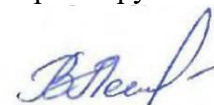


На правах рукописи



**Лемешко Валерия Александровна**

**Разработка научно-методических подходов к ценностно-ориентированному  
ценообразованию в группе противоопухолевых лекарственных препаратов**

3.4.3. Организация фармацевтического дела

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

**Мусина Нурия Загитовна**

кандидат фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

**Лаврентьева Лариса Ивановна**

доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой управления и экономики фармации

**Голубенко Роман Александрович**

доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доцент кафедры организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил)

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «14» марта 2023 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.063.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197227, г. Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д.14) и на сайте организации (<https://sites.google.com/a/pharminnotech.com/dissovet>).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фармацевтических наук, доцент



Орлов А.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Обеспечение доступности лекарственных препаратов (ЛП) является одной из основных задач лекарственной политики любого государства. Цены на лекарственные препараты являются существенным фактором, определяющим доступность препаратов для населения ввиду ограниченности бюджета системы здравоохранения. Одним из инструментов поддержки принятия решений о финансировании ЛП в рамках ограниченного бюджета является оценка технологий здравоохранения (ОТЗ), результаты которой в зарубежных странах используются в том числе для определения стратегии ценового регулирования. В настоящее время в таких странах как Италия, Германия, Франция, Япония, Канада и Австралия в рамках ОТЗ разработаны и используются критерии оценки терапевтической ценности ЛП, которые позволяют учесть его клинические преимущества по сравнению с уже существующими альтернативами в процессе формирования перечней возмещаемых препаратов. Результаты оценки терапевтической ценности ЛП также влияют на стоимость его возмещения. Данный подход позволяет рационализировать расходы системы здравоохранения за счет оплаты в соответствии с клиническим эффектом ЛП, то есть его ценностью для системы здравоохранения. В России ОТЗ представлена процедурой комплексной оценки (КО) ЛП, по результатам которой ЛП включаются в ограничительные перечни. Однако результаты КО напрямую не влияют на процесс ценового регулирования, в то время как именно стоимость ЛП является одним из ключевых параметров, определяющих его затратную эффективность. Согласно действующей методике расчета предельных отпускных цен производителей на ЖНВЛП, установленной постановлением правительства РФ от 15.09.2015 года № 979, максимальная отпускная цена определяется ценами в референтных зарубежных странах, что не отражает ценность препарата для российской системы здравоохранения. В связи с этим существующая система ценового регулирования не позволяет достичь баланс между интересами фармацевтической индустрии и системы здравоохранения. В то время как внедрение ценностно-ориентированного подхода к ценовому регулированию позволит создать условия для снижения цен на препараты, наименее востребованные системой здравоохранения (с низкой терапевтической ценностью), и с другой стороны, стимулировать производство наиболее востребованных препаратов с высокой терапевтической ценностью и инвестиции в разработку инновационных ЛП.

Таким образом, в настоящее время является актуальной разработка критериев оценки терапевтической ценности ЛП (включающей расширенный перечень клинических критериев эффективности препарата) и создание методики агрегирования этих критериев в

интегральный показатель, а также разработка методических подходов к ценообразованию на основе терапевтической ценности препаратов.

**Степень разработанности темы исследования.** Разработкой проблематики оптимизации лекарственного обеспечения, реформирования системы ценового регулирования в России, обеспечения доступности инновационных высокоэффективных препаратов и оценки терапевтической ценности препаратов занимались такие отечественные ученые как Наркевич И.А., Максимкина Е.А., Омельяновский В.В., Константинова Ю.С., Крысанов И.С., Семина А.А., Авксентьев Н.А., Колбин А.С., Плавинский С.Л., Белоусов Д.Ю., Недогода С.В., Федяева В.К., Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Трофимова Е.О., Дельви́г-Каменская Т.Ю. и др. В данных работах поднимались и изучались вопросы доступности инновационных ЛП, проблемы системы ценового регулирования, в том числе, описывались подходы к ценностно-ориентированному ценообразованию, также была разработана система классификации ЛП с учетом их инновационности и подходы к ценовому регулированию на региональном уровне. Однако при этом, в данных работах не были разработаны и предложены подходы к оптимизации процесса ценового регулирования на федеральном уровне, при создании классификации по инновационности не были учтены все критерии ЛП и заболевания, определяющие терапевтическую ценность ЛП с позиции системы здравоохранения. Кроме того, разработанные подходы были направлены на категоризацию существующих на рынке ЛП с точки зрения дальнейшего маркетингового анализа рынка (сегментация, конкурентоспособность и т.д.). Таким образом, остается не разработанным подход к определению терапевтической ценности ЛП для целей ценового регулирования.

**Цель и задачи исследования.** Цель исследования заключалась в разработке подхода к повышению эффективности ценового регулирования лекарственных препаратов, возмещаемых за счет бюджетных средств.

Для достижения данной цели были поставлены и решены следующие задачи:

- 1) Провести анализ зарубежных и отечественных подходов к организации системы ценового регулирования и к комплексной ЛП;
- 2) Разработать перечень критериев для оценки добавленной терапевтической ценности ЛП в условиях отечественной системы здравоохранения;
- 3) Провести опрос экспертов и на основании его результатов рассчитать весовые коэффициенты для каждого критерия терапевтической ценности;
- 4) Разработать и валидизировать математическую модель для расчета интегрального показателя терапевтической ценности ЛП;

- 5) Разработать подход к классификации ЛП в зависимости от уровня добавленной терапевтической ценности;
- 6) Определить дифференцированные значения порога готовности платить для различных уровней терапевтической ценности ЛП
- 7) Разработать методологические подходы к внедрению результатов оценки добавленной терапевтической ценности в систему ценового регулирования ЛП;
- 8) Провести валидацию разработанной системы ценового регулирования на примере противоопухолевых ЛП.

**Научная новизна исследования.** Впервые был разработан комплексный методический подход к проведению комплексной оценки терапевтической ценности противоопухолевых ЛП и формированию правил установления максимальной цены возмещения с учетом уровня терапевтической ценности и сравнительной клинической эффективности, в частности:

- Разработаны критерии оценки терапевтической ценности противоопухолевых ЛП с точки зрения отечественной системы здравоохранения;
- Разработан методический подход к проведению взвешивания критериев с помощью эксперимента дискретного выбора (англ. discrete choice experiment, DCE) в отношении противоопухолевых ЛП;
- Разработаны методические подходы к проведению моделирования распределенной выживаемости (англ. partial survival analysis) и оценки эффективности противоопухолевых ЛП на основании результатов клинических исследований (КИ);
- Разработана и провалидирована полноценная математическая модель оценки терапевтической ценности противоопухолевых ЛП с точки зрения отечественной системы здравоохранения;
- Разработан методический подход к классификации противоопухолевых ЛП по уровню терапевтической ценности;
- На основании результатов комплексной оценки терапевтической ценности разработаны и провалидированы методические подходы к ценовому регулированию ЛП на этапе принятия решения о включении в перечень ЖНВЛП на примере противоопухолевых ЛП.

