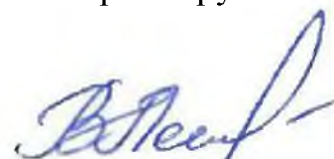


Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
кандидат фармацевтических наук,
доцент Мусина Нурия Загитовна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ПОДХОДЫ К ЦЕНОВОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И ОЦЕНКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЯ ОБ ИХ ФИНАНСИРОВАНИИ	12
1.1 Анализ зарубежных подходов к ценообразованию	15
1.2 Анализ текущей отечественной практики принятия решений о финансировании лекарственных препаратов и их ценовом регулировании ...	25
1.3 Анализ методологических подходов к ценностно-ориентированному ценообразованию	36
1.4 Анализ методологических подходов к проведению многокритериального анализа принятия решений в ОТЗ	54
Выводы к главе 1	58
Глава 2. РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ОСНОВ ЦЕНОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЛП НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	60
2.1 Методика комплексной оценки терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов	60
2.2 Методика валидации модели комплексной оценки терапевтической ценности.....	66
2.3 Формирование методологических подходов к определению цены на противоопухолевые препараты на основании результатов комплексной оценки терапевтической ценности	74
Выводы к главе 2.....	77
Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	79

3.1 Построение модели оценки терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов.....	79
3.2 Валидация модели оценки терапевтической ценности на примере противоопухолевых препаратов.....	89
Выводы к главе 3.....	110
Глава 4. СИСТЕМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЦЕНЫ ВОЗМЕЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ.....	111
4.1 Разработка общих подходов к дифференцированному ценообразованию с учетом уровня терапевтической ценности препарата.....	111
4.2 Валидация предлагаемых подходов на примере оцененных противоопухолевых препаратов.....	116
Выводы к главе 4.....	124
ВЫВОДЫ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
Приложение А.....	148
Приложение Б.....	151
Приложение В.....	159
Приложение Г.....	163

ВВЕДЕНИЕ

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., Омеляновский 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 ПГП, 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 клинико-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: улучшение решений 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.).

Апробация диссертации состоялась декабря 2020 г. на заседании кафедры фармакологии Института фармации им. И.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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.

Глава 1. ПОДХОДЫ К ЦЕНОВОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И ОЦЕНКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЯ ОБ ИХ ФИНАНСИРОВАНИИ

В большинстве стран мира разработаны и действуют национальные или социальные программы медицинского страхования, которые обеспечивают застрахованное население определенным объемом медицинской помощи за счет средств государственного бюджета или страхового фонда. Чаще всего данные программы также подразумевают возмещение стоимости лекарственной терапии. Организация данной системы специфична для каждой страны, однако, как правило, государство возмещает стоимость только тех ЛП, которые прошли процедуру отбора и были включены в специальные ограничительные перечни. В рамках данной системы государство, как плательщик, также осуществляет ценовое регулирование на ЛП, подлежащие возмещению [19]. В первую очередь это связано с ограниченностью его финансовых ресурсов и стремлением к увеличению доступности ЛП для пациентов, которые также выступают в роли налогоплательщиков. Кроме того, с точки зрения экономики, попадание препарата на ограниченный государственный рынок, а также патентная защита, в случае референтных ЛП, формируют условия неэластичного спроса на данные препараты, что также может привести к завышению ценовых предложений компаний-разработчиков. При этом с учетом структуры цены, в которую входят общие затраты, затраты на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР), а также специфичные для каждой страны маржинальные издержки, государство заинтересовано в поддержании рентабельности производителей ЛП и поощрении разработки высокоэффективных инновационных препаратов. Таким образом, в процессе формирования цены необходимо учитывать комплексное влияние производственных, социальных, рыночных, нормативно-правовых, финансовых и этических аспектов [19, 63].

В классической экономической теории цена представляет собой денежное выражение ценности специфического продукта или количество денежных единиц,

которое необходимо для приобретения продукта. При этом она также представляет собой баланс между спросом и предложением [99].

На идеальном конкурентном рынке цена является точкой равновесия (принцип Парето), в которой спрос на конкретный товар равен его предложению. Однако в сфере рынка медицинских технологий, в частности ЛП, принципы свободного рынка работают не всегда. Можно выделить следующие основные причины, доказывающие целесообразность ценового регулирования медицинских технологий [99]:

- большое количество доступных медицинских технологий (любая медицинская технология включает в себя не только вмешательство, но и показание к применению, при этом у одного продукта может быть несколько показаний, в связи с чем медицинские технологии нельзя рассматривать как гомогенный товар);
- асимметричность информации (в большинстве случаев конечный потребитель (пациент) не обладает достаточными знаниями о медицинской технологии или услуге, которые покупает);
- неоднородность потребителей (конечным потребителем медицинских технологий является пациент, однако следует помнить, что решение о назначении технологии принимается, как правило, лечащим врачом (промежуточный потребитель), кроме того, в случае системы лекарственного обеспечения еще одним промежуточным потребителем является регулирующий орган, принимающий решения относительно включения конкретной технологии в пакет льгот, финансируемых из государственных средств, включая перечень возмещаемых препаратов);
- сложность вывода на рынок нового продукта (затраты на инвестиции в исследования и разработки, а затем и в продажи на рынке инновационных фармацевтических продуктов чрезвычайно высоки);

- частое отсутствие товаров-заменителей (конкретная медицинская технология является либо единственным терапевтическим подходом с доказанной эффективностью при данном показании, либо наиболее действенной терапевтической опцией – в данных ситуациях производитель становится монополистом).

Существует множество подходов к формированию системы ценового регулирования. Условно выделяют два основных вида методов контроля цены возмещения – прямые и непрямые. К прямым методам относятся применение системы свободного ценообразования и применение жесткого ценового контроля (установление цен на ЛПП государством). Непрямые методы можно также разделить на две группы: методы, влияющие на спрос (создание клинических рекомендаций, использование ограничительных перечней ЛПП, контроль потребления ЛПП через рецептуру, формирование системы возмещения и выделение на нее целевого бюджета и т.д.) и методы, влияющие на предложение (контроль прибыли компаний-производителей, обязательное предоставление скидок, установление правил ценообразования и т.д.) [99].

С точки зрения структуры цены на ЛПП предметом регулирования могут выступать цены производителей или их отдельные составляющие, оптовые и розничные торговые надбавки, доходы фармацевтических компаний, цены на новые ЛПП [45].

Таким образом, государственная система здравоохранения выступает в уникальной роли потребителя, способного напрямую влиять на цену предложения вне зависимости от экономических законов. Однако, с учетом того, что процесс лекарственного обеспечения пациентов за счет средств государственного бюджета или бюджета страховой программы представляет собой систему отношений продавцов и покупателей, которая определяет объемы производства разных благ и их цены (то есть является рынком), то он также в том или ином объеме подчиняется законам рыночных отношений, а поведение системы здравоохранения определяется ее ролью в качестве потребителя и плательщика. Так, две основные

теоретические школы поведения потребителя (кардиналистская и ординалистская) обосновывали процесс принятия потребителем решения оценкой полезности приобретаемого блага в соотношении с его ценой. При этом оптимальным выбором потребителя является максимизация общей полезности или удовлетворения от расходования фиксированного дохода на приобретение благ (равновесие потребителя) [39].

С точки зрения экономики здравоохранения такой инструмент как оценка технологий здравоохранения призвана оценить полезность медицинских технологий, в частности, лекарственных препаратов и соотнести ее с ценовым предложением (затратами) не только в отношении конкретного препарата, но и в рамках сравнения двух или нескольких препаратов. Данный подход коррелирует со вторым законом Госсена, который гласит, что при заданных ценах и бюджете потребитель максимизирует полезность, когда отношение предельной полезности (прироста полезности, извлекаемой потребителем из дополнительной единицы продукции) и цены одинакова по всем потребляемым им благам. При этом рост цены блага при неизменности цен на другие блага и том же доходе потребителя вызывает снижение соотношения предельной полезности его потребления и цены, что приводит к снижению спроса на него [39].

Таким образом, рассматривая возможность государственного регулирования цен на лекарственные препараты как инструмент прямого формирования спроса, целесообразным представляется использование методов, основанных на инкрементальной количественной оценке полезности препаратов и ее сопоставлении с бюджетными возможностями системы здравоохранения. Данный подход позволит оптимизировать вмешательство потребителя в рынок за счет большей приверженности его законам и принципам.

1.1 Анализ текущей отечественной практики принятия решений о финансировании лекарственных препаратов и их ценовом регулировании

В России первые элементы системы ценового регулирования начали складываться в 90-х гг., так в приложении к Указу Президента РСФСР «О мерах по либерализации цен» от 03 декабря 1991 г. №297 лекарственные средства и изделия медицинского назначения были перечислены в перечне товаров, цены на которые регулируются государством. До 2000-х годов система ценового регулирования не имела достаточно четких и прозрачно прописанных правил регулирования, так в Указе Президента РФ «О мерах по упорядочению государственного регулирования цен (тарифов)» от 28 февраля 1995 г. №221 председателем Правительства РФ 7 марта 1995 г. было подписано Постановление №239, согласно которому регулированию торговых надбавок на ЛП было отнесено к ведению субъектов РФ, а федеральном законе «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. №86-ФЗ в пункте 1 статьи 5 закона просто отмечалось, что ЛП являются одним из видов товаров, в отношении которых сохраняется государственное регулирование цен [16].

В период с 2000 по 2009 гг. система ценового регулирования претерпевала изменения в сторону выработки более четко прописанных правил и регуляторных норм в виде утвержденных методик определения предельной отпускной цены производителя (Постановление Правительства РФ № 782 от 09.11.2001, Постановление Правительства РФ № 239 в ред. Постановления Правительства РФ № 654 от 08.08.2009), которые стали основой текущей системы. При этом неотъемлемой частью контроля цен на ЛП был перечень ЖНВЛП, так как регулированию подвергалась цена именно на препараты, включенные в него. В качестве основных подходов к определению цен использовались: данные о себестоимости и прогнозируемой прибыли (для отечественных препаратов) и принцип "поставка без оплаты пошлины" и данные о фактических отпускных ценах на ЛП в государстве производителя и других государствах, где оно зарегистрировано и размерах ставки ввозной таможенной пошлины на него при ввозе на территорию Российской Федерации (для препаратов иностранных производителей) [16].

Значимыми изменениями в сфере ценового регулирования стали создание и вступление в силу Постановления 871 от 9 сентября 2014 года и его редакция от 9 ноября 2018 года, так как в данном документе были установлены основные правила формирования перечня ЖНВЛП, включающие фармакоэкономический анализ ЛП, что означает внедрение оценки экономической эффективности предлагаемой к финансированию цены на ЛП. Также не менее значимыми стали изменения в правил государственной регистрации цен на ЛП и методики расчета предельной отпускной цены, произошедшие в 2018 и 2020 годах, так как именно они инициировали переход на внешнее референтное ценообразование с введением периода обязательной перерегистрации ранее зарегистрированных предельных отпускных цен в 2019-2020 гг [28, 30].

Следует отметить, что траектория развития отечественной практики ценового регулирования связана со стремлением сокращения и контроля расходов системы здравоохранения на лекарственное обеспечение и основано исключительно на фискальных подходах. В то время как, согласно международному опыту, следующим витком развития является возможность определения предельной отпускной цены с учетом ценности препарата для системы здравоохранения для того, чтобы на фоне снижения расходов экономически обосновано поощрять разработку инновационных и высокоэффективных препаратов для развития уровня медицинской помощи и удовлетворения потребностей системы здравоохранения [115].

1.1.1 Анализ отечественной практики государственного контроля цен на лекарственные препараты

Государственное регулирование цен в Российской Федерации осуществляется только в отношении препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП. Таким образом, функцией данного перечня является не только обеспечение лекарственной помощью граждан при оказании первичной медико-санитарной помощи в условиях дневного стационара и в неотложной форме,

специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях, условиях дневного стационара и при посещениях на дому [29], но и государственное регулирование цен в части регистрации предельных отпускных цен производителя и установления предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам [30]. Согласно статье 60 ФЗ № 61 от 12 апреля 2010 года (ред. от 22.12.2020) [30] основным механизмом контроля цен на ЛП является формирование и утверждение методики установления производителями ЛП предельных отпускных цен на препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, с их последующей регистрацией, а также установление предельных оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам. Общие правила государственной регистрации предельных отпускных цен производителей на ЛП, ведение государственного регистра, а также установления предельных размеров оптовых и розничных надбавок закреплены в Постановлении Правительства № 865 от 29 октября 2010 года [28, 30].

Расчет предельной отпускной цены на препарат при регистрации или перерегистрации осуществляется на основании методики, утвержденной Постановлением Правительства № 979 от 15 сентября 2015 года (далее – Методика). При этом в случае, если на ЛП из перечня ЖНВЛП предельная отпускная цена не зарегистрирована, то его отпуск и реализация не допускаются [28]. Согласно данной Методике, предельная отпускная цена на ЛП устанавливается для каждого производителя в рамках регистрационного удостоверения препарата с учетом категории препарата и его производителя. Подаваемая для регистрации цена не должна превышать минимальную предельную отпускную цену, рассчитанную одним из соответствующих способов. В таблице 1 представлены основные методы расчета предельной отпускной цены на референтные, воспроизведенные и биоаналоговые ЛП на этапе ее государственной регистрации [28].

Условия формирования предельной отпускной цены на референтные, воспроизведенные и биоаналоговые ЛП на этапе государственной регистрации [38]

Категория производителя ЛП	Метод расчета предельной отпускной цены
Референтные ЛП	
Производители государств - членов Евразийского экономического союза (ЕврАзЭС)	<p>а) средневзвешенная фактическая отпускная цена на референтный ЛП на основании сведений об объемах и отпускных ценах ЛП;</p> <p>б) в случае, если ЛП, произведенный производителем государств - членов ЕврАзЭС реализуется в иностранных государствах, включенных в перечень референтных стран* - минимальная отпускная цена производителя в указанных государствах с учетом расходов, связанных с таможенным оформлением.</p>
Производители иностранных государств	<p>а) средневзвешенная фактическая цена ввоза референтного ЛП с учетом расходов, связанных с таможенным оформлением, на основании сведений об объемах и о ценах ввоза ЛП;</p> <p>б) минимальная отпускная цена иностранного производителя на референтный ЛП в иностранных государствах, включенных в перечень референтных стран* - минимальная отпускная цена производителя в указанных государствах с учетом расходов, связанных с таможенным оформлением.</p>
Иностранные производители, осуществляющие или планирующие осуществлять первичную и (или) вторичную упаковку ЛП на территории РФ	<p>а) средневзвешенная фактическая отпускная цена на референтный ЛП на основании сведений об объемах и отпускных ценах ЛП;</p> <p>б) минимальная отпускная цена на референтный ЛП, рассчитанную на основании сведений об уровне минимальных цен ЛП в иностранных государствах, включенных в перечень референтных*, с учетом расходов, связанных с таможенным оформлением.</p>

Воспроизведенные и биоаналоговые ЛП	
Производители государств – членов ЕврАзЭС	<p>а) отпускная цена, рассчитанная на основе зарегистрированной предельной отпускной цены референтного ЛП с учетом понижающего коэффициента;</p> <p>б) средневзвешенная фактическая отпускная цена на воспроизведенный ЛП на основании сведений об объемах и отпускных ценах ЛП;</p> <p>в) в случае, если ЛП, произведенный производителем государств - членов ЕврАзЭС реализуется в иностранных государствах, включенных в перечень референтных стран* - минимальная отпускная цена производителя на ЛП в указанных государствах с учетом расходов, связанных с таможенным оформлением.</p>
Производители иностранных государств	<p>а) отпускная цена, рассчитанная на основе зарегистрированной предельной отпускной цены референтного ЛП с учетом понижающего коэффициента;</p> <p>б) средневзвешенная фактическая цена ввоза референтного ЛП с учетом расходов, связанных с таможенным оформлением, на основании сведений об объемах и о ценах ввоза ЛП;</p> <p>в) минимальная отпускная цена на референтный ЛП, рассчитанную на основании сведений об уровне минимальных цен ЛП в иностранных государствах, включенных в перечень референтных, с учетом расходов, связанных с таможенным оформлением.</p>
Иностранные производители, осуществляющие или планирующие осуществлять первичную и (или) вторичную упаковку ЛП на территории РФ	<p>а) отпускная цена, рассчитанная на основе зарегистрированной предельной отпускной цены референтного ЛП с учетом понижающего коэффициента;</p>

	<p>б) средневзвешенная фактическая отпускная цена на воспроизведенный ЛП на основании сведений об объемах и отпускных ценах ЛП;</p> <p>в) минимальная отпускная цена на референтный ЛП, рассчитанную на основании сведений об уровне минимальных цен ЛП в иностранных государствах, включенных в перечень референтных, с учетом расходов, связанных с таможенным оформлением.</p>
--	---

Примечание: * - Венгрия, Греческая Республика, Королевство Бельгия, Королевство Испания, Королевство Нидерландов, Республика Польша, Румыния, Словацкая Республика, Турецкая Республика, Французская Республика, Чешская Республика, страна производителя

Таким образом, в Российской Федерации используется фискальный подход к определению предельной отпускной цены производителя. Так, в качестве основного метода в отношении референтных ЛП используется внешнее референтное ценообразование. При этом в настоящей Методике отсутствуют указания о возможности учета терапевтической ценности или клинической эффективности ЛП в целом и/или по сравнению с аналогичными препаратами, включенными в перечень ЖНВЛП и применяющимися по тем же показаниям с целью не только предоставления ценовых преимуществ ЛП, эффективным в отношении приоритетных для системы здравоохранения заболеваний с высокой терапевтической потребностью в лекарственной терапии, но и контроля уровня цен на ЛП с низкой эффективностью или ценностью по сравнению с уже финансируемых системой здравоохранения и необоснованно более высокой стоимостью в референтных странах. Данный подход сопряжен с рядом рисков, связанных с убыточностью производства некоторых ЛП, недостаточным инвестированием в НИОКР и модернизацию производственного процесса, повышением цен на остальные ЛП, не включенные в ПЖНВЛП, нерациональное использование бюджетных средств и др. [38].

В связи с эти целесообразным является анализ всего спектра существующих подходов к ценовому регулированию с целью анализа возможности совершенствования, развития и повышения эффективности отечественной системы

ценового регулирования ЛП. Так, согласно статье Трофимовой Е. [39] в зарубежных странах используется дифференцированный подход к ценовому регулированию с использованием различных комбинаций методов ценообразования. При этом следует учитывать, что ценовое регулирование является инструментом влияния не только на эффективность расходования государственных средств, но и на доступность необходимых ЛП для пациентов.

1.1.2 Роль комплексной оценки лекарственных препаратов в принятии решения о финансировании и ценообразовании

Согласно ФЗ № 61 от 12 апреля 2010 года (ред. от 22.12.2020) [30] в Российской Федерации решение о включении ЛП в перечень ЖНВЛП принимается на основе результатов проведения комплексной оценки ЛП, которая включает в себя полноценную экспертизу в части анализа информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценки экономических последствий его применения, а также изучении дополнительных последствий его применения [30]. Таким образом, комплексная оценка представляет собой отечественный аналог понятия ОТЗ. Процедура комплексной оценки закреплена в Постановлении Правительства № 871 [31] и включает в себя несколько интегральных шкал количественной оценки:

- шкала оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП;
- шкала оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований ЛП;
- количественная оценка эффективности применения ЛП в рамках клинических исследований;
- количественная оценка безопасности применения ЛП в рамках клинических исследований;
- количественная оценка дополнительной терапевтической ценности ЛП:
 - кратность приема;

- механизм действия;
- шкала оценки стоимости курса (года) лечения ЛП;
- шкала клинико-экономической оценки ЛП;
- шкала оценки влияния ЛП на бюджеты бюджетной системы РФ;
- шкала количественной оценки дополнительных данных о ЛП:
 - необходимость применения ЛП для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации при оказании медицинской помощи в случае заболеваний и состояний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности граждан РФ, на основании данных государственного статистического наблюдения;
 - наличие зарегистрированных в РФ воспроизведенных ЛП;
 - наличие ЛП в перечне стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории РФ, утвержденном распоряжением Правительства РФ от 6 июля 2010 г. N 1141-р;
 - наличие ЛП в перечнях ЛП, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов РФ;
 - наличие производства (локализация) ЛП на территории РФ.

Согласно процедуре КО, на основе данных, представленных заявителем в рамках предложения о включении препарата (досье), проводится оценка ЛП по вышеперечисленным шкалам, по результатам которой по каждой из шкал препарат получает определенное количество баллов, а также общую сумму баллов (за исключением баллов в по шкале оценки стоимости курса (года) лечения ЛП). Полученная итоговая сумма баллов представляется на заседании комиссии Министерства здравоохранения, но не влияет на финальное решение о рекомендации препарата к включению. Однако для того, чтобы быть допущенным до рассмотрения комиссией препарат должен набрать проходные значения баллов по трем следующим шкалам: интегральная количественная оценка качества КИ ЛП (не менее 12 баллов – для орфанных ЛП, не менее 18 – для остальных ЛП), оценка

экономических последствий применения ЛП (не менее 2 баллов для орфанных препаратов, и не менее 6 баллов для остальных препаратов хотя бы по одному из заявленных показаний), оценка прочих данных по предложению (не менее +2 для рекомендации к включению для орфанного ЛП, не менее +4 для рекомендации к включению остальных ЛП) [31].

Кроме того, КЭИ и исследования с использованием анализа влияния на бюджет, представленные заявителем для оценки, также проходят оценку методологического качества, которое может быть признано удовлетворительным или неудовлетворительным. Однако прямого влияния результат данной оценки на процесс принятия решений не оказывает [31]. Также следует отметить, что в случае, если ЛП по итогам рассмотрения комиссией рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП, то он будет финансироваться по всем зарегистрированным показаниям, при этом отсутствует требование к предоставлению данных о препарате по всем показаниям.

Согласно Постановлению № 871 [31], в настоящее время процедурой не предусмотрен переговорный процесс по цене возмещения ЛП. Однако с учетом необходимости получения ЛП проходного 6 проходных баллов по экономическим последствиям (с учетом результатов КЭИ и АВБ) можно сделать вывод, что КО оказывает косвенное влияние на ценообразование на ЛП при формировании заявителем ценового предложения в досье. При этом следует отметить, что, во-первых, с учетом возможности варьирования методики проведения экономических исследований, влияние КО на ценообразование является незначительным. Во-вторых, результаты оценки неэкономических характеристик препарата не влияют на установление цены возмещения. Таким образом, используемые в настоящее время не учитывают оценку абсолютной и относительной полезности лекарственных препаратов и ее соотношение с оптимальным ценовым предложением с учетом бюджетных ограничений. Другими словами, в настоящее время в Российской Федерации процесс ценового регулирования не учитывает уровень терапевтической ценности или клинической эффективности ЛП, а

основывается только на экономических показателях стоимости в референтных странах, выбор которых обоснован уровнем экономики страны. Кроме того, в процессе принятия решений отсутствует этап переговоров, что делает процесс регулирования жестким и менее гибким.

1.2 Анализ зарубежных подходов к ценообразованию

Для оценки необходимости оптимизации отечественной системы ценового регулирования, а также выявления наиболее рациональных решений, был проведен обзор методов ценообразования на примере различных зарубежных стран.

Можно выделить следующие основные методы ценообразования [44, 60]:

- регулирование нормы прибыли (англ. rate-of-return regulation, ROR);
- ценообразование по принципу «издержки плюс прибыль» (англ. cost-plus pricing);
- референтное ценообразование (англ. reference pricing);
- ценностно-ориентированное ценообразование (англ. value-based pricing, VBP);
- мультииндикационное ценообразование (англ. multi-indication pricing, MIP).

1.2.1 Метод «Регулирование норм прибыли»

В основе метода регулирования нормы прибыли лежит установление нормы прибыли, получаемой сверх покрытия затрат на разработку, производство и маркетинг ЛП. Как правило, государство устанавливает коэффициент прибыли, который затем применяется к сумме затрат, понесенных производителем конкретного препарата, и определяет предельный размер прибыли. Таким образом, в пределах установленной нормы прибыли ценообразование на ЛП может быть свободным. В основе данного подхода лежит стремление к соблюдению баланса между с одной стороны, обеспечением системы здравоохранения инновационными ЛП на экономически приемлемых условиях и необходимостью создать условия для сохранения фармацевтической промышленности уровня рентабельности, который будет достаточным для поддержания конкурентоспособности на рынке и в то же

время для инвестирования в разработку новых кандидатных молекул. К преимуществам данного метода относится возможность поощрять и стимулировать производителей к научно-исследовательской работе с целью сохранения инновационной модели развития фармацевтической отрасли, не допуская при этом извлечение сверхприбыли. Однако данный метод также обладает рядом недостатков. Во-первых, несмотря на строгую процедуру анализа и контроля определения затрат производителя, истинное их значение определить достаточно сложно, что дает возможность производителям завышать их реальное значение. Во-вторых, осознание производителями того, что все их расходы будут компенсированы, значительно снижает эффективность инвестирования в процесс разработки и производства. В-третьих, ограничение дохода может препятствовать выходу на рынок качественных препаратов аналогов. В-четвертых, существуют риски, связанные с процессом установления коэффициента прибыли. Так, в случае если его значение будет слишком низким, это может привести к значительному подавлению процесса инновационных разработок. Если же его значение будет завышенным, то это приведет к формированию сверхприбыли и недостаточному ценовому регулированию. Данный метод ценового регулирования одновременно с другими применяется в таких странах как Великобритания и Япония, а отдельные его элементы также используются в Испании [47, 63].

1.2.2 Метод «Издержки плюс прибыль»

Ценообразование по методу «издержки плюс прибыль» представляет собой метод, при котором розничные цены определяются с учетом расходов на производство препарата и его маркетинговое продвижение, а также текущие НИОКР, прибыль компании-производителя и нормы прибыли в цепочке поставок. На сегодняшний момент данный метод применяется весьма ограниченно и в основном в странах со средним и низким уровнем доходов, таких как Китай, Вьетнам, Бангладеш, Индонезия и до 2012 г., – Индия [27, 63].

В первую очередь это обусловлено сложностями методологии, связанными с выбором и обоснованием статей издержек, которые должны быть включены в

расчет фактической себестоимости препарата. При этом в фармацевтической промышленности достаточно небольшая доля расходов может относиться напрямую к готовой продукции (до 30% валовых издержек), преимущественно включая в себя накладные расходы на производство, контроль качества, НИОКР, расходы на информационное обеспечение, административные расходы, маркетинг и продвижение (развитие каналов сбыта). Следует также отметить, что целый ряд расходов из вышеперечисленных зачастую носит разовый характер, в связи с чем они должны рассматриваться в качестве вмененных затрат, то есть, исключаться из расчета будущей цены на готовую продукцию (исследовательские работы). Кроме того, недостатком данного метода является возможность манипулирования уровнем расходов и завышения цены в ущерб государству (как плательщику) и пациентам. При этом применение данного метода только к определенным группам препаратов может привести к значительному ценовому дисбалансу, что поставит одних производителей в заведомо более выгодные условия, чем других [27, 45].

Помимо этого, также существуют определенные сложности с соблюдением требований к внедрению и реализации данного подхода [116]:

- наличие четкой и прозрачной методики проведения расчетов при формировании цены с рекомендациями по уточнению цен на активную фармацевтическую субстанцию, вспомогательные вещества, упаковочные материалы, расходы на капитальные вложения, связанных с модернизацией производства, объем прибыли, наценки в цепочке поставок;
- создание и поддержание в интерактивном состоянии системы для консолидации компании-производителя;
- необходимость проверки информации, предоставляемой производителем;
- создание и поддержание системы мониторинга цен.

С точки зрения достижения сбалансированного ценового регулирования главным недостатком метода «издержки плюс прибыль» является ограниченное число стимулов производителя в части минимизации затрат, так как компании, как

правило, заранее знают, что все их потенциальные издержки будут компенсированы.

1.2.3 Референтное ценообразование

Группа методов референтного ценообразования представляет собой систему методик установления общего уровня возмещения и максимальной (референтной) цены на группу взаимозаменяемых ЛП (референтная группа). Следует отметить, что внедрение системы референтного ценообразования является одним из современных и часто используемых подходов к снижению цен на лекарственную помощь [77].

