таблица 32 – Переменные указанные в экспертном опросе

Наименование переменной
1
Клинико-экономическая эффективность лекарственного препарата
Эффективность лекарственного препарата по отношению к группе сравнения в клиническом исследовании (отношение рисков (HR) и доверительный интервал)
Добавленное качество жизни пациентов при применении лекарственного препарата
Добавленная продолжительность жизни пациентов при применении препарата
Снижение риска инвалидизации
Безопасность препарата: количество и степень тяжести нежелательных явлений
Возможность применения у детей
Качество клинического исследования, в котором изучался лекарственный препарат (по уровню убедительности и доказательности)
Влияние на бюджет при внедрении лекарственного препарата в текущую практику: прямые медицинские затраты (лекарственная терапия, лечение нежелательных явлений, дополнительные медицинские услуги, осмотры врачей и т.п.)
Непрямые затраты (потеря ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)
Стоимость курса лекарственной терапии (стандартно – за год, в случае наличия длительных «промежутков» в применении лекарственного препарата – за период равный периоду наблюдения в клиническом исследовании; с учетом НДС и оптовой надбавки)
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в Российской Федерации
Наличие полного цикла локализации препарата на территории Российской Федерации
Наличие не полного цикла локализации препарата на территории Российской Федерации
Наличие в международных клинических рекомендациях
Наличие в списках возмещения в других странах
Отсутствие необходимости контроля лечения (под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)
Новый механизм действия (при условии наличия преимуществ)
Наличие преимущества в способе введения препарата
Кратность приема лекарственного препарата
Наличие опыта применения в Российской Федерации (вне клинических исследований)
Наличие опыта применения в других странах (вне клинических исследований)

Продолжение таблицы 32

1
Наличие зарегистрированных в стране воспроизведенных лекарственных препаратов
Наличие препарата в перечне стратегически значимых, производство которых должно быть обеспечено на территории страны
Наличие препарата в перечнях, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации
Другое 1 - добавить свою переменную (опционально)
Другое 2 - добавить свою переменную (опционально)

Источник: составлено автором

Одно из предложений экспертов было добавить переменную «конкурентное окружение» – «наличие или отсутствие специфической терапии для конкретного заболевания. Если заболевание лечится только симптоматическими средствами (кортикостероиды, анальгетики и так далее), важно включение специфической терапии. Если есть только специфическая симптоматическая - важно включение патогенетических и этиотропных препаратов». Поскольку для дальнейшей оценки препарата в рамках многокритериального анализа принятия решений предлагается использовать принцип превосходства, который основан на общей концепции доминирования, включение такой переменной в дальнейший анализ нецелесообразно. Препараты будут сравниваться по одним и тем же показаниям к применению и данный момент можно будет учесть в рамках переменной эффективности препарата, что обеспечит большую достоверность результатов. Другое предложение – добавить переменную «включение в Перечень по конкретным показаниям». Данный комментарий может быть учтен при дальнейшей работе совершенствования Постановления 871, согласно которому в данный момент лекарственный препарат включается в Перечень с указанием только международного непатентованного наименования и лекарственной формы.

Экспертная группа с помощью баллов установила рейтинг указанных переменных. Выставленные баллы каждого эксперта представлены в

приложении Ж. В таблице 33 указана сумма баллов по каждой переменной, полученная в ходе экспертного опроса, минимальные и максимальные веса и средняя оценка.

Таблица 33 – Метод индексной группировки экспертных оценок

Переменные	Сумма баллов	Доля, в процентах	min	max	$A = \frac{(min+max)}{2}$
1	2	3	4	5	6
Эффективность лекарственного препарата по отношению к группе сравнения в клиническом исследовании	986	7,4	3	27	15
Безопасность лекарственного препарата: количество и степень тяжести нежелательных явлений	889	6,7	0	27	13,5
Качество клинического исследования, в котором изучался лекарственный препарат (по уровню убедительности и доказательности)	872	6,6	0	27	13,5
Клинико-экономическая эффективность препарата	871	6,5	10	27	18,5
Добавленное качество жизни пациентов при применении лекарственного препарата	846	6,4	0	27	13,5
Добавленная продолжительность жизни пациентов при применении лекарственного препарата	820	6,2	0	27	13,5
Влияние на бюджет при внедрении препарата в текущую практику: прямые медицинские затраты	695	5,2	0	26	13
Наличие в международных клинических рекомендациях	678	5,1	0	26	13
Снижение риска инвалидизации	653	4,9	0	26	13
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в Российской Федерации	614	4,6	0	27	13,5
Наличие опыта реальной клинической практики в других странах (вне клинических исследований)	509	3,8	0	26	13
Стоимость курса лекарственной терапии (стандартно – за год, в случае наличия длительных «промежутков» в применении лекарственного препарата – за период равный в клиническом исследовании)	449	3,4	0	25	12,5
Возможность применения у детей	448	3,4	0	24	12
Непрямые затраты (потеря ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)	448	3,4	0	22	11
Новый механизм действия (при условии наличия преимуществ)	401	3,0	0	27	13,5
Наличие опыта реальной клинической практики в Российской Федерации (вне клинических исследований)	388	2,9	0	27	13,5
Необходимость контроля лечения (под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)	352	2,6	0	21	10,5
Способ введения лекарственного препарата	341	2,6	0	22	11
Наличие в списках возмещения в других странах	333	2,5	0	25	12,5
Кратность приема лекарственного препарата	306	2,3	0	19	9,5
Наличие локализации препарата на территории страны - Полный цикл	293	2,2	0	21	10,5
Наличие препарата в перечнях, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации	293	2,2	0	24	12

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5	6
Наличие препарата в перечне стратегически значимых, производство которых должно быть обеспечено на территории страны	253	1,9	0	17	8,5
Наличие зарегистрированных в Российской Федерации воспроизведенных лекарственных препаратов	248	1,9	0	21	10,5
Наличие локализации препарата на территории страны - НЕ полный цикл	244	1,8	0	27	13,5
Другое 1 - добавить свою переменную (опционально)	69	0,5	0	23	11,5
Другое 2 - добавить свою переменную (опционально)	1	0,0	0	1	0,5

Источник: составлено автором.

Для сокращения количества оцениваемых переменных в рамках многокритериального анализа принятия решений были рассчитаны квартили 1–3. В первый квартиль попали переменные с долей более 5,16%, во второй – более 3,37%, а в третий – более 2,25%. Переменные с долей менее 2,25% (четвертый квартиль) были исключены из дальнейшего анализа, как наименее значимые по мнению экспертов при оценке целесообразности включения лекарственного препарата в Перечень.

Далее были определены отклонения экспертных оценок от рассчитанной средней величины, просуммированы значения в множествах с отрицательным и положительным отклонениями. Затем была рассчитана сумма отрицательных и положительных отклонений и установлены значения индексов k_1 и k_2 . В результате определена обобщенная экспертная оценка и ее вес для каждой переменной.

Согласно полученным данным, отраженным в таблице 34, наиболее важной является переменная эффективности лекарственного препарата. Вес данной переменной составил 8,5%. Безопасность препарата, качество клинического исследования, добавленное качество жизни пациентов при применении лекарственного препарата, клинико-экономическая эффективность и добавленная продолжительность жизни пациентов при применении препарата имеют практически равные веса: от 7,6% до 7,9%, и занимают в рейтинге позиции со второй по шестую.

Таблица 34 – Метод индексной группировки оценок – определение обобщенной экспертной оценки и весов

Переменные	k1	k2	Sj+	Sj-	A*	Вес, в процентах
Эффективность лекарственного препарата по отношению к группе сравнения в клиническом исследовании	1,00	0,03	969	17	25,47	8,5
Безопасность лекарственного препарата: количество и степень тяжести нежелательных явлений	1,00	0,05	854	35	23,64	7,9
Качество клинического исследования, в котором изучался лекарственный препарат (по уровню убедительности и доказательности)	1,00	0,09	866	6	23,24	7,8
Добавленное качество жизни пациентов при применении лекарственного препарата	1,00	0,10	813	33	22,99	7,7
Клинико-экономическая эффективность препарата	1,00	0,15	764	107	22,91	7,7
Добавленная продолжительность жизни пациентов при применении лекарственного препарата	1,00	0,17	798	22	22,88	7,6
Влияние на бюджет при внедрении препарата в текущую практику: прямые медицинские затраты	1,00	0,24	646	49	19,39	6,5
Наличие в международных клинических рекомендациях	1,00	0,25	615	63	18,95	6,3
Снижение риска инвалидизации	1,00	0,44	627	0	18,71	6,3
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в Российской Федерации	1,00	0,52	545	69	16,74	5,6
Наличие опыта реальной клинической практики в других странах (вне клинических исследований)	0,91	1,00	426	70	12,43	4,2
Непрямые затраты (потеря ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)	1,00	0,94	352	74	11,42	3,8
Возможность применения у детей	0,78	1,00	319	117	10,38	3,5
Стоимость курса лекарственной терапии (стандартно – за год, в случае наличия длительных «промежутков» в применении лекарственного препарата – за период равный в клиническом исследовании)	0,67	1,00	366	83	9,92	3,3
Новый механизм действия (при условии наличия преимуществ)	0,31	1,00	211	190	7,88	2,6
Наличие опыта реальной клинической практики в Российской Федерации (вне клинических исследований)	0,28	1,00	235	153	7,15	2,4
Способ введения лекарственного препарата	0,42	1,00	205	125	6,61	2,2
Кратность приема лекарственного препарата	0,51	1,00	230	76	6,02	2,0
Наличие в списках возмещения (реимберсмент) в других странах	0,32	1,00	252	81	5,28	1,8
Примечание – S^+ - сумма значений множества положительных отклонений; S^- - сумма значений множества отрицательных отклонений; $k_1; k_2$ – индексы; A_i – обобщенная экспертная оценка.						

Источник: составлено автором.

Следует подчеркнуть, что ряд переменных, для которых в действующем процессе оценки технологий здравоохранения установлены пороговые значения, при недостижении которых препарат не подлежит рассмотрению на комиссии, не были признаны экспертами в рамках опроса

наиболее значимыми и не заняли ведущих позиций по приоритетности. Так, например, клинико-экономическая эффективность лекарственного препарата и влияние на бюджет при его внедрении в систему государственного обеспечения занимают пятое и седьмое места соответственно, а переменная наличия (целесообразность включения) в клинических рекомендациях занял десятое место, в то время как в текущей практике именно эти переменные являются самыми приоритетными. При этом такие переменные, как наличие локализованного производства лекарственного препарата на территории Российской Федерации, включение в перечни, финансируемые за счет региональных бюджетов, присутствие в перечне стратегически значимых лекарственных средств, а также наличие воспроизведенных аналогов, не вошли в финальный перечень переменных, используемых для оценки целесообразности включения препарата в Перечень. Однако, согласно действующему законодательству, по этим показателям установлены обязательные пороговые значения, достижение которых является необходимым условием для допуска препарата к рассмотрению на заседании комиссии.

На основе полученных результатов об актуальных переменных для принятия решений при оценке технологий здравоохранения и их весах разработана система поддержки принятия решений «Оценка целесообразности включения лекарственного препарата в перечень для лекарственного возмещения» (<http://147.45.170.121:8080/>) [181]. Целью данной разработки является создание автоматизированной информационной системы, обеспечивающей комплексную сравнительную оценку лекарственных препаратов на основе формализованных переменных.

Назначение системы поддержки принятия решений заключается в обеспечении:

- систематического анализа экспертных оценок по ключевым переменным;

- сравнительного расчета индексов соответствия по рассматриваемому препарату и препарату сравнения;
- автоматической выработки рекомендаций по включению препаратов в Перечень;
- визуализации результатов сравнительного анализа для повышения интерпретируемости данных.

Разработанная система имеет клиент-серверную архитектуру с REST API, реализованную в трехзвенной структуре: презентационный слой, слой бизнес-логики и уровень хранения данных (СУБД, система управления базами данных).

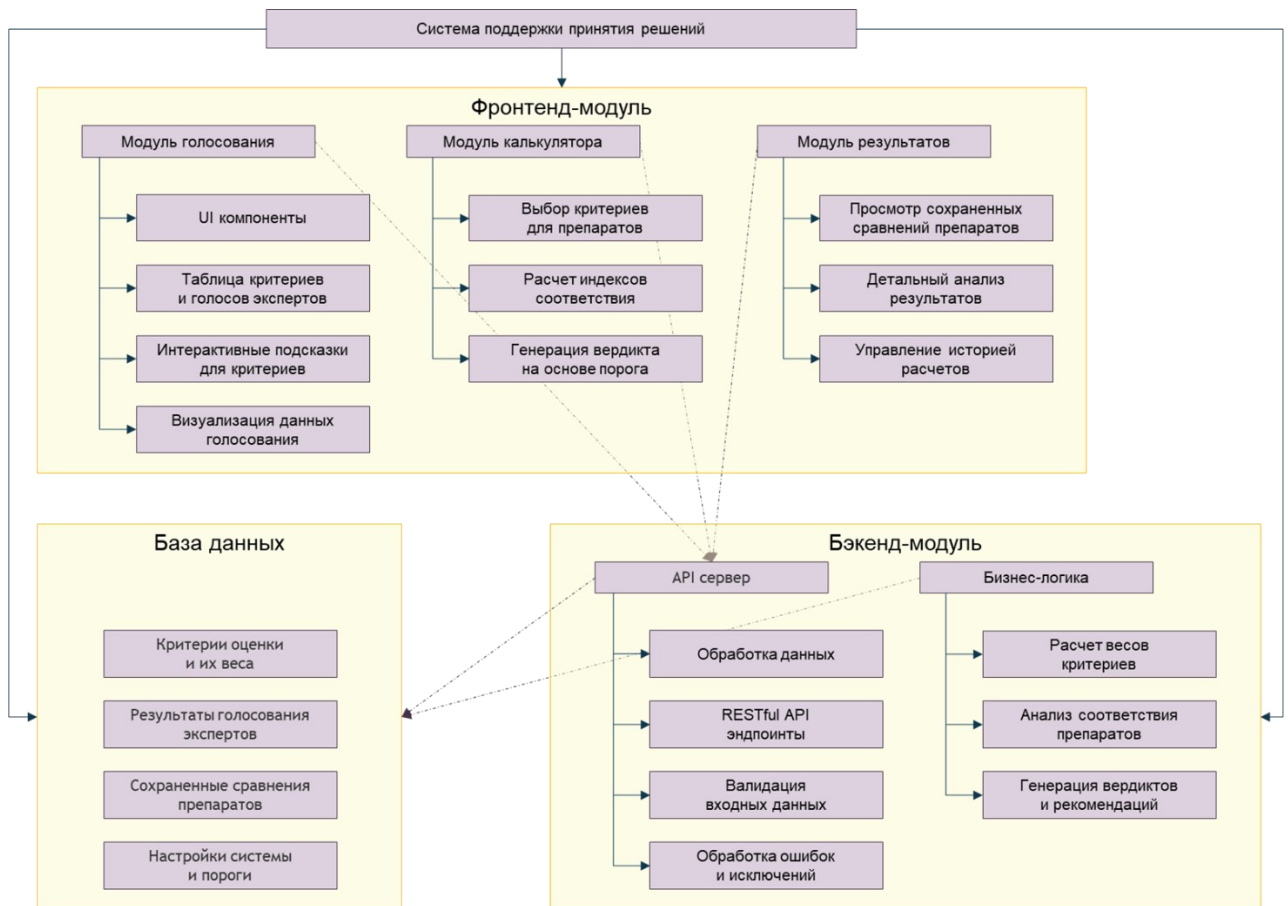
Используемые технологии:

- Backend: язык программирования Go (Golang);
- Frontend: HTML (шаблон страницы) и JavaScript (динамическое содержимое);
- хранение данных: реляционная СУБД MySQL.