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретическая значимость настоящего диссертационного исследования заключается в разработке методических подходов к формированию математического инструмента комплексной оценки

терапевтической ценности, позволяющего учесть несколько критериев оценки и их значимость для лиц, принимающих решения, а также в разработке подходов к ценовому регулированию ЛП с учетом уровня их терапевтической ценности. Результаты исследования могут быть использованы в высших учебных заведениях в процессе обучения по основной образовательной программе 33.05.01 Фармация. Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности использования разработанного инструмента оценки терапевтической ценности организаторами здравоохранения и медицинскими организациями для проведения оценки противоопухолевых ЛП, а также в возможности применения подходов к определению максимальной цены на ЛП, обоснованной с учетом его терапевтической ценности, что подтверждается соответствующими актами внедрения.

Методические подходы к проведению комплексной оценки противоопухолевых ЛП и к дифференцированному ценообразованию на ЛП на основе уровня терапевтической ценности ЛП внедрены:

в научно-практическую деятельность ФГБУ «Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (акт от 29.10.2020), некоммерческой организации "Ассоциация специалистов по оценке технологий в здравоохранении" (акт от 20.08.2020);

в учебный процесс кафедры организации и экономики фармации ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (акт от 11.12.2020); кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт № 24-У от 24.03.2022).

**Методология и методы исследования.** Методологической основой исследования стали опубликованные научные работы зарубежных и отечественных ученых в области управления и экономики фармации, организации лекарственного обеспечения, оценки технологий здравоохранения, фармакоэкономического моделирования, доказательной медицины и многокритериального анализа принятия решения (МКАПР).

В рамках данного исследования были использованы следующие методы: систематизация на этапе сбора информации, типологизация при выборе критериев терапевтической ценности, контент анализ при исследовании возможных значений критериев, предпочтений в выборе наиболее терапевтически ценного ЛП (взвешивание) и дифференцированных значений ППП, МКАПР при формировании модели оценки терапевтической ценности, формализация при математическом моделировании распределенной выживаемости и фармакоэкономическом моделировании. Обработка

результатов была проведена с использованием современных математических методов, электронной таблицы Microsoft Office Excel 2013 в среде Microsoft Windows 10, а также программной среды R.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Методика разработки инструмента комплексной оценки терапевтической ценности ЛП;
2. Набор критериев терапевтической ценности противоопухолевых ЛП с учетом их весовых коэффициентов;
3. Математическая модель комплексной оценки терапевтической ценности противоопухолевых ЛП;
4. Результаты комплексной оценки терапевтической ценности пяти противоопухолевых ЛП;
5. Методика формирования клиничко-экономически обоснованной цены на ЛП с учетом уровня их терапевтической ценности комплексной оценки терапевтической ценности ЛП;
6. Результаты ценообразования на два противоопухолевых препарата на основе результатов оценки их терапевтической ценности;
7. Выводы, сформированные на основании результатов разработки методики оценки терапевтической ценности и дифференцированного подхода к ценообразованию.

**Достоверность научных положений и выводов.** Достоверность полученных результатов устанавливается применением адекватных научных методов исследования и достаточным объемом информации.

**Апробация результатов.** Результаты были представлены автором:

во время доклада на международном конгрессе ISPOR в рамках заседания Российского отделения, посвященного теме «Инновации в здравоохранении: лекарственные препараты, медицинские изделия, организационных технологий» (Барселона, 2017 г.);

в рамках российско-французского круглого стола «Партнерство во имя здоровья: улучшая решения и обеспечение в здравоохранении» (Москва, 2019 г.);

в рамках международного научного семинара «Введение в многокритериальный анализ решений как инструмент поддержки принятия решения о возмещении расходов» на базе ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения (Москва, 2019 г.);

на международном виртуальном конгрессе ISPOR (онлайн, 2020 г.).

**Личный вклад автора** является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы, постановки задач, их реализации до обсуждения полученных результатов в научных публикациях, а также внедрения в практику. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.3 Организация фармацевтического дела, а именно пункту 2 – Изучение особенностей организации лекарственного обеспечения населения в условиях ОМС и рынка. Научное обоснование направлений совершенствования социально-экономических механизмов лекарственного обеспечения населения в условиях страховой медицины; пункту 3 – Разработка проблем фармакоэкономики, совершенствование информационного обеспечения принятия обоснованных решений о применении технологий здравоохранения; пункту 11 – Разработка научно-обоснованных решений, направленных на совершенствование процессов ценообразования на фармацевтическом рынке.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой ГБОУ ВПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (№ государственной регистрации 01.2.012.61653).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, разработку методики исследования и описания результатов собственного исследования, выводов, списка литературы. В работе приведены 27 таблиц и 15 рисунков. Список библиографических источников включает 116 наименований, в том числе 71 зарубежных.

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, среди которых 5 статей, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий для для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 1 статья в зарубежном журнале, рецензируемом в Web of Science.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Глава 1. Подходы к ценовому регулированию и оценке лекарственных препаратов при принятии решения об их финансировании

Проведенный анализ литературных данных показал, что в настоящее время разработан большой спектр инструментов ценового регулирования ЛП, финансируемых за счет средств государственного бюджета, которые, как правило, используются комплексно. При этом в последнее время все более востребованными становятся методы, основанные не только на экономических характеристиках препарата и системы здравоохранения, а позволяющие оценить и учесть терапевтическую ценность ЛП (например, в Великобритании, Франции, Италии, Германии). Понятие терапевтической ценности ЛП в мировом сообществе также претерпевает изменения, постепенно расширяются критерии для ее определения. Так в настоящее время в некоторых странах в качестве критерия терапевтической ценности учитывается не только показатель числа лет качественной жизни (англ. quality adjusted life years, QALY), но и другие важные для системы здравоохранения характеристики ЛП и заболевания, для лечения которых они показаны. В связи с этим приобрел широкое распространение метод многокритериального анализа принятия решений (МКАПР), который позволяет оценить и агрегировать множество критериев, необходимых для принятия решения. С точки зрения практического применения для оценки терапевтической ценности ЛП, данный метод позволяет рассчитать комплексный показатель терапевтической ценности, а также классифицировать и ранжировать препараты с учетом выбранных критериев и их значений.