Первой во всем мире систему референтного ценообразования внедрила Новая Зеландия, при этом в Европе первой страной, которая внедрила данный подход стала Германия (1989 г.) затем Дания (1991 г.), Нидерланды (1993 г.), Италия (1995 г.) и Испания (1999 г.) [77]. В настоящее время система референтного ценообразования применяется в большинстве стран Европы. При этом следует отметить, что в каждой стране порядок и методика установления референтных цен имеет свои индивидуальные особенности. В целом, в системе референтного ценообразования выделяют два основных подхода – внутреннее референтное ценообразование (англ. external reference pricing), на основе цен на внутреннем рынке, и внешнее референтное ценообразование (англ. internal reference pricing) на основе цен на зарубежных рынках [77].

1.2.3.1 Внешнее референтное ценообразование

Метод внешнего (международного) референтного ценообразования подразумевает установление цены на ЛП как производной от цен на соответствующие ЛП в других странах [27, 63].

К 2011 г. 24 из 27 стран, входящих в Европейский союз, в той или иной форме использовали внешнее референтное ценообразование. Исключение составили Дания, Швеция и Великобритания. Система внешнего референтного ценообразования также используется в странах, которые не входят в Европейский

союз: Бразилия, ЮАР, Иордания, Ливан [111]. Тем не менее, внешнее референтное ценообразование наиболее распространено в странах Европы [47].

В качестве референтных цен выбираются цены из стран, входящих в так называемую «корзину референтных стран». Количество референтных стран в «корзине» может колебаться от трех-четырех до двенадцати – двадцати и более [30, 63]. В Европе наиболее часто референтными странами являются Великобритания, Германия, Испания и Франция [83]. Например, в Нидерландах максимальная оптовая цена на оригинальные ЛП устанавливается на основе средней цены аналогичных препаратов в Бельгии, Франции, Германии и Великобритании, при этом в Испании корзина референтных стран не зафиксирована на нормативно-правовом уровне и, как правило, формируется в каждом отдельном случае из стран Евросоюза с наименьшими цена на аналогичные препараты. В Австрии среднеевропейская цена устанавливается только для тех новых ЛП, которые имеют значительные преимущества перед стандартной терапией [47].

В качестве референтной цены может приниматься наиболее низкая цена, средняя цена или средняя наиболее низкая цена в референтных странах – подходы различаются в зависимости от каждой конкретной страны [20, 31]. Так, например, в Греции используется сразу два подхода к ценообразованию – базовая цена рассчитывается с помощью метода «издержки плюс прибыль», а затем сравнивается с минимальной ценой на идентичную молекулу в референтных европейских странах. Так, например, в Греции заявка рассматривается только в том случае, если ЛП уже обращаются не менее чем в двух других странах Европы и хотя бы в одной из них действует система ценового регулирования. При этом в Нидерландах, как уже упоминалось выше, используется среднее значение цены в референтных странах [47].

Применение метода внешнего референтного ценообразования, с одной стороны, обладает рядом преимуществ, таких как реализация функции сдерживания затрат, объединение и использование опыта зарубежных стран, относительная простота методики, возможность использования в качестве

инструмента ценовых переговоров. С другой стороны, можно отметить и ряд недостатков [27, 63]:

- риск некорректного выбора референтных стран (например, если страна с низким уровнем дохода выберет в качестве референтной страну с высоким уровнем дохода);
- сложность получения информации о фактических установленных ценах возмещения (в ряде стран данная информация является закрытой, при этом опубликованные цены могут отличаться от тех, которые были согласованы в рамках переговорного процесса и являются фактическими);
- риск установления завышенных цен на воспроизведенные ЛП;
- риск недостаточного стимулирования инноваций;
- задержка в получении доступа к ЛП для пациентов (с целью препятствования занижению цен ЛП могут сначала выходить на рынок в странах с более высокой ценовой политикой, тем самым задерживая выход на рынок в странах с более низкой ценой).

Следует отметить, что в разных странах существуют различные подходы к применению метода внешнего референтного ценообразования. Так, например, во Франции данный метод применяется только на этапе выхода препарата на рынок (цена должна быть не ниже, чем наиболее низкая цена в Великобритании, Испании, Италии и Германии). Кроме того, внешнее референтное ценообразование применяется только для препаратов с определенным уровнем инновационности, установленным в рамках полноценной многокритериальной экспертизы: «значительное медицинское преимущество», «существенное улучшение в клинической эффективности и/или снижение частоты возникновения НЯ», «умеренное улучшение в клинической эффективности и/или снижение частоты возникновения НЯ» [47].

Таким образом, внешнее референтное ценообразование рассматривается как подход к установлению цены препараты в зависимости от его цены, установленной

в других странах. При этом данный метод часто оказывается единственным возможным для оценки обоснованности цен на оригинальные ЛП в период их патентной защиты. Влияние цены в референтной стране на цену рассматриваемого ЛП в других странах является минимальным или косвенным, в связи с тем, что внедрение и алгоритмы референтного ценообразования значительно различаются от страны к стране [29, 63]. Другой причиной таких выводов может являться тот факт, что референтное ценообразование является одним из возможных методов регулирования цены на ЛП и может применяться в комбинации с другими [102].

1.2.3.2 Внутреннее референтное ценообразование

Метод внутреннего референтного ценообразования основан на расчете базовой или референтной цены для определенного кластера подобных или взаимозаменяемых ЛП. Данный метод ориентирован не столько на регулирование цен, сколько на ограничение расходов системы здравоохранения, связанных с возмещением ЛП, и поддержание ценовой конкуренции между производителями. [19, 38].

Формирование таких кластеров основано на идентификации препаратов, которые не являются идентичными, т.е. содержат различные международные непатентованные наименования (МНН), но применяются по схожим показаниям у одних и тех же пациентов и оказывают одинаковый терапевтический эффект [8, 111].

Контроль уровня затрат на ЛП достигается за счет ограничения цены на него уровнем возмещения референтной цены, которая установлена для каждого кластера ЛП, определенных как взаимозаменяемые, т.е. государственные средства покрывают расходы не на любые ЛП, назначаемые врачом, а в приемлемом для плательщика размере затрат или референтной цены. Это может быть средняя цена среди кластера или цена самого дешевого препарата или группы дешевых препаратов. Возмещение затрат на ЛП обеспечивается в объеме установленной референтной цены для конкретного кластера независимо от назначаемого ЛП [77].

Во многих странах пациент из группы эквивалентных препаратов может выбрать более дорогостоящий вариант, по сравнению с тем, что назначил врач.

Однако он должен будет оплатить разницу между ценой выбранного пациентом препарата и референтной ценой за счет личных средств. [29, 38].

Создание терапевтических кластеров для референтного ценообразования является самой спорной и трудоемкой частью данной методики. Первым этапом формирования кластеров является определение перечня самих кластеров для объединения препаратов в группы на основании их взаимозаменяемости исходя из определяемых приоритетов лечения того или иного заболевания. Выбор количества кластеров также может быть ограничено только кластерами, составляющими существенную долю расходов. Критерии, используемые для группировки препаратов в кластеры, могут быть как узко, так и широко сгруппированы и существенно различаться в разных странах (таблица 2) [68]. Так кластеры могут быть сформированы из препаратов, содержащих один и тот же активный ингредиент (ЛП с одним МНН, что соответствует V уровню анатомо-терапевтической-химической классификации (классификации АТХ)) или объединять фармакологически и терапевтически близкие ЛП (что соответствует IV уровню классификации АТХ). В ряде стран похожие кластеры могут включать абсолютно разные препараты, имеющие общие терапевтические показания и сравнимые терапевтические эффекты [85, 111].

Таблица 2

Принципы кластерного группирования ЛП в странах ЕС [68]

Тип референтной группировки	Уровень АТХ классификации	Страна
По активному действующему ингредиенту (субстанции, МНН)	V уровня	Бельгия, Болгария, Греция, Чехия, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Венгрия, Италия, Латвия, Польша, Португалия, Испания, Турция
По фармакологическому классу	IV уровня	Болгария, Греция, Чехия, Германия, Венгрия, Голландия
По терапевтическому классу	Ниже IV уровня	Греция, Чехия, Германия, Венгрия, Латвия, Польша

Для установления взаимозаменяемости ЛП на уровне АТХ V, то есть для ЛП с одинаковым МНН, существуют общие правила, связанные с наличием доказательств их биоэквивалентности. В то же время всегда существует риск, что

не все пациенты будут получать одинаковый клинический эффект от всех фармацевтических альтернатив [78].

Максимальный уровень финансирования или максимальная цена для кластера определяется на основе определенных математических вычислений. В Германии, например, референтные цены для различных комбинаций ЛП и их дозировка определяются на основе статистического анализа цен производителей различных препаратов (мг на таблетку и таблеток в упаковке). При этом в Нидерландах референтная цена рассчитывается на основе стандартной суточной дозы или установленной суточной дозы (англ. Defined Daily Dose, DDD) [65, 107].

Подходы к определению базового уровня возмещения или референтных цен также различаются в разных странах. Как правило, страны рассчитывают цены возмещения для конкретного класса ЛП на основании (взвешенных) средних цен на внутреннем рынке для ЛП той же группы. В случае превалирования воспроизведенных ЛП и большого разрыва по стоимости среди ЛП кластера используют другой подход, подразумевающий установление средней цены среди воспроизведенных ЛП. В других случаях цена рассчитывается как доля от стоимости оригинального ЛП. Некоторые страны для установления цены используют цену наиболее экономически эффективного ЛП, входящего в кластер (таблица 3) [6, 47].

Таблица 3

Механизмы определения референтной цены в различных странах [8, 65]

Механизм определения референтной цены	Страна
Определяется на основе средней взвешенной цены ЛП кластера	Греция, Венгрия
Определяется на основе средней взвешенной цены генерических ЛП	Франция
Определяется на основе самой низкой цены среди ЛП кластера	Болгария, Чехия, Венгрия, Италия, Латвия, Польша, Испания, Турция
Определяется на основе самой низкой цены среди генерических ЛП кластера	Болгария, Дания, Франция, Латвия
Определяется на основе средних цен среди самых дешевых генерических ЛП кластера	Португалия

Определяется на основе установления процента от цены оригинального ЛП	Бельгия
Определяется с использованием регрессионного анализа на основе определения средневзвешенных цен среди всех ЛП кластера (эконометрическая модель)	Германия
Определяется на основе определения средневзвешенных цен среди всех возмещаемых ЛП	Нидерланды

Таким образом, наиболее спорными и сложными остаются два вопроса: какая степень взаимозаменяемости между разными ЛП является достаточной для включения их в один кластер и как выработать правила, которые помогут эффективно определить, соответствует ли тот или иной препарат требуемому уровню эквивалентности. Кроме того, внедрение механизмов внутреннего референтного ценообразования приводит к ограничению влияния врачей на выбор ЛП, поскольку внимание смещается от вопросов оптимальной фармакотерапии для достижения качественного лечения в сторону ограничения расходов на лекарственную терапию [66].

1.2.4 Дифференцированное ценообразование по результатам оценки технологий здравоохранения (ценностно-ориентированное ценообразование)

Ценностно-ориентированное ценообразование (VBP) представляет собой механизм ценообразования, появившийся в Великобритании. Данный подход позволяет учесть целый ряд характеристик ЛП (преимуществ для пациентов и общества – так называемых «ценностей») и обеспечить доступ пациентов к лечению, связывая цены на ЛП и ценность лечения [106]. Метод VBP учитывает более широкий круг критериев, чем клинико-экономическая эффективность использования ЛП, и может учитывать такие критерии как социальное бремя и тяжесть заболевания, долгосрочные преимущества лечения и т.д. Концепция метода VBP подразумевает, что ожидаемая польза новой технологии превышает ту пользу, которая будет не получена вследствие дополнительных затрат [58]. Таким образом, обеспечивая доступ к экономически эффективным препаратам и стимулируя производителей инвестировать в экономически сопоставимые

продукты в будущем, VBP призван обеспечить устойчивую и сбалансированную систему для регулирования цен на фармацевтическую продукцию.

Данный подход не является четко структурированным и унифицированным, что затрудняет его использование как с точки зрения прозрачности процесса ценообразования, так и с точки зрения его осуществления. Кроме того, спорным и неоднозначным остается вопрос определения ценности ЛП. Данный вопрос касается не только приоритетов системы здравоохранения и пациентов, но также ценностей и возможностей участников фармацевтического рынка [88]. Еще одним из недостатков VBP является сложность методологии, так как для его использования необходимо обозначить инструменты определения и измерения соответствующих ценностей, средство для интеграции данных ценностей, а также правила принятия решения о преобразовании ценности в максимальную цену, которую национальная система здравоохранения может возместить с учетом ограничений бюджета.

1.2.5. Ценообразование с учетом наличия нескольких показаний ЛП

Разновидностью ценностно-ориентированного ценообразования является ценообразование с учетом наличия нескольких показаний ЛП, или мультииндикационное ценообразование (англ. multi-indication pricing, MIP), которое подразумевает установление различных цен для каждого показания ЛП. При этом цены ЛП должны отражать их терапевтическую ценность, и таким образом, для ЛП с несколькими показаниями цены должны отличаться по показаниям, чтобы отражать их различную ценность [87].

Существующие в настоящее время в зарубежных странах системы ценообразования и возмещения не предусматривают возможности применения MIP. Так, для всех показаний устанавливается единая цена. При этом, как правило, цена и терапевтическая ценность ЛП редко совпадают по различным показаниям, поэтому на него устанавливается та цена, которая отражает наибольшую терапевтическую ценность по одному из его показаний. Данная цена будет выше оптимального уровня для других показаний с меньшим уровнем терапевтической

ценности, что приводит к ограничению доступа пациентов к лечению. С другой стороны, цена, основанная на показаниях с более низкой терапевтической ценностью, препятствует разработке дальнейших потенциально более ценных показаний. Оба данных фактора являются неоптимальными с точки зрения доступа пациентов к лечению, и использование МПР может увеличить количество пациентов, получающих лечение. МПР по экспертным оценкам достижима в настоящее время в некоторых странах, в частности, в Италии и Великобритании [87].

1.3 Анализ методологических подходов к ценностно-ориентированному ценообразованию

В основе метода VBP лежит принцип – «цена должна отражать ценность продукта для потребителя, а не фактические затраты на его производство с учетом прибыли». В отношении ЛПП это означает, что основным первичным регуляторным механизмом для его цены должна быть ценность самого препарата, и только потом – его влияние на бюджет системы здравоохранения и прочие факторы [79]. При этом задачей данного подхода является не только установление «справедливой цены», но и стимулирование проведения производителями исследований, направленных на выявление потребностей пациентов и системы здравоохранения для разработки ЛПП, способных эти потребности удовлетворить. ЛПП, удовлетворяющие всем вышеперечисленным требованиям, называются ценностно-ориентированными инновациями (англ. *valuable innovation*) [90].

В отличие от других подходов к ценообразованию, метод VBP подразумевает включает два основных этапа: определение ценности ЛПП и определение цены, которая является справедливой для данного уровня ценности (таблица 4) [79]. Как правило, классическим подходом к VBP является проведение анализа «затраты-эффективность» (англ. *cost-effectiveness analysis, CEA*), то есть оценки стоимости дополнительной единицы эффективности ЛПП, и установление цены на него на основании значения порога готовности платить (англ. *willingness-to-pay threshold, ПГП*), который представляет собой установленную стоимость дополнительной

единицы эффективности, которую система здравоохранения готова заплатить. Другими словами – пороговое значение инкрементального показателя «затраты-эффективность» (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) [80]:

$$ICER = \frac{\text{Затраты}_{\text{ЛП А}} - \text{Затраты}_{\text{ЛП Б}}}{\text{Эффективность}_{\text{ЛП А}} - \text{Эффективность}_{\text{ЛП Б}}} \quad (1)$$

При этом эффективность ЛП, как правило, оценивается с помощью универсальной для всех нозологий единицы измерения – количества лет качественной жизни с поправкой на ее качество (англ. quality-adjusted life-year, QALY). Однако подход к установлению цены на основе CEA обладает рядом существенных ограничений. Кроме того, для использования данного метода в стране должно быть установлено значение ППП, а принцип затратной эффективности должен быть основным «драйвером» процесса принятия решения о возмещении. В связи с этим были разработаны альтернативные методологические подходы, целью которых является оптимизация VBP как на этапе определения ценности, так и на этапе расчета цены [90].

Таблица 4

Характеристики подходов к ценообразованию, используемых в зарубежных странах [106]

Страна	Регулирующий орган	Критерии ценности ЛП	Метод агрегирования ценности	Метод установления цены	Роль ICER препарата
Великобритания	Департамент здравоохранения	<ul style="list-style-type: none"> – QALY – Экономия стоимости медицинских услуг – Тяжесть заболевания/ терапия в конце жизни 	Взвешенные QALY	Производитель предлагает цену, после чего NICE принимает решение об условии возмещения	Главный критерий
Франция	Комитет по экономике товаров для здравоохранения	<ul style="list-style-type: none"> – Эффективность – Безопасность – Наличие терапевтических альтернатив – Тяжесть заболевания 	Разделение на 5 категорий на основании результатов дополнительной терапевтической ценности	Переговоры по цене и объему продаж. Для ЛП со значительной терапевтической ценностью применяется метод внешнего референтного ценообразования	Учитывается для ЛП со средним или высоким уровнем добавленной клинической ценности / при влиянии на бюджет >20 000 000 евро
Италия	Комитет по ценообразованию и возмещению Медицинское агентство Италии	<ul style="list-style-type: none"> – Эффективность – Наличие терапевтических альтернатив – Тяжесть заболевания 	Разделение на 3 категории на основании оценки экспертов клинического комитета	Переговоры по цене	Учитывается для ЛП с высоким уровнем инновационности и для орфанных ЛП

Германия	Национальная ассоциация фондов обязательного медицинского страхования	Клиническая польза	Разделение на категории в зависимости от уровня добавленной пользы	Переговоры по цене	Используется для кривой приемлемости эффективности затрат
----------	---	--------------------	--	--------------------	---

1.3.1 Методологические подходы к определению терапевтической ценности лекарственных препаратов

Базовым представлением о добавленной ценности ЛП для пациентов являются его клинические характеристики. Однако, как правило, на практике ценность не ограничивается только клиническим эффектом ЛП, а включает в себя множество дополнительных факторов. Одним из первичных механизмов определения ценности ЛП можно считать клинико-экономический анализ, в рамках которого определяется и количественно оценивается эффективность ЛП (на основании выбора соответствующих критериев эффективности) или полезность ЛП, выраженная в количестве QALY. В настоящее время, в международной практике в качестве основных выделяют два основных подхода к определению ценности ЛП: использование показателя QALY (в том числе, в рамках проведения клинико-экономического анализа) и использование агрегированного показателя ценности на основе множества критериев [33, 68].

Определения ценности ЛП в рамках VBP включает в себя выполнение нескольких этапов, каждый из которых может быть реализован с помощью различных подходов (рисунок 1) [101, 116]:

1. Определение основных критериев ценности ЛП

В зависимости от выбранного подхода может быть использован один критерий ценности ЛП – QALY, который включает в себя продолжительность жизни и ее качество, интегрированные в единый количественный показатель [75, 99]. Однако данный показатель не отражает всех аспектов ценности, например, терапевтическую потребность системы здравоохранения при рассматриваемом заболевании. Кроме того, с помощью QALY невозможно учесть характеристики пациентов, которые получают QALY (тяжесть их состояния, детский возраст и т.д.), условия терапии (уровень риска вмешательства, удобство приема ЛП и т.д.) и другие аспекты, которые могут представлять ценность для системы здравоохранения [20, 116]. В случае использования многокритериального подхода, необходимо формирование перечня критериев, которые будут определять

комплексное понятие ценности ЛП. При этом в рамках данного подхода возможно объединение QALY с другими критериями, например, с тяжестью заболевания, терапевтической потребностью, инновационностью ЛП и т.д. [106].



Рис. 1 – Классификация подходов к ценностно-ориентированному ценообразованию [106]

2. Определение методики измерения выбранных критериев

Подход к измерению выбранных критериев зависит от наличия стандартизированных систем измерения, а также от типа измеряемых данных. Так, для QALY уже существует общепринятая непрерывная шкала, при этом для таких критериев как, например, инновационность ЛП, бремя заболевания и т.д., нет стандартизированных шкал для измерения, что требует их отдельной разработки [78, 116].

3. Определение способа оценки важности выбранных критериев

Данный этап является релевантным в случае использования многокритериального подхода к определению ценности и его целью является оценка «вклада» каждого критерия в общее значение ценности с помощью определения весовых коэффициентов. Например, в случае использования трех критериев ценности, таких как эффективность, безопасность и удобство приема

ЛП, можно предположить, что по сравнению с другими двумя критериями удобство приема будет вносить меньший вклад в ценность ЛП [106].

4. Агрегирование значения ценности

Можно выделить несколько основных способов агрегирования значения ценности с учетом выбранного подхода к ее определению:

- перевод ценности в денежные единицы: метод чистой выгоды (англ. net benefit approach);
- получение взвешенного значения ценности за счет агрегирования значения каждого критерия ценности с учетом весовых коэффициентов, которые отражают «вклад» каждого критерия в общую ценность ЛП: методология многокритериального анализа принятия решений (англ. multiple-criteria decision analysis, MCDA, МКАПР);
- выбор одного основного показателя ценности (как правило, QALY) с последующим повышением или понижением его значения с использованием ряда весовых коэффициентов, отражающих величины других видов ценности.

1.3.2 Отечественный опыт определения терапевтической ценности лекарственных препаратов

Отечественными учеными все чаще поднимается вопрос о неясности критериев принятия решений о финансировании ЛП в рамках льготного обеспечения граждан медицинской помощью. Так, например, в публикации Хабриева Р.У. и др. [43] по результатам опроса лиц, принимающих решения, и представителей заинтересованных сторон была выявлена гетерогенность в ключевых критериях, которые они выделяли как наиболее значимые. Несмотря на отсутствие научных публикаций, посвященных разработке подходов к ценностно-ориентированному ценообразованию в условиях отечественной системы лекарственного обеспечения, существует большое число публикаций клинико-экономических исследований, в рамках которых также была проведена оценки

эффективности ЛП (анализ «затраты-эффективность») и полезности ЛП (анализ «затраты-полезность»). В качестве примера были проанализированы публикации отечественных фармакоэкономических исследованиях противоопухолевых ЛП, опубликованные в 2019-2020 гг. Поиск был проведен в отечественной базе данных eLibrary по ключевым словам «фармакоэкономический анализ» и «клинико-экономический анализ». Всего было найдено 17 публикаций, 10 из которых были посвящены проведению анализов «затраты-эффективность» и/или «затраты-полезность» (таблица 5).

Таблица 5

Характеристики подходов к ценообразованию, используемых в зарубежных странах

Исследование	Тип анализа	Нозология	Мера эффективности (полезности)
Константинова Ю.С. и др., 2020 [16]	Анализ «затраты-полезность»	Колоректальный рак	QALY
Крысанов И.С. и др., 2020 [18]	Анализ «затраты-эффективность»	Почечно-клеточный рак	Сохраненные годы жизни
	Анализ «затраты-полезность»		QALY
Авксентьев Н.А. и др., 2020 [4]	Анализ «затраты-эффективность»	Кастрационно-резистентный рак предстательной железы	Число лет без прогрессирования
Авксентьев Н.А. и др., 2019 [2]	Анализ «затраты-эффективность»		Сохраненный месяц жизни
	Анализ «затраты-полезность»		Сохраненный месяц жизни с поправкой на качество

Мишугин С.В. и др., 2019 [22]	Анализ «затраты-эффективность»		Медиана безрецидивной выживаемости (месяцы)
Колбин А.С. и др., 2020 [15]	Анализ «затраты-эффективность»	Рак молочной железы	Медиана общей выживаемости, % общей выживаемости на конец 1 года
Плавинский С.Л. и др. [37]	Анализ «затраты-эффективность»	Меланома кожи	Сохраненные годы жизни
			Сохраненный месяц жизни без прогрессирования
	Анализ «затраты-полезность»		QALY
Авксентьев Н.А. и др., 2019 [1]	Анализ «затраты-эффективность»	Множественная миелома	Число лет без прогрессирования
Белоусов Д.Ю. и др. 2019 [5]	Анализ «затраты-эффективность»	Немелкоклеточный рак легкого	Число сохраненных лет жизни
	Анализ «затраты-полезность»		QALY
Недогода С.В. и др., 2019 [26]	Анализ «затраты-эффективность»	Уротелиальный переходноклеточный рак	Число сохраненных месяцев жизни

Согласно представленным данным настоящее время в отношении противоопухолевых препаратов в 5 исследованиях из 10 полезность была оценена

с помощью показателя QALY, в то время как в 8 исследованиях из 10 эффективность оценивалась как года и/или месяцы сохраненной жизни или жизни без прогрессирования. При этом в научной литературе также поднимаются вопросы о том, как оценить ценность препарата, в том числе с точки зрения установления цены. Например, в статье Хабриев Р.У. и др., 2018 [43] поднимается вопрос о разнородности приоритетных критериев оценки ЛП для различных групп лиц, принимающих решения, с точки зрения внедрения препаратов в систему льготного обеспечения, в связи с чем авторами был сформулирован вывод о необходимости дальнейшего совершенствования нормативной базы. Также в статье Ушкалова Е.А. и др., 2020 [41] затрагивается тема низкой ценовой доступности противоопухолевых препаратов, связанная с отсутствием структурированного системного подхода к оценке их эффективности и ее влияния на устанавливаемую цену.

Кроме того, отечественными исследователями также поднимался вопрос об использовании многокритериального подхода к оценке ЛП, в частности методики МКАПР. Так, в публикации Омельяновский В.В. и др., 2017 [34] рассматривались различные варианты возможного использования МКАПР как инструмента оценки ценности ЛП и проведения ОТЗ. Также в публикации Недогода С.В. и др., 2018 [25] была проведена приоритизация ЛП для терапии онкогематологических заболеваний, включенных в перечень дорогостоящих ЛП в 2017 году, с точки зрения целесообразности их финансирования с помощью МКАПР. При этом в рамках данной работы были применены критерии для оценки заболевания (распространенность, наличие эффективных вариантов лечения заболевания, выживаемость при данном заболевании без лечения, физические нарушения, когнитивные нарушения, инвалидизация, влияние на повседневную жизнь пациента, дополнительное бремя на повседневную жизнь лиц, осуществляющих уход) и критерии оценки терапии (стоимость курса, влияние на продолжительность жизни пациента, влияние лечения на качество жизни пациента, доказательства клинической эффективности лечения, частота нежелательных явлений, тяжесть

нежелательных явлений, физическая реабилитация вследствие лечения, социальная реабилитация вследствие лечения), которые были разработаны и опубликованы в статье Омеляновского В.В. и др., 2014 [32], посвященной разработке инструмента оценки орфанных заболеваний и препаратов. Следует отметить, что так как данный инструмент был разработан для узкой группы препаратов, его невозможно использовать в качестве универсального инструмента для оценки любых ЛП.

Также в публикации Федяевой В.К. и др. [41] был разработан перечень критериев оценки терапевтической ценности инновационных ЛП, который по результатам исследования включал в себя 9 критериев: 4 критерия для оценки терапии (влияние использования ЛП на продолжительность жизни с учетом ее качества (или влияние использования ЛП на продолжительность жизни), частота серьезных нежелательных явлений, удобство приема ЛП, в ЛП использовано новое активное вещество или новый принцип действия) и 5 критериев оценки заболевания (продолжительность жизни с учетом ее качества при данном заболевании (или продолжительность жизни при данном заболевании), количество госпитализаций, распространенность заболевания, наличие эффективной медикаментозной терапии, средний возраст постановки диагноза). Однако в рамках данной работы не было проведено взвешивание вышеперечисленных критериев, не были разработаны шкалы оценки, а также набор критериев был специализирован непосредственно на оценку степени инновационности оригинальных препаратов, а не на оценку терапевтической ценности с целью установления цены.

1.3.3 Методологические подходы к моделированию ценностно-обоснованной цены

Вторым этапом является преобразование полученного значения ценности в цену с помощью моделирования. При этом подход к моделированию преобразования зависит от основного «драйвера» ценности:

- моделирование на основе затратной эффективности (англ. threshold pricing model);

- расчет на основании чистой денежной выгоды (англ. net monetary benefit);
- расчет надбавочных коэффициентов (они позволяют скорректировать базовую стоимость препарата пропорционально значению его ценности).