Основные функциональные модули представлены на рисунке 26 и включают:

- модуль экспертного голосования – обеспечивает обработку голосования профильных специалистов и определение весов переменных, отражен на рисунке 27;
- калькулятор – рассчитывает индексы соответствия по предлагаемому препарату и препарату сравнения на основе наличия или отсутствия преимуществ отдельно по каждой переменной и весов этих переменных, отражен на рисунке 28. Для индекса соответствия было установлено пороговое значение в размере 0,50 с возможностью его корректировки при необходимости;
- механизм формирования вердиктов – реализует алгоритм автоматизированного принятия решений и вывод обоснованных рекомендаций по оценке целесообразности включения препарата в Перечень, отражен на рисунке 28;

– система хранения и анализа результатов – позволяет сохранять, сравнивать и анализировать результаты оценок, отражена на рисунке 29.



Источник: составлено автором.

Рисунок 26 – Схема системы поддержки принятия решений при оценке целесообразности включения препарата в перечень для государственного возмещения

Перечень переменных влияющих на принятие решений и их веса могут изменяться при изменении политической и/или экономической ситуации в стране. В связи с этим в модуле экспертного голосования заложена возможность обновления данных результатов экспертного опроса, определения нового перечня двадцати наиболее важных переменных и пересчета весов данных переменных.

Система поддержки принятия решений базируется на ряде оригинальных научно-технических решений:

– впервые реализована формализованная методика многокритериального анализа для дальнейшей разработки рекомендаций по

включению технологий здравоохранения в Перечень, сочетающая количественные и качественные переменные,

– введен алгоритм принятия решений на основе пороговых значений индексов соответствия, позволяющий снизить уровень субъективности;

– разработан модуль визуальной аналитики, позволяющий в интерактивном режиме анализировать сравнительные характеристики переменных по предлагаемому препарату и препарату сравнения.

Оценка целесообразности включения лекарственного препарата в перечень для лекарственного возмещения																																		
Голосование		Калькулятор		Результаты																														
Критерий	Вес критерия	Голоса экспертов																																
Эффективность лекарст...	8,51%	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	
Безопасность лекарстве...	7,90%	3	27	27	26	27	27	26	25	23	24	26	23	26	27	27	24	27	27	19	27	2												
Качество клинического ...	7,77%	11	26	21	25	26	21	23	26	13	23	19	25	25	11	26	19	26	26	21	23	1												
Добавленное качество ...	7,68%	26	25	25	27	22	15	22	0	6	20	27	24	27	24	24	22	25	22	20	20	2												
Клинико-экономическая ...	7,66%	22	24	24	23	24	9	24	27	27	27	25	26	21	25	23	13	20	25	23	26	1												
Добавленная продолжит...	7,65%	25	10	26	22	18	18	10	22	24	25	21	21	23	23	19	27	23	20	25	24	2												
Влияние на бюджет (от...	6,48%	21	22	0	24	25	10	27	0	26	26	24	27	22	26	22	25	24	24	24	25	1												
Наличие в международн...	6,33%	24	9	23	21	19	16	8	0	25	22	20	22	0	22	16	26	16	12	22	11	1												
Снижение риска инвали...	6,25%	18	19	20	20	20	23	20	23	21	11	22	20	18	17	25	11	18	18	16	16	2												
Наличие (целесообразн...	5,59%	20	23	0	0	23	26	25	0	17	16	23	0	24	15	21	14	19	23	18	18	1												
Наличие опыта приме...	4,15%	27	16	19	0	16	14	12	20	22	14	15	19	0	20	20	12	17	15	15	6	1												
Непрямые затраты (отм...	3,82%	12	21	16	16	21	13	18	24	15	12	16	0	0	16	18	8	14	21	26	17	1												
Возможность применен...	3,47%	17	7	22	0	17	7	21	0	4	18	13	0	20	6	10	10	22	11	17	15	1												
Стоимость курса лекарс...	3,32%	10	18	18	17	0	22	14	0	18	8	6	0	0	8	9	18	10	19	6	22	1												
Новый механизм действ...	2,63%	23	8	0	0	0	25	9	0	10	5	18	0	19	21	14	15	8	8	10	8	1												
Отсутствие необходимо...	2,41%	13	13	0	0	0	8	13	0	7	13	17	0	0	19	17	9	13	17	27	19	1												
Наличие опыта приме...	2,39%	7	17	0	0	0	17	11	0	12	15	14	0	0	3	8	21	12	10	7	10	1												
Наличие преимущества ...	2,21%	19	14	17	19	0	12	17	0	19	10	9	0	0	12	7	20	15	13	0	9	1												
Кратность приема лекар...	2,01%	8	20	0	0	0	19	16	0	20	6	7	0	17	10	5	17	9	7	11	13	1												
Наличие в списках возм...	1,76%	14	5	0	0	0	6	3	0	3	19	5	0	16	14	15	5	5	3	13	14	1												
		4	3	0	18	0	20	19	0	16	7	3	0	0	18	3	2	21	14	0	3	1												

Источник: составлено автором.

Рисунок 27 – Модуль экспертного голосования системы поддержки принятия решений

Оценка целесообразности включения лекарственного препарата в перечень для лекарственного возмещения

Голосование

Калькулятор

Результаты

Критерий	Вес критерия	Предлагаемый препарат	Препарат сравнения
		Введите название	Введите название
Эффективность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию эффективность выше. Если статистическая значимость отсутствует, отмечается для обоих препаратов)	8,51%	☐	☐
Безопасность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию нежелательных явлений меньше. Если разница в частоте нежелательных явлений менее 10%, отмечается для обоих препаратов)	7,90%	☐	☐
Качество клинического исследования (отмечается у препарата, у которого уровень убедительности и доказательств клинических исследований выше. Если оба препарата изучались в исследованиях одинакового уровня (не менее когортных исследований), отмечается для обоих препаратов)	7,77%	☐	☐
Добавленное качество жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет качественной жизни (QALY) выше)	7,68%	☐	☐
Клинико-экономическая эффективность (отмечается у препарата, у которого меньше затраты или показатель соотношения затрат и эффективности (CER)/инкрементный показатель затраты-эффективность (ICER) ниже)	7,66%	☐	☐
Добавленная продолжительность жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет жизни (LYG) выше)	7,65%	☐	☐
Влияние на бюджет (отмечается у препарата, применение которого приводит к экономии прямых затрат на временном горизонте не более 5 лет)	6,48%	☐	☐
Наличие в международных клинических рекомендациях	6,33%	☐	☐
Снижение риска инвалидизации (отмечается у препарата, который замедляет или предотвращает прогрессирование заболевания до инвалидизирующего состояния)	6,25%	☐	☐
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в РФ	5,59%	☐	☐
Наличие опыта применения в других странах (вне клинических исследований)	4,15%	☐	☐
Непрямые затраты (отмечается у препарата, применение которого приводит к предотвращению потерь ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)	3,82%	☐	☐
Возможность применения у детей	3,47%	☐	☐
Стоимость курса лекарственной терапии (отмечается у препарата, у которого стоимость курса терапии ниже)	3,32%	☐	☐
Новый механизм действия (отмечается у препарата с новым механизмом действия, при условии наличия преимуществ)	2,63%	☐	☐
Отсутствие необходимости контроля лечения (отмечается если по одному из препаратов есть необходимость контроля лечения: под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)	2,41%	☐	☐
Наличие опыта применения в России (вне клинических исследований)	2,39%	☐	☐
Наличие преимущества в способе введения препарата, при его различии	2,21%	☐	☐
Кратность приема лекарственного препарата	2,01%	☐	☐
Наличие в списках возмещения в других странах	1,76%	☐	☐
Индекс соответствия:		0.00	0.00
Порог для включения:		0.50	

Нет различий. Не рекомендован к включению.

Сохранить результаты

Источник: составлено автором.

Рисунок 28 – Модуль калькулятора системы поддержки принятия решений

Оценка целесообразности включения лекарственного препарата в перечень для лекарственного возмещения

Голосование
Калькулятор
Результаты

Сохранённые сравнения

Радия-223 vs Энзалутамид

Радия-223 vs Абиратерон

Индекс соответствия:

Радия-223: 0.66

Абиратерон: 0.49

Порог для включения: 0.50

Вердикт: Предлагаемый препарат преобладает. Рекомендован к включению.

Критерий	Вес	Радия-223	Абиратерон
Эффективность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию эффективность выше. Если статистическая значимость отсутствует, отмечается для обоих препаратов)	8.51%	☒	☒
Безопасность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию нежелательных явлений меньше. Если разница в частоте нежелательных явлений менее 10%, отмечается для обоих препаратов)	7.9%	☐	☒
Качество клинического исследования (отмечается у препарата, у которого уровень убедительности и доказательств клинических исследований выше. Если оба препарата изучались в исследованиях одинакового уровня (не менее когортных исследований), отмечается для обоих препаратов)	7.77%	☒	☒
Добавленное качество жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет качественной жизни (QALY) выше)	7.68%	☐	☐
Клинико-экономическая эффективность (отмечается у препарата, у которого меньше затраты или показатель соотношения затрат и эффективности (CER)/инкрементный показатель затраты-эффективность (ICER) ниже)	7.66%	☒	☐
Добавленная продолжительность жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет жизни (LYG) выше)	7.65%	☒	☐
Влияние на бюджет (отмечается у препарата, применение которого приводит к экономии прямых затрат на временном горизонте не более 5 лет)	6.48%	☒	☐
Наличие в международных клинических рекомендациях	6.33%	☒	☒
Снижение риска инвалидизации (отмечается у препарата, который замедляет или предотвращает прогрессирование заболевания до инвалидизирующего состояния)	6.25%	☐	☐
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в РФ	5.59%	☒	☒

Источник: составлено автором.

Рисунок 29 – Модуль система анализа и хранения сравнений системы поддержки принятия решений

Таким образом, на основе экономико-математического анализа подходов к решению изучаемой задачи обоснована необходимость совершенствования методологии принятия решений и сформулировано предложение по улучшению инструментария с помощью многокритериального анализа принятия решений. С помощью экспертного опроса осуществлен отбор социально-экономических и медицинских переменных для проведения многокритериального анализа принятия решений при оценке технологии здравоохранения. Разработана система поддержки принятия решений для определения целесообразности включения препаратов в Перечень [181].

Далее на примере исследуемого препарата с использованием метода парного сравнения альтернатив будет опробован метод многокритериального анализа и система поддержки принятия решений для дальнейшей разработки рекомендаций по выбору технологии здравоохранения.

3.3 Прогноз влияния многокритериального анализа принятия решения на рационализацию принятия решения о государственном финансировании лекарственного обеспечения

Для оценки влияния результатов многокритериального анализа принятия решений на оптимизацию процесса принятия решений о государственном финансировании лекарственного обеспечения проведен анализ на примере ранее описанного лекарственного препарата радия-223.

Поскольку сравнение проводилось с двумя альтернативными препаратами – энзалутамидом и абиратероном – на первом этапе были составлены таблицы И.1 и И.2 приложения И для попарного сравнения радия-223 с каждым из них.

Подразумевается, что при оценке Предложения на включение препарата в Перечень, Центр экспертизы будет заполнять указанную таблицу и добавлять свои комментарии при необходимости. После этого главный внештатный специалист будут иметь возможность корректировать данные по переменным и предоставлять данные корректировки Центру экспертизы и членам комиссии для изучения и дальнейшего согласования. При возникновении разногласий данные корректировки могут обсуждаться на самой комиссии для вынесения решения об их применении. Поскольку далее используется превосходный подход оценки, комиссия может в режиме живого времени посмотреть результаты системы поддержки принятия решений при корректировке доминирования препарата по той или иной переменной. Матрицы соотношений выигрышей вместе с условными относительными весами для различных переменных показаны на рисунках 30 и 31.

Оценка целесообразности включения лекарственного препарата в перечень для лекарственного возмещения

Голосование

Калькулятор

Результаты

Критерий	Вес критерия	Предлагаемый препарат	Препарат сравнения
		Радия-223	Абиратерон
Эффективность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию эффективность выше. Если статистическая значимость отсутствует, отмечается для обоих препаратов)	8,51%	☒	☒
Безопасность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию нежелательных явлений меньше. Если разница в частоте нежелательных явлений менее 10%, отмечается для обоих препаратов)	7,90%	☒	☒
Качество клинического исследования (отмечается у препарата, у которого уровень убедительности и доказательств клинических исследований выше. Если оба препарата изучались в исследованиях одинакового уровня (не менее когортных исследований), отмечается для обоих препаратов)	7,77%	☒	☒
Добавленное качество жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет качественной жизни (QALY) выше)	7,68%	☐	☐
Клинико-экономическая эффективность (отмечается у препарата, у которого меньше затраты или показатель соотношения затрат и эффективности (CER)/инкрементный показатель затраты-эффективности (ICER) ниже)	7,66%	☒	☐
Добавленная продолжительность жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет жизни (LYG) выше)	7,65%	☒	☐
Влияние на бюджет (отмечается у препарата, применение которого приводит к экономии прямых затрат на временном горизонте не более 5 лет)	6,48%	☒	☐
Наличие в международных клинических рекомендациях	6,33%	☒	☒
Снижение риска инвалидизации (отмечается у препарата, который замедляет или предотвращает прогрессирование заболевания до инвалидизирующего состояния)	6,25%	☐	☐
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в РФ	5,59%	☒	☒
Наличие опыта применения в других странах (вне клинических исследований)	4,15%	☒	☒
Непрямые затраты (отмечается у препарата, применение которого приводит к предотвращению потерь ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)	3,82%	☐	☐
Возможность применения у детей	3,47%	☐	☐
Стоимость курса лекарственной терапии (отмечается у препарата, у которого стоимость курса терапии ниже)	3,32%	☒	☐
Новый механизм действия (отмечается у препарата с новым механизмом действия, при условии наличия преимуществ)	2,63%	☒	☐
Отсутствие необходимости контроля лечения (отмечается если по одному из препаратов есть необходимость контроля лечения: под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)	2,41%	☐	☒
Наличие опыта применения в России (вне клинических исследований)	2,39%	☒	☒
Наличие преимущества в способе введения препарата, при его различии	2,21%	☐	☒
Кратность приема лекарственного препарата	2,01%	☒	☐
Наличие в списках возмещения в других странах	1,76%	☒	☒
Индекс соответствия:		0.74	0.49
Порог для включения:		0.50	

Предлагаемый препарат преобладает. Рекомендован к включению.

Сохранить результаты

Источник: составлено автором.