В России в настоящее время отсутствует понятие терапевтической ценности ЛП в нормативно-правовом регулировании, также не разработана методика ее комплексной оценки. Однако оценка отдельных характеристик ЛП проводится в рамках процедуры КО, регулируемой Постановлением Правительства №871, при рассмотрении возможности включения препарата в перечень ЖНВЛП (систему возмещения). Существующая процедура, с одной стороны, позволяет оценить несколько различных характеристик ЛП и является прототипом качественного МКАПР (т.е. учитывает несколько критериев, но не позволяет провести интегральную количественную их оценку). С другой стороны, она не учитывает бремя заболевания (тяжесть, распространенность и т.д.), для которого показан препарат и содержит критерии, которые не могут быть отнесены к терапевтической ценности препарата (например, наличие или отсутствие локализации, стоимость курса терапии и т.д.). Также в соответствии с действующей процедурой КО отсутствует интерпретация значения итоговой суммы баллов по шкалам, не определены и не учитываются различия в значимости рассматриваемых критериев. Таким образом,

существующая процедура КО не позволяет полноценно оценить терапевтическую ценность ЛП для системы здравоохранения, а ее результаты не влияют на процесс ценового регулирования.

Процесс ценового регулирования референтных ЛП в России не связан напрямую с результатами КО ЛП. В основе используемой в настоящее время методики ценового регулирования лежит метод внешнего референтного ценообразования, то есть учитывается только экономический уровень развития страны относительно референтных зарубежных стран и не учитываются приоритеты и интересы системы здравоохранения. Кроме того, данный метод обладает рядом недостатков, связанных с риском некорректного выбора референтных стран, недоступностью информации о фактических ценах возмещения в других странах, задержкой в получении доступа к ЛП для пациентов и т.д. Внешнее референтное ценообразование также не позволяет в достаточной степени стимулировать фармацевтическую индустрию к разработке новых, высокоэффективных ЛП.

Таким образом, было установлено, что проблема определения терапевтической ценности ЛП с точки зрения системы здравоохранения и внедрения ее результатов в систему ценового регулирования является актуальной и научно значимой.

## **Глава 2. Разработка методических основ ценового регулирования лекарственных препаратов на примере противоопухолевых препаратов**

В соответствии с целями и задачами научного исследования с помощью структурно-логического моделирования была разработана программа исследования, а также выбраны материалы и методы его проведения (рисунок 1). Согласно представленной структуре, исследование состояло из девяти последовательно выполненных этапов.

В рамках выделенных этапов было проведено три экспертных опроса. Целью первого опроса (опрос №1) было определение максимального и минимального абсолютных значений шкал для некоторых критериев, а также перевод шкал в категориальный тип для последующего проведения взвешивания. В опросе приняли участие 18 респондентов, среди которых были специалисты по оценке технологий здравоохранения, врачи-онкологи, клинические фармакологи, провизоры. Сбор результатов проводился с помощью онлайн-платформы Survio (<https://www.survio.com/ru/>).

Второй экспертный опрос (опрос №2) был проведен в рамках взвешивания критериев методом эксперимента дискретного выбора (англ. discrete choice experiment, DCE). В нем приняли участие 77 респондентов, среди которых были организаторы здравоохранения, специалисты по ОТЗ, сотрудники фармацевтических компаний, врачи и провизоры. Сбор результатов также проводился с помощью онлайн-платформы Survio.