Как уже упоминалось ранее, наиболее часто и широко используется именно моделирование на основе затратной эффективности. На рисунке 2 представлен подход к определению цены на основе СЕА. Данный подход подразумевает построение линии затратной эффективности с учетом данных о стоимости добавленной единицы ценности и определении максимальной обоснованной цены на ЛП.

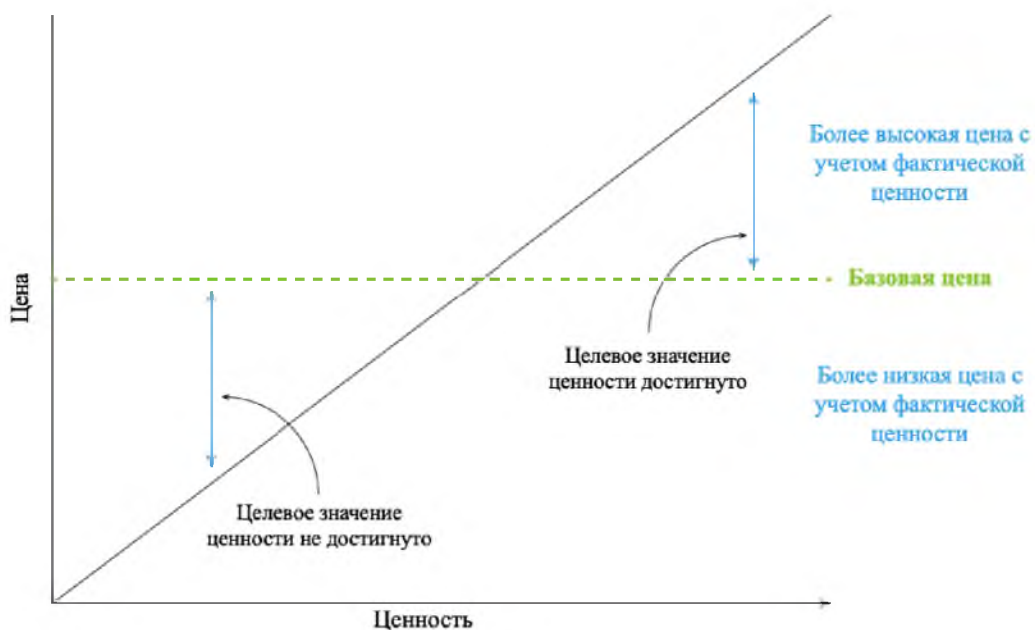


Рис. 2 – Основной принцип ценностно-ориентированного ценообразования [82]

Как уже упоминалось ранее, в странах с установленным ПГП в качестве единицы добавленной эффективности используется QALY, в связи с чем данный подход используется в случае определения ценности по данному критерию [96].

При этом цена на ЛП может быть установлена на основе базовой цены препарата сравнения:

$$\text{Цена}_{\text{ЛП}} = \text{Базовая цена} + QALY_{\text{ЛП}} \times \text{Цена}_{1 QALY} \quad (2)$$

где базовая цена – цена на препарат сравнения, использованный при проведении анализа «затраты-эффективность»;

$\Delta QALY_{\text{ЛП}}$ – разница в QALY между рассматриваемым препаратом и препаратом сравнения;

цена 1 QALY – пороговое значение стоимости 1 дополнительного QALY.

Кроме того, она может быть рассчитана на основе установления максимального значения ICER, который отражает стоимость дополнительной единицы эффективности ЛП (QALY) с учетом предлагаемой на него цены:

$$\begin{aligned} \text{Стоимость терапии}_{\text{ЛП}} = \text{Цена}_{1 QALY} \times \Delta QALY_{\text{ЛП}} + \\ \text{Стоимость терапии ЛП сравнения} \end{aligned} \quad (3)$$

где $\Delta QALY_{\text{ЛП}}$ – разница в QALY между рассматриваемым препаратом и препаратом сравнения;

цена_{1 QALY} – пороговое значение стоимости 1 дополнительного QALY.

Моделирование ценностно-ориентированной цены на ЛП с помощью метода определения чистой денежной выгоды позволяет применить подход аналогичный использованию ППП, только в отношении многокритериальной ценности, так как он подразумевает применение статистических методов определения стоимости единицы агрегированной ценности для системы здравоохранения [94].

1.3.3 Зарубежный опыт применения ценностно-ориентированного ценообразования

В настоящее время ни одна система здравоохранения на международном уровне не использует подход VBP, кроме Великобритании. Однако элементы данного подхода внедрены в системы здравоохранения многих других стран. В некоторых странах плательщики классифицируют ЛП в зависимости от того, насколько они предпочтительны с точки зрения системы здравоохранения (Франция, Италия, Япония), в других странах применяются методы оценки

технологий здравоохранения либо для той же цели, либо для определения того, является ли ЛП по цене производителя экономически эффективным (Австралия, Канада, Англия, Швеция) [106].

1.3.3.1 Великобритания

В Великобритании с 2014 года VBP входит в перечень схем регулирования цен на фармацевтические препараты (англ. Pharmaceutical Price Regulation Scheme, PPRS) и основывается на методе «затраты-эффективность», так как в данной стране принцип затратной эффективности является ключевым элементом процесса принятия решений о возмещении. Процедуру оценки ценности ЛП проводит Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Основным критерием оценки ценности является QALY, относительно которого установлен эксплицитный ПГП равный 20 000 – 30 000 фунтов стерлингов за 1 дополнительный QALY [81, 102]. Также с 2009 года был введен повышающий коэффициент 2,5 в отношении ЛП, предназначенных для паллиативной помощи (англ. end-of-life), что увеличило значение ПГП для данной категории до 45 000 – 50 000 фунтов стерлингов, а с 2017 года NICE ввел повышенное значение ПГП для препаратов, предназначенных для терапии очень редких заболеваний, равное 100 000 – 300 000 фунтов стерлингов [81, 106].

Кроме того, с 2014 года рассматривается возможность внедрения в оценку ценности двух дополнительных критериев – бремени заболевания и «расширенного влияния на общество» (англ. wider social impact) [58, 81].

1.3.3.2 Франция

Во Франции оценку технологий в здравоохранении (ОТЗ) проводит Верховная комиссия по делам здравоохранения (франц. – The Haute Autorite` de Sante`, HAS), в составе которой комитет транспарентности (франц. – Commission de la transparence, CT) непосредственно проводит медико-научную экспертизу, которая включает в себя оценку дополнительной терапевтической ценности ЛП (франц. – l`ame`lioration du service me`dical rendu, ASMR), а Комитет по оценке экономического и общественного здоровья (франц. – Commission e`valuation

e'conomique et de sante' publique, CEESP) проводит медико-экономическую экспертизу ЛП [84, 102].

В рамках ASMR оценивается качество представленных клинических данных (дизайн КИ, релевантность выбранного препарата сравнения и др.); количественное значение эффекта/полезности и клиническая значимость эффекта относительно препаратов сравнения (в т.ч. с учетом терапевтической потребности). По результатам проведенной оценки препарату присваивается один из пяти возможных уровней добавленной терапевтической ценности, что учитывается при переговорах о цене возможного возмещения. По результатам ASMR ЛП классифицируются по уровням терапевтической ценности следующим образом [36]:

- ASMR I, II, III или IV – ЛП, приводящие к улучшению состояния пациентов, при этом уровню I соответствует значительная терапевтическая ценность, а IV – слабо выраженная терапевтическая ценность;
- ASMR V (несуществующая терапевтическая ценность) – ЛП, который не обеспечивает улучшения состояния пациентов и может быть допущен к возмещению, если его применение приводит к уменьшению затрат на терапию рассматриваемого заболевания.

Так, ЛП, имеющие уровни ASMR I-III, могут претендовать на цену, установленную производителем, а ЛП с ASMR IV рассматриваются как ЛП с ограниченным рыночным потенциалом. ЛП, не имеющие дополнительной терапевтической ценности, могут быть включены в перечень возмещения ЛП только в том случае, если они обеспечивают экономию затрат на лечение [36].

В 2012 г. во Франции в процесс ценообразования и возмещения была внесена оценка экономической приемлемости ЛП. С октября 2013 г. HAS включил в процесс оценки ЛП рассмотрение фармакоэкономической приемлемости в соответствии с Законом о финансировании социального обеспечения от 2012 г. Эти изменения потребовали обязательного представления компаниями-

производителями данных о клинической эффективности и затратах на терапию рассматриваемыми ЛП, обладающими I-III уровнями ASMR. При этом анализ используется только в качестве дополнительной информации для принятия решений о возмещении расходов на ЛП, хоть и может повлиять на цены рассматриваемых ЛП [87, 88].

1.3.3.3 Германия

В Германии решение о возмещении ЛП принимает Объединенный федеральный комитет Германии (нем. Gemeinsamen Bundes-Ausschuss, G-BA) на основе результатов оценки добавленной пользы ЛП, которую проводит Институт качества и эффективности здравоохранения Германии (англ. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG) [114]. На основании предоставленных компаниями-производителями в досье данных IQWiG делает заключение о наличии добавленной клинической пользы нового ЛП для каждого конкретного пациент-ориентированного исхода. Понятие пользы ЛП включает в себя такие критерии, как улучшение состояния здоровья, сокращение продолжительности заболевания, увеличение выживаемости, снижение частоты возникновения нежелательных явлений и улучшение качества жизни.

На основании количества проанализированных исследований и достоверности их результатов, видов оцениваемых клинических исходов (например, выживаемость оценивается как более важный исход по сравнению с несерьезным НЯ), а также направления и величины клинического эффекта лечения, формируется заключение о вероятности наличия добавленной клинической пользы препарата с учетом следующих возможных заключений [76]:

- 1) большая дополнительная терапевтическая ценность;
- 2) значительная дополнительная терапевтическая ценность;
- 3) незначительная дополнительная терапевтическая ценность;
- 4) не поддающаяся количественной оценке дополнительная терапевтическая ценность;
- 5) отсутствие дополнительной терапевтической ценности;
- 6) польза от вмешательства меньше вреда.

Результаты оценки добавленной пользы, проводимой агентством IQWiG, затем используются в переговорах об установлении цены на ЛП между Федеральной ассоциацией обязательных медицинских страховых фондов и соответствующей компанией-производителем на основе предполагаемого уровня дополнительной терапевтической ценности ЛП. Так, если добавленная польза не была установлена, то цена возмещения устанавливается с помощью внутреннего референтного ценообразования для кластера ЛП. Если в отношении ЛП установлена добавленная польза меньше, чем для препарата сравнения, то к базовой цене (цена препарата сравнения) устанавливается понижающий коэффициент. В случае, если добавленная польза установлена (любого уровня), то цена устанавливается в рамках закрытого переговорного процесса. На переговорах стороны учитывают также годовые затраты на терапию препаратами сравнения и цены на рассматриваемый препарат в референтных странах Европы. При этом цена возмещения устанавливается за счет определения соответствующе надбавки к базовой цене (цене препарата сравнения) [79, 80].

1.3.3.4 Италия

ОТЗ в Италии занимается Медицинское Агентство Италии (англ. – The Italian Medicines Agency, итал. – Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), при этом рассмотрением и оценкой досье на ЛП занимается технический научный комитет (англ. – Technical Scientific committee, итал. – CTS), а вопросами переговоров по цене возмещения – Комитет по ценам и возмещению (англ. – Prices and Reimbursement Committee, итал. – CPR) [9]. Одним из этапов оценки ЛП является оценка уровня его инновационности, включающая такие критерии как серьезность заболевания, наличие альтернативных методов лечения и терапевтический эффект. По результатам данной оценки ЛП присваивается один из следующих уровней: «важный», «умеренный» или «слабый». В дальнейшем уровень инновационности учитывается при переговорном процессе о цене возмещения, однако информация об используемых правилах установления цены отсутствует в открытом доступе [102, 106].

1.4 Анализ методологических подходов к проведению многокритериального анализа принятия решений в ОТЗ

Проблемой любых сложных систем, таких как, например, система здравоохранения, является процесс принятия решений. Это связано с тем, что большинство решений направлены на выполнение сразу множества задач, и при этом на них влияет большое количество факторов. Таким образом, формируется потребность в сборе, анализе и систематизации большого количества данных и мнений заинтересованных лиц, что сопряжено с риском возникновения ошибок и субъективных суждений. Одним из инструментов структурирования и систематизации процесса принятия решений является МКАПР. При этом, одной из областей системы здравоохранения, для которой он наиболее актуален является ОТЗ, которая как раз направлена на систематизацию и объединение фактических данных и определение ценности медицинских технологий с целью поддержки принятия решений об их финансировании [69]. МКАПР представляет собой набор математических методов, позволяющих учитывать множество критериев при принятии решения с учетом относительной важности критериев, то есть их весовых коэффициентов [21, 90, 108]. Выбор подходов для проведения МКАПР напрямую зависит от цели и задач, которые необходимо решить в каждой конкретной ситуации. В целом, МКА позволяет решать несколько типов задач, таких как выбор лучшего (одной наиболее подходящей альтернативы), ранжирование (приоритизация альтернатив) и категоризация (классификация альтернатив на заранее определенные категории) [55].

Выделяют следующие основные методологические этапы проведения МКАПР [21, 55, 71]:

1. Определение проблемы и формулировка задачи;
2. Определение набора критериев;
3. Измерение значений альтернатив по каждому критерию;
4. Скоринг значений альтернатив;
5. Взвешивание критериев;

6. Агрегирование баллов;
7. Анализ чувствительности и интерпретация результатов.

Одним из самых важных начальных этапов является формулирование и структурирование проблемы, относительно которой необходимо принять решение. В частности, это подразумевает определение основных задач и целей процесса принятия решений, выявление лиц, принимающих решения (ЛПР), идентификация неопределенностей и т.д. Одним из инструментов на данном этапе может быть, например, SWOT-анализ (англ. Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats analysis). На основе информации, полученной на данном этапе определяются дальнейшие методологические этапы и подходы, например, в зависимости от того, планируется ли принять единоразово одно конкретное решение по данной проблеме или же однотипные решения будет необходимо принимать систематически, выбирается тип модели – «локальная» или «глобальная»; в зависимости от того какую задачу планируется решить также устанавливается целевой тип результата: выбор лучшего, категоризация или ранжирование [55].

Выбор критериев принятия решения также является очень важным этапом, так как именно на нем формируется содержательная часть процесса принятия решения – учитываются приоритеты всех заинтересованных сторон. При этом критерии должны описывать ценность или свойства альтернатив – объектов, которые будут оцениваться с помощью МКАПР, и в отношении которых должно быть принято решение. С точки зрения практической значимости, важным вопросом является выбор ЛПР, чьи предпочтения будут учтены. В здравоохранении, как правило, выделяют следующие группы ЛПР: организаторы системы здравоохранения (представители регуляторных органов системы здравоохранения, плательщики, страховые компании), врачи и пациенты. При проведении МКАПР может быть учтено мнение только некоторых групп ЛПР, кроме того, набор критериев может быть определен теоретическим путем. Например, он может являться результатом систематического обзора данных по целевой проблеме, может быть установлен на основании уже существующего

опыта принятия решений и может даже быть сформирован по усмотрению исследователей. Однако с точки зрения методологии МКАПР используемые критерии должны соответствовать следующим требованиям [21, 55, 85]:

- полнота (учтены все критерии, определяющие ценность альтернатив);
- отсутствие избыточности (критерии не должны дублировать друг друга);
- взаимная независимость (оценка одного критерия не должна зависеть от оценки, присвоенной другим критериям);
- функциональность (критерии определены однозначно, данные для их оценки доступны, направленность шкал оценок понятна).

Для каждого установленного критерия также необходимо разработать шкалу, по которой он будет оцениваться, при этом одно из критичных значений имеет размерность шкалы, в частности, выбор единиц ее измерения (например, существует большая разница между стоимостью терапии, оцениваемой в рублях и миллионах рублей, в том числе, с точки зрения чувствительности шкалы). По типу шкалы могут быть как количественными, так и качественными. Выбор типа шкалы остается на усмотрение исследователей, однако в любом случае он должен быть и целесообразности с точки зрения задачи МКАПР. Например, если необходимо учесть даже самое минимальное изменение в значении критерия, то целесообразным является использование непрерывной количественной шкалы с соответствующим размерным шагом. Если же ключевое значение имеют попадание значения критерия в конкретные диапазоны значений, то можно использовать категориальную качественную шкалу. С практической точки зрения одним из препятствий на данном этапе может быть ограниченность доступных данных. Например, если в качестве альтернатив рассматриваются ЛП, которые планируется оценивать по критерию «безопасность», то измерение данного критерия по шкале частоты возникновения анемии может быть нецелесообразным, так как эти данные могут быть недоступными для всех ЛП. После формирования шкал проводится их нормализация – перевод размерности фактических единиц

измерений в диапазон от 0 до 1 (скоринг), так как в дальнейшем именно данное значение будет учтено в модели [21, 55, 85].

Следующий этап – это взвешивание критериев, целью которого является присвоение количественных или порядковых значений (весовых коэффициентов) различным критериям для того, чтобы отразить их относительную важность в принятии того или иного решения с несколькими критериями. Существует множество различных математических инструментов, позволяющих проводить взвешивание критериев. В целом выделяют две основные группы методов: прямые и непрямые методы. Прямые методы взвешивания критериев подразумевают, что ЛПР напрямую выражают свое мнение об относительной важности критериев с помощью интервальных или относительных шкал, из которых (напрямую) рассчитываются весовые коэффициенты критериев. К прямым методам относятся: прямое взвешивание (англ. *direct weighting*), распределение баллов (англ. *points allocation*), простая оценка множественных атрибутов (англ. *Simple MultiAttribute Rating Technique, SMART*), простая оценка множественных атрибутов с использованием рангов (англ. *Simple MultiAttribute Rating Technique Exploiting Ranks, SMARTER*), метод анализа иерархий (англ. *Analytic Hierarchy Process, AHP*) и метод относительного взвешивания (англ. *swing weighting*) [74].

В отличие от прямых методов, непрямые методы предполагают, что ЛПР выражают свои предпочтения путем ранжирования или выбора между двумя или более альтернативами (реальными или гипотетическими), определенными по некоторым или всем критериям (т.е. «частичные» или «полные» профили). На основании полученных рейтингов или вариантов выбора, баллы и весовые коэффициенты выводятся (косвенно) с использованием основанных на регрессии методов или других количественных методов. К непрямым методам относятся: совместный анализ (англ. *conjoint analysis*) или эксперимент дискретного выбора (англ. *discrete choice experiments, DCE*), и метод попарного ранжирования всех возможных альтернатив (англ. *Potentially All Pairwise Rankings of all possible Alternatives, PAPRIKA*) [74].

Заключительным этапом разработки инструмента МКАПР является разработка методологии определения интегрального показателя итоговой оценки рассматриваемых технологий, в том числе определение пороговых значений отнесения их к той или иной категории (при необходимости). Данный этап напрямую зависит от используемой модели МКАПР. В целом выделяют следующие типы моделей: элементарные модели (англ. elementary methods), модели полного агрегирования (англ. full aggregation approach), модели референтного уровня (англ. reference-level approach) и модели предпочтения (англ. outranking approach) [64]. В научной литературе наиболее часто встречаются описания случаев применения МКАПР для решения задач здравоохранения на основе моделей полного агрегирования.

Выводы к главе 1

Проведенный анализ показал, что в экономически развитых странах существует большой спектр инструментов ценового регулирования ЛП, финансируемых за счет средств государственного или страхового бюджета, которые, как правило, используются комплексно. При этом в последнее время все более востребованными становятся методы, позволяющие учесть терапевтическую ценность ЛП. Определение терапевтической ценности ЛП также претерпевает изменения и постепенно расширяется, учитывая не только показатель QALY, но и другие важные для системы здравоохранения характеристики ЛП и заболеваний, для лечения которых они показаны. В связи с этим распространение также приобрела методика МКАПР, которая позволяет систематизировать и оцифровать процесс принятия решений, основанный на нескольких учитываемых критериях. На практике она позволяет рассчитать интегральный показатель терапевтической ценности ЛП, а также ранжировать или классифицировать их с учетом выбранных критериев и их значений в каждом конкретном случае.

В настоящее время в РФ процесс ценового регулирования не связан с оценкой терапевтической ценности ЛП, а представлен только методом внешнего референтного ценообразования, то есть учитывает только экономический уровень

страны относительно референтных зарубежных стран и не учитывает приоритеты и интересы системы здравоохранения и пациента. Кроме того, данный подход не позволяет в достаточной степени стимулировать фармацевтическую индустрию к разработке новых, высокоэффективных ЛП. Также в нормативно-правовой базе отсутствует понятие терапевтической ценности ЛП, как и процедуры ее оценки. Существующая процедура КО, с одной стороны, позволяет оценить несколько различных характеристик ЛП и по сути своей является прототипом МКАПР. С другой стороны, она не описывает заболевание, для которого показан препарат, содержит критерии, которые не относятся именно к терапевтической ценности препарата и не является системной, так как баллы по некоторым шкалам не оказывают никакого влияния на процесс принятия решения. Кроме того, в ней не учитывается значимость каждой из рассматриваемых характеристик.

Таким образом, актуальной является разработка методических подходов к проведению оценки терапевтической ценности ЛП, а также правил ценового регулирования ЛП с учетом результатов данной оценки.

Глава 2. РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ОСНОВ ЦЕНОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЛП НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Для проведения разработки и валидации модели оценки терапевтической ценности в рамках КО и подходов к ценовому регулированию на основе полученных результаты была выбрана группа противоопухолевых ЛП. Это связано с тем, что онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности, в связи с чем, организация и финансирование онкологической помощи – приоритет системы здравоохранения РФ [11, 36]. Однако лечение онкологических заболеваний является крайне затратным, в первую очередь, по причине высокой стоимости онкологических ЛП (таргетная и иммунотерапия), что диктует необходимость поиска путей повышения эффективности расходования средств, в том числе разработки новых подходов к ценовому регулированию противоопухолевых ЛП [7].

2.1 Методика комплексной оценки терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов

В рамках данного исследования с целью разработки инструмента оценки терапевтической ценности противоопухолевых препаратов был использован метод МКАПР, который включал следующие методологические этапы:

1. Формирование перечня критериев и их определений;
2. Формирование шкал для оценки критериев;
3. Взвешивание критериев;
4. Формирование модели (агрегирование значения ценности).

2.1.1 Определение набора критериев оценки терапевтической ценности

Определение перечня критериев было выполнено исследователями самостоятельно на основе анализа методологии EVIDEM [113], публикаций систематических обзоров Kolasa K. et al., 2018 [83] и Adunlin G. et al, 2018 [45], исследования Дельви-Каменской Т.Ю. [10] и анализа текущей практики принятия

решений о включении ЛП в ограничительные перечни в РФ, утвержденного Постановлением N 871 [31].

2.1.2 Формирование шкал оценки критериев и подходы к их нормализации

Выбор типа шкал и единиц измерения абсолютных значений критериев был проведен в соответствии с определениями критериев, установленными исследователями. При этом с целью определения максимального и минимального абсолютных значений шкал некоторых критериев был проведен анонимный опрос экспертов (далее – опрос №1), в котором приняли участие 18 респондентов (специалисты по оценке технологий здравоохранения, врачи-онкологи, клинические фармакологи, провизоры). Сбор результатов проводился с помощью онлайн-платформы Survio (<https://www.survio.com/ru/>). Используемая для опроса анкета представлена в Приложении А. Обработка результатов опроса проводилась с помощью ПО MS Excel, при этом для критериев с количественной непрерывной шкалой в отношении полученных значений было рассчитано среднее, для качественной шкалы – частота выбора того или иного варианта ответа. Следует также отметить, что данный опрос был проведен с целью расчета минимального объема выборки респондентов для проведения взвешивания по следующей формуле для качественных признаков при неизвестном объеме генеральной совокупности [24]:

$$n = \frac{t^2 \times p \times (1 - p)}{\Delta^2}, \quad (4)$$

где t^2 – критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости (как правило в качестве используется уровень значимости 0,05, при этом t^2 при числе степеней свободы 17 равен 1,740);

Δ – предельно допустимая ошибка (как правило 5%);

p – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак.

Далее для каждой шкалы была проведена нормализация значений [64], которая позволяет оценивать изменения значимости значений критериев (с точки зрения ЛПР) внутри шкалы абсолютных значений критерия (скоринг) в единой

системе измерения (от 0 до 1). При этом в настоящей модели было принято допущение о линейности распределения значимости внутри значений каждого критерия. Для этого наиболее значимому абсолютному значению критерия было присвоено значение 1, а наименее значимому – 0. В данном исследовании для непрерывных количественных шкал распределение значимости между минимальным и максимальным значением определялось с помощью метода подбора кривых (англ. *curve fitting*) – линейное распределение (функция $y=kx+b$) [79]. Для категориальных шкал распределение ценности было установлено с использованием допущения о равномерном распределении значимости.

2.1.3 Методические подходы к взвешиванию критериев оценки терапевтической ценности

Взвешивание проводилось с помощью метода «эксперимент дискретного выбора» (далее – DCE), который был выполнен с помощью программной среды R Studio для программирования на языке R и библиотеки «support.Ces» [49, 50].

На первом этапе данного метода был выбран дизайн формирования набора альтернатив и сформирован опросник для проведения попарного сравнения альтернатив респондентом и выбор той, которая, с его точки зрения, обладает наибольшей терапевтической ценностью. Для создания дизайна была использована функция *rotation.design*, которая использует метод ротационного дизайна (англ. *rotation design method*), который использует ортогональный массив основных эффектов (англ. *orthogonal main-effect array*) для создания первой альтернативы в наборе. В рамках данного метода одна или несколько дополнительных альтернатив создается за счет добавления константы к каждому уровню атрибутов первой альтернативы. Каждая k -ая (2) альтернатива в j -м ($= 1, 2; \dots, J$) наборе альтернатив создается путем добавления по одному к каждому из m атрибутов в $(k - 1)$ -ой альтернативе в j -ном наборе вариантов. Если уровень атрибута в $(k - 1)$ -ой альтернативе является максимальным, тогда уровню атрибута в k -ой альтернативе присваивается минимальное значение [49]. Также для формирования опросника

был выполнен перевод всех шкал критериев в категориальный тип с помощью результатов опроса № 1.

Непосредственно опросник для взвешивания методов DCE состоял из 18 вопросов, в каждом из которых были представлены модели ЛП (далее – альтернативы), обладающих набором рассматриваемых критериев и вариантом их значений (далее – уровень атрибута) (Приложение Б). Всего было сгенерировано 36 альтернатив со всеми возможными вариантами уровней атрибутов. На основе опроса № 1 было рассчитано минимальное значение выборки, необходимое для проведения взвешивания, с учетом результатов по частоте встречаемости подкритерия «возможность применения амбулаторно (дома)» и уровне значимости 0,05, что составило 64 респондента. С учетом полученного результата был проведен анонимный экспертный опрос 77 респондентов (далее – опрос №2), среди которых были организаторы здравоохранения, специалисты по ОТЗ, сотрудники фармацевтических компаний, врачи и провизоры. Сбор результатов проводился с помощью онлайн-платформы Survio (<https://www.survio.com/ru/>). Следует отметить, что среди 77 респондентов 65% имели высшее образование по специальности «лечебное дело», 40% – по специальности «фармация», 5% – по специальности «экономика» и 19% – по другим специальностям. Кроме того, по признаку профессиональной деятельности 56% респондентов работали в сфере организации здравоохранения, 35% занимались клинической деятельностью, 35% работали в аптечных или фармацевтических организациях и 7% занимались научной и образовательной деятельностью.

На втором этапе была проведена статистическая обработка полученных данных. Для этого все ответы были переведены двоичную кодировку. Непосредственно статистический анализ был выполнен с помощью условного логистического анализа (англ. conditional logit analysis), который позволяет связать вероятность выбора между двумя и более альтернативами с характеристиками уровней атрибутов. При этом вероятность того, что респондент n выберет альтернативу i из набора альтернатив S_n рассчитывается следующим образом [49]:

$$P_i = \frac{\exp(V_{in})}{\sum_{j=C_n} \exp(V_{jn})} \quad (5)$$

где P_i – вероятность выбора альтернативы i из набора альтернатив C_n респондентом n ,

V_{in} – компонент полезности.