Рисунок 30 – Расчет индекса соответствия для препаратов радия-223 и абиратерон на основе метода парного сравнения

Оценка целесообразности включения лекарственного препарата в перечень для лекарственного возмещения

Голосование

Калькулятор

Результаты

Критерий	Вес критерия	Предлагаемый препарат	Препарат сравнения
		Радия-223	Энзалутамид
Эффективность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию эффективность выше. Если статистическая значимость отсутствует, отмечается для обоих препаратов)	8,51%	☒	☒
Безопасность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию нежелательных явлений меньше. Если разница в частоте нежелательных явлений менее 10%, отмечается для обоих препаратов)	7,90%	☐	☒
Качество клинического исследования (отмечается у препарата, у которого уровень убедительности и доказательств клинических исследований выше. Если оба препарата изучались в исследованиях одинакового уровня (не менее когортных исследований), отмечается для обоих препаратов)	7,77%	☒	☒
Добавленное качество жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет качественной жизни (QALY) выше)	7,68%	☐	☐
Клинико-экономическая эффективность (отмечается у препарата, у которого меньше затраты или показатель соотношения затрат и эффективности (CER)/инкрементный показатель затраты-эффективность (ICER) ниже)	7,66%	☒	☐
Добавленная продолжительность жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет жизни (LYG) выше)	7,65%	☒	☒
Влияние на бюджет (отмечается у препарата, применение которого приводит к экономии прямых затрат на временном горизонте не более 5 лет)	6,48%	☒	☐
Наличие в международных клинических рекомендациях	6,33%	☒	☒
Снижение риска инвалидизации (отмечается у препарата, который замедляет или предотвращает прогрессирование заболевания до инвалидизирующего состояния)	6,25%	☐	☐
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в РФ	5,59%	☒	☒
Наличие опыта применения в других странах (вне клинических исследований)	4,15%	☒	☒
Непрямые затраты (отмечается у препарата, применение которого приводит к предотвращению потерь ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)	3,82%	☐	☐
Возможность применения у детей	3,47%	☐	☐
Стоимость курса лекарственной терапии (отмечается у препарата, у которого стоимость курса терапии ниже)	3,32%	☒	☐
Новый механизм действия (отмечается у препарата с новым механизмом действия, при условии наличия преимуществ)	2,63%	☒	☐
Отсутствие необходимости контроля лечения (отмечается если по одному из препаратов есть необходимость контроля лечения: под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)	2,41%	☐	☒
Наличие опыта применения в России (вне клинических исследований)	2,39%	☒	☒
Наличие преимущества в способе введения препарата, при его различии	2,21%	☐	☒
Кратность приема лекарственного препарата	2,01%	☒	☐
Наличие в списках возмещения в других странах	1,76%	☒	☒
Индекс соответствия:		0.66	0.57
Порог для включения:		0,50	
Нет различий. Рекомендован к включению.			

Сохранить результаты

Источник: составлено автором.

Рисунок 31 – Расчет индекса соответствия для препаратов радия-223 и энзалутамид на основе метода парного сравнения

В приведенном примере порог вето – значение, отражающее критическую разницу между показателями переменных – не устанавливается. Это обусловлено тем, что по большинству параметров сравниваемые препараты демонстрируют схожую эффективность, тогда как по оставшимся различия являются значительными. Вместе с тем эксперты при заполнении таблицы имеют возможность обосновать сопоставимость рассматриваемых технологий здравоохранения.

Для расчета индекса соответствия применялось стандартное пороговое значение согласованности (C'), равное 0,50.

При попарном сравнении препаратов радия-223 и абиратерона индекс согласованности для радия-223 ($C(a,b) = 0,74$) превышает установленное пороговое значение (C'), в то время как показатель для абиратерона ($C(b,a) = 0,49$) находится ниже данного порога. Это позволяет сделать вывод о том, что радия-223 является более предпочтительной альтернативой и может быть рекомендован для включения в Перечень.

В случае парного сравнения радия-223 и энзалутамида оба индекса согласованности – для радия-223 ($C(a,b) = 0,66$) и для энзалутамида ($C(b,a) = 0,57$) – превышают порог согласованности (C'). Это свидетельствует об отсутствии значимых различий между препаратами. При этом, учитывая, что индекс согласованности радия-223 выше порога, данный препарат может быть рекомендован к включению в Перечень.

На практике препарат радия-223 рассматривался комиссией для включения в Перечень дважды: в 2017 году комиссия приняла решение не включать его, а в 2018 году – рекомендовала препарат к включению [126]. Тем не менее, согласно многокритериальному анализу принятия решений видно, что и при сравнении с энзалутамидом, и при сравнении с абиратероном, препарат радия-223 обладает преимуществами и включение в Перечень целесообразно. Если бы комиссия использовала разработанную авторскую систему поддержки принятия решений для оценки целесообразности

включения препаратов в Перечень, решение о включении радия в Перечень могло бы быть принято уже в 2017 году.

С помощью разработанной системы поддержки принятия решений было проведено сравнение результатов, принятых последней комиссией на момент проведения анализа (28.04.2025), с рекомендациями самой системы поддержки принятия решений. Так, на последней комиссии семь препаратов рассматривались на включение в Перечень. Среди них комиссия рекомендовала к включению в Перечень только два препарата. Согласно полученным результатам, представленным в таблице 35, наблюдается согласованность результатов в пяти из семи случаев (71%). В двух случаях результат системы поддержки принятия решений противоречит решению комиссии.

Таблица 35 – Сопоставление результатов решения комиссии, состоявшейся 28.04.2025, с результатами системы поддержки принятия решений

Препарат	Решение комиссии	Результат системы поддержки принятия решений	
		Индекс соответствия	Рекомендация
Асциминиб	Не рекомендован к включению.	0,42	Не рекомендован к включению.
Трастузумаб дерукстекан	Не рекомендован к включению.	0,44	Не рекомендован к включению.
Тремелидумаб	Не рекомендован к включению.	0,49	Не рекомендован к включению.
Теклистамаб	Не рекомендован к включению.	0,46	Не рекомендован к включению.
Лорлатиниб	Рекомендован к включению.	0,50	Не рекомендован к включению.
Пэгцетакоплан	Рекомендован к включению.	0,54	Рекомендован к включению.
Фарицимаб	Не рекомендован к включению.	0,61	Рекомендован к включению.

Источник: составлено автором.

Первый случай относится к рассмотрению препарата лорлатиниб. Согласно Протоколу комиссии, препарат получил -2 балла по безопасности, что означает увеличение количества нежелательных явлений относительно препарата сравнения, а также 0 баллов по анализу влияния на бюджет, что

означает увеличение прямых затрат государства от 10 до 20% при внедрении препарата в систему государственного обеспечения. По результатам оценки системы поддержки принятия решений наличие преимуществ по клинической и клинико-экономической эффективности препарата, снижении стоимости курса терапии по сравнению с группой сравнения не перекрыло по степени важности отсутствие преобладания препарата по переменным безопасности и влияния на бюджет, а также отсутствие информации о преимуществах в части добавленной продолжительности жизни и добавленных лет качественной жизни пациентов, что привело к не рекомендации к включению. Решение комиссии о включении препарата лорлатиниб приведет к увеличению необходимого государственного обеспечения при его применении на 10-20% при отсутствии значительных преимуществ в части добавленной продолжительности жизни, в том числе качественной.

Второй случай – препарат фарицимаб. Данный препарат, согласно Протоколу, обладает сопоставимой эффективностью и безопасностью, при этом имеет преимущество в клинико-экономической эффективности и приводит к экономии бюджета от 10 до 20%. Единственный недостаток препарата заключается в большей стоимости курса терапии. При этом стоит отметить, что согласно системе поддержки принятия решения переменная стоимость курса терапии имеет вес 3,32% и не должна являться единственной переменной, влияющей на решение. Решение комиссии о не рекомендации к включению фарицимаба приведет к отсутствию возможности экономии государственного бюджета от 10 до 20%.

Таким образом, единственная оценка которую можно считать определяющим критерием в текущей системе оценки технологий здравоохранения – это существующий пороговый балл по таким переменным как качество клинического исследования, в котором изучался лекарственный препарат, клинико-экономическая эффективность лекарственного препарата и влияние на бюджет при его внедрении в текущую практику; наличие локального производства, наличие в клинических рекомендациях, наличие

препарата в перечнях регионального обеспечения препаратов; наличие в перечне стратегически значимых, наличие воспроизведенных препаратов. Оценка же других параметров присутствует в бальной шкале, однако не дает понимания, что означают получаемые баллы, с чем их сравнивать и на что опираться при оценке их достаточности. Другими словами, в текущей системе оценки нет индикаторов, определяющих какое будет финальное решение комиссии. Следствием этому является отсутствие возможности спрогнозировать вероятность включения технологии здравоохранения в ограничительные перечни для лекарственного обеспечения.

Применение метода многокритериального анализа принятия решений и разработанной на его основе системы поддержки принятия решений позволит эффективно дополнить и усилить действующий совещательный процесс, устраняя неопределенность и повышая согласованность, прозрачность и объективность при оценке технологий здравоохранения. Также возможна экономия времени и ресурсов в рамках обеспечения доступности лекарственного препарата для пациентов сразу, не прибегая к повторному обсуждению и не откладывая решение на год, а зачастую и на несколько лет ввиду субъективного подхода к принятию решений в текущей системе. Важно подчеркнуть, что речь идет не о замене существующего механизма принятия решений, а о его разумном дополнении. Система основана на использовании объективных, количественно измеримых данных, что позволяет придать процессу обсуждения структуру, снизить влияние субъективных факторов и повысить эффективность работы комиссии.

Выводы по главе 3.

Проведена практическая реализация модели оценки технологии здравоохранения. Использованы имитационные модели для оценки вероятности нахождения пациента на этапах до прогрессирования и до смерти на каждом недельном временном диапазоне в течение пяти лет при создании экономико-статистической модели для оценки клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения. Оценен экономический эффект,

характеризующийся накопленной суммой экономии затрат при применении технологии. Модель учитывает количественные характеристики популяции, применяющей данную технологию в течение расчетного периода постепенного внедрения новой технологии. Осуществлена проверка устойчивости полученных результатов с помощью анализа чувствительности.

На основе процедуры экспертного оценивания разработана методика выбора социально-экономических и медицинских переменных и их весов для оценки экономической целесообразности включения технологии здравоохранения в систему лекарственного обеспечения. Данный инструментарий позволяет учесть степень влияния переменных на обоснованность принятия решений в вопросах государственного финансирования лекарственного обеспечения.

Разработана система поддержки принятия решений на основе метода многокритериального анализа принятия решений, включающая расчет индекса соответствия социально-экономической обоснованности предлагаемого к включению препарата по сравнению с препаратом сравнения. Система поддержки принятия решений предназначена для оценки и выбора технологии здравоохранения при принятии решений о государственном финансировании лекарственного обеспечения и позволяет повысить уровень обоснованности принимаемых управленческих решений при распределении государственных бюджетных средств на лекарственное обеспечение в сфере здравоохранения. Спрогнозировано влияние системы поддержки принятия решений на рационализацию принятия решения о государственном финансировании лекарственного обеспечения.

Определено, что в рамках метода многокритериального анализа принятия решений, основанного на четких и прозрачных переменных, является возможным принимать во внимание особенности препарата. Данный метод позволит дополнить и поддержать существующий процесс, устраняя неоднозначность и добавляя согласованность и объективизацию процесса принятия решения при оценке технологий здравоохранения.

Заключение

Российская Федерация, как и другие страны, увеличила и пересмотрела свои бюджетные ассигнования на здравоохранение в 2020 году в рамках ответных мер правительства по борьбе с последствиями COVID-19. Хотя государственные ресурсы, выделяемые на здравоохранение, выросли, масштабы этого увеличения, как правило, были меньше, чем субсидии, предоставляемые предприятиям, пострадавшим от экономического застоя. Более того, пандемия COVID-19 подчеркнула необходимость искать наиболее эффективные подходы к управлению финансированием здравоохранения, учитывая доступность, качество медицинской помощи и ее эффективность.

Всестороннее измерение ценности технологии здравоохранения является серьезной проблемой. Тем не менее, правильная оценка ценности имеет решающее значение для эффективного распределения ограниченных ресурсов государства. Необходимо решить, является ли технология здравоохранения целесообразной для включения в ограничительные перечни для государственного обеспечения пациентов.

В ходе проведенного исследования разработан и реализован комплексный подход к оценке технологий здравоохранения для целей государственного финансирования лекарственного обеспечения. Особое внимание было уделено обоснованию методологии принятия решений с использованием имитационного моделирования, экономико-статистических моделей и инструментов экспертной оценки.

Выделены и проанализированы ключевые переменные, оказывающие влияние на решения о включении лекарственных препаратов в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Проведена эконометрическая оценка влияния этих переменных на принятие решений комиссией. Одновременно был осуществлен критический обзор существующих методов экспертного оценивания, выявлены их ограничения и необходимость усовершенствования шкал и процедуры оценки. Установлено,

что все переменные, используемые в текущей системе оценки технологий здравоохранения, не оказывают влияния на решения комиссии о включении препаратов в Перечень и прогнозировать вероятность включения препарата в данный перечень невозможно.

Для выявления значимых переменных, учитываемых при принятии решений в области государственного финансирования, разработана методика, основанная на процедуре экспертного оценивания. На основе многокритериального анализа принятия решений предложена модель расчета индекса соответствия, основанная на методе парного сравнения медицинских технологий. Эта модель легла в основу разработанной системы поддержки принятия решений, предназначенной для комплексной сравнительной оценки лекарственных препаратов при решении вопроса об их включении в Перечень. Целью разработки данной системы является формализация и автоматизация процедуры оценки с опорой на объективные, научно обоснованные показатели, а также повышение прозрачности и воспроизводимости решений.

Проведена практическая реализация модели оценки технологий здравоохранения. На основе кривых Каплана-Мейера с использованием данных из открытых источников разработаны имитационные модели уровня выживаемости пациентов, позволяющие оценивать вероятность отсутствия прогрессирования заболевания пациента на недельных интервалах за последние пять лет. Эти результаты легли в основу экономико-статистической модели, которая применена для расчета клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения и анализа влияния на бюджет. Модель учитывает количественные характеристики популяции, охваченной применением технологии, а также постепенное ее внедрение на протяжении расчетного периода. Оценен экономический эффект от внедрения технологии, выраженный в виде накопленной суммы экономии затрат за пятилетний период. Проведен анализ чувствительности, подтвердивший устойчивость полученных результатов и достоверность выводов.

На примере рассматриваемого в исследовании препарата, а также препаратов, рассмотренных на последней на момент проведения исследования комиссии, показано, что внедрение многокритериального анализа принятия решения, основанного на формализованных и прозрачных переменных, позволяет учитывать специфические особенности препаратов и нозологий, тем самым обеспечивая более точную, обоснованную и согласованную оценку.

Внедрение методологии многокритериального анализа принятия решений и разработанной системы поддержки принятия решений позволит существенно рационализировать процесс принятия решений в системе государственного лекарственного обеспечения, минимизировать неопределенность и повысить согласованность действий регулирующих органов.

Таким образом, результаты диссертационного исследования способствуют совершенствованию методологии принятия решений в здравоохранении, вносят вклад в развитие научных основ оценки технологий здравоохранения и имеют высокий потенциал практического применения в системе государственного регулирования лекарственного обеспечения населения.

Список литературы

1. Дрозд, А.Е. Разработка экономико-математического инструментария анализа и оценки влияния обеспеченности медицинскими кадрами на показатели смертности населения (на примере сердечно-сосудистых заболеваний) : специальность 5.2.2. Математические, статистические и инструментальные методы в экономике : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Дрозд Александр Евгеньевич ; Дальневосточный федеральный университет. – Владивосток, 2025. – 24 с. – Библиогр.: с. 23-24. – Место защиты: Дальневосточный федеральный университет.
2. Шакра, М. Разработка экономико-математического инструментария анализа и оценки устойчивого развития регионального туристского комплекса : специальность 08.00.13 «Математические и инструментальные методы экономики» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Шакра Муайяд ; Дальневосточный федеральный университет. – Владивосток, 2021. – 22 с. – Библиогр.: с. 22. – Место защиты: Дальневосточный федеральный университет.
3. Шиболденков, В.А. Разработка инструментария нейросетевого разведочного анализа и поддержки принятия решений по развитию экономических систем : специальность 08.00.13 «Математические и инструментальные методы экономики» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Шиболденков Владимир Александрович ; Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет). – Москва, 2019. – 24 с. – Библиогр.: с. 22-24. – Место защиты: Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет).