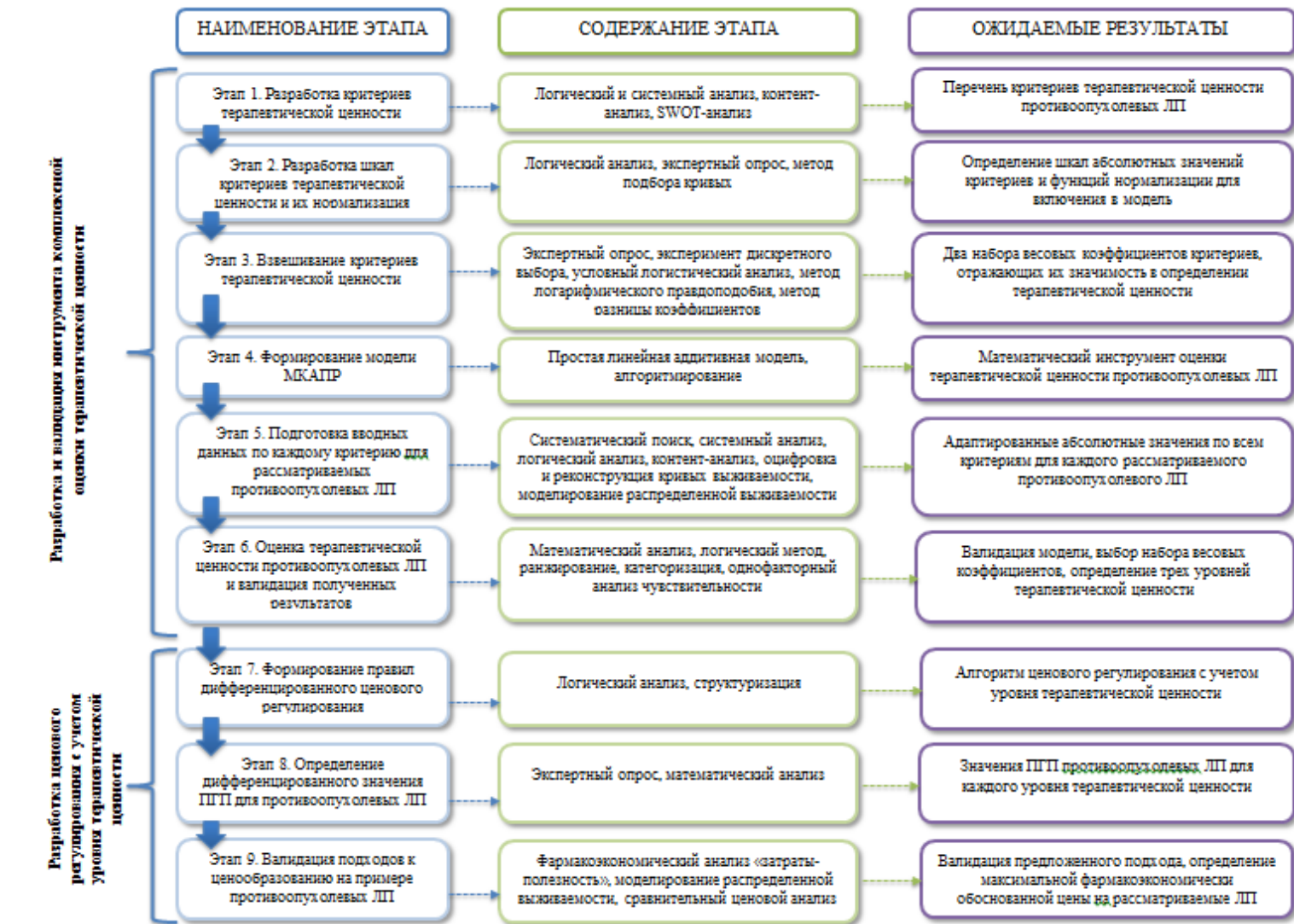


Рисунок 1 – Программа научно-исследовательской работы

Третий опрос (опрос №3) был проведен с целью определения значений порога готовности платить (ППП) для трех уровней терапевтической ценности противоопухолевых препаратов в рамках разработки правил дифференцированного ценового регулирования.

Сбор результатов проводился с помощью онлайн-платформы Google Формы (<https://docs.google.com/forms/>).

Обработка результатов всех опросов проводилась с помощью ПО MS Excel, при этом для критериев с количественной непрерывной шкалой в отношении полученных значений было рассчитано среднее значение, для качественной шкалы – частота выбора того или иного варианта ответа.

### **Глава 3. Комплексная оценка терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов**

В результате проведенного контент-анализа был сформирован перечень из пяти критериев терапевтической ценности ЛП: эффективность, безопасность, терапевтическая потребность, тяжесть заболевания и удобство приема. При этом критерий удобства приема состоял из следующих подкритериев: возможность применения амбулаторно (дома), возможность применения перорально, модифицированная лекарственная форма, кратность приема, другие преимущества, частота приема в течение курса. На основании результатов опроса №1 были сформированы определения критериев и шкалы их абсолютных значений (таблица 1).

Таблица 1 – Шкалы абсолютных значений критериев и их значения

<b>Критерий</b>	<b>Определение</b>	<b>Тип шкалы</b>	<b>Диапазон значений</b>
Эффективность	Количество сохраненных QALY в течение 5 лет моделируемой жизни пациента при приеме оцениваемого противоопухолевого ЛП	Количественная	0 – 3,0 QALY
Безопасность	Доля пациентов, у которых могут возникнуть серьезные нежелательные явления (НЯ) или НЯ 3-4 степени тяжести	Количественная	0 – 80%
Удобство приема	Наличие или отсутствие преимуществ у ЛП в способе приема, кратности приема, лекарственной форме и т.д.	Количественная	0 – 6 баллов
Тяжесть заболевания	Показатель качества жизни (КЖ)	Количественная	0 – 1 полезности

Терапевтическая потребность	Количество ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП и применяющихся по тому же показанию и в той же клинической ситуации	Качественная	- Высокая - Средняя - Низкая - Отсутствие
-----------------------------	---	--------------	--

По результатам проведенного взвешивания с помощью опроса №2, проведенного в рамках метода DCE, и двух методов расчета весовых коэффициентов были получены два набора значений весовых коэффициентов (рисунок 2). Полученные значения весовых коэффициентов в значительной степени отличаются друг от друга. Согласно результатам сравнительного анализа, более чем на 100% отличаются веса критериев терапевтической потребности (на 193%) и удобства приема (на 516%).

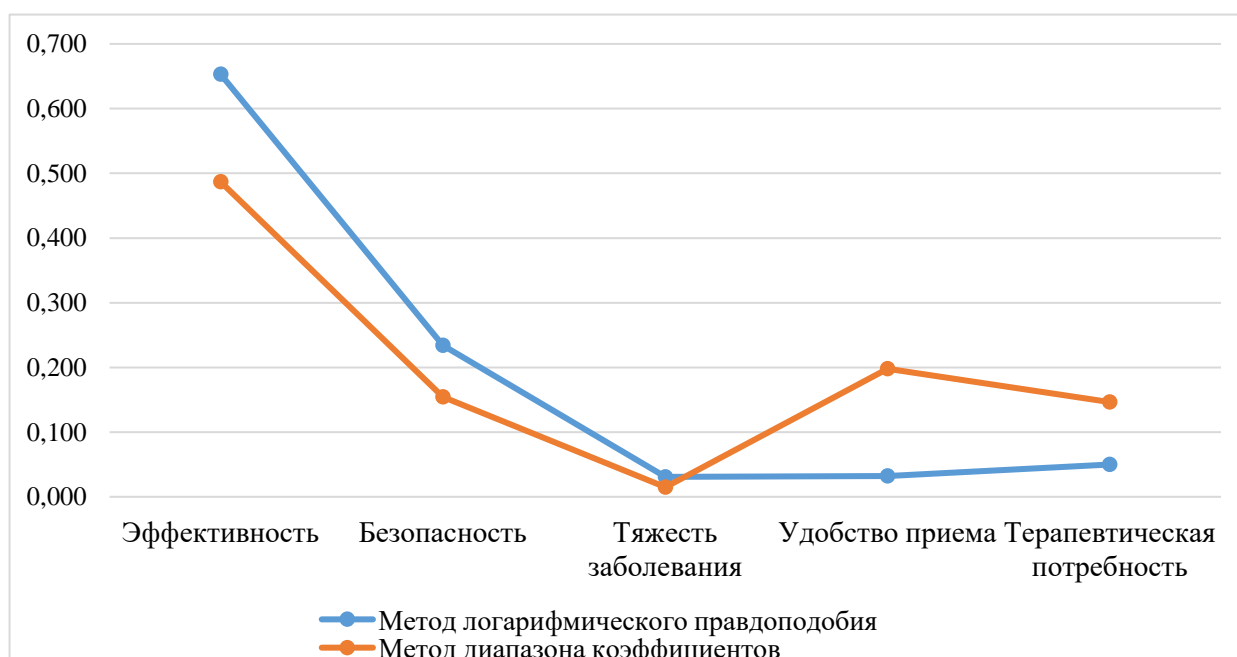


Рисунок 2 – Сопоставление весовых коэффициентов для критериев терапевтической ценности, полученных разными методами

На основании полученных шкал и весовых коэффициентов была разработана простая линейная аддитивная модель (англ. simple linear additive model, SLAM) МКАПР, которая представляет собой математический шаблон, результатом работы которого является интегральный показатель терапевтической ценности (ИПТЦ):

$$\text{ИПТЦ} = (0,49 - 0,653 \times K_{\text{эфф}}) + (0,15 - 0,234 \times K_{\text{без}}) + (0,01 - 0,031 \times K_{\text{тз}}) + (0,032 - 0,2 \times K_{\text{уп}}) + (0,05 - 0,15 \times K_{\text{тп}}),$$

где К – количество баллов (уровень выраженности) по каждому рассматриваемому критерию; Кэфф – критерий эффективности; Кбез – критерий безопасности; Ктз – критерий тяжести заболевания; Куп – критерий удобства приема; Ктп – терапевтическая потребность.