Полезность является систематическим компонентом, который представляет собой линейную аддитивную функцию [49]:

$$V_{in} = \sum_{k=1}^K \beta_{ik} X_{ikn}, \quad (6)$$

где V_{in} – полезность альтернативы i ,

β_{ik} – оценочный коэффициент,

X_{ikn} – независимая переменная.

Таким образом, в случае двух-альтернативного DCE с обязательным выбором вероятность выбора одной альтернативы из набора двух альтернатив равна 1 минус вероятность выбора другой альтернативы. Следовательно, ни одна из альтернатив не имеет вероятности выбора меньше 0% или больше 100%. Кроме того, чем ближе вероятность выбора альтернативы в задаче с двумя альтернативами к 50%, тем более чувствительна вероятность выбора этой альтернативы к изменениям в уровнях атрибутов, которые определяют альтернативу [75].

На третьем этапе итоговый расчет весовых коэффициентов проводился на основе результатов DCE проводился с помощью метода логарифмического правдоподобия (англ. log-likelihood method) и метода разницы коэффициентов (англ. coefficient range method) [59].

Метод логарифмического правдоподобия подразумевает расчет логарифмической вероятности для всей модели, затем расчете логарифмической вероятности для сокращенной модели, то есть за вычетом одного из атрибутов

(необходимо повторить для каждого атрибута), после чего рассчитывается разница в логарифмической вероятности между полной и каждой сокращенной моделью как мера относительной важности атрибута [59]:

$$W_A = \frac{|l_{full}| - |l_{Ai}|}{\sum_j (|l_{full}| - |l_{Ai}|)} \quad (7)$$

где W_A – весовой коэффициент атрибута,

l_{full} – логарифмическая вероятность полной модели,

l_{Ai} – логарифмическая вероятность сокращенной модели.

Метод разницы коэффициентов, в свою очередь, подразумевает расчет разницы между коэффициентами отдельных уровней каждого атрибута относительно сумма разниц коэффициентов других атрибутов:

$$W_A = \frac{\max C_i - \min C_i}{\sum_j (\max C_j - \min C_j)} \quad (8)$$

где W_A – весовой коэффициент атрибута,

C_i – коэффициент индивидуального уровня атрибута i ,

C_j – коэффициент j -ного атрибута.

2.1.4 Построение модели комплексной оценки терапевтической ценности

Для агрегирования значения ценности противоопухолевых ЛП была использована простая линейная аддитивная модель (англ. simple linear additive model, SLAM) [64]:

$$Gv = \sum_{i=1}^n w \times x_j, \quad (9)$$

где Gv – общая ценность (i),

w – вес критерия j ,

x – значение критерия j по шкале ценности (балл);

n – общее количество критериев.

Следует отметить, что расчет общей ценности

2.2 Методика валидации модели комплексной оценки терапевтической ценности

Для проведения валидации модели оценки терапевтической ценности из противоопухолевых препаратов, поданных на включение в перечень ЖНВЛП в 2019 году. Всего было отобрано 5 международных непатентованных наименований (далее – МНН): абемациклиб, палбоциклиб, акситиниб, кабозантиниб, алектиниб. В случае, если у ЛП зарегистрировано несколько показаний к применению, валидация проводилась только по одному. Кроме того, если в рамках одного показания ЛП применяется в нескольких клинических ситуациях, то для анализа была выбрана только одна. Для проведения валидации для каждого критерия были подготовлены соответствующие определения и единицам измерения вводные данные для каждого ЛП.

2.2.1 Подготовка данных для оценки критерия эффективность

Вводные данные для критерия эффективности (число QALY) были рассчитаны для каждого МНН путем выполнения следующих этапов:

1. Поиск первичных данных;
2. Оцифровка и реконструкция кривых выживаемости;
3. Построение модели распределенной выживаемости (англ. partitioned survival model, PartSM).

2.2.1.1 Поиск первичных данных

Поиск первичных данных был проведен в два этапа: поиск данных о выживаемости пациентов, получающих анализируемые препараты и поиск данных о качестве жизни (КЖ) или, другими словами, полезности (англ. utility) анализируемых препаратов.

На первом этапе был проведен поиск публикаций клинических исследований (КИ) анализируемых ЛП в базе данных Medline (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Дата проведения поиска: 05.04.2020. Критерии поиска и отбора исследований производился по критериям, представленным в таблице 6.

Таблица 6

Критерии отбора публикаций КИ для анализируемых противоопухолевых препаратов

Критерий	Релевантное значение
Дизайн исследований	Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ)
Популяция пациентов	В соответствии с выбранным показанием и клинической ситуацией
Вмешательство сравнения	Любое
Критерии эффективности	Общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП)
Формат представления результата	График прямой Каплана-Майера

На втором этапе был проведен поиск публикаций КИ или фармакоэкономических исследований, или отчетов с результатами оценки технологий здравоохранения анализируемых ЛП в поисковой системе Google (<https://www.google.com>). Дата проведения поиска: 09.04.2020. Критерием поиска и отбора публикаций было наличие значения показателя КЖ пациентов с характеристиками, соответствующими выбранному показанию и клинической ситуации. При этом приоритетными являлись публикации, которые содержат значение показателя КЖ, оцененного в отношении пациентов из КИ, отобранных на первом этапе поиска.

2.2.1.2 Оцифровка и реконструкция кривых выживаемости

Для расчета числа лет сохраненной жизни из отобранных КИ были извлечены графики кривых Каплана-Майера для критериев ОВ и ВБП. С помощью веб-программы WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>) была проведена оцифровка кривых с целью получения данных о времени до события на индивидуальном уровне. Также из публикаций отобранных КИ были извлечены данные о количестве пациентов, включенных в группу исследуемого вмешательства (оцениваемого ЛП), и динамике изменения количества пациентов, подверженных риску наступления исхода в различных временных точках исследования [115].

Реконструкция кривых Каплана-Майера проводилась по методике, описанной в публикации Guyot P. et al, 2012 [73], с помощью программной среды R Studio для программирования на языке R с использованием следующих библиотек: «MASS», «splines», «readxl», «survival», «flexsurv». Вводными данными для реконструкции кривых были индивидуальные данные по выживаемости, полученные в результате оцифровки, и таблицы рисков (англ. risk tables), составленные на основе данных об изменении количества пациентов, подверженных риску в ходе исследования.

2.2.1.3 Построение модели распределенной выживаемости

Для расчета сохраненных лет жизни была построена модели распределенной выживаемости с помощью ПО MS Excel. В классической модели Маркова для онкологических заболеваний, как правило, выделяют три основных состояния: без прогрессирования, прогрессирование заболевания и смерть. При этом пациенты в модели переходят между состояниями с определенной вероятностью, которая зависит от того, в каком состоянии они были до перехода, а также от времени и/или терапии. Однако в модели распределенной выживаемости пребывание в определенном состоянии здоровья определяется напрямую из площади под соответствующей кривой выживаемости. Таким образом, ОВ разделяется на тех, кто жив без прогрессирования заболевания, и тех, кто жив с прогрессированием заболевания. Доля выживших пациентов в момент времени t определяется площадью под кривой ОВ. Доля выживших пациентов без прогрессирования заболевания определяется площадью под кривой ВБП. При этом доля выживших пациентов с прогрессированием заболевания определяется как разница между кривой ОВ и ВБП (рисунок 3) [105].

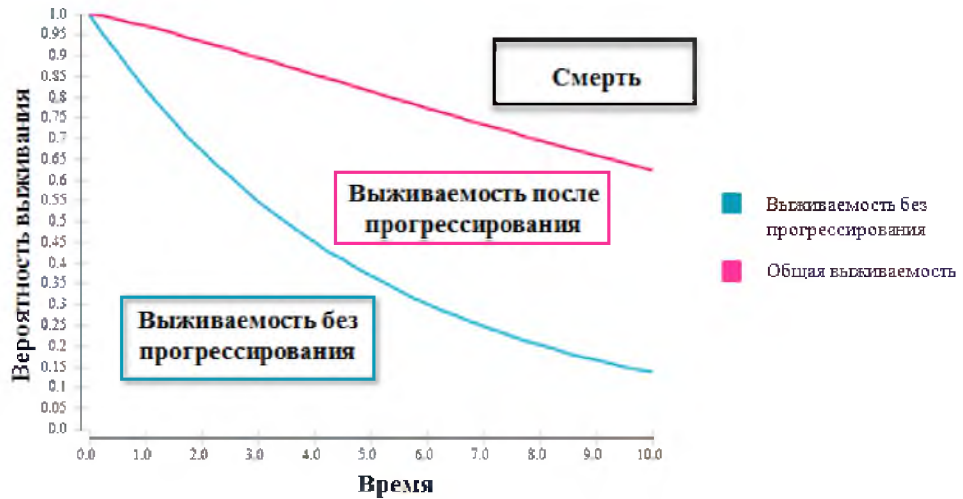


Рис. 3 – Принцип модели распределенной выживаемости

Модель, построенная в рамках данной работы, предусматривает три последовательных взаимоисключающих состояния:

1. Без прогрессирования;
2. Прогрессия;
3. Смерть.

Горизонт моделирования для всех препаратов составил 5 лет. Длина цикла для препаратов абемациклиб и палбоциклиб составила 4 недели (в соответствии с длительностью курса терапии 28 дней), для остальных препаратов – 3 недели. Моделирование проводилось на гипотетической когорте 1000 пациентов с последующем пересчетом на 1 пациента. В нулевом цикле модели все пациенты находились в состоянии «Без прогрессирования». Далее, начиная с первого цикла модели, пациенты могли перемещаться в состояния «Прогрессия» или «Смерть», или остаться в состоянии «Без прогрессирования». При этом пациенты, попавшие в состояние «Прогрессия» могли или остаться в данном состоянии, или умереть.

Экстраполяция кривых ОВ и ВБП была осуществлена с использованием 6 видов распределений: Вейбулл, Гомперца, экспоненциального, логнормального, лог-логистического и обобщенного гамма-распределения. Принятие решения об использовании того или иного варианта моделирования было основано на использовании значения информационного критерия Акаике (англ. an information criterion, AIC), Байесовского информационного критерия (Bayesian information

criterion, BIC), а также визуального анализа графиков фактических кривых ОВ и ВБП и моделируемых кривых, заданных параметрически.

Для распределения Вейбулла была использована следующая функция выживаемости [109]:

$$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\gamma\right) \quad (10)$$

где $S(t)$ – функция выживаемости от времени,
 t – время,
 γ – параметр формы;
 λ – параметр распределения.

Для распределения Гомперца была использована следующая функция выживаемости [94]:

$$S(t) = \left(\frac{\lambda}{\gamma}\right) * (1 - \exp(\gamma * t)) \quad (11)$$

где $S(t)$ – функция выживаемости от времени,
 t – время,
 γ – параметр формы;
 λ – параметр распределения.

Для экспоненциального распределения была использована следующая функция выживаемости [109]:

$$S(t) = \exp(-t * \lambda) \quad (12)$$

где $S(t)$ – функция выживаемости от времени,
 t – время,
 λ – параметр распределения.

Для логнормального распределения была использована следующая функция выживаемости [108]:

$$S(t) = 1 - \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma t}} * e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma}\right)^2}\right) \quad (13)$$

где $S(t)$ – функция выживаемости от времени,

t – время,
 σ – стандартное отклонение,
 μ – среднее.

Для лог-логистического распределения была использована следующая функция выживаемости [51]:

$$S(t) = 1 - \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\theta}\right)^{\kappa}} \right) \quad (14)$$

где S(t) – функция выживаемости от времени,
t – время,
 θ – параметр распределения,
 κ – параметр формы.

Для обобщенного гамма-распределения была использована следующая функция выживаемости [109]:

$$S(t) = 1 - \frac{\gamma\left\{\frac{\alpha}{p}, (\lambda t)\right\}}{\Gamma\left(\frac{\alpha}{p}\right)} \quad (15)$$

где S(t) – функция выживаемости от времени,
t – время,
 λ – параметр распределения,
 α – параметр формы,
 Γ – гамма-функция.

После выбора оптимального распределения для каждого состояния было рассчитано количество сохраненных QALY. Количество QALY за цикл для состояния «Без прогрессирования» было рассчитано по следующей формуле:

$$QALY_{i,t}^{stable} = p_{i,t}^{stable} * \left(\frac{(Length_{cycle} * 7)}{365.25} \right) * Utility_i^{stable} \quad (16)$$

где $QALY_{i,t}^{stable}$ – количество QALY в состоянии «Без прогрессирования» при приеме препарата i в момент времени t;

$p_{i,t}^{stable}$ – вероятность выжить без прогрессирования заболевания при приеме препарата i в момент времени t;

$Length_{cycle}$ – длительность цикла, недели;

$Utility_i^{stable}$ – КЖ до прогрессирования заболевания при приеме препарата i в момент времени t .

Количество QALY за цикл для состояния «Без прогрессирования» было рассчитано по следующей формуле:

$$QALY_{i,t}^{progression} = (p_{i,t}^{survival} - p_{i,t}^{stable}) * \left(\frac{(Length_{cycle} * 7)}{365.25} \right) * Utility_i^{progression} \quad (17)$$

где $QALY_{i,t}^{progression}$ – при приеме препарата i в момент времени t ;

$p_{i,t}^{survival}$ – вероятность выжить при приеме препарата i в момент времени t ;

$p_{i,t}^{stable}$ – вероятность выжить без прогрессирования при приеме препарата i в момент времени t ;

$Length_{cycle}$ – длительность цикла, недели;

$Utility_i^{progression}$ – КЖ после прогрессирования при приеме препарата i .

Общее число QALY за 5 моделируемых лет жизни пациентов была рассчитана как сумма QALY, полученных в каждом цикле:

$$QALY_{i,5} = \sum_{t=1}^N QALY_{i,t}^{stable} + \sum_{t=1}^N QALY_{i,t}^{progression} \quad (18)$$

где $QALY_{i,5}$ – количество QALY при приеме препарата i за 5 лет моделирования;

$QALY_{i,t}^{stable}$ – количество QALY в состоянии «Без прогрессирования» при приеме препарата i в момент времени t ;

$QALY_{i,t}^{progression}$ – количество QALY в состоянии «Прогрессия» при приеме препарата i в момент времени t .

2.2.2 Подготовка данных для оценки критерия безопасности

Данные для критерия безопасности были извлечены из публикаций КИ, найденных при проведении поиска первичных клинических данных для оценки эффективности ЛП (раздел 2.2.1.1).

2.2.3 Подготовка данных для оценки критерия тяжести заболевания

Для оценки ЛП по критерию тяжести заболевания был проведен поиск публикаций, в которых содержатся значения показателей качества жизни пациентов при заболеваниях, для терапии которых показаны оцениваемые ЛП.

Поиск был проведен в поисковой системе Google (<https://www.google.com>). Дата проведения поиска: 19.04.2020. При поиске и отборе информации были сделаны следующие допущения:

- в связи с отсутствием единых тарифов для перевода профилей состояний здоровья в полезность, рассчитанных для российской популяции, допустимым было использование значений, установленных в зарубежных странах [23];
- для сопоставимости оценок значения для разных заболеваний отбирались только показатели, рассчитанные для одной и той же страны;
- в связи с отсутствием показателей качества жизни при узких клинических ситуациях допустимым было использование значений для более общих состояний/заболеваний.

2.2.4 Подготовка данных для оценки критерия удобство приема

Данные для оценки ЛП по критерию удобства приема были извлечены из последних версий инструкций по медицинскому применению (ИМП) оцениваемых ЛП, размещенных на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru>). Дата запроса информации: 10.06.2020.

2.2.5 Подготовка данных для оценки критерия терапевтическая потребность

Данные для оценки ЛП по критерию терапевтическая потребность были извлечены из перечня ЖНВЛП 2019 года [30]. Данная версия перечня использовалась с целью получения оценки, сопоставимой с моментом подачи препаратов на включение в перечень ЖНВЛП и возможности дальнейшего сопоставления, полученной расчетным путем цен с фактически зарегистрированной. На основании перечня и ИМП препаратов были первично отобраны препараты, которые могут применяться при том же заболевании, что и оцениваемый ЛП. Далее из отобранных препаратов были выделены препараты аналогичные оцениваемому, то есть соответствующие следующим критериям:

- показание в ИМП содержательно полностью соответствует показанию оцениваемого ЛП, или показание в ИМП более широкое, однако согласно данным актуальных клинических рекомендаций, данный ЛП применяется в аналогичной клинической ситуации, что оцениваемый ЛП;
- препарат обладает сопоставимым механизмом действия, что и оцениваемый ЛП (например, также относится к таргетной терапии).

2.2.6 Подготовка вводных данных для расчета комплексного показателя терапевтической ценности

Вводными данными для модели оценки терапевтической ценности являются нормализованные значения шкал критериев и их весовые коэффициенты. Нормализация значений критериев по шкалам проводилась в соответствии с рассчитанными функциями нормализации (раздел 2.1.2). Кроме того, расчет ИПТЦ был проведен дважды с учетом обоих наборов весовых коэффициентов. В дальнейшем выбор итоговых значений весовых коэффициентов проводился на основании анализа чувствительности полученных результатов ранжирования противоопухолевых ЛП по значению ИПТЦ к поочередному колебанию весовых коэффициентов от 0 до 1 [64].

2.3 Формирование методологических подходов к определению цены на противоопухолевые препараты на основании результатов комплексной оценки терапевтической ценности

2.3.1 Проведение опроса экспертов для определения дифференцированного порога готовности платить

С целью разработки правил дифференцированного ценообразования было определено значение ППП для трех уровней терапевтической ценности противоопухолевых препаратов с помощью анонимного опроса экспертов (далее – опрос №3), в котором приняли участие 32 респондента (специалисты по организации здравоохранения). Сбор результатов проводился с помощью онлайн-платформы Google Формы (<https://docs.google.com/forms/>). Используемая для

опроса анкета представлена в Приложении Г. Обработка результатов опроса проводилась с помощью ПО MS Excel, при этом итоговые значения были рассчитаны как среднее. Так как ППП определяется индивидуально для каждой страны с учетом ее текущей экономической ситуации и/или расходов системы здравоохранения, для получения в рамках опроса № 3 реалистичных значений было рассчитано референтное значение ППП для России, относительно которого экспертам необходимо было провести оценку. Референтный ППП был рассчитан с помощью методики ВОЗ, которая определяет ППП как 3 внутренних валовых продукта (ВВП) на душу населения [44]. Данное значение было рассчитано по следующей формуле:

$$WTP_{WHO} = 3 * \left(\frac{GDP}{N} \right) \quad (19)$$

где WTP_{WHO} – ППП, определяемый согласно подходу ВОЗ,

GDP – ВВП за 2019 год в текущих ценах, млрд. руб.,

N – численность населения в РФ на 2019 год, млн. человек.

Данные о ВВП и численности населения РФ на 2019 год были извлечены из официального сайта Федеральной службы государственной статистики по состоянию на 5 июля 2020 года.

2.3.2 Методология расчета проведения анализа «затраты-полезность» с использованием модели распределенной выживаемости

Для проведения анализа «затраты-полезность» были использованы результаты расчетов показателей эффективности (QALY), методика проведения которых описана в разделе 2.2.1. В рамках разработанных моделей распределенной выживаемости был произведен учет затрат на лекарственную терапию оцениваемым препаратом и препаратом сравнения, в результате чего были рассчитаны значения суммарных затрат за 5 лет моделирования, суммарное число QALY за 5 лет моделирования, показатель ICER (при необходимости) и построен график затратной-эффективности.

Выбор препарата сравнения был проведен на основе анализа результатов идентификации аналогичных ЛП в перечне ЖНВЛП, методология определения которых описана в разделе 2.2.5. В итоговый анализ «затраты-полезность» были включены наиболее эффективные и наименее затратные ЛП.

Цены на ЛП, включенные в актуальный перечень ЖНВЛП были извлечены из Государственного реестра предельных отпускных цен (<https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>). Цены на ЛП, рекомендованные к включению в перечень ЖНВЛП 2021 года, были извлечены из государственных закупок за 2020 год. Информация о режиме дозирования и длительности терапии была извлечена из соответствующих КИ.

Расчет суммарных затрат на лекарственную терапию был проведен с использованием гипотетической когорты 1000 пациентов. Затраты учитывались только на терапию пациентов, находящихся в состоянии «Без прогрессирования», с учетом, что прием оцениваемых препаратов прекращался при прогрессировании. Таким образом, количество пациентов в нулевом цикле (N_{cycle0}) была равна общему количеству пациентов, включенных в модель, то есть 1000 пациентов. Количество пациентов, находящихся в состоянии «Без прогрессирования» рассчитывалось по следующей формуле:

$$N_{i,t}^{stable} = N_{cycle0} - p_{i,t}^{stable} \quad (20)$$

где $N_{i,t}^{stable}$ – количество пациентов в состоянии «Без прогрессирования» при приеме препарата i в момент времени t ;

N_{cycle0} – количество пациентов в нулевом цикле;

$p_{i,t}^{stable}$ – вероятность выжить без прогрессирования при приеме препарата i в момент времени t .

Суммарные затраты на 5 лет моделирования с учетом 5%-ного дисконтирования были рассчитаны по следующей формуле:

$$Cost_{i,5} = \sum_{t=1}^N (Cost_{i,t}^{stable} * (\frac{1}{(1 + Disc_{rate})^{Year}})) / 1000 \quad (21)$$

где $Cost_{i,5}$ – суммарные затраты на терапию оцениваемым препаратом i за 5 лет моделирования;

$Cost_{i,t}^{stable}$ – затраты на лекарственную терапию препаратом i в состоянии «Без прогрессирования» в момент времени t ;

$Disc_{rate}$ – ставка дисконтирования;

$Year$ – количество прошедших лет в момент времени t .

Показатель ICER был рассчитан по следующей формуле:

$$ICER = \frac{Cost_{i,5}^{stable} - Cost_{x,5}^{stable}}{QALY_{i,5} - QALY_{x,5}} \quad (22)$$

где $Cost_{i,5}$ – суммарные затраты на терапию оцениваемым препаратом i за 5 лет моделирования;

$Cost_{x,5}$ – суммарные затраты на терапию препаратом сравнения x за 5 лет моделирования;

$QALY_{i,5}$ – количество QALY при приеме оцениваемого препарата i за 5 лет моделирования;

$QALY_{x,5}$ – количество QALY при приеме препарата сравнения x за 5 лет моделирования.

Выводы к главе 2

Таким образом, разработанные методические подходы к проведению комплексной оценки терапевтической ценности противоопухолевых ЛП, включают этап разработки модели, основывающийся преимущественно на методике МКАПР, с использованием метода DCE, а также этап валидации, основывающийся на анализе данных клинических исследований, проведении моделирования распределенной выживаемости, анализе данных ИМП и клинических рекомендаций. Подходы к разработке системы дифференцированного ценообразования на основе результатов комплексной оценки терапевтической

ценности ЛП основаны на методике определения ППП и анализа «затраты-полезность» с использованием модели распределенной выживаемости.

Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

3.1 Построение модели оценки терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов

3.1.1 Критерии оценки терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов

На основании проведенного анализа в качестве основы для формирования перечня критериев терапевтической ценности были использованы текущие шкалы оценки, утвержденные Постановлением № 871 [31]:

- качество КИ;
- эффективность применения ЛП в рамках КИ;
- безопасность применения ЛП в рамках КИ;
- дополнительная терапевтическая ценность (кратность приема, механизм действия);
- стоимость курса терапии;
- клинико-экономическая оценка ЛП;
- анализ влияния на бюджет;
- дополнительные данные о ЛП:
 - необходимость применения ЛП для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации при оказании медицинской помощи в случае заболеваний и состояний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности граждан РФ, на основании данных государственного статистического наблюдения;
 - наличие зарегистрированных в РФ воспроизведенных ЛП;
 - наличие ЛП в перечне стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории РФ, утвержденном распоряжением Правительства РФ от 6 июля 2010 г. N 1141-р;

- наличие ЛП в перечнях ЛП, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов РФ;
- наличие производства (локализация) лекарственного препарата на территории РФ.

В первую очередь из данного перечня были удалены экономические критерии, так как целью разрабатываемого инструмента является оценка терапевтической ценности, которая будет влиять на интерпретацию экономических характеристик ЛП. Качество КИ также было исключено, так как в рамках вышеупомянутой цели целесообразным представляется формирование вводных требований к качеству тех клинических данных, на основании которых будет проводиться оценки ценности. Подкритерий кратности приема был преобразован в комплексный критерий «удобство приема» с целью проведения более полной оценки. Подкритерий, оценивающий механизм действия, также был исключен, так как преимущество препарата с более новым механизмом действия не является обоснованным. Среди подкритериев дополнительных данных были исключены подкритерии, которые относятся к политическим приоритетам и не относятся к терапевтическим аспектам ценности ЛП. Подкритерий, оценивающий заболеваемость и смертность при заболевании, для терапии которого предназначен ЛП был заменен на критерий «тяжести заболевания», так как, с одной стороны, большая ценность ЛП не может зависеть от количества пациентов, страдающих от заболевания, однако, с другой стороны, то, насколько негативно влияет заболевание на пациентов, также может увеличить ценность ЛП для системы здравоохранения. Кроме того, на основе анализа зарубежного опыта был добавлен критерий терапевтической потребности, позволяющий оценить наличие или отсутствие доступных терапевтических опций для пациентов. Таким образом, в модель МКАПР были включены следующие критерии:

1. Эффективность;
2. Безопасность;
3. Удобство приема;

4. Тяжесть заболевания;
5. Терапевтическая потребность.

Для каждого критерия также было сформулировано определение, которое отражает содержательный смысл проводимой оценки, и на основании которого в дальнейшем были сформированы шкалы оценки. В таблице 7 представлены критерии и их определения.

Таблица 7

Критерии оценки терапевтической ценности и их определения

Критерий	Определение
Эффективность	Количество сохраненных QALY в течение 5 лет моделируемой жизни пациента при приеме оцениваемого противоопухолевого ЛП
Безопасность	Доля пациентов, у которых могут возникнуть серьезные нежелательные явления (НЯ) или НЯ 3-4 степени тяжести
Удобство приема	Наличие или отсутствие преимуществ у ЛП в способе приема, кратности приема, лекарственной форме и т.д.
Тяжесть заболевания	Показатель качества жизни (КЖ)
Терапевтическая потребность	Количество ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП и применяющихся по тому же показанию и в той же клинической ситуации

Примечание: серьезные НЯ – любое неблагоприятное явление при любой дозе препарата, которое может привести к смерти пациента, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или приводит к инвалидности/нетрудоспособности; НЯ 3 степени тяжести – это тяжелые или значимые с медицинской точки зрения, но не являются опасными для жизни пациента нежелательные явления, при которых необходима госпитализация или ее продление, а также есть риск потери трудоспособности и инвалидизации; НЯ 4 степени тяжести – это опасные для жизни состояния, при которых необходимо немедленное медицинское вмешательство [9, 100].

Критерий «эффективность» предполагал оценку количества сохраненных QALY в течение 5 лет терапии пациента оцениваемым ЛП с учетом данных о выживаемости, полученных в рамках КИ. Данный подход позволит учесть не только то, как ЛП влияет на вероятность смерти или прогрессирования, но и то, как он влияет на качество жизни пациента, то есть более полно учесть эффективность препарата. Для критерия «безопасность» была предусмотрена вариативность

значений, в частности, возможность оценки данного критерия как доли пациентов, у которых могут возникнуть серьезные НЯ или НЯ 3-4 степени тяжести, что связано с возможностью недоступности тех или иных данных в публикациях КИ. При этом приоритетным считался показатель серьезных НЯ. Для критерия «удобство приема» была выбрана более сложная структура, включающая несколько подкритериев, которые были определены в рамках опроса №1. В таблице 8 представлены результаты опроса №1 в части установления перечня учитываемых подкритериев.

Таблица 8

Результаты опроса № 1 – выбор подкритериев для критерия удобства приема ЛП

Подкритерий	Доля респондентов, %
Возможность применения амбулаторно (дома)	94.40%
Возможность применения перорально	88.90%
Возможность применения парентерально	0%
Модифицированная лекарственная форма	38.90%
Снижение кратность приема	88.90%
Увеличение кратности приема	0%
Независимость от приема пищи	23.50%
Однократное введение	30.00%
Вкус/запах/размер ЛФ	23.50%
Питьевая форма	23.50%
Сокращение длительности курса	30.00%
Для рассасывания под языком	11.80%
Обеспечение снижения дозировки без снижения эффективности	11.80%
Сокращение длительности введения (если это возможно)	11.80%

В итоговый перечень были включены только подкритерии, которые были выбраны/указаны не менее, чем 30% респондентов:

1. Возможность применения амбулаторно (дома);

2. Возможность применения перорально;
3. Модифицированная лекарственная форма;
4. Кратность приема;
5. Другие преимущества;
6. Частота приема в течение курса.