4. Данилова, А.А. Развитие инструментария прогнозного моделирования многокомпонентных рядов динамики добычи нефти и газа : специальность 08.00.13 «Математические и инструментальные методы экономики» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Данилова Анастасия Александровна ; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева. – Самара, 2018. – 16 с. – Библиогр.: с. 15-16. – Место защиты: Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева.

5. Нестерова, Е.В. Разработка инструментария системы поддержки выбора инвестиционных проектов в сфере здравоохранения региона : специальность 08.00.13 «Математические и инструментальные методы экономики» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Нестерова Елена Викторовна ; Белгородский государственный национальный исследовательский университет. – Белгород, 2018. – 24 с. – Библиогр.: с. 22-24. – Место защиты: Белгородский государственный национальный исследовательский университет.

6. Куижева, С.К. Разработка концепции, методологии и математического инструментария инновационно-ориентированного развития вуза : специальность 08.00.13 «Математические и инструментальные методы экономики» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора экономических наук / Куижева Саида Казбековна ; Южный федеральный университет. – Ростов-на-Дону, 2016. – 54 с. – Библиогр.: с. 49-54. – Место защиты: Южный федеральный университет.

7. Цисарский, А.Д. Разработка механизмов и инструментария проектного менеджмента при создании ракетно-космической техники : специальность 08.00.05 «Экономика и управление народным хозяйством : менеджмент» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора экономических наук / Цисарский Александр Дмитриевич ; Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана

(национальный исследовательский университет). – Москва, 2017. – 34 с. – Библиогр.: с. 32-34. – Место защиты: Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет).

8. Скляр, А.Е. Разработка методического инструментария оценки и прогнозирования инновационной деятельности наукоемких предприятий : специальность 08.00.05 «Экономика и управление народным хозяйством : управление инновациями» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Скляр Алексей Евгеньевич ; Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы. – Москва, 2021. – 26 с. – Библиогр.: с. 25-26. – Место защиты: Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

9. Мингазов, Р.И. Разработка инструментария управления рисками проектов государственно-частного партнерства : специальность 5.2.6. Менеджмент : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Мингазов Ринат Илдарович ; Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации. – Москва, 2024. – 26 с. – Библиогр.: с. 25-26. – Место защиты: Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации.

10. Бочкарев, А.М. Разработка методического инструментария оценки процессов цифровой трансформации промышленности : специальность 5.2.3. Региональная и отраслевая экономика : экономика промышленности : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Бочкарев Алексей Михайлович ; Институт экономики Уральского отделения Российской академии наук. – Екатеринбург, 2023. – 25 с. – Библиогр.: с. 23-25. – Место защиты: Институт экономики Уральского отделения Российской академии наук.

11. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : федеральный закон № 323-ФЗ [принят Государственной думой 1 ноября 2011 года; одобрен Советом

Федерации 9 ноября 2011 года]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 13.03.2020).

12. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств : федеральный закон от № 61-ФЗ [принят Государственной думой 24 марта 2010 года; одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 13.03.2020).

13. Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 года № 871]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ (дата обращения: 16.08.2024).

14. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 года № 2199-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_123291/ (дата обращения: 12.05.2022).

15. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 года

№ 2406-р (редакция от 15.01.2025)]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 23.05.2025).

16. Об установлении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2013 год [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 июля 2012 года № 1378-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_133531/ (дата обращения: 12.05.2022).

17. Об установлении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2014 год [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2013 года № 2427-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156084/ (дата обращения: 12.05.2022).

18. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 года № 2782-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173220/ (дата обращения: 12.05.2022).

19. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [Распоряжение Правительства Российской Федерации

от 26 декабря 2015 года № 2724-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/ (дата обращения: 12.05.2022).

20. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 года № 2885-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210292/ (дата обращения: 12.05.2022).

21. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 года № 2323-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_281261/ (дата обращения: 12.05.2022).

22. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 года № 2738-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313085/ (дата обращения: 12.05.2022).

23. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 года № 2406-р]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL:

http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 12.05.2022).

24. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 года № 2406-р (редакция от 23.11.2020)]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 12.05.2022).

25. Data OECD : сайт. – URL: <https://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm> (дата обращения: 13.03.2022). – Текст : электронный.

26. Health at a Glance Europe 2020. State of Health in the EU Cycle. – OECD. – Paris. – Текст : электронный. – DOI 10.1787/82129230-en. – URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-12/2020_healthatglance_rep_en_0.pdf (дата обращения: 13.03.2022).

27. Минфин России : официальный сайт. – Москва. – Обновляется в течение суток. – URL: <https://minfin.gov.ru> (дата обращения: 13.03.2022). – Текст : электронный.

28. HTA.Glossary.net : сайт. – URL: <http://htaglossary.net> (дата обращения: 13.03.2022). – Текст : электронный.

29. Авксентьева, М.В. Перспективы оценки технологий в здравоохранении Российской Федерации / М.В. Авксентьева, В.В. Омеляновский // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. – 2015. – № 3 (104). – С. 12–16. – ISSN 1727-2378.
30. Budget Impact Analysis Guidelines. Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analyses for Submission to Public Drug Plans in Canada / National Prescription Drug Utilization Information System. – 2020. – 48 с. – ISBN 978-0-660-34569-7. – Текст : электронный. – DOI отсутствует. – URL: <https://www.canada.ca/en/patented-medicine-prices-review/services/reports-studies/budget-impact-analysis-guidelines.html#a1> (дата обращения: 13.03.2022).
31. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [Приказ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од]. – Текст : электронный. – URL: <https://rosmedex.ru/complex> (дата обращения: 19.06.2020).
32. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России [Приказ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од]. – Текст : электронный. – URL: <https://rosmedex.ru/complex> (дата обращения: 19.06.2020).
33. Edejer, T. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis / T. Edejer, R. Baltussen, T. Tan-Torres [et al.] – Geneva : World Health Organization, 2003. – 312 с. – ISBN 92-4-154601-8.
34. Sanders, G.D. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine / G.D. Sanders, P.J. Neumann, A. Basu [et al.] // Jama. – 2016. – № 10. Том 316. – С. 1093-1103. – ISSN 1538-3598.
35. Formoso, G. Synthesizing quantitative and qualitative information on multiple comparisons of health interventions to facilitate knowledge

transfer: an example from an EUnetHTA multi-HTA / G. Formoso, A. Jeronicic, L. Bonvicini // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. – 2022. – № 38. – С. 357-365. – ISSN 1471-6348.

36. Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов [Приказ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29.12.2017 № 181-од]. – Текст : электронный. – URL: <https://rosmedex.ru/complex> (дата обращения: 19.06.2020).

37. Мадера, А.Г. Моделирование и принятие решений в менеджменте: Руководство для будущих топ-менеджеров / А.Г. Мадера. – Москва : Ленанд, 2015. – 688 с. – ISBN 978-5-382-01598-9.

38. Аникин, А.В. Юность науки: Жизнь и идеи мыслителей-экономистов до Маркса / А.В. Аникин. – Москва : Политиздат, 1975. – 368 с.

39. Rotondi, C. Medical Doctor, Economist and Statistician: A Strategic Alliance for Healthcare and Development in the Italian Directorate General for Statistics (1861-1898) / C. Rotondi // *Economia. History, Methodology, Philosophy*. – 2018. – № 8. – С. 313-343. – ISSN 2269-8450.

40. Mushkin, S.J. Health as an Investment / S.J. Mushkin // *Journal of Political Economy*. – 1962. – № 70 (5). – С. 129-157. – ISSN 0022-3808.

41. Kenneth, A.J. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. *American Economic Review* / A.J. Kenneth // *The American Economic Review*. – 1963. – № 53 (5). – С. 941-973. – ISSN 0002-8282.

42. Grossman, M. Determinants of Health: An Economic Perspective / M. Grossman. – New York : Columbia University Press, 2017. – 640 с. – ISBN 978-0-231-54451-1.

43. Jefferson, T. An Introduction to Health Economics: lecture / T. Jefferson. – 2000. – Текст : электронный. – URL: <https://sites.pitt.edu/~super1/lecture/lec0092/index.htm> (дата обращения 26.03.2020).

44. Sackett, D.L. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM / D.L. Sackett, S.E. Straus, W.S. Richardson // Journal of Intensive Care Medicine. – 2001. – № 16 (3). – C. 155-156. – ISSN 0885-0666.
45. Guyatt, G.H. Evidence-Based Medicine (editorial) American College of Physicians Journal Club / G.H. Guyatt // Annals of Internal Medicine. – 1991. – № 2. Том 114. – C. A-16. – ISSN 0003-4819.
46. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. – 1992. – № 268 (17). – C. 2420-2425. – ISSN 0098-7484.
47. Cochrane, A.L. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services / A.L. Cochrane. – London : Nuffield Trust, 1972. – 92 c. – ISBN 978-0-900-57417-7.
48. Chalmers, I. Getting to grips with Archie Cochrane's agenda / I. Chalmers, K. Dickersin, T.C. Chalmers // BMJ: British Medical Journal. – 1992. – № 6857. Том 305. – C. 786. – ISSN 0959-8138.
49. Banta, D. History of HTA: introduction / D. Banta, E. Jonsson // International journal of technology assessment in health care. – 2009. – № S1. Том 25. – C. 1-6. – ISSN 1471-6348.
50. Drummond, M. F. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions / M. Drummond, J. Schwartz, B. Jonsson [et al.] // International journal of technology assessment in health care. – 2008. – № 3. Том 24. – C. 244-258. – ISSN 1471-6348.
51. Oortwijn, W. Towards integrated health technology assessment for improving decision making in selected countries / W. Oortwijn, D. Determann, K. Schiffers // Value in Health. – 2017. – № 8. Том 20. – C. 1121-1130. – ISSN 1098-3015.
52. Sampietro-Colom, L. Guiding principles for good practices in hospital-based health technology assessment units / L. Sampietro-Colom, K. Lach, I. Pasternack // International journal of technology assessment in health care. – 2015. – № 6. Том 31. – C. 457-465. – ISSN 1471-6348.

53. Ormstad, S.S. Keeping up to date with information retrieval research: Summarised Research in Information Retrieval (SuRe Info) / S.S. Ormstad, J. Isojarvi // Journal of EAHIL. – 2013. – № 9. – C. 17–19. – ISSN 1841-0715.

54. Henshall, C. Priority setting for health technology assessment: Theoretical considerations and practical approaches. Priority setting sub-group of EUR-ASSESS Project / C. Henshall, W. Oortwijn, A. Stevens // International journal of technology assessment in health care. – 1997. – № 2. Tom 13. – C. 144-185. – ISSN 1471-6348.

55. Specchia, M.L. How to choose health technologies to be assessed by HTA? A review of criteria for priority setting / M.L. Specchia, M. Favale, F. Nardo // Journal of preventive epidemiology. – 2015. – № 4. Tom 39. – C. 39-44. – ISSN 2476-3934.

56. Walker, D.G. Best practices for conducting economic evaluations in health care: a systematic review of quality assessment tools / D.G. Walker, R.F. Wilson, R. Sharma. – Rockville : Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. – 132 c. – ISBN 978-1-483-90794-9 .

57. Sullivan, S.D. Budget impact analysis – principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force / S.D. Sullivan, J.A. Mauskopf, F. Augustovski // Value Health. – 2014. – № 17 (1). – C.5-14. – ISSN 1098-3015.

58. Husereau, D. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) – explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force / D. Husereau, M. Drummond, S. Petrou // Value in health. – 2013. – № 16 (2). – C. 231-250. – ISSN 1098-3015.

59. Facey, K. Patient involvement in health technology assessment / K. Facey, H. Ploug Hansen, A. Single. – Edinburgh : Springer, 2017. – 434 c. – ISBN 978-981-10-4068-9.

60. Abelson, J. Public and patient involvement in health technology assessment: a framework for action / J. Abelson, F. Wagner, D. DeJean // International journal of technology assessment in health care. – 2016. – № 32 (4). – С. 256-264. – ISSN 1471-6348.
61. Hofmann, B. Integrating ethics in health technology assessment: many ways to Rome / B. Hofmann, W. Oortwijn, K.B. Lysdahl // International journal of technology assessment in health care. – 2015. – № 31 (3). – С. 131-137. – ISSN 1471-6348.
62. Assasi, N. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review / N. Assasi, L. Schwartz, J.E. Tarride // Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. – 2014. – № 14 (2). – С. 203-220. – ISSN 1473-7167.
63. Culyer, A. Deliberative processes in decisions about health care technologies / A. Culyer // Office of Health Economics. – 2009. – №48. – ISSN отсутствует. – Текст : электронный. – URL: <https://www.ohe.org/publications/deliberative-processes-decisions-about-health-care-technologies/> (дата обращения 26.03.2020).
64. Oortwijn, W. Use of evidence-informed deliberative processes by health technology assessment agencies around the globe / W. Oortwijn, M. Jansen, R. Baltussen // International journal of health policy and management. – 2020. – № 9 (1). – С. 27-33. – ISSN 2322-5939.
65. Straus, S.E. Knowledge translation in health care: moving from evidence to practice / S.E. Straus, J. Tetroe, I.D. Graham. – Toronto : John Wiley & Sons, 2013. – 424 с. – ISBN 978-1-118-41354-8.
66. Hailey, D. Influence of health technology assessment and its measurement / D. Hailey, S. Werko, M. Rosen // International journal of technology assessment in health care. – 2016. – № 32 (6). – С. 376-384. – ISSN 1471-6348.

67. Garrido, M.V. Health technology assessment and health policymaking in Europe / M.V. Garrido, F.B. Kristensen, C.P. Nielsen. – Bodmin : World Health Organization, 2008. – 197 с. – ISBN 978-92-890-4293-2.
68. Banta, D. What is technology assessment? / D. Banta // International journal of technology assessment in health care. – 2009. – № 25 (S1). – С. 7-9. – ISSN 1471-6348.
69. Богатырев, И.Д. Изучение экономической эффективности ликвидации полиомиелита и резкого снижения заболеваемости дифтерией в СССР / И.Д. Богатырев, М.П. Ройтман, И.Г. Минакова // Советское здравоохранение. – 1969. – № 8. – С. 3-9. – ISSN 0038-5239.
70. Розенсон, О.Л. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии / О.Л. Розенсон, Л.С. Страчунский // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 4. Том 6. – С. 251-258. – ISSN 2225-2282.
71. Розенсон, О.Л. Об унификации фармакоэкономических терминов / О.Л. Розенсон, Л.С. Страчунский // Клиническая фармакология и терапия. – 1997. – № 1. – С. 44-46. – ISSN 0869-5490.
72. Кобина, С.А. Введение в фармакоэкономику / С.А. Кобина, В.Ю. Семенов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 1999. – № 1. – С. 1. – ISSN 1607-2502.
73. Мареев, В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью / В.Ю. Мареев // Consilium Medicum. – 1999. – Т. 1, № 3. – С. 117-138. – ISSN 2075-1753.
74. Основы фармакоэкономических исследований / под общей редакцией Ю.Б. Белоусова, Д.Ю. Белоусова, В.П. Комаровой. – Москва : ООО «Издательство ОКИ». – 2000. – 87 с. – ISBN 5-8948-1809-2.
75. Авксентьева, М.В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов [и др.]. – Москва : ООО «Медико-технологическое предприятие «Ньюдиамед», 2000. – 80 с. – ISBN 5-88107-030-5.

76. Герасимов В.Б. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология - практика приемлемых решений : учебное пособие для слушателей последипломного образования / В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов [и др.] ; Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, ФГУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения. – Москва : Издательство «Медицина», 2005. – 352 с. – ISBN 5-225-03971-5.