С целью оценки корректности работы модели была проведена ее валидация на 5 противоопухолевых ЛП: абемациклиб, палбоциклиб, акситиниб, кабозантиниб, алектиниб. Следует отметить, что МНН палбоциклиб, акситиниб и алектиниб включены в перечень ЖНВЛП 2020 года, в то время как препараты абемациклиб и кабозантиниб – рекомендованы к включению в перечень ЖНВЛП 2021 года. В таблице 2 представлены показания, в отношении которых была проведена комплексной оценка терапевтической ценности.

Таблица 2 – Показания противоопухолевых препаратов, выбранные для проведения оценки терапевтической ценности

МНН	Код МКБ-10	Показания, отобранные для анализа
Абемациклиб	C50	Лечение положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER 2-) распространенного или метастатического рака молочной железы (РМЖ) в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линией терапии
Палбоциклиб		В сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического РМЖ HR и HER2- в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию
Акситиниб	C64	Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии)
Кабозантиниб		Лечение распространенного почечно-клеточного рака: у взрослых пациентов после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами (VEGF-таргетная терапия)
Алектиниб	C34	Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы апластической лимфомы (англ. Anaplastic lymphoma kinase, ALK) (ALK-положительный) в первой линии терапии

Для проведения оценки с помощью разработанного математического инструмента для каждого анализируемого МНН по каждому из критериев были подготовлены входные данные. В частности, для получения значений критериев безопасности, тяжести заболевания и терапевтической потребности был проведен поиск и анализ источников

литературы (публикации клинических исследований, популяционных исследований качества жизни, инструкций по медицинскому применению, перечня ЖНВЛП и клинических рекомендаций по соответствующим показаниям нозологиям). Значения критериев эффективности и удобства приема были получены расчетным путем. В частности, эффективность, выраженная в QALY, была рассчитана с помощью моделирования распределенной выживаемости (англ. partial survival analysis) на основании оцифрованных кривых выживаемости, извлеченных из публикаций клинических исследований. Баллы по удобству приема были рассчитаны по разработанной иерархической шкале с учетом результатов анализа инструкций по медицинскому применению оцениваемых препаратов и отобранных препаратов сравнения. В таблице 3 представлены абсолютные значения критериев для каждого препарата.

Таблица 3 – Абсолютные значения критериев терапевтической ценности? для рассматриваемых противоопухолевых ЛП

<b>Критерий</b>	Абемациклиб	Палбоциклиб	Акситиниб	Кабозантиниб	Алектиниб
Эффективность, QALY	1,93	2,47	1,48	1,79	2,86
Безопасность, %*	22,4	22,4	40,7	39,58	25
Тяжесть заболевания, КЖ	0,75	0,75	0,78	0,78	0,74
Терапевтическая потребность, кол-во ЛП	0	0	0	0	0,67
Удобство приема, баллы	1,5	2,3	1,5	2	1,5

\* - частота возникновения серьезных нежелательных явлений

Подробные результаты проведенной оценки терапевтической ценности противоопухолевых ЛП с помощью разработанного математического инструмента и двух наборов весовых коэффициентов, рассчитанных методом логарифмического правдоподобия и разницы коэффициентов, соответственно, представлены в таблице 4. Согласно представленным результатам, использование того или иного набора коэффициентов не повлияло на порядок ранжирования препаратов. В частности, препаратом с наибольшим значением ИПТЦ стал алектиниб, далее по убыванию: палбоциклиб, абемациклиб, кабозантиниб и акситиниб (рисунок 2).

Таблица 4 – Результаты расчета ИПТЦ противоопухолевых препаратов

МНН	Критерии										Взвешенный ИПТЦ	100- балльная оценка
	Эффективность		Безопасность		Тяжесть заболевания		Удобство приема		Терапевтическая потребность			
	Значение	Вес <sup>1</sup>	Значение	Вес <sup>1</sup>	Значение	Вес <sup>1</sup>	Значение	Вес <sup>1</sup>	Значение	Вес <sup>1</sup>		
<b>Абемациклиб</b>	0,643269	0,65	0,720	0,23	0,75	0,031	0,25005	0,032	0	0,0499	0,620	62,0
<b>Палбоциклиб</b>	0,823251	0,65	0,720	0,23	0,75	0,031	0,38341	0,032	0	0,0499	0,742	74,2
<b>Акситиниб</b>	0,493284	0,65	0,492	0,23	0,78	0,031	0,25005	0,032	0	0,0499	0,469	46,9
<b>Кабозантиниб</b>	0,595233	0,65	0,505	0,23	0,78	0,031	0,3334	0,032	0	0,0499	0,542	54,2
<b>Алектиниб</b>	0,953238	0,65	0,688	0,23	0,74	0,031	0,25005	0,032	0,67	0,0499	0,848	84,8
	<b>Значение</b>	<b>Вес<sup>2</sup></b>	<b>Значение</b>	<b>Вес<sup>2</sup></b>	<b>Значение</b>	<b>Вес<sup>2</sup></b>	<b>Значение</b>	<b>Вес<sup>2</sup></b>	<b>Значение</b>	<b>Вес<sup>2</sup></b>		
<b>Абемациклиб</b>	0,643269	0,49	0,720	0,15	0,75	0,01	0,25005	0,20	0	0,15	0,485	48,5
<b>Палбоциклиб</b>	0,823251	0,49	0,720	0,15	0,75	0,01	0,38341	0,20	0	0,15	0,599	59,9
<b>Акситиниб</b>	0,493284	0,49	0,492	0,15	0,78	0,01	0,25005	0,20	0	0,15	0,377	37,7
<b>Кабозантиниб</b>	0,595233	0,49	0,505	0,15	0,78	0,01	0,3334	0,20	0	0,15	0,445	44,5
<b>Алектиниб</b>	0,953238	0,49	0,688	0,15	0,74	0,01	0,25005	0,20	0,67	0,15	0,728	72,8