Критерий тяжести заболевания был определен как показатель КЖ пациента с рассматриваемым заболеванием, определенный по Европейскому опроснику качества жизни (англ. European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D). Данный показатель представляет собой число от 0 до 1, где 0 является смертью, а 1 – состоянием полного здоровья [4]. Критерий терапевтической потребности, в свою очередь, оценивает наличие доступного для пациентов лечения как наличие аналогичных ЛП в перечне ЖНВЛП, которые, с одной стороны, применяются по тому же показанию и в той же клинической ситуации, а с другой стороны, являются аналогичными по типу воздействия, например, тоже являются таргетными и т.д.

3.1.2 Шкалы оценки критериев и их нормализация

Для каждого критерия была разработана шкала, соответствующая его определению. В табл. 8 представлены подробные характеристики использованных в модели шкал. Для 4 критериев были использованы непрерывные количественные шкалы и только для одного – категориальная качественная шкала. Минимум и максимум для шкал критериев «эффективность» и «безопасность» были извлечены из результатов опроса №1 как среднее значение, указанное для критерия в категории «плохая» (Приложение А). Для критерия «удобство приема» была разработана собственная комплексная шкала, включающая балльную оценку по нескольким подкритериям, которые оцениваются по собственным категориальным шкалам (таблица 9 и 10). Для критерия «терапевтическая потребность» шкала была разбита на 4 основные категории, с учетом того, что при отсутствии в перечне ЖНВЛП аналогичных ЛП, устанавливается высокая потребность, при этом

отсутствие потребности может быть установлено в случае, если в перечне ЖНВЛП есть 3 и более аналогичных ЛП.

Таблица 9

Шкалы оценки критериев терапевтической ценности и их значения

Критерий	Тип шкалы	Диапазон значений	Функции нормализации
Эффективность	Количественная	0 – 3,0 QALY	$y = 0,3333*x$
Безопасность	Количественная	0 – 80%	$y = -0,0125x + 1$
Удобство приема	Количественная	0 – 6 баллов	$y = 0,1667x$
Тяжесть заболевания	Количественная	0 – 1 полезности	Не требуется
Терапевтическая потребность	Качественная	Высокая (в перечне отсутствует специфические препараты, за исключением химиотерапии* (ХТ))	$y = -0.334x + 1.001$
		Средняя (в перечне есть 1 ЛП специфической терапии (кроме ХТ))	
		Низкая (в перечне есть 2 ЛП специфической терапии (кроме ХТ))	
		Отсутствие (в перечне есть 3 и более ЛП специфической терапии (кроме ХТ))	

Примечание: *в случае оценки химиотерапевтического ЛП при отсутствии в перечне ЖНВЛП специфической терапии (таргетной/иммунотерапии): отсутствуют аналогичные препараты для ХТ - высокая; наличие ХТ ЛП - низкая; наличие 2 ХТ ЛП – низкая; наличие более 3 ЛП – отсутствует.

Таблица 10

Структура шкалы оценки критерия «удобство приема»

Название подкритерия	Категории и их баллы	
	Возможность применения амбулаторно (дома)	Да*
1		0

Возможность применения перорально	Да		Нет	
	1		0	
Модифицированная лекарственная форма	Да		Нет	
	1		0	
Кратность приема в сутки	Один раз в день	2-3 раза в день		Более 3 раз в день
	1	0,5		0
Частота приема в течение курса	Каждый день	Не полный цикл, но большую часть	Несколько раз в неделю	Несколько раз в месяц
	0	0,3	0,6	1
Другие преимущества	Да		Нет	
	1		0	

Примечание: * ЛП предназначен для перорального приема и ранней стадии рака

На рисунке 4 представлены графики кривых линейного распределения ценности внутри шкал критериев в соответствии с подобранными функциями нормализации.

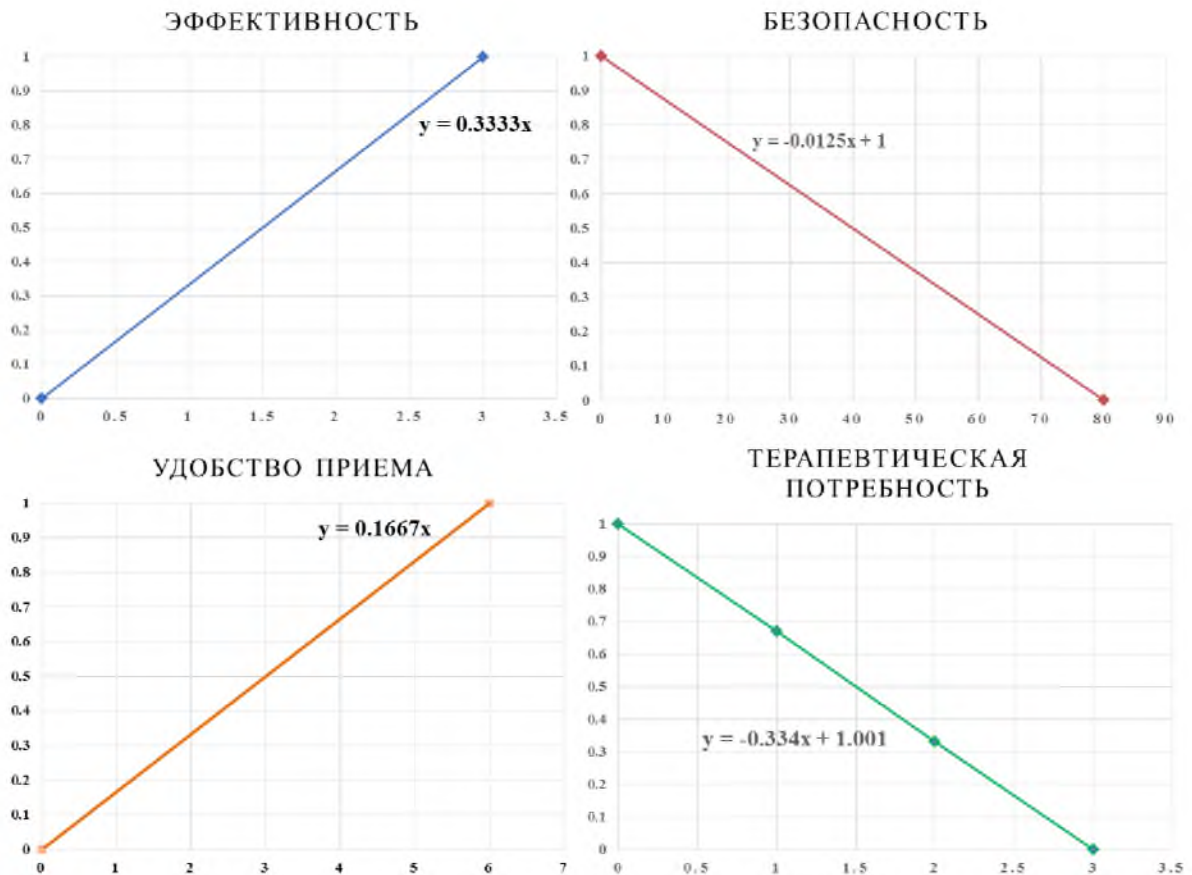


Рис. 4 – Графики кривых линейного распределения ценности внутри шкал критериев

3.1.3 Взвешивание критериев оценки терапевтической ценности

Для проведения опроса по взвешиванию критериев с помощью метода DCE все шкалы критериев были переформатированы в категориальный тип с формированием 3 возможных уровней значений внутри установленного диапазона (таблица 11). Для этого были использованы результаты опроса №1 для критериев «эффективность» и «безопасность», для остальных критериев шкалы были сгруппированы исследователями самостоятельно. Данные преобразования не влияли на точность работы основных шкал и не приводили смещению результатов, а были необходимы для возможности статистического анализа результатов опроса № 2 и получения значений весовых коэффициентов критериев.

Таблица 11

Преобразования шкал для проведения опроса по определению весовых коэффициентов критериев методом DCE

Критерий	Преобразование шкалы для взвешивания		
	Эффективность	Низкая 0 – 1,5 QALY	Средняя 1,5 – 3 QALY
Безопасность	Плохая >37%	Средняя 18 – 37 %	Хорошая <18%
Удобство приема	0	1	2
	Отсутствуют преимущества	Незначительные преимущества	Значительное преимущество
Тяжесть заболевания	Высокая 0 – 0,3	Средняя 0,3 – 0,6	Низкая 0,6 – 1
Терапевтическая потребность	Высокая	Низкая	Отсутствие
	В перечне отсутствует специфические препараты, за исключением химиотерапии* (ХТ)	В перечне есть 1-2 ЛП специфической терапии (кроме ХТ)	В перечне есть 3 и более ЛП специфической терапии (кроме ХТ)

С учетом данных преобразований был проведен опрос №2, результаты были преобразованы в двоичную систему кодирования с помощью чисел 0 и 1. В результате статистической обработки полученных результатов были получены относительные коэффициенты для уровней значений критериев относительно тех уровней, которые обладают минимальным значением. На основании полученных значений двумя методами был произведен расчет весовых коэффициентов для каждого критерия (табл. 12).

Таблица 12

Значения весовых коэффициентов критериев, полученных разными методами

Критерий	Метод логарифмического правдоподобия		Метод разницы коэффициентов		Абсолютная разница	Относительная разница, %
	Вес	Ранг	Вес	Ранг		
Эффективность	0,653	1	0,487	1	0,166	25%
Безопасность	0,234	2	0,154	3	0,080	34%
Тяжесть заболевания	0,031	5	0,015	5	0,016	52%
Удобство приема	0,032	4	0,198	2	-0,166	-516%

Терапевтическая потребность	0,050	3	0,146	4	-0,096	-193%
-----------------------------	-------	---	-------	---	--------	-------

На рисунке 5 представлено графическое сопоставление полученных значений весовых коэффициентов, полученных с помощью обоих методов. Как видно из графика, значения коэффициентов в значительной степени отличаются друг от друга. Согласно данным, представленным в табл. 12, более чем на 100% отличаются веса критериев терапевтической потребности (на 193%) и удобства приема (на 516%).

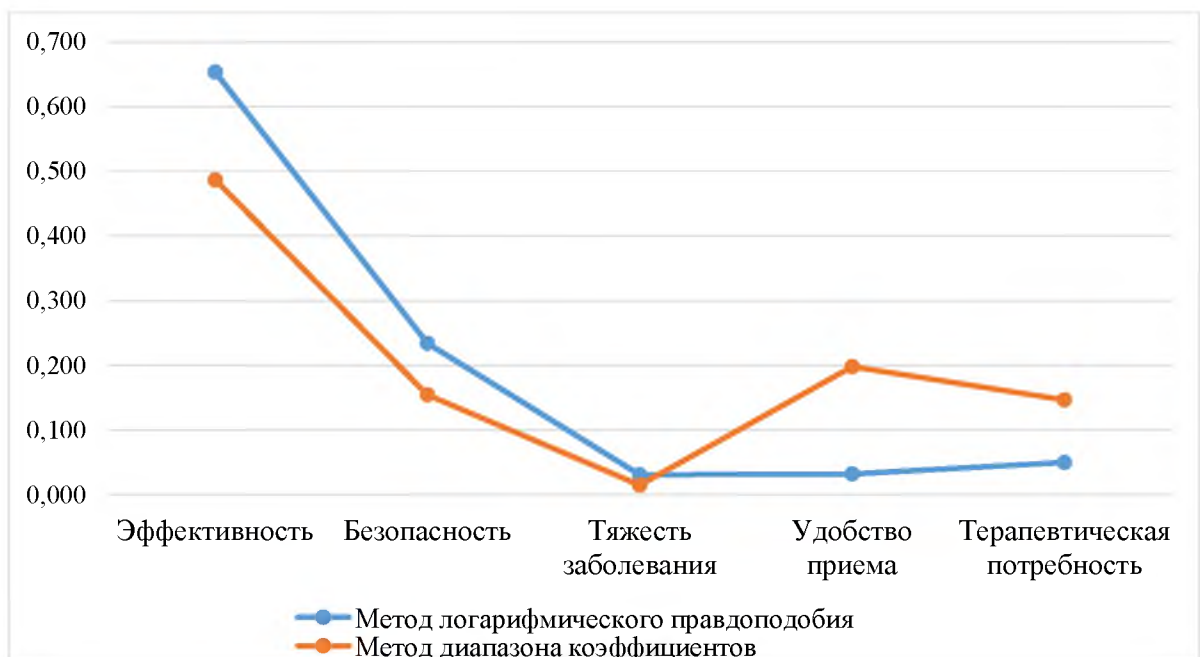


Рис. 5 – Сопоставление весовых коэффициентов для критериев терапевтической ценности, полученных разными методами

Согласно обоим методам наибольшим вкладом обладает критерий эффективности (коэффициенты 0,653 и 0,487), а наименьшим – критерий тяжести заболевания (коэффициенты 0,031 и 0,015). При этом распределение вклада критериев в диапазоне рангов от 2 до 4 отличается в зависимости от метода, в частности, согласно значениям весов, полученных методом логарифмического правдоподобия, оставшиеся критерии располагаются в порядке уменьшения вклада следующим образом: безопасность (0,234) – терапевтическая потребность (0,05) – удобство приема (0,032). При этом следует отметить, что разница в значениях

весовых коэффициентов критериев удобство приема и тяжести заболевания (4 и 5 ранг соответственно) составляет всего лишь 0,001, что является незначительным. В то же время по результатам, полученным с помощью метода разницы коэффициентов, ранги от 2 до 4 распределены следующим образом: удобство приема (0,198) – безопасность (0,154) – терапевтическая потребность (0,146). При этом в данном случае незначительная разница между значениями весов наблюдалась у критериев безопасности и терапевтической потребности (0,008).

3.1.4 Построение модели оценки терапевтической ценности

Использованная модель SLAM подразумевает расчет взвешенного балла (значения ценности) каждого критерия и их суммирование для каждой рассматриваемой альтернативы. С целью формирования автоматизированного инструмента для оценки терапевтической ценности противоопухолевых ЛП на основании полученных данных был сформирован математический шаблон, который позволяет при введении абсолютных значений по каждому критерию для рассматриваемого ЛП, получить 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 K – количество баллов (уровень выраженности) по каждому рассматриваемому критерию; $K_{\text{эфф}}$ – критерий эффективности; $K_{\text{без}}$ – критерий безопасности; $K_{\text{тз}}$ – критерий тяжести заболевания; $K_{\text{уп}}$ – критерий удобства приема; $K_{\text{тп}}$ – терапевтическая потребность.

3.2 Валидация модели оценки терапевтической ценности на примере противоопухолевых препаратов

Для проведения валидации модели оценки терапевтической ценности было отобрано 5 МНН – абемациклиб, палбоциклиб, акситиниб, кабозантиниб, алектиниб, включенных в перечень ЖНВЛП 2020 и 2021 года. В табл. 13 представлены данные о выборе показаний для оценки с помощью разработанной

модели. Кроме того, следует отметить, что ЛП 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.

3.2.1 Оценка противоопухолевых препаратов по критерию эффективности

Вводные данные для критерия эффективности (число QALY) были рассчитаны с помощью модели распределенной выживаемости. Для этого был проведен поиск вводных данных для построения модели, в частности, кривых общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, полученных в рамках КИ, а также значений КЖ пациентов, получающих рассматриваемый ЛП в изучаемой клинической ситуации.

В таблице 14 представлены вводные данные о выживаемости на терапии рассматриваемыми ЛП, включенные в модель распределенной выживаемости, и их источники. Согласно данным, представленным в таблице, для одного и того же препараты кривые ОВ и ВВП могли быть извлечены из разных публикаций РКИ. Данная ситуация связана с доступностью данных, так, приоритетным было использованием самых последних доступных данных с наибольшим периодом наблюдения. С учетом отобранных данных также были найдены значения КЖ для пациентов, получавших терапию рассматриваемыми препаратами в отобранных КИ. В табл. 15 представлены отобранные значения и их источники.

Показания противоопухолевых препаратов, выбранные для проведения оценки терапевтической ценности

МНН	Код МКБ-10	Показания из ИМП	Выбрано 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 первой линией терапии эндокринной терапии ингибитором ароматазы	
		– в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линией терапии	+
Палбоциклиб		– в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания.	
		В сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического РМЖ HR и HER2-:	
		– в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии у женщин в постменопаузе	
		– в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию	+
Акситиниб		Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии)	+
Кабозантиниб	C64	Лечение распространенного почечно-клеточного рака:	
		– у взрослых пациентов с промежуточным и простым прогнозом, не получавших ранее терапию	
		– у взрослых пациентов после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами (VEGF-таргетная терапия)	+
	C22	Монотерапия для лечения печечно-клеточного рака у взрослых пациентов, после предшествующей терапии сорафенибом	
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	+
		– при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости	

Вводные данные о выживаемости, включенные в модель распределенной выживаемости для расчета QALY, и их источники

МНН	Данные о выживаемости				
	Название РКИ	Целевая популяция КИ	Медиана наблюдения	Тип кривой выживаемости	Публикация
Абемациклиб	MONARCH-2	Взрослые женщины в любом менопаузального периоде с диагнозом HR+, HER2-отрицательный распространенный РМЖ со статусом 0-1 по шкале оценки общего состояния онкологического больного работы Восточной кооперативной онкологической группы (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) при прогрессировании после адьювантной эндокринной терапии	47,7 месяцев	ОВ	Sledge G. W. et al, 2020 [99]
				ВБП	Sledge G. W. et al, 2020 [99] – Дополнительные материалы
Палбоциклиб	PALOMA-3	Женщины 18 лет и старше в любом менопаузального периоде с диагнозом HR+, HER2- метастатическим РМЖ со статусом 0-1 по шкале ECOG при рецидиве или прогрессировании заболевания после предшествующей эндокринной терапии	44,8 месяцев	ОВ	Turner N. C. et al, 2018 [106]
				ВБП	Cristofanilli M. et al, 2016 [58]
Акситиниб	AXIS	Пациенты 18 лет и старше с распространенной светлоклеточной карциномой почки со статусом 0-1 по шкале ECOG при прогрессировании после предшествующей терапии сунитинибом, бевацизумабом в комбинации с интерфероном-альфа, темсиролимусом или цитокинами	8,2 месяцев*	ОВ	Motzer R. J. et al, 2013 [87]
				ВБП	Rini B. I. et al, 2011 [97]

Абемациклиб	METEOR	Пациенты 18 лет и старше с метастатической или распространенной светлоклеточной карциномой почки при прогрессировании на фоне или в течение 6 месяцев после последней терапии ингибитором тирозинкиназы фактора роста эндотелия сосудов (англ. Vascular endothelial growth factor , VEGFR)	18,7 месяцев	ОВ	Choueiri T. K. et al, 2016 [53]
			11,4 месяцев	ВБП	
Алектиниб	ALEXIII	Пациенты 20 лет и старше с распространенным ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого, не получавшие ранее терапию ALK-ингибиторами или ХТ, или получавшими одну предшествующую линию ХТ	42,4 месяца	ОВ	Nakagawa K. et al, 2020 [89]
				ВБП	

Примечание: *длительность терапии в группе пациентов, получающих акситиниб

Следует отметить, что для 3-х ЛП (палбоциклиб, акситиниб и алектиниб), данные о КЖ были извлечены из финальных отчетов по результатам оценки NICE, для препарата абемациклиб данные о КЖ были извлечены из отчета группы по оценке доказательств (англ. Evidence review group, ERG), подготовленного по заказу Национального института исследований в области здравоохранения (англ. National Institute For Health Research, NIHR) по поручению NICE. Для препарата кабозантиниб были использованы данные из отчета о КЭИ кабозантиниба по сравнению с акситинибом, эверолимусом и ниволумабом в качестве терапии распространенной карциномы почки после неуспешной предшествующей терапии в Англии.

Таблица 15

**Данные о качестве жизни пациентов, включенные в модель
распределенной выживаемости для расчета QALY и их источники**

МНН	Показатель КЖ		Релевантное РКИ	Источник
	При приеме препарата	При прогрессировании		
Абемациклиб	0,774	0,505	MONARCH 3	Отчет NICE, 2018 [43]
Палбоциклиб	0,74	0,56	PALOMA-3	Отчет NICE, 2017 [92]
Акситиниб	0,69	0,61	AXIS	Отчет NICE, 2013 [51]
Кабозантиниб	0,817	0,777	METEOR	Отчет о КЭИ Meng J. et al., 2018 [83]
Алектиниб	0,814	0,725	ALEXIII	Отчет NICE, 2018 [48]

Полученные в результате проведенного поиска кривые ОВ и ВБП были оцифрованы и аппроксимированы. Для каждой кривой было выбрано наиболее соответствующее оригинальной кривой распределение с наименьшими

значениями по критериям АІС и ВІС (табл. 16). В Приложении В также представлена визуализация всех распределений.

Таблица 16

Параметры аппроксимаций кривых ОВ и ВП

Распределение	ОВ		ВП	
	АІС	ВІС	АІС	ВІС
Абемациклиб				
Экспоненциальное	2185,152	2189,252	2398,169	2402,027
Вейбулл*	2158,072	2166,273	2379,255	2386,97
Гомперца	2168,724	2176,924	2381,622	2389,338
Лог-логистическое**	2155,886	2164,087	2415,689	2423,405
Логнормальное	2165,64	2173,264	2398,214	2405,93
Обобщенное гамма-распределение	2158,856	2171,157	2380,596	2392,17
Палбоциклиб				
Экспоненциальное	1972,983	1976,832	758,1413	761,9906
Вейбулл	1950,183	1957,882	747,6013	755,2999
Гомперца	1959,431	1967,129	696,2307	703,9294
Лог-логистическое**	1949,082	1956,781	740,5358	748,2344
Логнормальное	1951,489	1959,188	726,7365	734,4352
Обобщенное гамма-распределение*	1949,74	1961,288	669,5718	681,1198
Акситиниб				
Экспоненциальное	1412,402	1416,251	1355,246	1359,347
Вейбулл	1404,565	1412,264	1339,892	1348,092
Гомперца	1412,39	1420,089	1256,794	1264,994
Лог-логистическое	1397,609	1405,308	1305,876	1314,076
Логнормальное**	1391,097	1398,795	1282,337	1290,537
Обобщенное гамма-распределение*	1391,735	1403,283	1167,906	1180,207
Кабозантиниб				
Экспоненциальное	1274,443	1278,242	1241,253	1245,061
Вейбулл	1256,744	1264,342	1214,659	1222,275
Гомперца	1264,887	1272,485	1231,157	1238,774
Лог-логистическое*,**	1254,712	1262,31	1206,493	1214,11
Логнормальное	1261,257	1268,855	1209,934	1217,55

Обобщенное гамма- распределение	1257,474	1268,871	1208,902	1220,327
Алектиниб				
Экспоненциальное	389,1767	391,5205	537,4251	540,0598
Вейбулл	378,3336	383,6031	539,2883	544,5577
Гомперца	385,1516	389,8392	536,9436	542,213
Лог-логистическое	381,3343	386,0219	535,7131	540,9826
Логнормальное*,**	380,6616	385,3492	533,0835	538,3529
Обобщенное гамма- распределение	382,661	389,6925	533,5325	541,4367

Примечание: * - распределение выбрано для кривой ВБП, ** - распределение выбрано для кривой ОВ

На основании выбранных распределений кривых для каждого препарата была построена модель распределенной выживаемости. Результаты расчетов количества QALY за 5 лет моделирования, полученное для оцениваемых препаратов представлено в табл. 17.

Таблица 17

**Результаты расчетов количества QALY за 5 лет моделирования для
рассматриваемых противоопухолевых препаратов**

МНН	Количество QALY
Абемациклиб	1,93
Палбоциклиб	2,47
Акситиниб	1,48
Кабозантиниб	1,79
Алектиниб	2,86

3.2.2 Оценка противоопухолевых препаратов по критерию безопасности

Для оценки критерия безопасности из публикаций КИ, использованных для расчета значения критерия эффективности, или из регистра клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov/>) были извлечены значения частоты возникновения серьезных НЯ или НЯ 3-4 степени тяжести (табл. 18).

Данные по критерию безопасности рассматриваемых противоопухолевых препаратов

МНН	Частота возникновения серьезных НЯ, %	Частота возникновения НЯ 3-4 степени тяжести, %
Абемациклиб [99]	22,4	60,5
Палбоциклиб [100]	22,4	38
Акситиниб	40,67*	НД
Кабозантиниб [104]	39,58*	39
Алектиниб [99]	25	60,6

Примечание: * - данные извлечены из регистра клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov/>); НД – нет данных.

В итоговую модель были включены данные о частоте возникновения НЯ 3-4 степени тяжести.

3.2.3 Оценка рассматриваемых показаний к применению

противоопухолевых препаратов по критерию тяжести заболевания

Показатели КЖ для рассматриваемых показаний были извлечены из публикации Pickard A. S. et al, 2016 [95], в которой представлены результаты сравнения тяжести различных типов распространенного рака по показателю КЖ с использованием двух разных опросников, одним из которых является EQ-5D, проведенного на базе клинического центра США. Ограничением использования данных результатов является не только разница в популяции респондентов, но и то, что представленные в публикации показатели соответствуют более общим состояниям, чем показания, по которым оцениваются ЛП. В табл. 19 представлены значения КЖ, использованные для оценки показаний рассматриваемых противоопухолевых ЛП.

Значения КЖ, использованные для оценки показаний рассматриваемых противоопухолевых ЛП

МНН	Показания из ИМП	Показатель КЖ
------------	-------------------------	----------------------

Абемациклиб	Лечение HR+ и HER2- распространенного или метастатического РМЖ в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линией терапии	Распространенный РМЖ 0,75
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	Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии)	Распространенный рак почки 0,78
Кабозантиниб	Лечение распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей VEGF-таргетной терапии	
Алектиниб	Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого ALK-положительный в первой линии терапии	Распространенный рак легкого 0,74

3.2.4 Оценка противоопухолевых препаратов по критерию удобства приема

Для оценки ЛП по шкале критерия удобства приема из ИМП были извлечены данные о лекарственной форме препарата, режиме дозирования и длительности терапии (табл. 20).

Таблица 20

Характеристики ЛП для оценки по критерию удобства приема

МНН	Лекарственная форма	Режим дозирования	Длительность приема
Абемациклиб	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	150 мг 2 раза в день	Ежедневно до прогрессирования/токсичности
Палбоциклиб	Капсулы	125 мг 1 раз в сутки	Цикл 28 дней (21+7)
Акситиниб	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	5 мг 2 раза в сутки	Ежедневно до прогрессирования/токсичности
Кабозантиниб	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	60 мг 1 раз в сутки	Ежедневно до прогрессирования/токсичности
Алектиниб	Капсулы	600 мг 2 раза в внутрь	Ежедневно до прогрессирования/токсичности

На основе представленных данных была проведена оценка рассматриваемых противоопухолевых ЛП по шкале оценки удобства приема. Результаты проведенной оценки представлены в табл. 21.

Таблица 21

Результаты балльной оценки рассматриваемых противоопухолевых ЛП по критерию удобства приема

	Абемациклиб	Палбоциклиб	Акситиниб	Кабозантиниб	Алектиниб
Возможность применения амбулаторно	0	0	0	0	0
Возможность применения перорально	1	1	1	1	1
Модифицированная лекарственная форма	0	0	0	0	0
Кратность приема в сутки	0,5	1	0,5	1	0,5
Частота приема в течение курса	0	0,3	0	0	0
Другие преимущества	0	0	0	0	0
Итого	1,5	2,3	1,5	2	1,5

Как видно из представленных данных, наибольшее число баллов по критерию удобства приема набрал препарат палбоциклиб. При этом наименьшее количество баллов набрали 3 препарата – абемациклиб, акситиниб и алектиниб.