77. О введении в действие отраслевого стандарта «Порядок организации работы по формированию перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» [Приказ Минздрава Российской Федерации от 21.10.2002 № 321]. – Справочная система «Законы России». – Текст : электронный. – URL: https://lawrussia.ru/texts/legal_149/doc149a850x575.htm (дата обращения: 23.05.2022).

78. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.14.0001-2002. «Отраслевой стандарт. Клинико-экономические исследования. Общие положения» [Приказ Минздрава Российской Федерации от 27 мая 2002 г. № 163]. – Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов «Консорциум кодекс». – Текст : электронный. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200123394> (дата обращения: 23.05.2022).

79. Об организации работы по формированию Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи [Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 15.02.2006 № 93]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58875/ (дата обращения: 23.05.2022).

80. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56044 - 2014. «Оценка медицинских технологий. Общие положения.» [Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 1 апреля 2014 г. № 232-ст]. – Информационно-правовой портал «Гарант.ру». – Текст : электронный. – URL: <https://base.garant.ru/71980882/> (дата обращения: 23.05.2022).

81. О порядке формирования перечней медицинских изделий [Постановление Правительства Российской Федерации от 22.09.2014 № 968]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_168942/ (дата обращения: 23.05.2022).

82. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования» [Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. № 655-ст]. – Информационно-правовой портал «Гарант.ру». – Текст : электронный. – URL: <https://base.garant.ru/71980882/> (дата обращения: 23.05.2022).

83. Об утверждении порядка формирования перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.08.2017 № 484н]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_282904/ (дата обращения: 23.05.2022).

84. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, О.В. Борисенко [и др.] ; под общей редакцией П.А. Воробьева. – Москва : ООО «Медико-технологическое предприятие «Ньюдиамед», 2008. – 778 с. – ISBN 978-5-88107-065-6.

85. Гражданкина, А.А. Фармакоэкономические методы в оценке лекарственной помощи при шизофрении / А.А. Гражданкина // Молодая фармация - потенциал будущего : сборник материалов

ХII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14–18 марта 2022 года. – Санкт-Петербург : федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 1023-1026. – ISBN 978-5-8085-0541-4.

86. Грибкова, И.В. Фармакоэкономический анализ терапии CAR Т-клетками при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и В-линейных острых лимфобластных лейкозах / И.В. Грибкова, А.А. Завьялов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – № 2. Том 15. – С. 205-212. – ISSN 2500-2139.

87. Новодережкина, Е.А. Значение исследований реальной клинической практики в оценке технологий здравоохранения / Е.А. Новодережкина, С.К. Зырянов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 3. Том 15. – С. 380-389. – ISSN 2070-4933.

88. Реальная практика проведения клинико-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокочрезвычайных нозологий / А.С. Колбин, Ю.М. Гомон, А.Р. Касимова [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 1. Том 15. – С. 87-105. – ISSN 2070-4933.

89. Экономическое бремя новой коронавирусной инфекции: систематический обзор / В.М. Тимирьянова, И.А. Лакман, Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 3. Том 15. – С. 363-379. – ISSN 2070-4933.

90. Мирабегрон: фармакоэкономические аспекты применения препарата для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря / О.И. Ивахненко, Е.В. Деркач, В.С. Крысанова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2022. – № 1. – С. 30-40. – ISSN 2618-8473.

91. Фармакоэкономические аспекты персонализированного подхода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: региональный анализ / М.А. Абдуллаев, Б.И. Кантемирова, Е.А. Орлова, Е.Н. Чернышева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 6. (120). – С. 156-159. – ISSN 2227-6017.

92. Клиническая практика и экономическая составляющая использования отечественных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX / Д.С. Фокина, О.В. Жукова, А.Л. Хохлов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – № 1. Том 21. – С. 72-82. – ISSN 2414-9314.

93. Клинико-экономический анализ таргетной терапии атопического дерматита тяжелого течения у взрослых / А.С. Колбин, Ю.М. Гомон, М.А. Проскурин, Ю.Е. Балыкина // Качественная клиническая практика. – 2022. – № 1. – С. 17-29. – ISSN 2618-8473.

94. Петров, В.И. Фармакоэкономический анализ режимов терапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина / В.И. Петров, К.Д. Капланов, О.В. Шаталова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – № 3. Том 19. – С. 79-85. – ISSN 1994-9480.

95. Фармакоэкономический анализ применения гилтеритиниба в лечении взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов с мутацией гена FLT3 / А.С. Колбин, Ю.М. Гомон, Ю.Е. Балыкина, М.А. Проскурин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – № 1. Том 15. – С. 85-96. – ISSN 2500-2139.

96. Клинико-экономический анализ и оценка влияния на бюджет применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в Российской Федерации / Т.О. Бессонова, Ф.В. Горкавенко, Д.Г. Щуров [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 1. Том 15. – С. 5-22. – ISSN 2070-4933.

97. Клинико-экономический анализ эффективности преимплантационного генетического тестирования у пациентов с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.В. Кулакова, И.А. Михайлов, Н.П. Макарова [и др.] // Гинекология. – 2022. – № 3. Том 24. – С. 181-185. – ISSN 2079-5831.

98. Фармакоэкономический анализ применения фоллитропина альфа при использовании вспомогательных репродуктивных технологий / К.А. Перова, Д.Г. Щуров, Д.В. Блинов [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 1. Том 15. – С. 40-50. – ISSN 2070-4933.

99. Фармакоэкономический анализ использования НПВС у пациентов с остеоартритом умеренной степени тяжести / О.О. Двойникова, Э.К. Зейналова, Н.И. Минакова [и др.] // Наукосфера. – 2022. – № 7. – С. 27-31. – ISSN 2542-0402.

100. Изаровский, Б.В. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность включения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в стандартную терапию синдрома отмены алкоголя / Б.В. Изаровский // Новые научные исследования : сборник статей VII Международной научно-практической конференции, Пенза, 30 апреля 2021 года. – Пенза : Наука и Просвещение. – 2022. – С. 229-234. – ISBN 978-5-00173-292-1.

101. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19 / В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, А.В. Пономарева [и др.] // Фармация и фармакология. – 2022. – № 2. Том 10. – С. 198-206. – ISSN 2413-2241.

102. Котельникова, И.Г. Сравнительный клинико-экономический анализ применения таблетированной формы препарата морфин с быстрым высвобождением и инъекционной лекарственной формы у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности / И.Г. Котельникова, Н.В. Волкова,

А.А. Катаева // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. – 2022. – № 2 (15). – С. 62-72. – ISSN 2658-4166.

103. Клинико-экономическая оценка применения препарата бенрализумаб для лечения тяжелой бронхиальной астмы в стационарных и амбулаторных условиях / М.В. Журавлева, С.Н. Авдеев, Ю.В. Гагарина, Т.В. Марин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 2. Том 15. — С. 175-186. – ISSN 2070-4933.

104. Авксентьев, Н.А. Фармакоэкономическая оценка применения препарата энзалутамид в терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы / Н.А. Авксентьев, Е.В. Деркач, Ю.В. Макарова // Онкоурология. – 2022. – № 1. Том 18. – С. 90-105. – ISSN 1996-1812.

105. Дьяков, И.Н. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / И.Н. Дьяков, К.К. Бушкова // Онкогематология. – 2022. – № 3. Том 17. – С. 160-170. – ISSN 2413-4023.

106. Асутаев, Ш.Д. Оценка эффективности ненатяжных методов пластики в лечении паховых грыж (клинико-экономический анализ) / Ш.Д. Асутаев, В.В. Дарвин, А.Н. Поборский // Вестник СурГУ. Медицина. – 2022. – № 2 (52). – С. 53-58. – ISSN 2304-9448.

107. Фармакоэкономический анализ хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа в зависимости от степени предоперационной эмболизации / И.В. Зябкин, Е.Ю. Яременко, А.С. Юнусов [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – № 12. Том 16. – С. 160-172. – ISSN 2658-5790.

108. Крысанов, И.С. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб с комбинацией ниволумаб и ипилимумаб в терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов / И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова // Фармация и фармакология. – 2022. – № 3. Том 10. – С. 278-288. – ISSN 2413-2241.

109. Черешнева, Н.Д. Фармакоэкономический анализ антимикробной терапии COVID-19 у гериатрических больных в условиях стационара / Н.Д. Черешнева, Т.Ф. Черных, Х.М. Батаев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – № 6. Том 24. – С. 5-10. – ISSN 2686-6838.

110. Крысанов, И.С. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ланреотида пролонгированного действия для терапии акромегалии в условиях системы здравоохранения Российской Федерации / И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова // Фармация и фармакология. – 2022. – № 2. Том 10. – С. 164-173. – ISSN 2413-2241.

111. Фармакоэкономический анализ препарата Монофер для использования у пациентов с железодефицитной анемией в рамках оказания медицинской помощи по программе госгарантий в условиях системы здравоохранения Российской Федерации / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 1. Том 15. – С. 73-86. – ISSN 2070-4933.

112. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов при ревматоидном артрите: модель затраты на респондента / Д.А. Герасимова, Е.В. Герасимова, О.В. Захарова [и др.] // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2022. – № 1. Том 10. – С. 22-28. – ISSN 2312-2862.

113. Эффективность тройной комбинации в едином ингаляторе у пациентов с бронхиальной астмой в реальной клинической практике /

В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, В.Х. Абдуллаев, Е.В. Шевцева // Медицинский совет. – 2022. – № 4. Том 16. – С. 8-14. – ISSN 2658-5790.

114. Клинико-экономический анализ применения высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона / Ю.С. Драпкина, Н.П. Макарова, В.Ю. Смольникова, Б.В. Зингеренко // Медицинский совет. – 2022. – № 5. Том 16. – С. 16-23. – ISSN 2658-5790.

115. Зырянов, С.К. Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации тиотропия бромида и олодатерола в качестве поддерживающей терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации / С.К. Зырянов, И.Н. Дьяков // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 2. Том 15. – С. 188-198. – ISSN 2070-4933.

116. Зырянов, С.К. Фармакоэкономическая целесообразность применения фиксированной комбинации будесонида/формотерола при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Российской Федерации / С.К. Зырянов, И.Н. Дьяков, З.Р. Айсанов // Терапевтический архив. – 2022. – № 7. Том 94. – С. 850-858. – ISSN 2309-5342.

117. Гусева, П.М. Сравнительная характеристика и фармакоэкономический анализ антигистаминных препаратов при аллергических реакциях немедленного типа / П.М. Гусева // Молодая наука практическому здравоохранению : материалы 95-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. – Пермь : Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2022. – С. 34-36. – ISBN 978-5-398-02758-7.

118. Алексеева, В.А. Отдельное фармакоэкономическое исследование лечения остеопении у детей и подростков / В.А. Алексеева // Молодая фармация - потенциал будущего : сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14-18 марта 2022 года. – Санкт-Петербург : федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 965-967. – ISBN 978-5-8085-0541-4.

119. Чупров, А.Д. Сравнительный анализ клинико-экономической эффективности при имплантации различных моделей ИОЛ / А.Д. Чупров, М.И. Старцева // Медицина. – 2022. – № 2 (38). – С. 1-9. – ISSN 2308-9113.

120. Фармакоэкономические аспекты применения таргетных препаратов при псориатическом артрите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации / О.И. Ивахненко, Т.В. Коротаева, Т.В. Дубинина, А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2022. – № 5. Том 16. – С. 28-37. – ISSN 2310-158X.

121. Анализ стоимости лечения адеметионином больных внутрипеченочным холестазом и неалкогольной жировой болезнью печени / М.В. Журавлева, Г.В. Кукушкин, Е.В. Лучинина [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2022. – № 1. – С. 41-52. – ISSN 2618-8473.

122. Черешнева, Н.Д. Оптимизация затрат на лекарственную терапию COVID-19 на основе фармакоэкономического анализа / Н.Д. Черешнева, Т.Ф. Черных, А.В. Красильников // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – № 7. Том 24. – С. 9-14. – ISSN 2686-6838.

123. Михайлова, О.С. Фармакоэкономическое исследование лечения артериальной гипертензии у детей и подростков методом анализа стоимости болезни / О.С. Михайлова, А.В. Крикова // Фармакоэкономика.

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 2. Том 15. – С. 199-208. – ISSN 2070-4933.

124. Фармакоэкономический анализ схем лечения сахарного диабета в амбулаторных условиях / О.В. Крылова, Т.М. Литвинова, М.Н. Денисова, Т.М. Маркова // Ремедиум. – 2022. – № 2. Том 26. – С. 147-154. – ISSN 2658-3534.

125. Скрипник, А.Р. Анализ методов, используемых при экономической оценке технологий здравоохранения в России / А.Р. Скрипник // Научно-практический, теоретический журнал «Экономика и управление: проблемы, решения». – 2020. – № 4. Том 1. – С. 119-125. – ISSN 2308-927X.

126. Куксёнок, А.Р. Анализ факторов, влияющих на принятие решений в сфере здравоохранения / А.Р. Куксёнок // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. – 2022. – № 2. – С. 53-59. – ISSN 2220- 2404.

127. Куксёнок, А.Р. Анализ недостатков в текущих методах оценки технологий здравоохранения в России и предложения к их устранению / А.Р. Куксёнок // Экономика и предпринимательство. – 2021. – № 6 (131). – С. 1231-1236. – ISSN 1999-2300.

128. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы» / Рубрикатор клинических рекомендаций : официальный сайт. – Москва. – Обновляется в течение суток. – Текст : электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/12_3 (дата обращения 30.05.2025).

129. Hoskin, P. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial / P. Hoskin, O. Sartor, J. Sullivan // The Lancet Oncology. – 2014. – № 15 (12). – С. 1397-1406. – ISSN 1470-2045.

130. Ryan, C.J. Randomized phase 3 trial of abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer and no prior chemotherapy /

C.J. Ryan, M.R. Smith, J.S. Bono // New England Journal of Medicine. – 2013. – № 368 (2). – С. 138-148. – ISSN 0028-4793.

131. Evans, C.P. The PREVAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer / C.P. Evans, C.S. Higano, T. Keane // European urology. – 2016. – № 4 (70). – p. 675-683. – ISSN 0302-2838.

132. Ryan, C.J. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study / C.J. Ryan, M.R. Smith, K. Fizazi // The Lancet Oncology. – 2015. – № 16 (2). – С. 152-160. – ISSN 1470-2045.

133. Abiraterone Acetate in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer / National Library of Medicine : сайт. – Текст : электронный. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887198?term=COU-AA-302&rank=2> (дата обращения 20.05.2025).

134. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL). Study results / National Library of Medicine : сайт. – Текст : электронный. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01212991?sect=Xba970156&term=PREVAIL&rank=8#outcome5> (дата обращения 20.05.2025).

135. Bucher, H.C. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials / H.C. Bucher, G.H. Guyatt, L.E. Griffith // Journal of clinical epidemiology. – 1997. – № 6 (50). – P. 683-691. – ISSN 0895-4356.

136. Wells, G.A. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis / G.A. Wells, S.A. Sultan, L. Chen // Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. – 2009. – Текст : электронный. – URL: <https://www.cda-amc.ca/itc-user-guide> (дата обращения: 20.07.2025).