Примечание: Вес<sup>1</sup> – весовой коэффициент, рассчитанный методом логарифмического правдоподобия, Вес<sup>2</sup> – весовой коэффициент, рассчитанный методом разницы коэффициентов



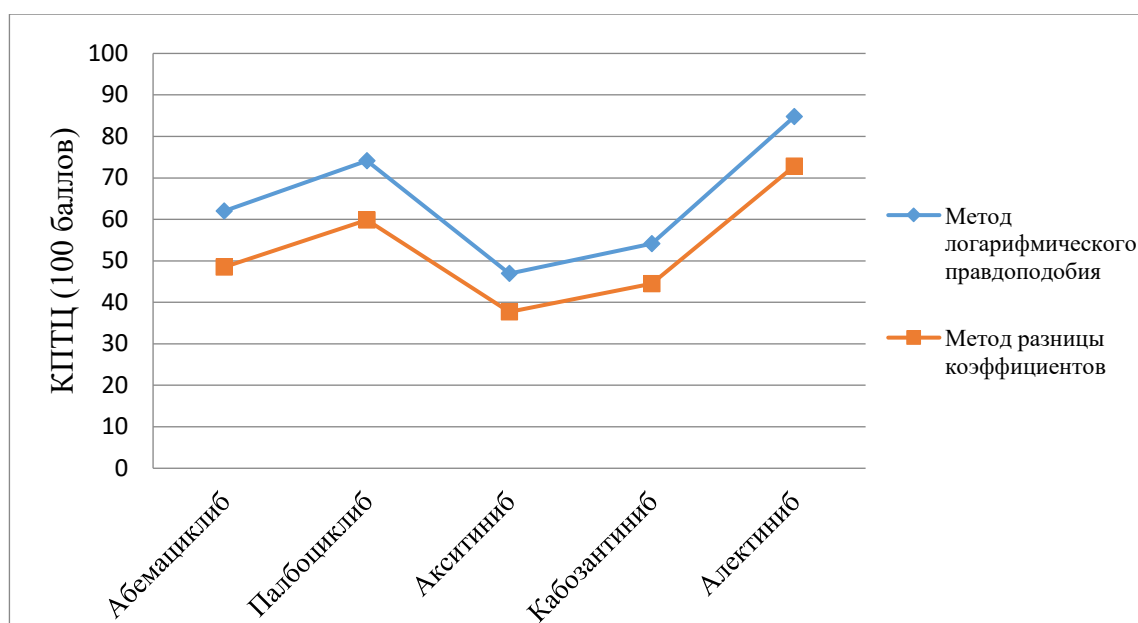


Рисунок 3 – ИПТЦ, полученные с использованием весовых коэффициентов, рассчитанных разными методами

Согласно результатам проведенного однофакторного анализа чувствительности, при использовании весовых коэффициентов, рассчитанных методом логарифмического правдоподобия, изменение весов критерия удобства приема приводит к нарушению последовательности ранжирования препаратов, в частности, палбоциклиб становится более терапевтически ценным, чем алектиниб, а кабозантиниб становится более терапевтически ценным, чем абемациклиб. При этом акситиниб остается наименее терапевтически ценным. Данная ситуация может свидетельствовать о неустойчивости результатов модели по данному критерию. При этом в случае весовых коэффициентов, рассчитанных методом разницы коэффициентов, при изменении весов критерия удобства приема последовательность ранжирования нарушается только в отношении препаратов кабозантиниб и абемациклиб. В связи с этим в дальнейшем исследовании были использованы результаты модели оценки терапевтической ценности, полученные с помощью метода разницы коэффициентов.

В соответствии со 100-бальной шкале была предложена следующая категоризация противоопухолевых препаратов с точки зрения их терапевтической ценности:

- препараты с высоким уровнем терапевтической ценности (ИПТЦ  $\geq 59$ );
- препараты со средним уровнем терапевтической ценности ( $30 \leq$  ИПТЦ  $< 59$ );
- препараты с низким уровнем терапевтической ценности (ИПТЦ  $< 30$ ).

#### **Глава 4. Система дифференцированного регулирования цены возмещения лекарственных препаратов за счет средств государственного бюджета на основе комплексной оценки**

В качестве ценностно-ориентированного подхода к ценовому регулированию ЛП было предложено следующее:

1. Сохранить приоритет результатов оценки сравнительной эффективности ЛП, предлагаемого к включению в перечень ЖНВЛП (принцип доказательной медицины), т.е. считать ЛП равноэффективными при отсутствии статистически значимых различий;
2. Для ЛП с доказанным статистически значимым преимуществом в клинической эффективности внедрить ценностно-ориентированный подход – применение дифференцированного ППП для разных уровней терапевтической ценности.

С учетом предложенных подходов были сформулированы следующие способы расчета максимальной рекомендованной цены возмещения на ЛП:

1. При отсутствии по результатам сравнительных КИ статистически значимых различий максимальная рекомендованная цена возмещения устанавливается с учетом, что затраты на предлагаемый ЛП не превышают затраты на препарат сравнения;

2. При наличии по результатам сравнительных КИ статистически значимых различий:

- 2.1 если предлагаемый ЛП обладает по результатам КЭИ меньшей или большей эффективностью, чем препарат сравнения:

- предлагаемый ЛП обладает высоким уровнем терапевтической ценности (значение) – максимальная рекомендованная цена возмещения устанавливается с учетом, что стоимость 1 дополнительной эффективности не превышает ППП<sub>1</sub>;
- предлагаемый ЛП обладает средним уровнем терапевтической ценности (значение) – максимальная рекомендованная цена возмещения устанавливается с учетом, что стоимость 1 дополнительной эффективности не превышает ППП<sub>2</sub>;
- предлагаемый ЛП обладает низким уровнем терапевтической ценности (значение) – максимальная рекомендованная цена возмещения устанавливается с учетом, что стоимость 1 дополнительной эффективности не превышает ППП<sub>3</sub>;

2.2 Если предлагаемый ЛП обладает по результатам КЭИ такой же эффективностью, что и препарат сравнения, то максимальная рекомендованная цена возмещения должна быть меньше цены на препарат сравнения.

В рамках валидации предлагаемого подхода с помощью опроса №3 были определены значения ПГП для трех уровней терапевтической ценности противоопухолевых ЛП (таблица 5).

Таблица 5 – Дифференцированные значения ПГП в руб. за год качественной жизни (QALY) для трех уровней терапевтической ценности ЛП

Уровень терапевтической ценности	Низкий	Средний	Высокий
Значение ПГП, руб.	1 340 000	2 440 000	7 260 000

На основании полученных значений были сформированы соответствующие кривые готовности платить для трех уровней терапевтической ценности.