3.2.5 Оценка рассматриваемых противоопухолевых препаратов по критерию терапевтической потребности

Оценка рассматриваемых противоопухолевых ЛП по критерию терапевтической потребности проводилась с учетом наличия аналогичных

препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП 2020 года. Результаты проведенного анализа и оценки по шкале представлены в табл. 22. Согласно представленным данным, терапевтическая низкая потребность в лекарственной терапии существует только в рамках показания препарата алектиниб, для показаний остальных препаратов значимая терапевтическая потребность отсутствует.

Таблица 22

Результаты оценки рассматриваемых противоопухолевых препаратов по шкале критерия «Терапевтическая потребность»

Оцениваемый ЛП	Аналогичные ЛП из перечня ЖНВЛП	Использованные клинические рекомендации	Оценка по шкале
Абемациклиб	1. Палбоциклиб 2. Рибоциклиб 3. Эверолимус (в комбинации с эксеместаном) 4. Фулвестрант 5. Тамоксифен 6. Эксеместан (в комбинации с эверолимусом) 7. Медроксипрогестерон 8. Анастразол	Клинические рекомендации (КР 379/1) «Рак молочной железы» 2020 года [13]	0
Палбоциклиб	1. Рибоциклиб 2. Эверолимус (в комбинации с эксеместаном) 3. Фулвестрант 4. Тамоксифен 9. Эксеместан (в комбинации с эверолимусом) 5. Медроксипрогестерон 6. Анастразол		0

Акситиниб	<ol style="list-style-type: none"> 1. Эверолимус в комбинации с леватинибом 2. Пазопаниб 3. Сунитиниб 4. Сорафениб 5. Ниволумаб 6. Эверолимус 	Клинические рекомендации (КР 10/2) «Рак паренхимы почки» 2020 года [14]	0
Кабозантиниб	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ниволумаб 2. Акситиниб 7. Эверолимус в комбинации с леватинибом 3. Эверолимус 4. Пазопаниб 5. Сунитиниб 		
Алектиниб	<ol style="list-style-type: none"> 1. Церитиниб 2. Кризотиниб 	Клинические рекомендации (КР 30/1) «Злокачественное новообразование бронхов и легкого» 2020 года [11]	0,67

3.2.6 Расчет комплексного показателя терапевтической ценности противоопухолевых препаратов

Расчет ИПТЦ был проведен с помощью модели SLAM на основании полученных данных о значениях критериев для каждого препарата, оцененных по шкалам и нормализованных по соответствующим функциям, а также о значении весовых коэффициентов, установленных для каждого критерия. Следует отметить, что расчет ИПТЦ был проведен с использованием обоих наборов весовых коэффициентов, полученных разными методами. В результате проведенных расчетов были получены взвешенные показатели ИПТЦ, которые затем были переведены в 100-балльную оценку. В табл. 23 представлены вводные данные,

использованные в модели, а также полученные в результате проведенных расчетов значения ИПТЦ для рассматриваемых противоопухолевых ЛП.

На рисунке 6 представлено графическое изображение двух наборов результатов (ИПТЦ), полученных для рассматриваемых ЛП с использованием двух разных наборов весовых коэффициентов.

Вводные данные и результаты расчета ИПТЦ противоопухолевых препаратов

МНН	Критерии										Взвешенный ИПТЦ	100- балльная оценка
	Эффективность		Безопасность		Тяжесть заболевания		Удобство приема		Терапевтическая потребность			
	Значение	Вес ¹	Значение	Вес ¹	Значение	Вес ¹	Значение	Вес ¹	Значение	Вес ¹		
Абемациклиб	0.643269	0.65	0.720	0.23	0.75	0.031	0.25005	0.032	0	0.0499	0.620	62.0
Палбоциклиб	0.823251	0.65	0.720	0.23	0.75	0.031	0.38341	0.032	0	0.0499	0.742	74.2
Акситиниб	0.493284	0.65	0.492	0.23	0.78	0.031	0.25005	0.032	0	0.0499	0.469	46.9
Кабозантиниб	0.595233	0.65	0.505	0.23	0.78	0.031	0.3334	0.032	0	0.0499	0.542	54.2
Алектиниб	0.953238	0.65	0.688	0.23	0.74	0.031	0.25005	0.032	0.67	0.0499	0.848	84.8
	Значение	Вес²	Значение	Вес²	Значение	Вес²	Значение	Вес²	Значение	Вес²		
Абемациклиб	0.643269	0.49	0.720	0.15	0.75	0.01	0.25005	0.20	0	0.15	0.485	48.5
Палбоциклиб	0.823251	0.49	0.720	0.15	0.75	0.01	0.38341	0.20	0	0.15	0.599	59.9
Акситиниб	0.493284	0.49	0.492	0.15	0.78	0.01	0.25005	0.20	0	0.15	0.377	37.7
Кабозантиниб	0.595233	0.49	0.505	0.15	0.78	0.01	0.3334	0.20	0	0.15	0.445	44.5
Алектиниб	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: Вес¹ – весовой коэффициент, рассчитанный методом логарифмического правдоподобия, Вес² – весовой коэффициент, рассчитанный методом разницы коэффициентов

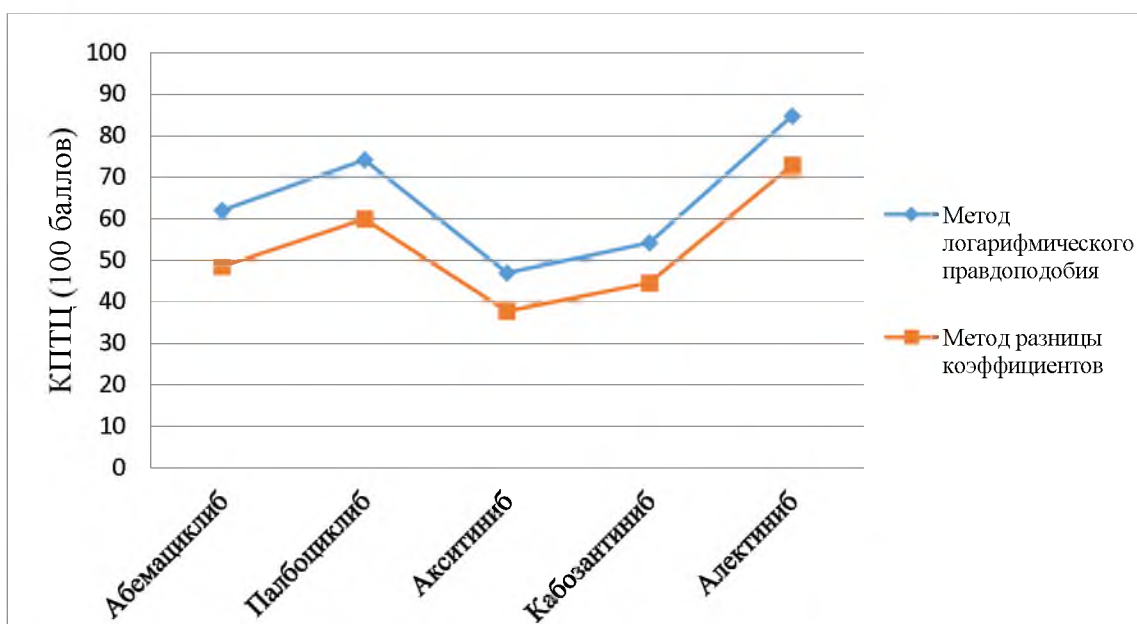
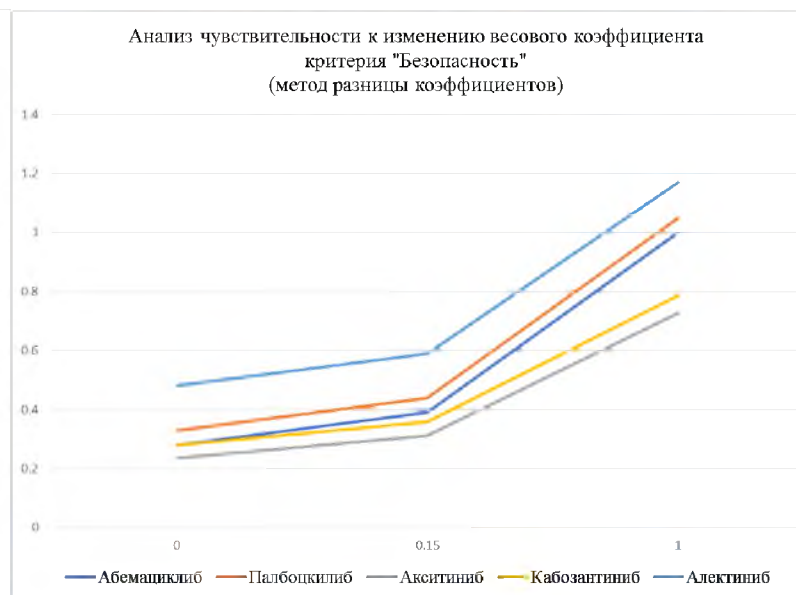
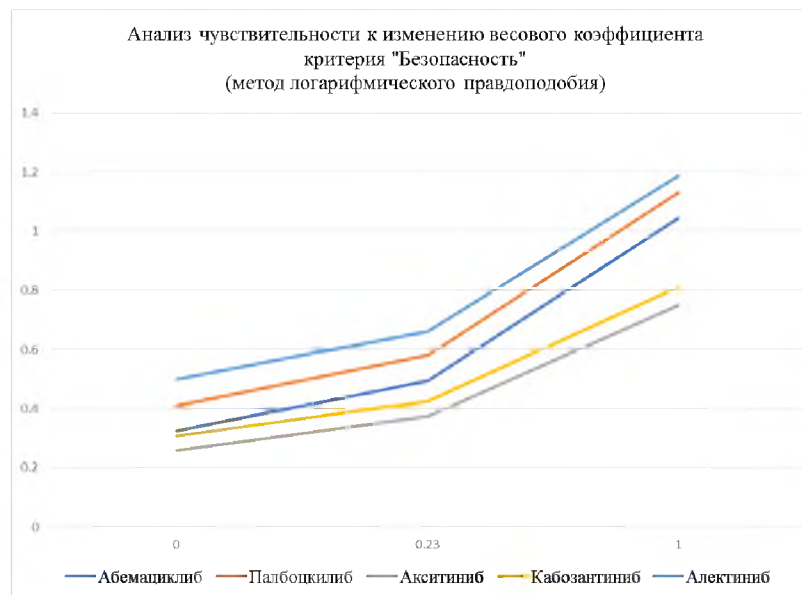
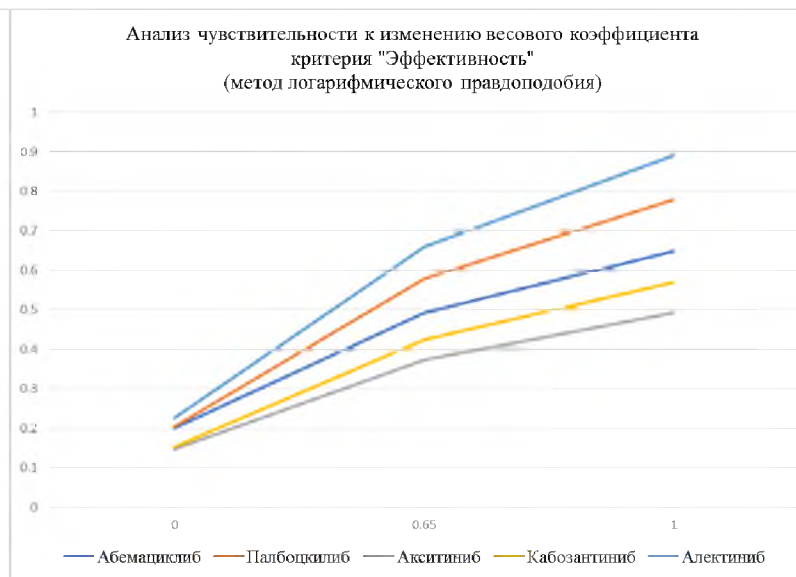
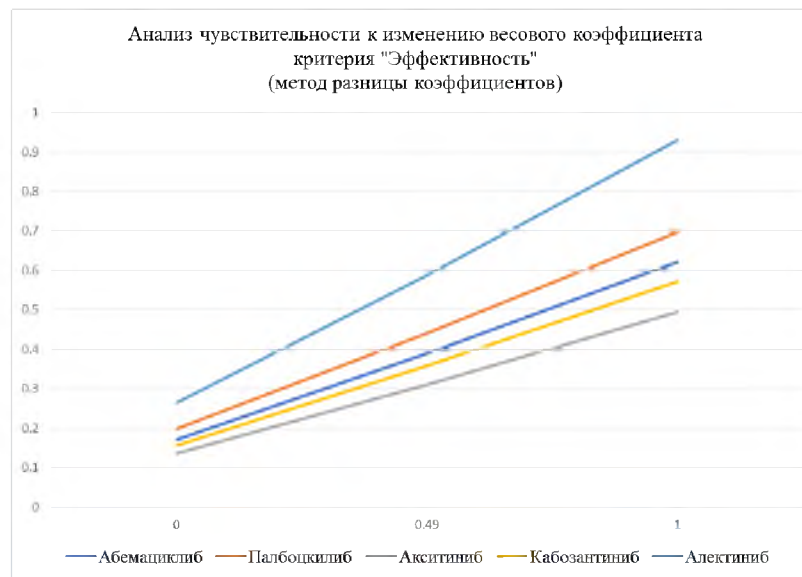
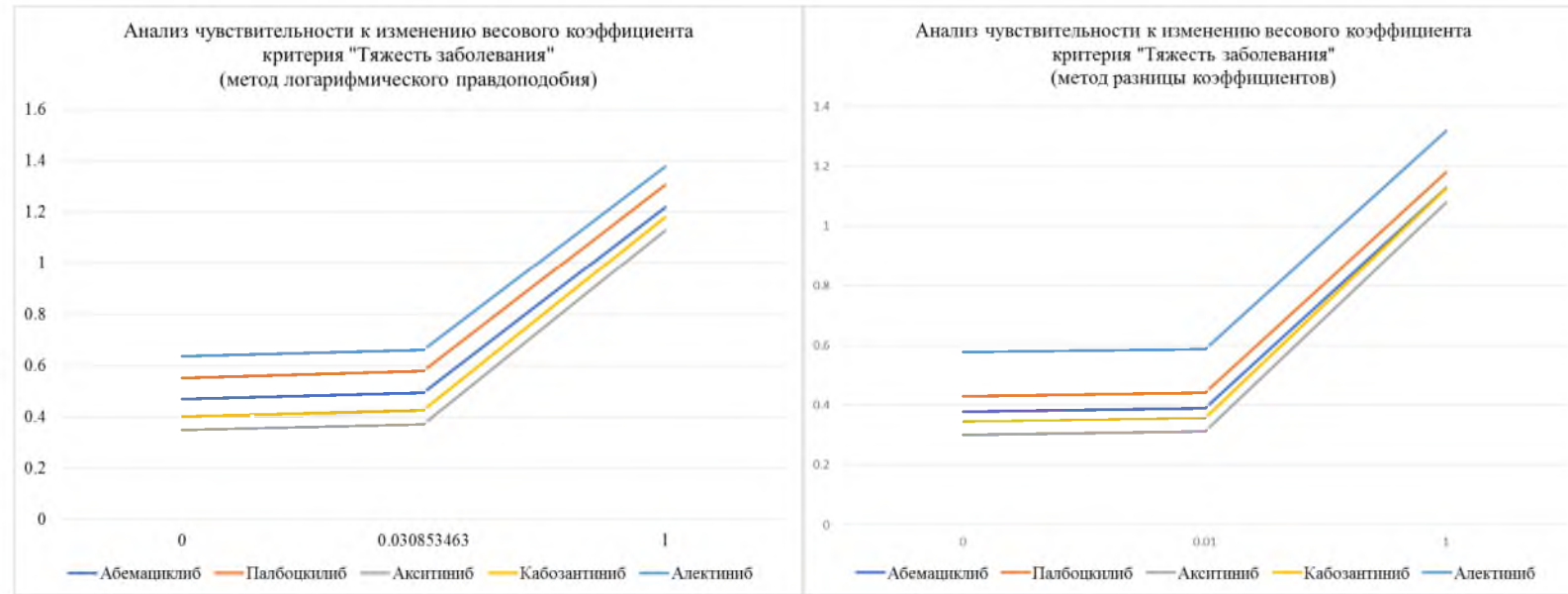
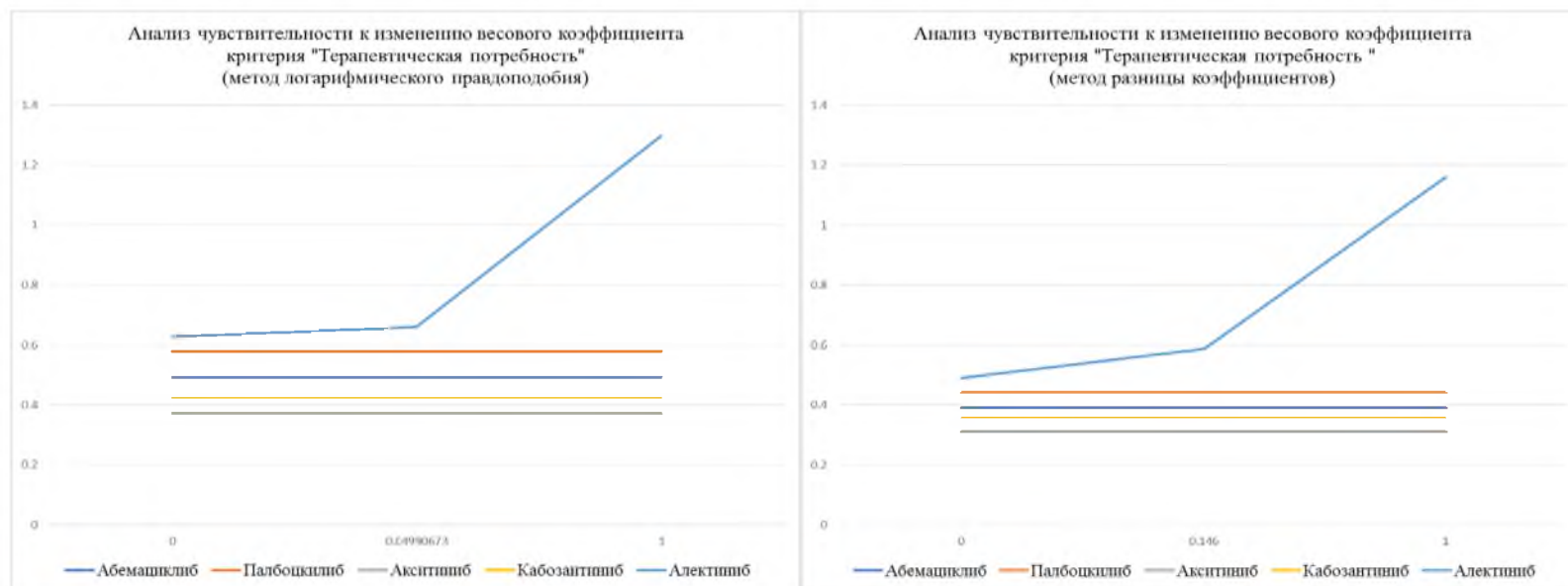


Рис. 6 – ИПТЦ, полученные с использованием весовых коэффициентов, рассчитанных разными методами

Согласно представленным результатам, использование того или иного набора коэффициентов не повлияло на порядок ранжирования препаратов по убыванию значения ИПТЦ. В частности, препаратом с наибольшим значением ИПТЦ стал алектиниб, далее палбоциклиб, абемациклиб, кабозантиниб и акситиниб. С целью проверки устойчивости полученных результатов к изменению значений весовых коэффициентов, полученных двумя методами расчетов, а также с целью выбора одного из них в качестве основного, был проведен анализ чувствительности (рисунке 7). Согласно представленным результатам, в случае весовых коэффициентов, рассчитанных методом логарифмического правдоподобия, при изменении весов критерия «Удобство приема» дважды нарушается последовательность ранжирования препаратов, то есть палбоциклиб становится более ценным, чем алектиниб, а кабозантиниб становится более ценным, чем абемациклиб. При этом акситиниб остается наименее 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 «Удобство приема» последовательность ранжирования нарушается только в отношении препаратов кабозантиниб и абемациклиб.







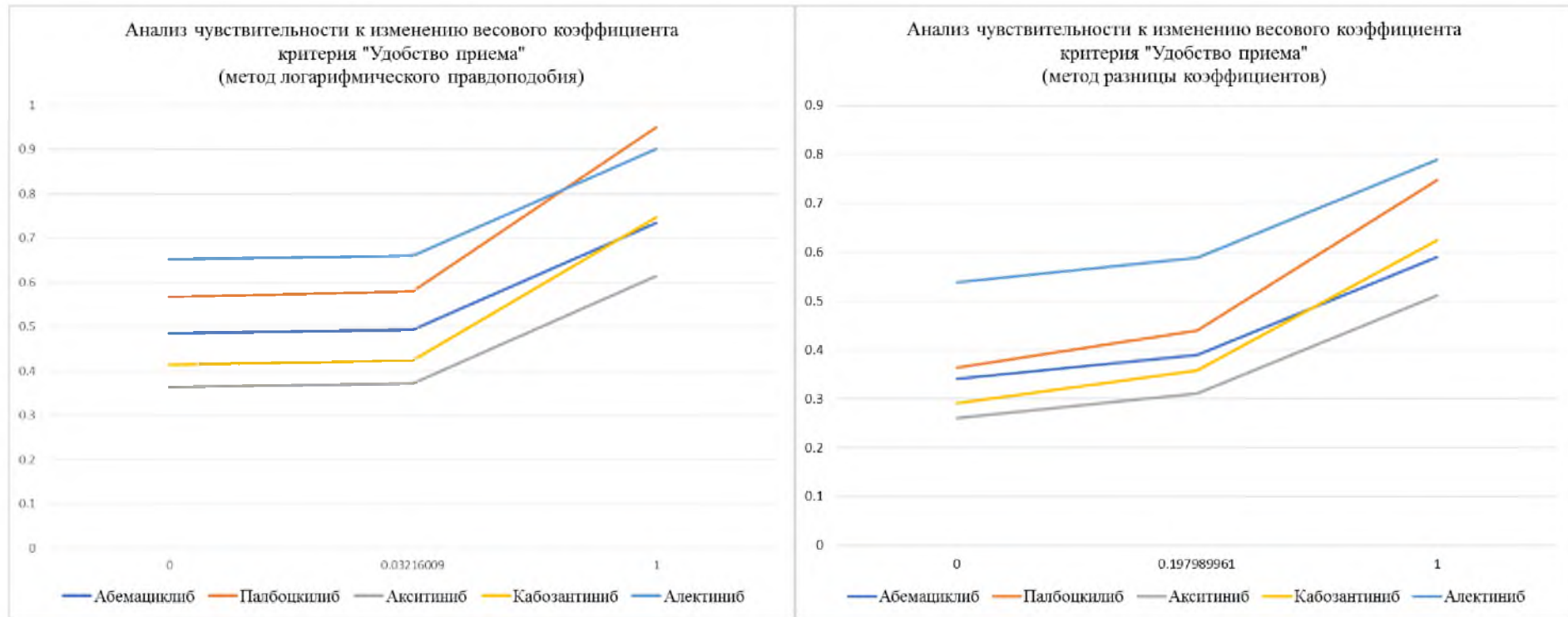


Рис. 7 – Результаты анализа чувствительности результатов модели к изменению значений весовых коэффициентов критериев

Таким образом, можно сделать вывод, что весовые коэффициенты, рассчитанные с помощью метода разницы коэффициентов, обеспечивают получение более стабильных результатов, чем коэффициенты, рассчитанные методом логарифмического правдоподобия. В связи с этим в дальнейшем исследовании были использованы результаты модели оценки терапевтической ценности, полученные с помощью метода разницы коэффициентов. Следует отметить, что весовые коэффициенты, как правило, определяются с помощью проведения опроса ЛПР для того, чтобы отражать реальную значимость критериев в процессе принятия решения. По результатам данного расчета с помощью двух методов были получены результаты, которые также меняют ранжирование критериев в модели по их значимости. Кроме того, применение ни одного из методов не дало идеально устойчивых результатов. В связи с этим целесообразным может быть также выбор того набора, который наиболее точно отражает приоритизацию критериев в ходе процесса принятия решений. В данной работе приоритет был отдан результатам анализа чувствительности, так как проведение валидации с использованием весовых коэффициентов, рассчитанных обоими методами, не привело к получению разных результатов.

На основании полученных результатов предлагается следующая категоризация противоопухолевых препаратов с точки зрения их терапевтической ценности, основанная на пропорциональном разделении 100-балльной шкалы:

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

С учетом данного подхода среди оцененных противоопухолевых препаратов высоким уровнем терапевтической ценности обладает препарат алектиниб, а остальные препараты обладают средним уровнем терапевтической ценности.

Выводы к главе 3

В результате разработки модели комплексной оценки терапевтической ценности были определены 5 критериев терапевтической ценности противоопухолевых ЛП: эффективность, безопасность, тяжесть заболевания, терапевтическая потребность и удобство приема. По результатам проведенного взвешивания критериев было выявлено, что наиболее значимым для отечественной системы здравоохранения является критерий эффективности, определяемый как число QALY за 5 лет моделирования выживаемости, а наименее значимым – критерий тяжести заболевания, определяемый как качество жизни при рассматриваемом заболевании. Распределение значимости остальных критериев отличалось в зависимости от используемого метода расчета весовых коэффициентов. Так, при расчете методом логарифмического правдоподобия критерии распределялись следующим образом: безопасность, терапевтическая потребность, удобство приема (в порядке уменьшения значимости), а при использовании метода разницы коэффициентов: удобство приема, безопасность, терапевтическая потребность, соответственно.

В результате проведенной валидации модели комплексной оценки терапевтической ценности было установлено, что наиболее устойчивые результаты получаются при использовании весовых коэффициентов, рассчитанных методом разницы коэффициентов. Согласно полученным с их использованием данным, наиболее терапевтически ценным является препарат алектиниб, далее в порядке ценности – палбоциклиб, абемациклиб, кабозантиниб и абемациклиб. Также были установлены три возможных уровня терапевтической ценности противоопухолевых препаратов: высокий (ИПТЦ ≥ 59), средний ($30 \leq$ ИПТЦ < 59) и низкий (ИПТЦ < 30).

Глава 4. СИСТЕМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЦЕНЫ ВОЗМЕЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ

4.1 Разработка системы дифференцированного ценообразования с учетом уровня терапевтической ценности препарата

Результатом разработки инструмента оценки терапевтической ценности ЛП стала математическая модель, которая позволяет на основе данных о ЛП, в частности, по установленным критериям характеристикам, рассчитать ИПТЦ, в зависимости от значения которого ЛП может быть определен один из трех возможных уровней терапевтической ценности. Таким образом, с точки зрения приоритетов и потребностей системы здравоохранения препараты, предлагаемые на включение в систему возмещения могут обладать разным уровнем ценности, в связи с чем целесообразным является и обеспечение возможности дифференцированного подхода к установлению правил ценового регулирования для препаратов разных уровней. С одной стороны, с целью поощрения препаратов, обладающих высокой ценностью, с другой стороны, с целью оптимизации расходов на препараты с низкой ценностью или ее отсутствием.

Одним из классических подходов ценностно-ориентированного ценообразования (VBP) является проведение клинико-экономического анализа препарата с использованием метода «затраты-полезность» с последующим расчетом показателя ICUR и его сопоставление с кривой затратной эффективности и ПП. На рисунке 8 представлена схема основных результатов анализа. Так, по результатам КЭИ препарат может оказаться менее эффективным и более затратным, в таком случае, как правило, он не включается в систему возмещения. Также он может быть менее эффективным, но при этом и менее затратным. В таких случаях включение препарата не рекомендуется, однако является возможным при приемлемой цене. Одной из самых часто встречающихся ситуаций является более эффективный и более затратный ЛП, в данном случае вопрос всегда заключается в том, насколько более высокие затраты являются приемлемыми для системы

возмещения. Идеальной ситуацией является та, при которой ЛП более эффективный и менее затратный, в таком случае он включается в систему возмещения.