137. Gorrod, B.H. A review of survival analysis methods used in NICE technology appraisals of cancer treatments: consistency, limitations, and areas for improvement / H.B. Gorrod, B. Kearns, J. Stevens // Medical Decision Making. – 2019. – № 8. Том 39. – С. 899-909. – ISSN 0272-989X.
138. DigitizeIt : сайт. – URL: <https://www.digitizeit.xyz/> (дата обращения: 26.06.2022). – Текст : электронный.
139. Зырянов, С.К. Фармакоэкономическая эффективность применения лекарственного препарата будесонид + гликопиррония бромид + формотерол для поддерживающей терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.К. Зырянов, З.Р. Айсанов, И.Н. Дьяков // Пульмонология. – 2025. – № 35 (3). – С. 370-379. – ISSN 0869-0189.
140. Бессонова, Т.О. Клинико-экономический анализ и оценка влияния на бюджет применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в Российской Федерации / Т.О. Бессонова, Ф.В. Горкавенко, Д.Г. Щуров // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – № 1. Том 15. – С. 5-22. – ISSN 2070-4909.
141. Недогода, С.В. Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в различных подгруппах стандартной терапии в Российской Федерации / С.В. Недогода, М.В. Журавлева, С.Н. Терещенко // Терапевтический архив. – 2024. – № 8. Том 96. – С. 771-779. – ISSN 0040-3660.
142. Davies, C. The «hazards» of extrapolating survival curves / C. Davies, A. Briggs, P. Lorgelly // Medical Decision Making. – 2013. – № 3. Том 33. – С. 369-380. – ISSN 0272-989X.
143. Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data / N. Latimer. – Sheffield : University of Sheffield, 2011. – 52 с. – ISBN отсутствует. – Текст : электронный. – URL:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf
(дата обращения: 29.08.2025).

144. Technology appraisal guidance : Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy / NICE : сайт. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta984> (дата обращения: 29.08.2025). – Текст : электронный.

145. Technology appraisal guidance : Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma / NICE : сайт. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837> (дата обращения: 29.08.2025). – Текст : электронный.

146. Technology appraisal guidance : Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma Technology appraisal guidance / NICE : сайт. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta555> (дата обращения: 29.08.2025). – Текст : электронный.

147. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов [Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 года № 2505]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405705/ (дата обращения: 23.05.2022).

148. О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования [Письмо Минздрава России № 11-7/И/2-1619, ФФОМС № 00-10-26-2-06/750 от 02.02.2022]. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Текст : электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_408645/ (дата обращения: 23.05.2022).

149. Государственный реестр лекарственных средств : официальный сайт. – Москва. – Обновляется в течение суток. – URL:

<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 15.06.2022). – Текст : электронный.

150. European Medicines Agency. Public assessment report. Xofigo. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xofigo-epar-public-assessment-report_en.pdf (дата обращения: 18.05.2022).

151. Center for Drug Evaluation and Research. Medical review. Addendum to clinical review of NDA 203415 for Xtandi / U.S. Food & Drug Administration : сайт. – Текст : электронный. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000ClinPharmR.pdf (дата обращения: 18.05.2022).

152. Gravanis, I. The European Medicines Agency Review of Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Adult Men After Docetaxel Chemotherapy and in Chemotherapy-Naïve Disease: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use / I. Gravanis, A.S. Lopez, R.J. Hemmings // *The Oncologist*. – 2013. – № 18 (9). – С. 1032-1042. – ISSN 1549-490X.

153. Cislo, P. Updated meta-analysis of the drugs used for castration-resistant prostate cancer with bone metastases : study report / P. Cislo. – London : IMS Health, 2014. – 94 с. – ISBN отсутствует.

154. Sorenson, C. How can the impact of health technology assessments be enhanced? / C. Sorenson // WHO Regional Office for Europe. – 2008. – 35 с. – ISSN 1997-8073.

155. Ciani, O. Linking the regulatory and reimbursement processes for medical devices: the need for integrated assessments / O. Ciani, B. Wilcher, A. Giessen // *Health economics*. – 2017. – № 26. – С. 13-29. – ISSN 1057-9230.

156. Sampietro, C. Hospital-based health technology assessment: the next frontier / C. Sampietro, J. Martin. – Cham : Springer Nature, 2016. – 397 с. – ISBN 978-3-319-39205-9.

157. Hubbard, D.W. How to measure anything: Finding the value of intangibles in business / D.W. Hubbard. – New Jersey : John Wiley & Sons, 2014. – 323 с. – ISBN 978-0-470-53939-2.
158. Sorenson, C. Ensuring value for money in health care: the role of health technology assessment in the European Union / C. Sorenson, M. Drummond, P. Kanavos. – Copenhagen : WHO Regional Office Europe, 2008. – 157 с. – ISBN 978-92-890-7183-3.
159. Devlin, N.J. Incorporating multiple criteria in HTA / N.J. Devlin, J. Sussex // *Methods and processes*. London. – 2011. – Текст : электронный. – URL: https://fsi9-prod.s3.us-west-1.amazonaws.com/s3fs-public/ohe_hta_methods.pdf (дата обращения: 20.07.2025).
160. Angelis, A. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries / A. Angelis, A. Lange, P. Kanavos // *The European Journal of Health Economics*. – 2018. – № 19 (1). – С. 123-152. – ISSN 1618-7598.
161. Nicod, E. Why do health technology assessment coverage recommendations for the same drugs differ across settings? Applying a mixed methods framework to systematically compare orphan drug decisions in four European countries / E. Nicod // *The European Journal of Health Economics*. – 2017. – № 6. Том 18. – С. 715-730. – ISSN 1618-7598.
162. Oliveira, M.D. Multi-criteria decision analysis for health technology assessment: addressing methodological challenges to improve the state of the art / M.D. Oliveira, I. Mataloto, P. Kanavos // *The European Journal of Health Economics*. – 2019. – № 6. Том 20. – С. 891-918. – ISSN 1618-7598.
163. Moreno-Calderón, A. Multi-criteria Decision Analysis Software in Healthcare Priority Setting: A Systematic Review / A. Moreno-Calderón, T.S. Tong, P. Thokala // *Pharmacoeconomics*. – 2020. – № 38 (3). – С. 269-283. – ISSN 1170-7690.
164. Marsh, K. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – emerging good practices: report 2 of the ISPOR MCDA

Emerging Good Practices Task Force / K. Marsh, M. Ijzerman, P. Thokala // Value in health. – 2016. – № 19 (2). – С. 125-137. – ISSN 1098-3015.

165. Thokala, P. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force / P. Thokala, N. Devlin, K. Marsh // Value in health. – 2016. – № 19 (1). – С. 1-13. – ISSN 1098-3015.

166. Hansen, P. Multi-criteria decision analysis (MCDA) in healthcare decision-making / P. Hansen, N. Devlin // Oxford Research Encyclopedia of Economics and Finance. – 2019. – Текст : электронный. – DOI 10.1093/acrefore/9780190625979.013.98. – URL: <https://oxfordre.com/economics/display/10.1093/acrefore/9780190625979.001.0001/acrefore-9780190625979-e-98> (дата обращения: 20.07.2025).

167. Baltussen, R. Multicriteria decision analysis to support health technology assessment agencies: benefits, limitations, and the way forward / R. Baltussen, K. Marsh, P. Thokala // Value in Health. – 2019. – № 11. Том 22. – С. 1283-1288. – ISSN 1098-3015.

168. Zelei, T. Criteria and Scoring Functions Used in Multi-criteria Decision Analysis and Value Frameworks for the Assessment of Rare Disease Therapies: A Systematic Literature Review / T. Zelei, N.D. Mendola, B. Elezbawy // Pharmacoeconomics. – 2021. – № 5. – С. 605-612. – ISSN 1170-7690.

169. Antioch, K.M. International lessons in new methods for grading and integrating cost effectiveness evidence into clinical practice guidelines / K.M. Antioch, M.F. Drummond, L.W. Niessen // Cost Effectiveness and Resource Allocation. – 2017. – № 1. Том 15. – С. 1-15. – ISSN 1478-7547.

170. Васильева, Е.В. Методы экспертных оценок в прикладной информационной экономике для обоснования преимуществ информационных систем и технологий / Е.В. Васильева, Е.А. Деева // Мир новой экономики. – 2017. – № 4. – С. 14-22. – ISSN 2220-6469

171. Васильева, Е.В. Оценка экономической эффективности конкурирующих ИТ-проектов: подходы и математический инструментарий /

Е.В. Васильева, Е.А. Деева // Управление. – 2017. – № 4 (18). – С. 40-46. – ISSN 2309-3633

172. Чаплыгина, М.А. Перспективные методы, способы и приемы в управлении денежными потоками в практике предприятий разных уровней экономического развития / М.А. Чаплыгина, И.Н. Доренская // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. – № 7. – С. 46-49. – ISSN 1997-0749

173. Belton, V. Multiple criteria decision analysis: an integrated approach / V. Belton, T.J. Stewart. – Glasgow : Springer, 2001. – 373 с. – ISBN 0-7923-7505-X.

174. Roy, B. The outranking approach and the foundations of elective methods / B. Roy // Theory and Decision. – 1991. – № 31. – С. 49–73. – ISSN 0040-5833.

175. Figueira, J. Multiple Criteria Decision Analysis: State of the Art Surveys. International Series in Operations Research and Management Science / J. Figueira, S. Greco, M. Ehrogott. – New York : Springer Science, 2005. – 1347 с. – ISBN 978-1-4939-3093-7.

176. Greco, S. Multiple criteria decision analysis / J. Figueira, S. Greco, M. Ehrogott // International Series in Operations Research & Management Science – 2016. – № 233. – ISSN 2214-7934.

177. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021. – 239 с. – ISBN 978-5-85502-262-9.

178. Скрипник, А.Р. Применение экономико-математического инструментария для оценки технологий здравоохранения / А.Р. Скрипник // Экономика и предпринимательство – 2022. – № 7 (144). – С. 1110-1114. – ISSN 2500-3666.

179. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) : официальный сайт. – Москва. – Обновляется в течение суток. – URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения 15.06.2022). – Текст : электронный.

180. QuestionPro: Free Online Survey Software and Tools : сайт. – URL: <https://www.questionpro.com> (дата обращения 26.06.2022). – Текст : электронный.

181. Оценка целесообразности включения лекарственного препарата в перечень для лекарственного возмещения : сайт. – URL: <http://147.45.170.121:8080/> (дата обращения 24.08.2025). – Текст : электронный.

Приложение А
(информационное)

Процедура принятия решений при оценке технологий здравоохранения



Источник: составлено автором по материалам [13].

Рисунок А.1 – Процедура принятия решений при оценке технологий здравоохранения

Приложение Б
(информационное)

Шкалы для проведения оценки Предложения на включение в Перечень

Таблица Б.1 – Шкала оценки уровней доказательности результатов клинических исследований

Характеристика исследований	Уровень доказательности результатов	Шкала оценки (баллов)
Систематические обзоры рандомизированных клинических исследований с мета-анализами	I	10
Рандомизированные слепые клинические исследования	II	9
Рандомизированные открытые клинические исследования	II	8
Сетевой мета-анализ (в том числе не прямые сравнения и смешанные сравнения)	III	7
Когортные исследования	IV	6
Исследования «случай-контроль»	V	5
Описание случаев и серии случаев	VI	4
Мнение экспертов	VII	3

Источник: составлено автором по материалам [13].

Таблица Б.2 – Шкала оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований

Уровень убедительности доказательств	Характеристика показателя	Шкала оценки (баллов)
A	доказательства убедительны: имеются веские доказательства предлагаемого утверждения	3
B	относительная убедительность доказательств: имеются достаточные доказательства в пользу того, чтобы рекомендовать предложенный препарат для включения в Перечень	2
C	достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	1

Источник: составлено автором по материалам [13].

Таблица Б.3 – Интегральная количественная оценка качества клинического исследования

Характеристика исследования	Уровень доказательности данных	Уровень убедительности доказательств	Общая оценка исследования (баллов)
Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с мета-анализом с низкой или средней вероятностью ошибок	I	A	определяется как произведение оценки исследования (баллов) уровня доказательности данных и оценки исследования (баллов) уровня убедительности доказательств
Рандомизированные клинические исследования с низкой или средней вероятностью ошибок	II	A	
Сетевой мета-анализ (в том числе не прямые сравнения и смешанные сравнения) с низкой или средней вероятностью ошибок	III	A	
Когортные исследования с низкой или средней вероятностью ошибок	IV	B	
Исследования «случай-контроль» с низкой или средней вероятностью ошибок	V	B	
Описание случаев, серий случаев	VI	C	
Мнение экспертов	VII	C	
Исследования любого дизайна с высокой вероятностью ошибок (низкого методического качества)	I	C	
	II	C	
	III	C	
	IV	C	
	V	C	
	VI	C	
	VII	C	

Источник: составлено автором по материалам [13].

Таблица Б.4 – Количественная оценка дополнительной терапевтической ценности лекарственных препаратов

Наименование критерия дополнительной терапевтической ценности	Результат оценки	Шкала оценки (баллов)
1 Кратность приема	сокращение кратности приема	+2
	сохранение кратности приема	0
	увеличение кратности приема	-2
2 Новый механизм действия	имеет клинические преимущества	+2
	не имеет клинических преимуществ	0

Источник: составлено автором по материалам [13].

Таблица Б.5 – Шкала клинико-экономической оценки лекарственного препарата

№	Результат оценки	Процент отклонения	Шкала оценки (баллов)
1	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60	+ 10
		от 40 до 60	+9
		от 20 до 40	+8
		от 10 до 20	+7
2	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется незначительными различиями по сравнению с затратами на применение препарата сравнения	до 10	+6
3	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата сопоставима с клинической эффективностью препарата сравнения (статистически значимые различия отсутствуют)		
3.1	применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60	+8
		от 40 до 60	+6
		от 20 до 40	+4
		от 10 до 20	+2
3.2	применение лекарственного препарата характеризуется незначительными различиями по сравнению с затратами на применение препарата сравнения	до 10	0
3.3	применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения	от 10 до 20	-2
		от 20 до 40	-4
		от 40 до 60	-6
		более 60	-8
4	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения		
4.1	инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности для предлагаемого лекарственного препарата ниже, чем референтное значение инкрементного показателя соотношения затрат и эффективности	более 60	+9
		от 40 до 60	+8
		от 20 до 40	+7
		от 10 до 20	+6
4.2	инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности предлагаемого лекарственного препарата сопоставим с референтным значением инкрементного показателя соотношения затрат и эффективности	до 10	+5
4.3	инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности предлагаемого лекарственного препарата выше референтного значения инкрементного показателя соотношения затрат и эффективности	более 60	+1
		от 40 до 60	+2
		от 20 до 40	+3
		от 10 до 20	+4
5	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60	+1
		от 40 до 60	0
		от 20 до 40	-1
		от 10 до 20	-2
6	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже клинической эффективности препарата сравнения, при этом затраты на применение лекарственного препарата характеризуются незначительными различиями по сравнению с затратами на препарат сравнения	до 10	-3
7	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами по сравнению с затратами на препарат сравнения	от 10 до 20	-4
		от 20 до 40	-5
		от 40 до 60	-6
		более 60	-7

Источник: составлено автором по материалам [13].

Таблица Б.6 – Шкала оценки влияния лекарственного препарата на бюджет

Результат оценки	Процент отклонения	Шкала оценки (баллов)
Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к снижению прямых затрат, связанных с непосредственным оказанием медицинской помощи, по сравнению с текущей практикой терапии за наибольший временной горизонт, но не более 5 лет	более 60	+8
	от 40 до 60	+6
	от 20 до 40	+4
	от 10 до 20	+2
Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к незначительному изменению прямых затрат, связанных с непосредственным оказанием медицинской помощи, по сравнению с текущей практикой терапии за наибольший временной горизонт, но не более 5 лет	до 10	+1
Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к увеличению прямых затрат, связанных с непосредственным оказанием медицинской помощи, по сравнению с текущей практикой терапии за наибольший временной горизонт, но не более 5 лет	от 10 до 20	0
	от 20 до 40	-1
	от 40 до 60	-2
	более 60	-3

Источник: составлено автором по материалам [13].