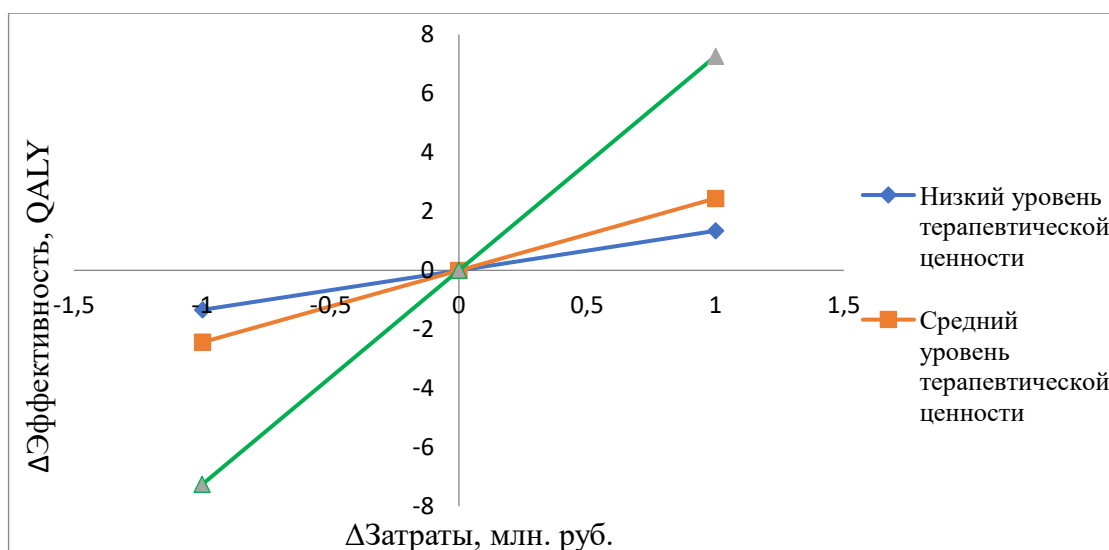


Рисунок 4 – Кривые готовности платить для трех уровней терапевтической ценности

Расчет максимальной клинико-экономически обоснованной цены был проведен по отношению к противоопухолевым препаратам абемациклиб и кабозантиниб. На основе построенных моделей распределенной выживаемости, с помощью которых ранее был произведен расчет QALY для критерия эффективности, был проведен анализ «затраты-полезность» на 5-летний временной горизонт терапии рассматриваемыми препаратами. Для препарата абемациклиб в качестве препарата сравнения был использован препарат палбоциклиб, а для препарата кабозантиниб был использован препарат сравнения акситиниб. Расчет затрат на терапии абемациклибом и кабозантинибом был произведен с

использованием средневзвешенной фактической цены государственных закупок на 2020 год.

Основные результаты проведенного клинико-экономического моделирования представлены в таблице 6. Дисконтированные затраты за 5 лет терапии 1 пациента для препаратов абемациклиб и палбоциклиб составила 1 215 468,41 руб. и 2 680 493,32 руб. соответственно, а для препаратов кабозантиниб и акситиниб 5 297 136,45 руб. и 2 246 444,16 руб. соответственно.

Таблица 6 – Результаты анализа «затраты-полезность» оцениваемых противоопухолевых препаратов

Показатели	Абемациклиб	Палбоциклиб	Кабозантиниб	Акситиниб
QALY	1,93	2,47	1,79	1,48
Разница в QALY	-0,55	-	0,31	-
Затраты на 1 пациента за 5 лет, руб.	1 215 468,41	2 680 493,32	5 297 136,45	2 246 444,16
Разница в затратах, руб.	-1 465 024,91	-	3 050 692,30	-
Показатель ICER, руб.	2 683 439,35	-	9 933 290,82	-

Таким образом, препарат абемациклиб характеризуется меньшей эффективностью и меньшей стоимостью (на 54,6%) по сравнению с препаратом палбоциклиб, в то время как препарат кабозантиниб, наоборот, характеризуется большей эффективностью и большими затратами, чем препарат акситиниб (на 135%).

Согласно предложенной системе ценового регулирования, максимальная цена на абемациклиб должна быть установлена так, чтобы затраты на абемациклиб не превышали затраты на палбоциклиб. Так, препарат абемациклиб при использованной цене за упаковку 150 мг N14 равной 32 165 рублей является клинико-экономически приемлемой технологией. При этом максимальная цена за упаковку 150 мг N14 ориентировочно не должна превышать 70 300 рублей (рассчитано методом подстановки).

В случае ЛП кабозантиниб с учетом его статистически значимого преимущества в эффективности по сравнению с препаратом сравнения и среднего уровня терапевтической ценности, максимальная клинико-экономически приемлемая цена должна быть установлена так, чтобы стоимость 1 единицы дополнительной эффективности не превышала ППП<sub>2</sub> – 2 440 000 рублей. Так, препарат кабозантиниб при использованной цене за упаковку 60 мг N30 равной 505 666,98 рублей (средневзвешенная цена по данным государственных закупок на 2020 год) является клинико-экономически неприемлемой технологией. При этом максимальная цена за упаковку 60 мг N30 ориентировочно не должна превышать 285 000 рублей (рассчитано методом подстановки).

### ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Анализ зарубежных подходов к организации системы ценового регулирования на ЛП, показал, что наиболее широко распространенным является метод внешнего референтного ценообразования, однако он обладает рядом недостатков (закрытость сведений о фактических установленных ценах возмещения, недостаточное стимулирование инноваций и т.д.). В связи с этим во многих странах разрабатываются новые подходы, основанные на определении терапевтической ценности ЛП – ценностно-ориентированное ценообразование. В РФ процесс ценового регулирования оригинальных ЛП представлен методом внешнего референтного ценообразования. Существующая процедура КО препаратам, оценивающая различные характеристики ЛП, применяется только для принятия решений о возмещении и, в отличие от многих зарубежных стран (Великобритания, Италия, Франция, Германия), результаты КО не применяются в процессе ценообразования. Методом, позволяющим агрегировать различные характеристики ЛП и заболевания в интегральный показатель терапевтической ценности, с учетом их значимости является МКАПР.
2. В результате проведенного анализа научной литературы и текущей системы КО был сформирован перечень критериев оценки терапевтической ценности противоопухолевых препаратов для условий здравоохранения РФ, включающий эффективность, безопасность, тяжесть заболевания, терапевтическую потребность и удобство приема.
3. По результатам проведенного опроса по взвешиванию критериев было выявлено, что наиболее значимым для отечественной системы здравоохранения является критерий эффективности, а наименее значимым – критерий тяжести заболевания. Распределение значимости остальных критериев отличалось в зависимости от

используемого метода расчета весовых коэффициентов. При расчете методом логарифмического правдоподобия критерии распределялись в порядке убывания значимости: безопасность, терапевтическая потребность, удобство приема. При расчете методом разницы коэффициентов критерии распределялись в порядке убывания значимости: удобство приема, безопасность, терапевтическая потребность.