Рис. 8 – Результаты анализа «затраты-полезность» и кривые ПГП

Таким образом, из 4-х возможных ситуаций есть 2, в которых рекомендация к включению препарата является не однозначной – если он является менее эффективным и менее затратным, и более эффективным и более затратным. В частности, вопрос заключается в том, сколько плательщик готов заплатить за дополнительный эффект? С учетом ограниченности финансовых ресурсов системы здравоохранения целесообразным является установление лимита или ПГП за дополнительную единицу эффективности. На рис. 11 прямая «а» является кривой готовности платить, то есть препарат может быть рекомендован к возмещению, если она находится ниже данной кривой. Место нахождения препарата напрямую зависит от цены на него, так как на ее основе рассчитываются затраты. Так,

препарат X, изображенный на рис. 11 в настоящее время не может быть рекомендован к включению в систему возмещения, так как находится над кривой ППП, то есть, стоимость единицы его дополнительной эффективности превышает бюджетные возможности системы здравоохранения. Однако при снижении цены на него, например, на 20%, он становится экономически приемлемым – препарат X₁ на рис.11. Таким образом, установление значения ППП влияет на значение максимальной приемлемой цены возмещения. Следует также отметить, для препаратов с отсутствием дополнительного эффекта по сравнению препаратом сравнения, кривой ППП является прямая «б», которая предполагает, что если разница в эффективности между предлагаемым к включению препаратом и препаратом сравнения равна 0, то разница в стоимости должна быть меньше или равна 0, то есть цена на предлагаемый препарат должна быть меньше или равной цене препарата сравнения. В зависимости от позиции ЛПР возможно применения правила установления максимальной цены только на более низком уровне, чем цена препарата сравнения.

В качестве новой системы ценового регулирования предлагается применение дифференцированного ППП для ЛП с разным уровнем терапевтической ценности. Таким образом, значение максимальной приемлемой цены возмещения для препаратов разного уровня ценности будет отличаться. Следует отметить, что в настоящее время, согласно Постановлению № 871 [31], большую роль играет сравнительная клиническая эффективность предлагаемого ЛП и препарата сравнения, в частности, это напрямую влияет на выбор метода КЭИ. Так, КЭИ с использованием метода «затраты-полезность» возможно при наличии по результатам сравнительных КИ статистически значимых различий в эффективности между предлагаемым препаратом и препаратом сравнения. При этом в случае отсутствия статистически значимых различий, необходимо проведение КЭИ с использованием метода «минимизация затрат». С учетом данного приоритета предлагается следующее:

1. При отсутствии по результатам сравнительных КИ статистически значимых различий в эффективности между предлагаемым препаратом и препаратом сравнения, 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 в эффективности между предлагаемым препаратом и препаратом сравнения:
 - если предлагаемый ЛП обладает по результатам КЭИ меньшей или большей эффективностью, чем препарат сравнения:
 - предлагаемый ЛП обладает высоким уровнем терапевтической ценности – максимальная рекомендованная цена возмещения устанавливается с учетом, что стоимость 1 дополнительной эффективности не превышает ПГП₁;
 - предлагаемый ЛП обладает средним уровнем терапевтической ценности – максимальная рекомендованная цена возмещения устанавливается с учетом, что стоимость 1 дополнительной эффективности не превышает ПГП₂;
 - предлагаемый ЛП обладает низким уровнем терапевтической ценности – максимальная рекомендованная цена возмещения устанавливается с учетом, что стоимость 1 дополнительной эффективности не превышает ПГП₃;
 - 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.

Определяемая таким образом максимальная цена возмещения может быть интерпретирована и использована как приемлемая, при этом несоответствие ей будет являться причиной невключения ЛП в систему государственного финансирования.

Таким образом, предлагается следующая система дифференцированного ценового регулирования (рисунок 9). В рамках предложения о включении ЛП в перечень ЖНВЛП заявитель указывает предлагаемую цену для регистрации. После чего с учетом предоставляемых заявителем и опубликованных в открытом доступе научных данных о ЛП (инструкции по медицинскому применению, клинические исследования и т.д.) проводится оценка его терапевтической ценности по заданному набору критериев. На основании полученного результата оценки и представленным заявителем результатов анализа «затраты-полезность» определяется соответствие предлагаемой цены максимально рекомендованному значению. После этого также проводится анализ цен на предлагаемый ЛП в референтных странах. При этом в случае, если по результатам одного или обоих анализов выявлено превышение установленного значения (максимальной рекомендованной цены финансирования и/или минимальной цен в референтных странах), необходима инициация переговорного процесса по цене. Таким образом, формальное несоответствие установленным критерием не будет являться отсекающим фактором, а будет направлять ЛПР на обсуждение с заявителем ценовых возможностей, в том числе, с учетом дополнительных факторов принятия решения или дополнительных характеристик ЛП, не учтенных в модели оценки терапевтической ценности (например, возможно допущение превышения определенной максимальной цены, если препарат показан для орфанного заболевания и ЛПР считают такое допущение оправданным). При этом полное формальное соответствие установленным требованиям позволит упростить процедуру включения экономически приемлемых ЛП.

Следует отдельно отметить, что предлагаемый подход позволяет определить максимальную ценностно-обоснованную цену для каждого конкретного показания

препарата, а то время как, согласно текущей практике, максимальная отпускная цена производителя регистрируется одна для каждой формы выпуска препарата независимо от количества зарегистрированных показаний.



Рис. 9 – Система дифференцированного ценового регулирования

В связи с этим возможно рассмотрение нескольких сценариев формирования финальной цены на ЛП с несколькими показаниями, например, как средняя или средневзвешенная с учетом объемов его текущей реализации, или установление разных цен для показаний с формированием системы закупок ЛП по показаниям.

4.2 Валидация предлагаемых подходов на примере оцененных противоопухолевых препаратов

4.2.1 Формирование механизма определения максимально фармакоэкономически обоснованной цены с учетом дифференцированного ЦПП

По результатам проведенного опроса № 3 были определены значения ЦПП для трех уровней терапевтической ценности, которые представлены в табл. 24.

Дифференцированные значения ПГП для трех уровней терапевтической ценности

Уровень терапевтической ценности	Низкий	Средний	Высокий
Значение ПГП, руб.	1 270 313	2 448 438	7 290 626

Таким образом, на рисунке 10 представлены кривые затратной эффективности для трех уровней терапевтической ценности.

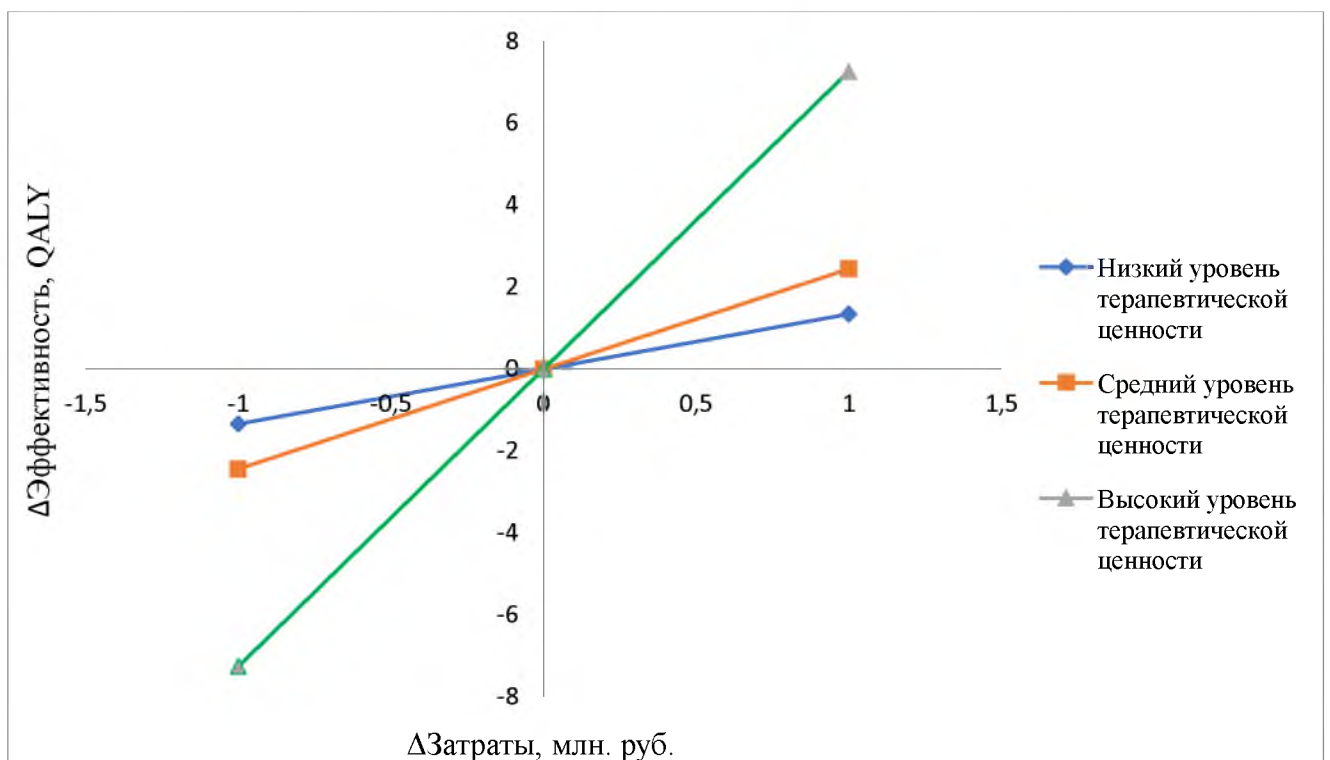


Рис. 10 – Кривые затратной эффективности для трех уровней терапевтической ценности

4.2.2 Результаты расчета максимальной фармакоэкономически обоснованной цены на противоопухолевые препараты

Расчет максимальной фармакоэкономически обоснованной цены был проведен для противоопухолевых препаратов абемациклиб и кабозантиниб. На основе построенных моделей распределенной выживаемости, с помощью которых был произведен расчет QALY (раздел 3.2.1), были также рассчитаны затраты на 5 лет терапии рассматриваемыми препаратами. Для препарата абемациклиб в

качестве препарата сравнения был использован препарат палбоциклиб, а для препарата кабозантиниб был использован препарат сравнения акситиниб.

4.2.2.1 Расчет затрат на противоопухолевую лекарственную терапию

С целью расчета затрат на противоопухолевую лекарственную терапию рассматриваемыми препаратами и препаратами сравнения был проведен анализ режимов дозирования и схем приема ЛП, использованных в рамках КИ, из которых были извлечены кривые выживаемости. В табл. 25 представлены данные о режиме дозирования и длительности цикла приема оцениваемых ЛП. Следует отметить, что в рамках рассматриваемого показания HR+ и HER2- распространенный или метастатический РМЖ в качестве второй линии терапии препараты абемациклиб и палбоциклиб применялись в комбинации с препаратом фулвестрант, что также было учтено в расчетах.

Таблица 25

Режим дозирования и длительность цикла приема оцениваемых противоопухолевых ЛП в рамках КИ

МНН	Режим дозирования	Длительность цикла	Источник
Абемациклиб	150 мг 2 раза в день	28 дней	РКИ Sledge G. W. et al, 2017 [118]
Фулвестрант	1-й цикл: 500 мг в 1-й и 15-й дни; остальные циклы: 500 мг в 1-й день		
Палбоциклиб	125 мг 1 раз в день в течение 21 дня	28 дней	РКИ Turner N. C. et al, 2018 [103]
Фулвестрант	1-й цикл: 500 мг на 14-й и 28-й дни; остальные циклы: 500 мг на 14-й день		
Кабозантиниб	60 мг 1 раз в день	Ежедневно	РКИ Choueiri T. K. et al, 2016 [107]
Акситиниб	5 мг 2 раза в день	Ежедневно	РКИ Rini B. I. et al, 2011 [80]

Для расчета стоимости курса противоопухолевой терапии был проведен поиск и анализ источников цен на рассматриваемые препараты. Для препаратов палбоциклиб, фулвестрант и акситиниб цены были извлечены из государственного реестра предельных отпускных цен с учетом форм выпуска, соответствующих режиму дозирования. Для препаратов абемациклиб и кабозантиниб, с учетом отсутствия зарегистрированных цен, цены были извлечены из данных о государственных закупках за 2020 год. В таблице 26 представлены данные об использованных ценах результаты расчетов стоимости цикла приема противоопухолевой терапии. Следует также отметить, что в модели, оценивающей абемациклиб и палбоциклиб была использована длина цикла 4 недели, в то время как в модели, оценивающей кабозантиниб и акситиниб – 3 недели.

Таблица 26

**Результаты расчета стоимости одного цикла противоопухолевой
терапии**

МНН	Лекарственная форма	Форма выпуска	Цена упаковки	Потребность в ЛП на цикл* терапии	Стоимость цикла
Абемациклиб	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	150 мг N 14	32 165,01* руб.	8 400 мг	1й цикл: 140 575,67 руб.; следующие
Фулвестрант	раствор для внутримышечного введения	50 мг/мл (10 мл)	29 789,1** руб.	1й цикл: 1 000 мг; следующие циклы: 500 мг	циклы: 134 617,85 руб.
Палбоциклиб	капсулы	125 мг N 21	66 211,92 руб.	2 625 мг	1й цикл: 78 127,56 руб.;
Фулвестрант	раствор для внутримышечного введения	50 мг/мл (10 мл)	29 789,1** руб.	1й цикл: 1 000 мг;	следующие циклы:

				следующие циклы: 500 мг	72 169,74 руб.
Кабозантиниб	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	60 мг N 30	505 666, 98* руб.	1 260 мг	353 966,89 руб.
Акситиниб	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	5 мг N 56	532 888 руб.	210 мг	84 759,75 руб.

Примечание: * - указана средневзвешенная стоимость упаковки, ** - указана средняя стоимость упаковки.

Согласно представленным данным, абемациклиб характеризуется большими затратами на 4-недельный цикл терапии, чем палбоциклиб (в среднем на 83%), при этом кабозантиниб также характеризуется большими затратами на 3-недельный цикл терапии по сравнению с акситинибом (на 317,6%).

В табл. 27 представлены основные результаты проведенного фармакоэкономического моделирования. Согласно представленным данным, 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 27

**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	-

Согласно полученным результатам, 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%).

4.2.2.2 Определение максимальной фармакоэкономически обоснованной цены

С целью выбора стратегии определения максимальной фармакоэкономически обоснованной цены был проведен анализ сравнительной клинической эффективности изучаемых пар препаратов. Так, по результатам сетевого мета-анализа Giuliano M. et al, 2019 [71] отсутствуют статистически значимые различия между эффективностью абемациклиба в комбинации с фулвестрантом и палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом по критерию ВБП (отношение угроз (ОУ) 0,77 95% ДИ (0,44;1,35)) и по критерию общего ответа (отношение шансов (ОШ) 0,72 95% ДИ (0,18;2,98)). Кроме того, согласно результатам сетевого мета-анализа Amzal B. et al, 2017 [52], отсутствуют статистически значимые различия между эффективностью абемациклиба в комбинации с фулвестрантом и палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом по критерию ОВ (ОУ 0,51 95% ДИ (0,18;1,48)). Однако по критерию ВБП кабозантиниб статистически значимо более эффективен, чем акситиниб: ОУ 0,47 95% ДИ (0,29;0,76).

Таким образом, согласно предложенным в разделе 4.1 подходам максимальная цена на абемациклиб должна быть установлена так, чтобы затраты на абемациклиб не превышали затраты на палбоциклиб (рисунок 10). На рисунке

10 представлена кривая готовности платить за отсутствие дополнительной эффективности, которая подразумевает, что за отсутствие дополнительной эффективности система здравоохранения готова дополнительно заплатить 0 рублей. В данном случае приемлемыми являются все препараты, которые лежат на или ниже данной кривой, то есть являются такими же или менее затратными, чем препараты сравнения.

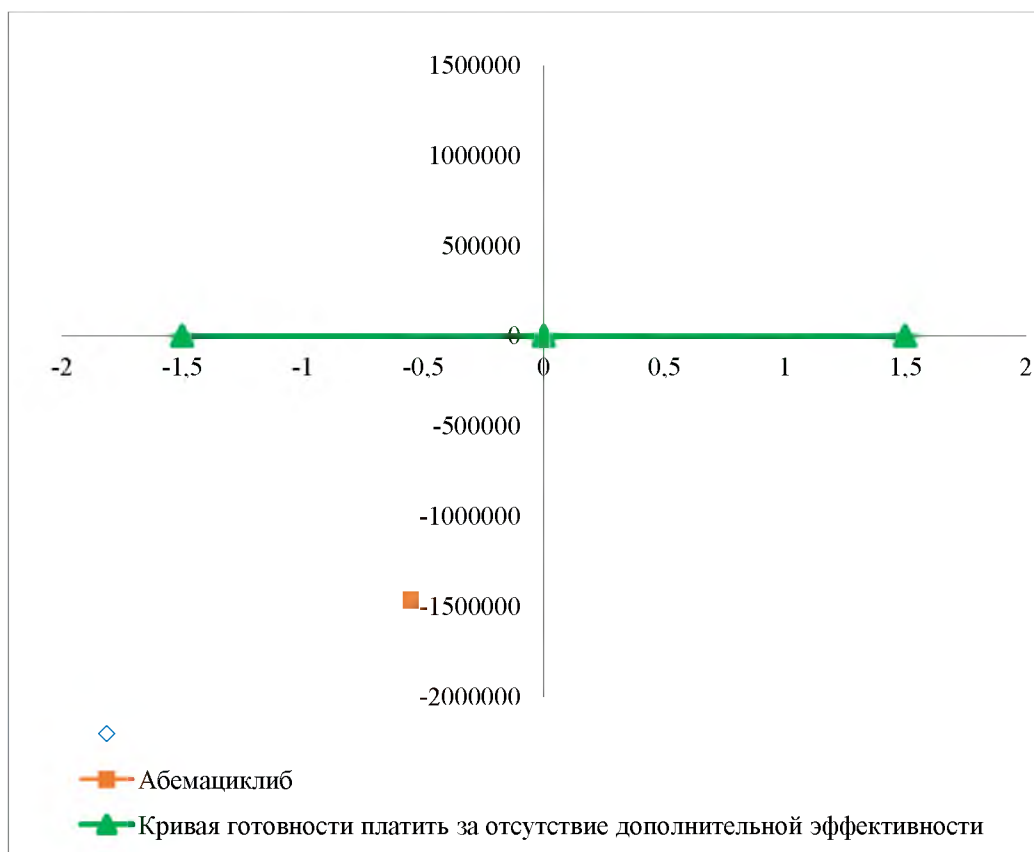


Рис. 11 – Расположение абемациклиба относительно кривой готовности платить за отсутствие дополнительной эффективности

Согласно представленным на графике данным, препарат абемациклиб при цене за упаковку 150 мг N14 32 165 рублей (средневзвешенная цена по данным государственных закупок на 2020 год) является фармакоэкономически 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 акситиниб и среднего уровня терапевтической ценности, максимальная

фармакоэкономически приемлемая цена должна быть установлена так, чтобы стоимость 1 единицы дополнительной эффективности не превышала ППП₂ – 2 440 000 рублей (рисунок 11).

На рис. 15 представлена кривая готовности платить за дополнительную эффективность, которая подразумевает, что за 1 единицу дополнительной эффективности система здравоохранения готова заплатить 2 440 000 рублей. В данном случае приемлемыми являются все препараты, которые лежат на или ниже данной кривой, то есть стоимость 1 дополнительной единицы эффективности которых равна или меньше порогового значения.

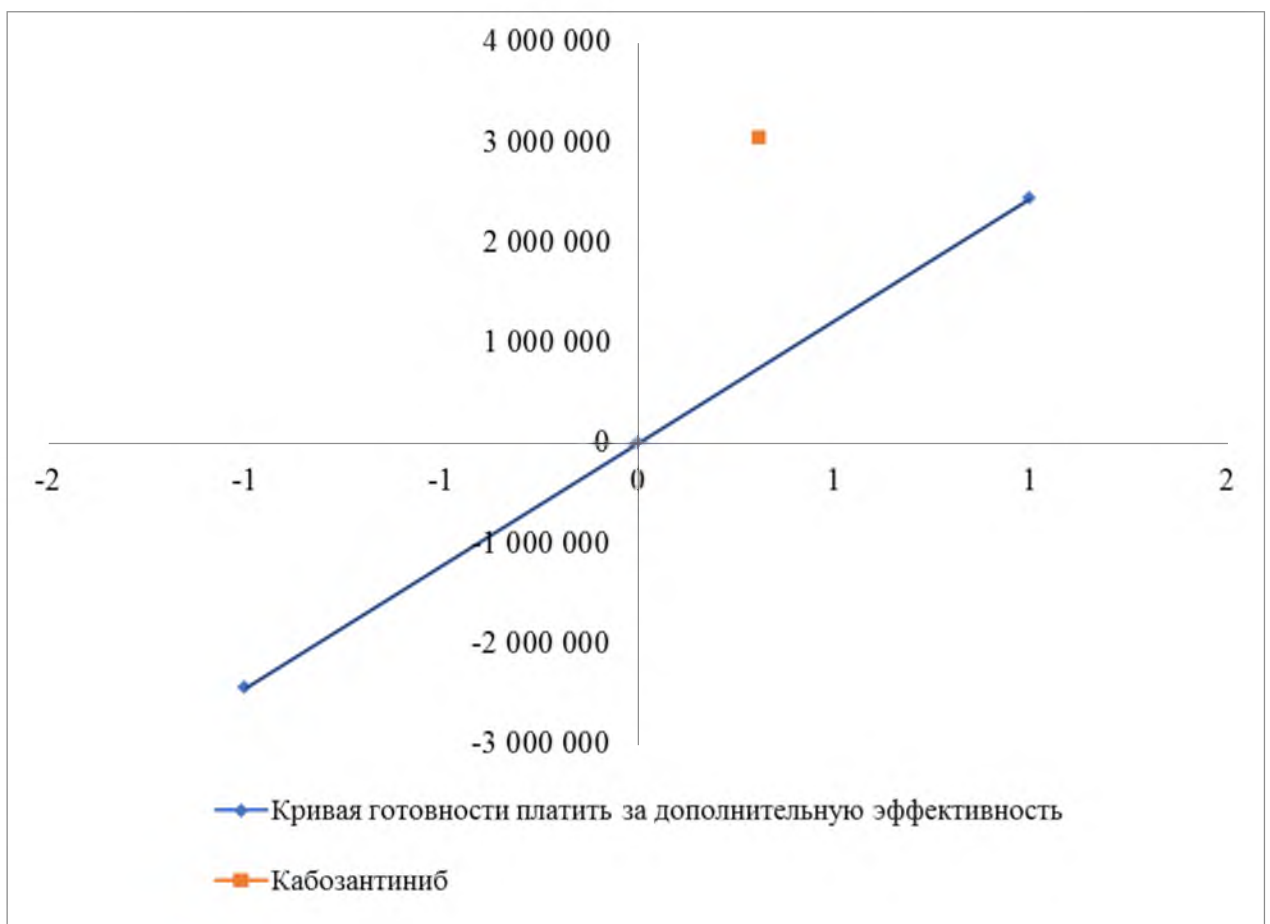


Рис. 11 – Расположение кабозантиниба относительно кривой готовности платить за дополнительную эффективность

Согласно представленным на графике данным, 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

фармакоэкономически неприемлемой технологией. При этом максимальная цена за упаковку 60 мг N30 ориентировочно не должна превышать 285 000 рублей (рассчитано методом подстановки).

Выводы к главе 4

Основываясь на результатах разработки уровней терапевтической ценности противоопухолевых ЛП, а также результатов определения дифференцированного ППП для каждого из них, были разработаны подходы к определению максимальной цены возмещения. В частности, было установлено, что при отсутствии статистически значимых различий в клинической эффективности рассматриваемого препарата по сравнению с релевантным препаратом сравнения, максимальная цена на него не должна превышать значение, при котором затраты на его применение превышают затраты на терапию препаратом сравнения. При этом, в случае наличия статистически значимых различий в клинической эффективности, в зависимости от уровня терапевтической ценности ЛП, максимальной является цена, при которой ICER препарата не превышает соответствующее значение ППП (1 340 тыс. руб. для низкой терапевтической ценности, 2 440 тыс. руб. – для средней, 7 260 тыс. руб. – для высокой).

Полученные на этапе валидации результаты показали, что текущая средневзвешенная цена государственных закупок препарата абемациклиб является экономически обоснованной, так как при отсутствии статистически значимых преимуществ в клинической эффективности, она не приводит к увеличению затрат по сравнению с терапией препаратом сравнения. Однако в случае препарата кабозантиниб при наличии статистически значимых преимуществ в клинической эффективности и среднем уровне терапевтической ценности текущая средневзвешенная цена государственных закупок не является экономически обоснованной, так как ICER препарата кабозантиниб превышает установленное значение ППП.

В целом, разработанные подходы к ценообразованию на основе результатов комплексной оценки терапевтической ценности позволяют обеспечить контроль

цены возмещения на противоопухолевые ЛП с учетом, с одной стороны, преимуществ технологии для государства (за счет учета клинической эффективности и терапевтической ценности), и с другой стороны, интересы индустрии, так как в отличие от текущей методики, основанной только на внешнем референтном ценообразовании, появляется возможность установления цены выше за счет наличия преимуществ в терапевтической ценности. При этом, с учетом того, что превышение ППП не является причиной не включения ЛП в систему возмещения, а лишь рекомендацией к включению, данный подход может быть использован в комбинации с другими методами ценообразования, например, уже используемым методом внешнего референтного ценообразования, но в отношении ЛП, превышающих ППП, но по решению комиссии одобренным к включению. Например, в случае орфанных ЛП или других дорогостоящих препаратов, при этом за счет снижения цены до уровня референтных стран будет достигнута экономия бюджетных средств системы здравоохранения. Кроме того, предлагаемый подход позволяет определить максимальную ценностно-обоснованную цену для каждого конкретного показания ЛП. В связи с этим возможно рассмотрение нескольких сценариев формирования финальной цены на ЛП с несколькими показаниями, например, как средняя или средневзвешенная с учетом объемов его текущей реализации, или установление разных цен для показаний с формированием системы закупок ЛП по показаниям.

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 ≥ 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 ПГП. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВБ – анализ влияния на бюджет

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ИМП – инструкции по медицинскому применению

КЖ – качество жизни

КИ – клинические исследования

КО – комплексная оценка

ИПТЦ – интегральный показатель терапевтической ценности

КЭИ – клинико-экономическое исследование

ЛП – лекарственный препарат

ЛПР – лица, принимающие решения

МКАПР – многокритериальный анализ принятия решений

НИОКР – научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы

НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ОТЗ – оценка технологий в здравоохранении

ПГП – порог готовности платить

ХТ – химиотерапия

АВПИ – The Association of the British Pharmaceutical Industry

ASMR – l'ame`lioration du service me`dical rendu

CEA – cost-effectiveness analysis

CEESP – Commission e`valuation e`conomique et de sante` publique

СТ – Commission de la transparence

DDD – defined daily dose

HAS – The Haute Autorite` de Sante`

MIP – multi-indication pricing

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

QALY – quality adjusted life-years

PPRS – pharmaceutical price regulation scheme

ROC – return of capital

ROS – return of sales

VBP – value-based pricing

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьев, Н.А. Клинико-экономическое исследование даратумумаба в составе комбинированной терапии у пациентов с множественной миеломой, ранее получавших лечение / Авксентьев, Н.А. , Деркач Е.В., Макаров А.С. // Медицинские технологии. - 2019. - № 4 – С. 62-75.
2. Авксентьев, Н.А. Фармакоэкономические аспекты применения энзалутамида и абиратерона для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию / Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макарова Ю.В. // Онкоурология. - 2019. - № 2. – С.86-99.
3. Авксентьев, Н.А. Фармакоэкономическое исследование применения препарата энзалутамид у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы / Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макарова Ю.В. // Онкоурология. - 2020. – Т. 16, № 2. – С. 82-96.
4. Александрова, Е.А. Популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем по опроснику EQ-5D / Александрова Е.А., Кайнд П., Хабибуллина А.Р. // Здравоохранение Российской Федерации. - 2018. – Т. 62, № 6. – С. 295-303.
5. Белоусов, Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов киназы анапластической лимфомы для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической формой немелкоклеточного рака легкого с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (ALK) / Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Афанасьева Е.В., Журавлева М.В., Сакаева Д.Д. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. - 2019. - № 5. - С. 34-44.
6. Бельских, И.Е. Особенности регулирования цен на фармацевтическом рынке / Бельских И.Е., Кулагина С.В. // Международный бухгалтерский учет. - 2011. - № 14. - С. 38-45.