Приложение В
(информационное)

**Характеристики рандомизированных клинических исследований радия-223,
абиратерона и энзалутамида**

Таблица В.1 – Характеристики рандомизированных клинических исследований радия-223, абиратерона и энзалутамида

Параметр	ALSYMPCA	COU-AA-302	PREVAIL
1	2	3	4
Характеристика исследований:			
Дизайн	Двойное слепое РКИ, международное многоцентровое	Двойное слепое РКИ, международное многоцентровое	Двойное слепое РКИ, международное многоцентровое
Исследуемая терапия	1 инъекция радия хлорида в режиме 50 кБк/кг каждые 4 недели, но не более 6 инъекций) + наилучшая поддерживающая терапия	Абиратерон в режиме 1000 мг/сутки в комбинации с преднизолоном 5 мг/2 раза в сутки	Энзалутамид в режиме 160 мг в сутки, а в контрольной группе – плацебо
Период наблюдения	Максимальный период наблюдения - 156 месяцев	Максимальный период наблюдения - 156 месяцев	Максимальный период наблюдения – 156 месяцев
Контроль	Плацебо	Плацебо+преднизолон	Плацебо
Размер выборки (n)	395 пациентов: – 262 (радия-223); – 133 (плацебо)	1088 пациентов: – 546 (абиратерон) – 542 (плацебо)	1513 пациентов: – 774 (энзалутамид) – 739 (плацебо)
Критерии оценки эффективности и безопасности	<u>Первичный критерий:</u> – Общая выживаемость <u>Вторичные критерии:</u> – Время до первого симптоматического скелетного осложнения – Время до 25% увеличения ПСА – Время до увеличения на 30% уровня ЩФ Нежелательные явления	<u>Первичный критерий:</u> – Общая выживаемость – Радиографическое прогрессирование <u>Вторичные критерии:</u> – Время до 25% увеличения ПСА – Время до увеличения на 30% уровня ЩФ Нежелательные явления	<u>Первичный критерий:</u> – Общая выживаемость – Выживаемость без прогрессии <u>Вторичные критерии:</u> – Время до первого симптоматического скелетного осложнения – Время до прогрессии ПСА – Медиана времени до начала цитотоксической терапии Нежелательные явления
Критерии включения:			
Пол/возраст	Мужской/ ≥18 лет	Мужской/ ≥18 лет	Мужской / ≥18 лет
Характеристика пациентов	– Пациенты с симптоматическим КРРПЖ, имеющие как минимум два костных метастазов и не имеющие выявленных висцеральных метастазов, получающие наилучшую поддерживающую терапию – сывороточный тестостерон 1,74 нмоль/л – уровень ПСА не менее 5 мг/дл	– Пациенты с прогрессирующим КРРПЖ концентрация тестостерона ниже 1,7 нмоль/л – прогрессирующая динамика ПСА – радиографически подтвержденное прогрессирование КРРПЖ в мягких и (или) костных тканях	Пациенты с минимально симптоматическим и или симптоматическим и мКРРПЖ без висцеральных метастазов

Продолжение таблицы В.1

1	2	3	4
Характеристика пациентов	– Симптоматическая боль в костях (регулярное использование анальгетиков) – ECOG статус 0–2; – Ожидаемая продолжительность жизни – не менее 6 месяцев	– ECOG статус 0–1 – Без висцеральных метастазов	
Линия терапии	Отсутствие предшествующей терапии химиотерапии доцетакселом	Отсутствие предшествующей терапии химиотерапии доцетакселом	Отсутствие предшествующей терапии химиотерапии доцетакселом
Медиана длительности основной терапии	6 инъекций (0-6)	13,8 месяцев (8,03-27,4)	16,8 месяцев (10,9-21,3)
Примечание – ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ПСА – простат-специфический антиген; мКРРПЖ – метастатический КРРПЖ.			

Источник: составлено автором по материалам [129-133].

Приложение Г
(информационное)

Переменные, используемые в анализе чувствительности

Таблица Г.1 – Переменные, используемые в анализе чувствительности

Категория	Переменные
1	2
Данные по эффективности	– Среднее количество инъекций радия-223; – Средняя длительность терапии абиратероном; – Средняя длительность терапии энзалутамидом; – ОР Общая выживаемость Абиратерон vs. Радия-223; – ОР Общая выживаемость Энзалутамид vs. Радия-223; – ОР ВБП Абиратерон vs. Радия-223; – ОР ВБП Энзалутамид vs. Радия-223; – Частота патологического перелома кости (радия-223); – Частота компрессии спинного мозга (радия-223); – Частота дистанционной лучевой терапии (радия-223); – Частота хирургического вмешательства (радия-223); – Частота патологического перелома кости (абиратерон); – Частота компрессии спинного мозга (абиратерон); – Частота дистанционной лучевой терапии (абиратерон); – Частота хирургического вмешательства (абиратерон); – Частота патологического перелома кости (энзалутамид); – Частота компрессии спинного мозга (энзалутамид); – Частота дистанционной лучевой терапии (энзалутамид); – Частота хирургического вмешательства (энзалутамид); – Доля пациентов, нуждающихся в ДЛТ после Радия-223; – Доля пациентов, нуждающихся в ДЛТ после компаратора; – Количество циклов ДЛТ после Радия-223; – Количество циклов ДЛТ после препарата сравнения
Данные по затратам	– Цена радия-223; – Цена абиратерона; – Цена энзалутаида; – Цена преднизолона; – Стоимость амбулаторного лечения: онкологическое отделение; – Стоимость амбулаторного лечения: радиологическое отделение; – Цена гозерелина; – Цена ибупрофена; – Цена золедроновой кислоты; – Цена деносуаба; – Стоимость компьютерной томографии - брюшной и тазовой области; – Стоимость скинтиграфии; – Стоимость общего анализа крови; – Стоимость ПСА; – Доля пациентов с нейтропенией; – Доля пациентов с фебрильной нейтропенией; – Доля пациентов со слабостью; – Доля пациентов с тошнотой; – Доля пациентов с рвотой;

Продолжение таблицы Г.1

1	2
Данные по затратам	– Доля пациентов с анемией; – Доля пациентов с тромбоцитопенией; – Доля пациентов с гипокалемией; – Доля пациентов с болью в костях; – Доля пациентов с диарей; – Стоимость лечения нейтропении (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения фебрильной нейтропении (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения слабости (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения тошноты (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения рвоты (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения анемии (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения тромбоцитопении (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения гипокалемии (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения боли в костях (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения диареи (круглосуточный стационар); – Стоимость лечения тошноты (дневной стационар); – Стоимость лечения рвоты (дневной стационар); – Стоимость лечения анемии (дневной стационар); – Стоимость лечения тромбоцитопении (дневной стационар); – Стоимость лечения боли в костях (дневной стационар); – Стоимость госпитализации – Стоимость амбулаторного посещения – Кол-во амбулаторных посещений в стабильной стадии до-ССО (радия-223); – Кол-во амбулаторных посещений в стабильной стадии до-ССО (абиратерон); – Кол-во амбулаторных посещений в стабильной стадии до-ССО (энзалутамид); – Кол-во амбулаторных посещений в стабильной стадии после-ССО (радия-223); – Кол-во амбулаторных посещений в стабильной стадии после-ССО (абиратерон); – Кол-во амбулаторных посещений в стабильной стадии после-ССО (энзалутамид); – Кол-во амбулаторных посещений в стадии прогрессирования до-ССО (радия-223); – Кол-во амбулаторных посещений в стадии прогрессирования до-ССО (абиратерон); – Кол-во амбулаторных посещений в стадии прогрессирования до-ССО (энзалутамид); – Кол-во амбулаторных посещений в стадии прогрессирования после-ССО (радия-223); – Кол-во амбулаторных посещений в стадии прогрессирования после-ССО (абиратерон); – Кол-во амбулаторных посещений в стадии прогрессирования после-ССО (энзалутамид); – Стоимость патологического перелома кости; – Стоимость компрессии спинного мозга; – Стоимость дистанционной лучевой терапии; – Стоимость хирургического вмешательства; – Стоимость паллиативной помощи

Источник: составлено автором.

Приложение Д

(информационное)

Опросник для определения значимости переменных при оценке целесообразности включения в Перечень

Пожалуйста, укажите в какой организации Вы работаете:

- ☐ Образовательная организация
- ☐ Медицинская организация
- ☐ Государственная организация
- ☐ Пациентская организация
- ☐ Фармацевтическая компания / Ассоциация фармацевтических компаний
- ☐ Другое

Пожалуйста, укажите Ваш опыт работы в сфере здравоохранения:

- ☐ До 5 лет
- ☐ От 5 до 10 лет
- ☐ От 10 до 15 лет
- ☐ Более 15 лет

Ниже указаны критерии, которые могут рассматриваться при оценке целесообразности включения лекарственных препаратов в Перечень ЖНВЛП. Пожалуйста, переместите их вправо в рамку по степени важности, где 1 - наиболее важный, 25 - наименее важный.

*Квадрат с описанием критерия необходимо **переносить вправо в отдельную рамку** (если на телефоне - вверх также в отдельную рамку) в порядке снижения значимости. При необходимости, в правом столбце квадраты можно менять местами.*

Не переносите квадрат, если считаете, что описываемый в нем критерий не нужно учитывать при оценке целесообразности включения в Перечень ЖНВЛП.

Вы также можете добавить свои критерии выбрав критерий "Другое 1" и/или "Другое 2" и раскрыть их в следующем вопросе "комментарии".

Источник: составлено автором.

Рисунок Д.1 – Опросник для определения значимости переменных при оценке
целесообразности включения в Перечень, часть 1

Перетащите варианты, чтобы ранжировать их

1 ↑

25 ↓

Качество клинического исследования, в котором изучался лекарственный препарат (по уровню убедительности и доказательности)
Эффективность лекарственного препарата по отношению к группе сравнения в клиническом исследовании (отношение рисков (HR) и доверительный интервал)
Добавленная продолжительность жизни пациентов при применении лекарственного препарата
Добавленное качество жизни пациентов при применении лекарственного препарата
Безопасность лекарственного препарата: количество и степень тяжести нежелательных явлений
Снижение риска инвалидизации
Необходимость контроля лечения (под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)
Клинико-экономическая эффективность лекарственного препарата (соотношение затрат и эффективности, инкрементный показатель затраты-эффективность (incremental cost-effectiveness ratio, ICER))
Влияние на бюджет при внедрении лекарственного препарата в текущую практику: прямые медицинские затраты (лекарственная терапия, лечение нежелательных явлений, дополнительные медицинские услуги, осмотры врачей и т.п.)
Стоимость курса лекарственной терапии (стандартно – за год, в случае наличия длительных «промежутков» в применении лекарственного препарата – за период равный периоду наблюдения в клиническом исследовании; с учетом НДС и оптовой надбавки)
Непрямые затраты (потеря ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)

Источник: составлено автором.

Рисунок Д.2 – Опросник для определения значимости переменных при оценке целесообразности включения в Перечень, часть 2

Наличие локализации лекарственного препарата на территории РФ - НЕ полный цикл
Наличие локализации лекарственного препарата на территории РФ - Полный цикл
Наличие лекарственного препарата в перечнях, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов РФ
Наличие лекарственного препарата в перечне стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории РФ
Наличие зарегистрированных в РФ воспроизведенных или биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в РФ
Наличие в международных клинических рекомендациях
Наличие в списках возмещения (реимберсмент) в других странах
Наличие опыта реальной клинической практики в РФ (вне клинических исследований)
Наличие опыта реальной клинической практики в других странах (вне клинических исследований)
Возможность применения у детей
Кратность приема лекарственного препарата
Новый механизм действия (при условии наличия преимуществ)
Способ введения лекарственного препарата
Другое 1 - добавить свой критерий (опционально)
Другое 2 - добавить свой критерий (опционально)

Источник: составлено автором.

Рисунок Д.3 – Опросник для определения значимости переменных при оценке целесообразности включения в Перечень, часть 3

Комментарии:

(Если в предыдущем вопросе Вы выбрали критерий "Другое", пожалуйста раскройте его значение)



Завершить опрос

Источник: составлено автором.

Рисунок Д.4 – Опросник для определения значимости переменных при оценке целесообразности включения в Перечень, часть 4

Приложение Е
(информационное)

Характеристика экспертов, принявших участие в опросе

Таблица Е.1 – Характеристика экспертов, принявших участие в опросе

Тип организации	Название организации	Должность	Опыт работы в сфере здравоохранения
1	2	3	4
Другое	Центр фармакоэкономических исследований	генеральный директор	Более 15 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	руководитель отдела доступа на рынок и ценообразования	Более 15 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	специалист по фармакоэкономике	До 5 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	менеджер по ценообразованию	От 5 до 10 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	руководитель региональных менеджеров по доступу на рынок	Более 15 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	региональный менеджер по доступу на рынок	Более 15 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	менеджер по стратегии доступа на рынок	От 5 до 10 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	менеджер по стратегии доступа на рынок	От 5 до 10 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	менеджер по стратегии доступа на рынок	От 5 до 10 лет
Фармацевтическая компания	Bayer	руководитель отдела доступа на рынок и ценообразования	Более 15 лет
Фармацевтическая компания	Novartis	менеджер по фармакоэкономике	От 5 до 10 лет

Продолжение таблицы Е.1

1	2	3	4
Фармацевтическая компания	Novonordisk	руководитель отдела взаимодействия с государственными организациями	От 10 до 15 лет
Фармацевтическая компания	Roche	менеджер по стратегии доступа на рынок	От 10 до 15 лет
Фармацевтическая компания	Биокад	руководитель отдела доступа на рынок и ценообразования	От 5 до 10 лет
Образовательная организация; Медицинская организация; Государственная организация	Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры ООМИВ(С)	От 10 до 15 лет
Образовательная организация; Медицинская организация	ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России	кандидат медицинских наук, руководитель Центра фундаментальной и трансляционной медицины	Более 15 лет
Образовательная организация	ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России	заведующая отделом персонализированной медицины	До 5 лет
Медицинская организация	ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России	клинический фармаколог Медицинского центра Банка России, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала РМАНПО	От 10 до 15 лет
Образовательная организация; Медицинская организация; Государственная организация	ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ)	старший научный сотрудник отдела методологии проведения аудита эффективности деятельности учреждений здравоохранения ГБУ НИИОЗММ ДЗМ	Более 15 лет
Образовательная организация	Институт экономической политики и проблем экономической безопасности	кандидат экономических наук, кандидат наук о государственном и муниципальном управлении, ведущий научный сотрудник Центра стратегического прогнозирования и планирования	До 5 лет
Образовательная организация	Курский государственный медицинский институт	доктор фармацевтических наук, заведующий кафедры	Более 15 лет
Образовательная организация	ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»	доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей и клинической	Более 15 лет
Образовательная организация	ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации	кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии фармацевтического факультета	От 10 до 15 лет

Продолжение таблицы Е.1

1	2	3	4
Образовательная организация	ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»	доцент кафедры Управления и экономики фармации	Более 15 лет
Образовательная организация	ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации	Более 15 лет
Образовательная организация	ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова	доктор экономических наук, профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики,	Более 15 лет
Образовательная организация	ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики	От 10 до 15 лет
Образовательная организация; Медицинская организация; Государственная организация	ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств	От 5 до 10 лет
Образовательная организация; Медицинская организация	ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова	заместитель заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины	От 5 до 10 лет
Образовательная организация	ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет	доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета	Более 15 лет
Государственная организация	ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник	До 5 лет
Государственная организация	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения РФ; ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы	кандидат медицинских наук, руководитель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи	Более 15 лет

Продолжение таблицы Е.1

1	2	3	4
Государственная организация	ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России	заместитель руководителя КЦ по реализации ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями»	От 10 до 15 лет
Образовательная организация	ФГБУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ	кандидат биологических наук, доцент кафедры фармации и фармакологии	От 10 до 15 лет
Государственная организация	ФГБУ ЦЭККМП	специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении	От 10 до 15 лет
Государственная организация	ФГБУ ЦЭККМП	специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении	До 5 лет
Государственная организация	ФГБУ ЦЭККМП	специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении	До 5 лет
Государственная организация	ФГБУ ЦЭККМП	специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении	Более 15 лет
Государственная организация	ФГБУ ЦЭККМП	специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении	До 5 лет
Государственная организация	ФГБУ ЦЭККМП	начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении	От 5 до 10 лет

Источник: составлено автором.