4. В результате проведенного исследования была разработана простая линейная аддитивная модель для проведения комплексной оценки терапевтической ценности противоопухолевых препаратов на основе методики МКАПР. Данная модель позволяет получить интегральный показатель терапевтической ценности (ИПТЦ) противоопухолевого ЛП с учетом установленных критериев. Валидация разработанной модели на примере конкретных противоопухолевых препаратов показала, что наиболее устойчивые результаты наблюдаются при использовании весовых коэффициентов, рассчитанных методом разницы коэффициентов.
5. Согласно полученным результатам оценки ИПТЦ были установлены 3 возможных уровня терапевтической ценности противоопухолевых препаратов: высокий (ИПТЦ  $\geq 59$ ), средний ( $30 \leq$  ИПТЦ  $< 59$ ) и низкий (ИПТЦ  $< 30$ ). Средним уровнем терапевтической ценности обладают ЛП акситиниб, кабозантиниб и абемациклиб. Высоким уровнем терапевтической ценности обладают ЛП палбоциклиб и алектиниб.
6. В результате проведенного экспертного опроса были установлены дифференцированные значения ППП для трех уровней терапевтической ценности противоопухолевых ЛП (1 270 тыс. руб. для низкой терапевтической ценности, 2 448 тыс. руб. – для средней, 7 290 тыс. руб. – для высокой).
7. Согласно предложенной системе дифференцированного ценообразования на основе ИПТЦ, в качестве первичного критерия выбора методики определения максимальной фармакоэкономически обоснованной цены на ЛП целесообразно использовать результаты сравнительной оценки клинической эффективности. Для ЛП, обладающих статистически значимыми преимуществами в эффективности, максимальная фармакоэкономически обоснованная цена устанавливается в зависимости от уровня ИПТЦ и дифференцированного значения ППП. В случае отсутствия статистически значимых различий в эффективности по сравнению с релевантным препаратом сравнения, максимальная цена на ЛП не должна превышать значение, при котором затраты на его применение превышают затраты на терапию препаратом сравнения.

8. Применение предложенной системы ценового регулирования выявило, что текущая средневзвешенная закупочная цена на препарат абемидиклиб за упаковку 150 мг N14 равная 32 165 рублей является фармакоэкономически приемлемой, при этом максимальная цена за упаковку 150 мг N14 не должна превышать 70 300 рублей. Текущая средневзвешенная закупочная цена на препарат кабозантиниб за упаковку 60 мг N30 равная 505 666,98 рублей является фармакоэкономически неприемлемой, она не должна превышать 285 000 рублей.

**Практические рекомендации.** Результаты исследования, могут быть использованы в качестве методической основы для обоснования терапевтической ценности ЛП и/или экономической эффективности предлагаемой к регистрации цены на ЛП при их включении в перечень ЖНВЛП, а также для формирования системы ценностно-ориентированного ценового регулирования на ЛП, предлагаемые для включения в перечень ЖНВЛП.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Основным направлением дальнейшего развития данного исследования является универсализация модели комплексной оценки терапевтической ценности и установленных дифференцированных значений ППП для обеспечения возможности оценки любых ЛП и заболеваний. Также целесообразным является стандартизация вводных данных о ЛП и заболевании, которые используются для оценки каждого критерия в модели, например, расчет российских тарифов качества жизни, формирование перечня информации, необходимой к представлению заявителем в досье и т.д.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Лемешко, В.А. Совершенствование подходов к ценовому регулированию инновационных лекарственных препаратов, финансируемых за счет бюджетных средств / В.А. Лемешко, Н.З. Мусина, В.К. Федяева // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – № 4. – С.25-30.

2. Мусина, Н.З. Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов / Н.З. Мусина, В.К. Федяева, В.В. Омеляновский, Г.Р. Хачатрян, К.В. Герасимова, В.А. Лемешко, С.П. Кончиц // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – № 3. – С. 66-76.

3. Лемешко, В.А. Лекарственное обеспечение и оценка медицинских технологий в системе здравоохранения Канады / В.А. Лемешко, Т.С. Тепцова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. – № 1 (31). – С. 30-39.

4. Lemeshko, V. PHP210-Development of drug innovativeness assessment tool for decision-making in reimbursement and pricing / V. Lemeshko, V. Fedyaeva, N. Musina et al. // Value in Health. – 2018. – Т. 21. – Р.185.

5. Лемешко, В.А. Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения: возможности реализации в рамках ценообразования на лекарственные препараты / В.А. Лемешко, Н.З. Мусина // Фармация. – 2020. – Т. 69. – № 5.– С. 37-42.

6. Лемешко, В.А. Многокритериальный анализ принятия решений (МКАПР) с использованием моделей полного агрегирования: методология и применение в здравоохранении / В.А. Лемешко, А.А. Антонов, Г.Р. Хачатрян, Н.З. Мусина., В.В. Омеляновский // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 3. – С. 251-274.

7. Безденежных, Т.П. Анализ подходов к определению порогов готовности платить за технологии здравоохранения, установление их предельной величины на примере стран с развитой системой оценки технологий здравоохранения / Т.П.Безденежных, Н.З Мусина, В.К. Федяева, Т.С. Тепцова, В.А. Лемешко, В.В. Омеляновский // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – Т. 11. – № 4. – С. 73-80.

8. Система оказания медицинской помощи в Российской Федерации: информационный бюллетень / М.В. Авксентьева, К.В. Герасимова, И.А. Железнякова [и др.]; под редакцией В.В. Омеляновского. – Москва: Наука, 2019. – 181 с.

9. Омеляновский, В.В. Лекарственное обеспечение и оценка технологий здравоохранения во Франции / В.В. Омеляновский, А.В. Никитина, В.А. Лемешко, Г.Р. Хачатрян // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 71-83.

10. Лемешко, В.А. Определение терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов / В.А. Лемешко, Н.З. Мусина, В.В. Омеляновский // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13. – № 3. – С. 262-269.