Приложение Ж
(информационное)

Ответы экспертов о степени важности переменных при принятии решений в сфере государственного обеспечения

Таблица Ж.1 – Ответы экспертов по вопросу ранжирования переменных по степени важности при принятии решений в сфере государственного обеспечения

Переменные	Эксперт																																								Сумма баллов	Доля, в процентах
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Эффективность лекарственного препарата по отношению к группе сравнения в клиническом исследовании (отношение рисков (HR) и доверительный интервал)	27	27	22	23	27	23	25	27	26	3	27	27	26	27	27	26	25	23	24	26	23	26	27	27	24	27	27	19	27	26	27	27	14	26	26	26	23	24	26	26	986	7,4
Безопасность лекарственного препарата: количество и степень тяжести нежелательных явлений	24	26	18	24	26	22	22	26	27	11	26	21	25	26	21	23	26	13	23	19	25	25	11	26	19	26	26	21	23	0	25	26	24	25	25	25	22	23	21	22	889	6,7
Качество клинического исследования, в котором изучался лекарственный препарат (по уровню убедительности и доказательности)	22	23	23	22	0	19	26	20	25	26	25	25	27	22	15	22	0	6	20	27	24	27	24	24	22	25	22	20	20	27	26	25	23	27	27	27	17	25	25	20	872	6,6
Клинико-экономическая эффективность препарата (соотношение затрат и эффективности, инкрементный показатель затраты-эффективность (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)	25	22	15	21	25	20	27	22	21	25	10	26	22	18	18	10	22	24	25	21	21	23	23	19	27	23	20	25	24	25	23	24	21	24	18	21	18	19	27	27	871	6,5

Продолжение таблицы Ж.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Добавленное качество жизни пациентов при применении препарата	16	24	19	27	0	26	23	23	24	22	24	24	23	24	9	24	27	27	27	25	26	21	25	23	13	20	25	23	26	0	20	21	11	14	23	24	26	20	22	25	846	6,4
Добавленная продолжительность жизни пациентов при применении препарата	17	25	21	26	0	27	24	25	23	21	22	0	24	25	10	27	0	26	26	24	27	22	26	22	25	24	24	24	25	0	19	22	12	15	22	23	25	22	24	24	820	6,2
Влияние на бюджет при внедрении препарата в текущую практику: прямые медицинские затраты (лекарственная терапия, лечение нежелательных явлений, дополнительные медицинские услуги, осмотры врачей)	26	20	16	20	24	16	20	15	17	24	9	23	21	19	16	8	0	25	22	20	22	0	22	16	26	16	12	22	11	0	22	23	20	23	9	22	15	14	20	19	695	5,2
Наличие в международных клинических рекомендациях	23	18	26	18	0	21	18	19	9	18	19	20	20	20	23	20	23	21	11	22	20	18	17	25	11	18	18	16	16	24	5	19	4	0	11	20	12	26	15	14	678	5,1
Снижение риска инвалидизации	14	0	20	25	0	25	19	24	22	20	23	0	0	23	26	25	0	17	16	23	0	24	15	21	14	19	23	18	18	0	24	14	13	13	24	0	24	21	23	23	653	4,9
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в Российской Федерации	18	19	27	17	0	7	21	16	10	27	16	19	0	16	14	12	20	22	14	15	19	0	20	20	12	17	15	15	6	0	14	20	25	19	12	19	10	27	17	17	614	4,6
Наличие опыта реальной клинической практики в других странах (вне клинических исследований)	20	0	24	15	0	14	6	14	5	12	21	16	16	21	13	18	24	15	12	16	0	0	16	18	8	14	21	26	17	0	17	4	5	17	16	0	11	16	14	7	509	3,8
Стоимость курса лекарственной терапии	6	21	14	11	0	15	16	17	18	23	8	0	0	0	25	9	0	10	5	18	0	19	21	14	15	8	8	10	8	0	15	18	19	16	17	0	14	18	0	13	449	3,4
Возможность применения у детей	10	15	17	10	0	24	10	0	19	10	18	18	17	0	22	14	0	18	8	6	0	0	8	9	18	10	19	6	22	0	16	6	22	12	19	0	8	6	10	21	448	3,4
Непрямые затраты (потеря ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти)	9	0	3	19	0	9	17	21	16	17	7	22	0	17	7	21	0	4	18	13	0	20	6	10	10	22	11	17	15	0	6	13	18	11	3	0	16	13	19	18	448	3,4

Продолжение таблицы Ж.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Новый механизм действия (при условии наличия преимуществ)	11	0	8	5	0	13	11	13	7	13	13	0	0	0	8	13	0	7	13	17	0	0	19	17	9	13	17	27	19	0	18	5	26	18	15	0	9	11	18	8	401	3,0
Наличие опыта реальной клинической практики в Российской Федерации (вне клинических исследований)	13	0	7	16	0	17	8	0	6	19	14	17	19	0	12	17	0	19	10	9	0	0	12	7	20	15	13	0	9	0	21	7	10	10	14	0	27	3	7	10	388	2,9
Необходимость контроля лечения (под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)	19	0	6	12	0	10	15	0	11	7	17	0	0	0	17	11	0	12	15	14	0	0	3	8	21	12	10	7	10	0	7	15	7	20	13	0	19	17	6	11	352	2,6
Способ введения препарата	15	0	4	4	0	12	7	0	4	8	20	0	0	0	19	16	0	20	6	7	0	17	10	5	17	9	7	11	13	0	13	8	8	22	10	0	21	10	9	9	341	2,6
Наличие в списках возмещения (реимберсмент) в других странах	21	0	25	13	0	18	4	18	8	4	3	0	18	0	20	19	0	16	7	3	0	0	18	3	2	21	14	0	3	0	9	9	3	0	2	18	13	4	5	12	333	2,5
Кратность приема лекарственного препарата	5	16	13	7	0	6	14	0	12	14	5	0	0	0	6	3	0	3	19	5	0	16	14	15	5	5	3	13	14	0	10	16	16	6	5	0	4	8	12	16	306	2,3
Наличие локализации препарата на территории Российской Федерации - Полный цикл	12	0	5	9	0	11	9	0	3	9	15	0	0	0	3	15	0	9	9	8	0	0	9	6	16	11	16	0	7	0	12	12	9	21	20	0	20	9	8	0	293	2,2
Наличие препарата в перечнях, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации	8	0	10	14	0	5	13	0	15	5	4	0	0	0	24	7	0	14	21	10	0	0	4	12	6	7	9	8	5	0	3	17	17	9	4	0	7	15	16	4	293	2,2
Наличие препарата в перечне стратегически значимых, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации	4	17	12	3	0	8	12	0	13	15	6	0	0	0	4	4	0	5	17	4	0	0	13	4	4	6	4	12	12	0	8	11	6	0	6	0	5	12	11	15	253	1,9

Продолжение таблицы Ж.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Наличие зарегистрированных в Российской Федерации воспроизведенных или биоаналоговых (биоподобных) препаратов	3	0	9	8	0	3	5	0	20	6	11	0	0	0	11	6	21	8	4	12	0	0	7	13	7	3	5	14	4	0	4	3	15	7	7	0	6	7	13	6	248	1,9
Наличие локализации препарата на территории Российской Федерации - НЕ полный цикл	7	0	11	6	0	4	3	0	14	16	12	0	0	0	5	5	0	11	3	11	0	0	5	11	3	4	6	9	21	0	11	10	27	8	8	0	3	5	0	5	244	1,8
Другое 1 - добавить свою переменную (опционально)	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0	2	0	0	0	21	0	0	0	0	0	0	69	0,5
Другое 2 - добавить свою переменную (опционально)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,0	

Источник: составлено автором.

Приложение И
(информационное)

Оценка эффективности препаратов радия-223, абиратерон и энзалутамид по отдельным переменным

Таблица И.1 – Оценка эффективности препаратов радия-223 и абиратерон по отдельным переменным

Переменные	Вес переменной, в процентах	Препарат Радия-223	Препарат Абиратерон	Комментарий
1	2	3	4	5
Эффективность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого, согласно клиническому исследованию, эффективность выше. Если статистическая значимость отсутствует, отмечается для обоих препаратов)	8,5	0,69 (0,52-0,92)	0,81 (0,7-0,93)	Абиратерон против радия-223: 1,17 (0,85-1,61), статистическая значимость отсутствует.
Безопасность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию нежелательных явлений меньше. Если разница в частоте менее 10%, отмечается для обоих препаратов)	7,9	51,67%	50,49%	-
Качество клинического исследования (отмечается у препарата, у которого уровень убедительности и доказательств клинических исследований выше. Если оба препарата изучались в исследованиях одинакового уровня, отмечается для обоих препаратов)	7,8	Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (II A)	Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (II A)	-
Добавленное качество жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет качественной жизни выше)	7,7	-	-	Не оценивалось
Клинико-экономическая эффективность (отмечается у препарата, у которого меньше затраты или показатель соотношения затрат и эффективности /инкрементный показатель затраты-эффективность ниже)	7,7	1 393 599	2 095 587	Указаны показатели соотношения затрат и эффективности
Добавленная продолжительность жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет жизни выше)	7,6	1,48	1,34	Указаны годы жизни пациента при применении препаратов
Влияние на бюджет (отмечается у препарата, применение которого приводит к экономии прямых затрат на временном горизонте не более 5 лет)	6,5	-75 млн руб.	0	Влияние на бюджет при внедрении препарата радия-223
Наличие в международных клинических рекомендациях	6,3	да	да	-

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4	5
Снижение риска инвалидизации (отмечается у препарата, который замедляет или предотвращает прогрессирование заболевания до инвалидизирующего состояния)	6,3	-	-	Не применимо
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в России	5,6	да	да	-
Наличие опыта применения в других странах (вне клинических исследований)	4,2	да	да	-
Непрямые затраты (отмечается у препарата, применение которого приводит к предотвращению потерь ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)	3,8	-	-	Не рассчитывались
Возможность применения у детей	3,5	-	-	Не применимо
Стоимость курса лекарственной терапии (отмечается у препарата, у которого стоимость курса терапии ниже)	3,3	1 715 931	2 267 871	Указана стоимость годового курса лекарственной терапии
Новый механизм действия (отмечается у препарата с новым механизмом действия, при условии наличия преимуществ)	2,6	эмиссия альфа-частиц	ингибитор биосинтеза андрогенов	Использование механизма альфа-излучения имеет преимущества
Наличие опыта применения в России (вне клинических исследований)	2,4	да	да	-
Отсутствие необходимости контроля лечения (отмечается если по одному из препаратов есть необходимость контроля лечения: под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)	2,4	нет	да	-
Наличие преимущества в способе введения препарата, при его различии	2,2	внутривенное введение	таблетки для приема внутрь	Таблетки предпочтительны, поскольку позволяют принимать препарат амбулаторно. Внутривенное введение возможно только в стационаре.
Кратность приема лекарственного препарата	2,0	1 инъекция	4 таблетки по 40 мг	-
Наличие в списках возмещения в других странах	1,8	да	да	-

Источник: составлено автором.

Таблица И.2 – Оценка эффективности препаратов радия-223 и энзалутамид по отдельным переменным

Переменные	Вес переменной, в процентах	Препарат Радия-223	Препарат Энзалутамид	Комментарий
1	2	3	4	5
Эффективность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого, согласно клиническому исследованию, эффективность выше. Если статистическая значимость отсутствует, отмечается для обоих препаратов)	8,5	0,69 (0,52-0,92)	0,69 (0,57-0,83)	Энзалутамид против радия-223: 1,00 (0,71-1,41) , статистическая значимость отсутствует.
Безопасность лекарственного препарата (отмечается у препарата, у которого согласно клиническому исследованию нежелательных явлений меньше. Если разница в частоте менее 10%, отмечается для обоих препаратов)	7,9	51,67%	33,05%	-
Качество клинического исследования (отмечается у препарата, у которого уровень убедительности и доказательств клинических исследований выше. Если оба препарата изучались в исследованиях одинакового уровня, отмечается для обоих препаратов)	7,8	Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (II A)	Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (II A)	-
Добавленное качество жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет качественной жизни выше)	7,7	-	-	Не оценивалось
Клинико-экономическая эффективность (отмечается у препарата, у которого меньше затраты или показатель соотношения затрат и эффективности /инкрементный показатель затраты-эффективность ниже)	7,7	1 393 599	2 037 167	Указаны показатели соотношения затрат и эффективности
Добавленная продолжительность жизни пациентов (отмечается у препарата, у которого показатель добавленных лет жизни выше)	7,6	1,48	1,48	Указаны годы жизни пациента при применении препаратов
Влияние на бюджет (отмечается у препарата, применение которого приводит к экономии прямых затрат на временном горизонте не более 5 лет)	6,5	-96 млн руб.	0	Влияние на бюджет при внедрении препарата радия-223
Наличие в международных клинических рекомендациях	6,3	да	да	-
Снижение риска инвалидизации (отмечается у препарата, который замедляет или предотвращает прогрессирование заболевания до инвалидизирующего состояния)	6,3	-	-	Не применимо
Наличие (целесообразность включения) в клинических рекомендациях в России	5,6	да	да	-
Наличие опыта применения в других странах (вне клинических исследований)	4,2	да	да	-
Непрямые затраты (отмечается у препарата, применение которого приводит к предотвращению потерь ВВП в результате утраты трудоспособности, смерти и т.п.)	3,8	-	-	Не рассчитывались

Продолжение таблицы И.2

1	2	3	4	5
Возможность применения у детей	3,5	-	-	Не применимо
Стоимость курса лекарственной терапии (отмечается у препарата, у которого стоимость курса терапии ниже)	3,3	1 715 931	2 318 986	Указана стоимость годового курса лекарственной терапии
Новый механизм действия (отмечается у препарата с новым механизмом действия, при условии наличия преимуществ)	2,6	эмиссия альфа-частиц	ингибитор биосинтеза андрогенов	Использование механизма альфа-излучения имеет преимущества
Наличие опыта применения в России (вне клинических исследований)	2,4	да	да	-
Отсутствие необходимости контроля лечения (отмечается если по одному из препаратов есть необходимость контроля лечения: под медицинским наблюдением / с необходимостью проведения дополнительных анализов, тестов)	2,4	нет	да	-
Наличие преимущества в способе введения препарата, при его различии	2,2	внутривенное введение	капсулы для приема внутрь	Капсулы предпочтительны, поскольку позволяют принимать препарат амбулаторно. Внутривенное введение возможно только в стационаре.
Кратность приема лекарственного препарата	2,0	1 инъекция	4 капсулы по 250 мг	-
Наличие в списках возмещения в других странах	1,8	да	да	-

Источник: составлено автором.