7. Борьба с онкологическими заболеваниями: паспорт федерального проекта. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164 (дата обращения: 15.07.2020).
8. Гильдеева, Г.Н. Роль государства в обеспечении финансовой доступности ЛП для населения / Гильдеева Г.Н., Старых Д.А. // Управление здравоохранением. - 2012. - № 1. – С. 30-38.
9. Горкавенко, Ф.В. Оценка технологий здравоохранения и система лекарственного возмещения в Италии. / Горкавенко Ф.В., Омельяновский В.В., Безденежных Т.П., Хачатрян Г.Р. // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2019 – Т.2, № 2. – С. 155-163.
10. Дельвиг-Каменская, Т.Ю. Методические основы классификации инновационных лекарственных средств. дис. ...канд.фарм.наук. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, 2010.
11. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. - М., 2019. – 170 с.
12. Клинические рекомендации (КР 30/1) «Злокачественное новообразование бронхов и легкого» // Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» / Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. – 2020. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 23.10.2020).
13. Клинические рекомендации (КР 379/1) «Рак молочной железы». // Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». / Рубрикатор клинических

- рекомендаций Минздрава России. – 2020. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 23.10.2020).
14. Клинические рекомендации (КР 10/2) «Рак паренхимы почки» // Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов», «Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». / Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. – 2020. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 23.10.2020).
15. Колбин, А.С. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб+наб-паклитаксел в терапии неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы / Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А. и др. // Качественная клиническая практика. - 2020. - № 1. – С. 4-21.
16. Константинова, Ю.С. Клинико-экономическая оценка эффективности лекарственной терапии больных КРР, проводимой с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли / Константинова Ю.С., Крашенков О.П., Поярков С.В. Веселов Е.М. // СОВРЕМЕННАЯ НАУКА АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ. - 2020. - № 4. - С. 199–207.
17. Копытин, Д. А. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты: поиск баланса /Копытин Д.А. //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2018. – №. 1–2.
18. Крысанов, И.С. Сравнительный клинико-экономический анализ применения кабозантиниба в качестве 2-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов / Крысанов И.С., Крысанова В.С., Алексеев Б.Я. и др. // Онкоурология. - 2020. – Т. 16, № 2. - С. 52–64.
19. Максимкина, Е.А. Государственная политика в области лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Максимкина Е.А. // Новая аптека. Эффективное управление. - 2014. - № 6. - С. 13–16.

20. Мельников, С.В. Экономический анализ перечня стран, в отношении которых предоставляется информация об уровне минимальных отпускных цен на ЛП / Мельников С.В., Плотников В.А. // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Инновации в здоровье нации". - 2016. - С. 426–429.
21. Методические рекомендации по многокритериальному анализу принятия решений // ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России. - 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-MCDA-23.12.2016.pdf> (дата обращения: 25.07.2019).
22. Мишугин, С.В. Исследование экономической эффективности комбинированного метода терапии Октреотид-депо+ дексаметазон при лечении пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы / Мишугин С.В., Русаков И.Г., Новикова И.В., Грицкевич А.А. // Медицинский совет. - 2019. - № 10. С. 156-162.
23. Мусина, Н.З. Методы расчета QALY как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов. / Мусина Н.З., Федяева В.К. // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017 - №.1. – С. 66-71.
24. Наркевич, А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / Наркевич А.Н., Виноградов К.А. // Социальные аспекты здоровья населения. - 2019. – Т. 65, № 6. - С. 1-19.
25. Недогода, С.В. Многокритериальный анализ ассортимента инновационных препаратов в онкогематологии как инструмент для поддержки принятия решений в области лекарственного обеспечения / Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. // Качественная клиническая практика. - 2018. - № 2. – С. 4-11.
26. Недогода, С.В. Фармакоэкономический анализ применения винфлунина у пациентов с уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины / Недогода С.В., Рогов В.А., Саласюк А.С.,

Фролов М.Ю. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2019. - № 1. – С. 87-102.

27. О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 29 октября 2010 г. N 865 и об утверждении методики расчета предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов: постановление Правительства РФ от 15.09.2015 N 979 (ред. от 31.10.2020). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.11.2020).
28. О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов: постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. N 2299. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.07.2020).
29. Об обращении лекарственных средств: федеральный конституционный закон от 12.04.2010 N 61 (ред. от 03.04.2020). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.06.2020).
30. 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 РФ от 10.12.2018 N 2738-р. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 09.06.2020).
31. Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 03.12.2020). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.01.2021).

32. Омеляновский, В.В. Возможности применения многокритериального анализа для оптимизации финансирования редких заболеваний / Омеляновский В.В., Федяева В.К., Реброва О.Ю. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2014. Т. 7, № 4. – С. 29-35
33. Омеляновский, В.В. Готова ли Россия для внедрения национальной системы референтного ценообразования / Омеляновский В.В. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2014. - Т. 7, № 4. – С. 36-41.
34. Омеляновский, В.В. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России / Омеляновский В.В., Федяева В.К., Мусина Н.З. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2018. - Т. 11, № 3. – С. 3-7.
35. Омеляновский, В.В. Лекарственное обеспечение и оценка технологий здравоохранения во Франции. / Омеляновский В.В., Никитина А.В., Лемешко В.А., Хачатрян Г.Р. // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020 № 1. – С. 71-83.
36. Паспорт федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». [Электронный ресурс] Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'bas_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164 (дата обращения: 15.06.2020).
37. Плавинский, С.Л. Клинико-экономическая эффективность интерферона-гамма в комбинации с химиотерапией в лечении распространенной и метастатической меланомы кожи / Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. // Профилактическая и клиническая медицина. -2020. - № 1. - С. 58–63.
38. Система оказания медицинской помощи в Российской Федерации / Под ред. В.В. Омеляновского. - М.: Наука, 2019. - 181 с.

39. Трофимова Е. Дифференцированное ценообразование на фармацевтическом рынке в разрезе различных стран / Трофимова Е. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. - 2013. - № 2. – С. 8-18.
40. Тумашев А. Р., Котенкова С. Н., Тумашева М. В. Экономическая теория в двух частях. Часть I. Введение в экономическую науку. Микроэкономика: Учебное пособие для студентов неэкономических специальностей/А.Р. Тумашев, С.Н.Котенкова, М.В.Тумашева. – Казань: Казан. Ун-т, 2011. – 204 с.
41. Ушкалова, Е.А. Экономические проблемы фармакотерапии онкологических заболеваний / Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Гопиенко И.А // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2020. – Т. 13, № 1. - С. 64–70.
42. Федяева, В.К. Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов / Федяева В.К., Омеляновский В.В., Мусина Н.З. и др. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2017. - Т. 10, № 2. - С. 69-74.
43. Хабриев, Р.У. Система принятия решений в программе льготного лекарственного обеспечения / Хабриев Р.У., Суходолов А.П., Спасенников Б.А. и др. // Известия Байкальского государственного университета. 2018. - Т. 28, № 1. - С. 6-11.
44. Ягудина, Р.И. Определение «порога готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности / Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. // Фармакоэкономика теория и практика. - 2015. -Т. 3, № 3. - С. 5–9.

45. Якунина, А.В. Регулирование цен и доходов на фармацевтической отрасли: зарубежный опыт/ Якунина А.В. //Наука и общество. - 2015. - № 3. - С. 109 - 115.
46. Abemaciclib with an aromatase inhibitor for untreated advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. // Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE. 2018. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563> (дата обращения: 24.08.2020).
47. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research // World Health Organization. 2015. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/159405/WHO%20Medicines%20Report%20FINAL2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 12.02.2019).
48. Adunlin, G. Application of multicriteria decision analysis in health care: a systematic review and bibliometric analysis / Adunlin G., Diaby V., Xiao H. // Health Expects. - 2015. - Vol. 18, № 6. - P. 1894–1905.
49. Aizaki, H. Basic functions for supporting an implementation of choice experiments in R / Aizaki H. // Journal of statistical software - 2012. - Vol. 50. - P. 1–24.
50. Aizaki, H. Package ‘support. CEs.’ 2015. / Aizaki M.H. // CRAN [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://cran.r-project.org/web/packages/support.CEs/support.CEs.pdf> (дата обращения: 12.02.2019).
51. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. // National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document. 2018. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536> (дата обращения: 24.08.2020).

52. Al-Shomrani A.A. Log-logistic distribution for survival data analysis using MCMC / Al-Shomrani A. A., Shawky A. I., Arif O. H., Aslam M. // Springerplus. - 2016. - Vol. 5, № 1. - P. 1-16.
53. Amzal, B. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: a network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma / Amzal B., Fu S., Meng J. et al. // PLoS One. - 2017. - Vol. 12, № 9. - P. 1-24.
54. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment // National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. 2013. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333> (дата обращения: 24.08.2020).
55. Belton, V. Multiple criteria decision analysis: an integrated approach. / Belton, V., Stewart T. // Springer Science & Business Media, 2002. 380 p.
56. Changes to NICE drug appraisals: what you need to know [Электронный ресурс]: National Institute of Health and Clinical Excellence. Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/news/feature/changes-to-nice-drug-appraisals-what-you-need-to-know> (дата обращения: 16.10.2020).
57. Choueiri T.K. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial / Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. // The Lancet Oncology. - 2016. - Vol. 17, № 7. - P. 917–927.
58. Claxton, K. OFT, VBP: QED? / Claxton K. // Health economics – 2007. - Vol. 16, № 6. - P. 545–558.
59. Cleemput, I. Incorporating Societal Preferences in Reimbursement Decisions – Relative Importance of Decision Criteria According to Belgian Citizens (KCE Reports 234. D/2014/10.273/91). / Cleemput I., Devriese S., Kohn L. et al. // Belgium: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. [Электронный ресурс] Режим доступа:

https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_234_reimbursement_decisions_Report_0.pdf (дата обращения: 14.08. 2019).

60. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. // U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCA. (дата обращения: 14.08. 2019).
61. Consultation Paper Value Based Assessment of Health Technologies. [Электронный ресурс]: National Institute of Health and Clinical Excellence. Centre for health technology evaluation. Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NIC> (дата обращения: 16.10.2020).
62. Cristofanilli M. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial / Cristofanilli M., Turner N. C., Bondarenko I. et al. // *The Lancet Oncology*. -2016. - Vol. 17, № 4. - P. 425–439.
63. Danzon P. M. Regulation of price and reimbursement for pharmaceuticals // *The Oxford Handbook of the Economics of the Biopharmaceutical Industry*. – 2012. P. 266-301.
64. Diaby, V. How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide / Diaby V., Goeree R. // *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. - 2014. - Vol. 14, № 1. - P. 81–99.
65. Drummond, M. Is rate of return pricing a useful approach when value-based pricing is not appropriate? / Drummond M., Towse A. // *The European Journal of Health Economics*. - 2019. – №. 20. - P. 945–948.

66. Dylst, P. Reference pricing systems in Europe: characteristics and consequences / Dylst P., Vulto A., Simoens S. // *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. – 2012. – Vol. 1, №. 3-4. – P. 127-131.
67. Electronic Code of Federal Regulations. Title 21 Food and Drugs. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=1f03e221cd666e87da294638a9f76ece&mc=true&node=se21.5.312_132&rgn=div8 (дата обращения: 14.10.2020).
68. European Generic medicines Association. Market Review // *Medicines for Europe*, 2020. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2021/02/2020-Generic-Market-Review-Final.pdf> (дата обращения: 02.03.2021).
69. Frazão, T.D.C. Multicriteria decision analysis (MCDA) in health care: a systematic review of the main characteristics and methodological steps / Frazão T. D., Camilo D. G., Cabral E. L., Souza R. P. // *BMC Medical Informatics and Decision Making* - 2018. - Vol. 18, № 1. - P. 1-16.
70. Garner, S. Value-based pricing: l'enfant terrible? / Garner S., Rintoul A., Hill S.R. // *Pharmacoeconomics*. - 2018. - Vol. 36, № 1. - P. 5–6.
71. Gellman, M.D. *Encyclopedia of behavioral medicine*. / Gellman, M.D., Turner J.R. // Springer, 2013. 2474 p.
72. Giuliano M. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis / Giuliano M., Schettini F., Rognoni C. et al. // *The Lancet Oncology*. - 2019. - Vol. 20, № 10. - P. 1360–1369.
73. Guyot P. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves / Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J., Welton N. J. // *BMC Medical Research Methodology*. - 2012. - Vol. 12, № 1. - P. 1-13.

74. Hansen, P. Multi-criteria decision analysis (MCDA) in healthcare decision-making / Hansen P., Devlin N. // Oxford Research Encyclopedia of Economics and Finance. 2019.
75. Hauber, A.B. Statistical methods for the analysis of discrete choice experiments: a report of the ISPOR Conjoint Analysis Good Research Practices Task Force / Hauber, A. B., González, J. M., Groothuis-Oudshoorn, C. et al. // Value in Health. - 2016. - Vol. 19, № 4. - P. 300–315.
76. Hörn, H. Early benefit assessment of new drugs in Germany—Results from 2011 to 2012 / Hörn H., Nink K., McGauran N., Wieseler, B. // Health Policy - 2014. - Vol. 116, № 2–3. - P. 147–153.
77. Huttin, C. Experiences with reference pricing. / Huttin C. // Drugs Money - Prices, Affordability and Cost Containment. WHO. 2003 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d>. (дата обращения: 23.10.2019).
78. i Casasnovas, G. L., Jönsson B. Reference pricing and pharmaceutical policy: perspectives on economics and innovation. Barcelona: Springer, 2001. 177 p.
79. Jommi, C. Implementation of value-based pricing for medicines. / Jommi C., Armeni P., Costa F. et al. // Clinical therapeutics – 2019. – Vol 42, № 1. – P. 15–24.
80. Kanavos, P. Implementing value-based pricing for pharmaceuticals in the UK / Kanavos P., Manning J., Taylor D. et al // London: 2020Health.org, 2020. 69 p.
81. Kanavos, P. Reference pricing for drugs: is it compatible with U.S. health care? // Health Aff. (Millwood), - 2003. - № 3. - P. 16-30.
82. Keckley, P.H. Value Based Pricing for Pharmaceuticals, Implications of the Shift from Volume to Value / Keckley P.H., Snyder G. // Deloitte Center for Health Solutions, 2012. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://deloitte.wsj.com/cfo/files/2012/09/ValueBasedPricingPharma.pdf> (дата обращения: 20.10.2019).
83. Kolasa, K. How can multi criteria decision analysis support value assessment of pharmaceuticals?-Findings from a systematic literature review / Kolasa K., Zah V.,

- Kowalczyk M. // Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. - 2018. - Vol. 18, № 4. - P. 379–391.
84. Leopold, C. Differences in external price referencing in Europe: a descriptive overview. / Leopold C., Vogler S., Mantel-Teeuwisse A. et al. // Health Policy. – 2012. - P. 50–60.
85. Marsh, K. Multi-criteria decision analysis to support healthcare decisions. / Marsh K., Goetghebeur M., Thokala P., Baltussen R. // Springer, 2017. 329 p.
86. Meng, J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England / Meng J., Lister J., Vataire A. L. et al. // ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. - 2018. - Vol. 10. - P. 243-250.
87. Mestre-Ferrandiz, J. Multi-indication pricing: pros, cons and applicability to the UK / Mestre-Ferrandiz J., Towse A., Dellamano R., Pistollato M. //London: OHE. – 2015. 52 p. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.ohe.org/publications/multi-indication-pricing-pros-cons-and-applicability-uk#> (дата обращения: 20.10.2019).
88. Michel, S. Obstacles to Implementing Value-Based Pricing / Michel S., Pfäffli P. // Perspectives for Managers. – 2013. – №. 185. – С. 1.
89. Moreno-Calderón, A. Multi-criteria Decision Analysis Software in Healthcare Priority Setting: A Systematic Review / Moreno-Calderón A., Tong T.S., Thokala P. // Pharmacoeconomics. - 2020. – Vol. 38, № 3. - P. 1–15.
90. Moreno, S.G. The value of innovation under value-based pricing / Moreno S.G., Ray J.A. // Journal of market access & health policy. - 2016. - Vol. 4, № 1. - P. 1-9.
91. Motzer R.J. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial / Motzer R. J., Escudier B., Tomczak P. et al. // The Lancet Oncology. - 2013. - Vol. 14, № 6. - P. 552–562.

92. Mühlbacher, A.C. Making good decisions in healthcare with multi-criteria decision analysis: the use, current research and future development of MCDA / Mühlbacher A.C., Kaczynski A. // *Applied Health Economics and Health Policy* - 2016. - Vol. 14, № 1. - P. 29–40.
93. Nakagawa K. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer / Nakagawa K., Hida T., Nokihara H. et al. // *Lung Cancer*. - 2020. - Vol. 139. - P. 195–199.
94. Net Monetary Benefit [online]: York Health Economics Consortium. 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://yhec.co.uk/glossary/net-monetary-benefit/> (дата обращения: 15.06.2020).
95. Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer // National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. 2017. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495> (дата обращения: 24.08.2020).
96. Parmar, A. Value-based pricing: Toward achieving a balance between individual and population gains in health benefits / Parmar A., Jiao T., Saluja R., Chan K. K. // *Cancer Med*. - 2020. - Vol. 9, № 1. - P. 94–103.
97. Paulden, M. Recent amendments to NICE’s value-based assessment of health technologies: implicitly inequitable?. / Paulden M. // *Expert review of pharmacoeconomics and outcomes research* – 2017. Vol. 17, № 3. – P. 239-242.
98. Pickard A.S. Using patient-reported outcomes to compare relative burden of cancer: EQ-5D and functional assessment of cancer therapy-general in eleven types of cancer / Pickard A. S., Jiang R., Lin H. W. et al. // *Clinical Therapeutics*. - 2016. - Vol. 38, № 4. - P. 769–777.
99. Pricing: Prices of Reimbursed Drugs, Negotiations and Risk Sharing / Łanda K. et al. Krakow: CEESTAHC. - 2009. P. 275-296.
100. Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/pharmazeutische_unternehmer/Rahmenvereinbarung_130b_Abs9_SG_B_V_2016.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/pharmazeutische_unternehmer/Rahmenvereinbarung_130b_Abs9_SG_B_V_2016.pdf) (дата обращения: 15.06.2020).

101. Rini B.I. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial / Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. // *The Lancet*. - 2011. - Vol. 378, № 9807. - P. 1931–1939.
102. Ruggeri, K. Pharmaceutical pricing. The use of external reference pricing. / Ruggeri K., Nolte E. // RAND Corporation [Электронный ресурс]. Режим доступа:
http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_reports/RR200/RR240/RAND_RR240.pdf (дата обращения: 15.03.2019).
103. Sledge G.W. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy / Sledge G. W., Toi M., Neven P. et al. // *Journal of clinical oncology*. - 2017. - Vol. 35, № 25. - P. 2875–2884.
104. Sledge, G.W. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor–positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—MONARCH 2: a randomized clinical trial. / Sledge G. W., Toi M., Neven P. et al. // *JAMA Oncology*. - 2020. - Vol. 6, № 1. - P. 116–124.
105. Smare, C. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes / Smare C., Lakhdari K., Doan J. et al. // *Pharmacoeconomics*. - 2020. - Vol. 38, № 1. - P. 97–108.
106. Sussex, J. Operationalizing value-based pricing of medicines / Sussex J., Towse A., Devlin N. // *Pharmacoeconomics*. - 2013. - Vol. 31, № 1. - P. 1–10.
107. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014. Guidance. // Department of Health Department of Health. - 2013. 135 p. [Электронный ресурс] Режим доступа:

<https://www.gov.uk/government/publications/pharmaceutical-price-regulation-scheme-2014> (дата обращения: 12.02.2019).

108. Thokala, P. Multiple criteria decision analysis for health care decision making—an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force / Thokala P., Devlin N., Marsh K. et al. // Value Health - 2016. - Vol. 19, № 1. - P. 1–13.
109. Tian, L. Survival Analysis: Logrank Test. / Tian L., Olshen R. // Stanford University [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://web.stanford.edu/~lutian/coursepdf/slideweek1.pdf> (дата обращения: 15.07.2020).
110. Turner N.C. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer / Turner N. C., Slamon D. J., Ro J. et al. // New England Journal of Medicine. - 2018. - Vol. 379, № 20. - P. 1926–1936.
111. Vogler, S. The impact of pharmaceutical pricing and reimbursement policies on generics uptake: implementation of policy options on generics in 29 European countries – an overview. / Vogler S. //Generics and Biosimilars Initiative Journal. – 2012. – Vol. 1, №2. – P. 93-100.
112. Vrijens, F. The reference price system and socioeconomic differences in the use of cheap medicines [Электронный ресурс]: Report // Vrijens F., Van de Voorde C., Farfan-Portet M-I. et al. Belgium: KCE, 2010. Режим доступа: <https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/d20101027320.pdf> (дата обращения: 06.03.2020).
113. Wagner, M. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation / Wagner M., Khoury H., Willet J. et al. // Pharmacoeconomics. - 2016. - Vol. 34, № 3. - P. 285-301.
114. Wenzl, M. Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany. / Wenzl M., Paris V. // OECD. 2018. [Электронный ресурс] Режим доступа:

<https://www.oecd.org/health/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf> (дата обращения: 12.02.2019).

115. Wei, Y. Reconstructing time-to-event data from published Kaplan–Meier curves / Wei Y., Royston P. // The Stata Journal. - 2017. - Vol. 17, № 4. - P. 786–802.
116. WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies / WHO 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011878> (дата обращения: 10.09.2020).

Приложение А

Опросник для разработки шкал оценки критериев и их подготовки для проведения взвешивания

Уважаемый респондент!

Данный опрос посвящен оценке шкал критериев терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов.

Опрос является анонимным, а Ваши ответы будут использованы в научных целях.

1. Оцените эффективность противоопухолевого лекарственного препарата, выраженную в количестве лет качественной жизни (QALY), которые проживет пациент с онкологическим заболеванием в 5-летнем периоде.

Количество QALY рассчитывается как число лет жизни, умноженное на показатель качества жизни.

Показатель качества жизни может быть от 0 до 1, где 0 - состояние смерти и 1 - состояние полного здоровья.

В моделируемой ситуации число лет жизни пациента принято равным 5.

Максимальное количество QALY рассчитывалось как 5 лет умноженный на средний показатель качества жизни для Американской популяции (0,87) и было равно 4,3 QALY.

Таким образом, за 5 лет жизни пациента с онкологическим заболеванием, который принимает препарат X, число QALY может быть от 0 до 4,3.

Необходимо определить диапазон QALY, при котором эффективность препарата может быть охарактеризована как "высокая", "средняя" или "низкая".

Например, низкая от 0 до 1,4 QALY, средняя - от 1,4 до 3,1 QALY и высокая - от 3,1 до 4,3 QALY.

1.1. Сколько лет качественной жизни должно быть при приеме противоопухолевого препарата, чтобы его эффективность была низкой? Укажите диапазон чисел от 0 до 4,3.

1.2. Сколько лет качественной жизни должно быть при приеме противоопухолевого препарата, чтобы его эффективность была средней? Укажите диапазон чисел от 0 до 4,3.

1.3. Сколько лет качественной жизни должно быть при приеме противоопухолевого препарата, чтобы его эффективность была высокой? Укажите диапазон чисел от 0 до 4,3.

2. Оцените безопасность противоопухолевого лекарственного препарата.

Безопасность оценивается как доля пациентов, у которых возможно развитие серьезных нежелательных явлений (СНЯ) или нежелательных явлений 3-4 степени тяжести.

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

СНЯ является любое неблагоприятное явление при любой дозе препарата, которое может привести к смерти пациента, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или приводит к инвалидности/нетрудоспособности.

НЯ 3 степени тяжести — это тяжелые или значимые с медицинской точки зрения, но не являются опасными для жизни пациента нежелательные явления, при которых необходима госпитализация или ее продление, а также есть риск потери трудоспособности и инвалидизации.

НЯ 3 степени тяжести — это опасные для жизни состояния, при которых необходимо немедленное медицинское вмешательство.

Оцените по шкале от 0 до 100% какой диапазон частоты развития СНЯ или НЯ 3-4 степени тяжести характерен для "хорошей безопасности препарата", "средней безопасности препарата" и "плохой безопасности препарата".

2.1. Какая частота СНЯ или НЯ 3-4 степени тяжести должна быть у противоопухолевого препарата, чтобы его безопасность была определена как "хорошая"? Укажите диапазон чисел от 0 до 100%.

2.2. Какая частота СНЯ или НЯ 3-4 степени тяжести должна быть у противоопухолевого препарата, чтобы его безопасность была определена как "средняя"? Укажите диапазон чисел от 0 до 100%.

2.3. Какая частота СНЯ или НЯ 3-4 степени тяжести должна быть у противоопухолевого препарата, чтобы его безопасность была определена как "плохая"? Укажите диапазон чисел от 0 до 100%.

3. Выберите одну или несколько характеристик противоопухолевого препарата, которая(ые) относятся к преимуществам удобства его приема. Также можно указать свои варианты.

- Возможность применения амбулаторно (дома)
- Возможность применения перорально
- Возможность применения парентерально
- Модифицированная лекарственная форма
- Снижение кратность приема
- Увеличение кратности приема
- Другое: _____

Приложение Б

Опросник для проведения взвешивания коэффициентов критериев терапевтической ценности противоопухолевых ЛП

Уважаемый респондент!

В каждом вопросе Вам будут предложены два препарата, обладающие определенным набором характеристик. Вам необходимо выбрать из двух предложенных препаратов один, который на Ваш взгляд обладает большей терапевтической ценностью.

1. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)	Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)
Безопасность	Хорошая (<18%)	Безопасность	Средняя (18–37%)
Удобство приема	2	Удобство приема	2
Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)	Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)
Терапевтическая потребность	Высокая	Терапевтическая потребность	Низкая

2. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Средняя (1,5 – 3 QALY)	Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)
Безопасность	Средняя (18–37%)	Безопасность	Хорошая (<18%)
Удобство приема	2	Удобство приема	2
Тяжесть заболевания	Низкая (0,63 – 1 КЖ)	Тяжесть заболевания	Низкая (0,63 – 1 КЖ)

Терапевтическая потребность	Высокая	Терапевтическая потребность	Отсутствует
------------------------------------	---------	------------------------------------	-------------

3. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Средняя (1,5 – 3 QALY)	Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)
Безопасность	Средняя (18–37%)	Безопасность	Плохая (>37%)
Удобство приема	1	Удобство приема	1
Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)	Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)
Терапевтическая потребность	Низкая	Терапевтическая потребность	Отсутствует

4. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)	Клиническая эффективность	Средняя (1,5 – 3 QALY)
Безопасность	Хорошая (<18%)	Безопасность	Средняя (18–37%)
Удобство приема	2	Удобство приема	1
Тяжесть заболевания	Низкая (0,63 – 1 КЖ)	Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)
Терапевтическая потребность	Отсутствие	Терапевтическая потребность	Низкая

5. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1	Альтернатива 2
-----------------------	-----------------------

Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)	Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)
Безопасность	Плохая (>37%)	Безопасность	Плохая (>37%)
Удобство приема	1	Удобство приема	0
Тяжесть заболевания	Низкая (0,63 – 1 КЖ)	Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)
Терапевтическая потребность	Высокая	Терапевтическая потребность	Высокая

6. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1

Альтернатива 2

Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)	Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)
Безопасность	Средняя (18–37%)	Безопасность	Средняя (18–37%)
Удобство приема	2	Удобство приема	0
Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)	Тяжесть заболевания	Низкая (0,63 – 1 КЖ)
Терапевтическая потребность	Низкая	Терапевтическая потребность	Отсутствует

7. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1

Альтернатива 2

Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)	Клиническая эффективность	Средняя (1,5 – 3 QALY)
Безопасность	Плохая (>37%)	Безопасность	Хорошая (<18%)
Удобство приема	2	Удобство приема	1
Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)	Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)

**Терапевтическая
потребность**

Низкая

**Терапевтическая
потребность**

Высокая

8. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1

Альтернатива 2

**Клиническая
эффективность**

Средняя
(1,5 – 3 QALY)

**Клиническая
эффективность**

Низкая
(0 – 1,5 QALY)

Безопасность

Хорошая
(<18%)

Безопасность

Хорошая
(<18%)

Удобство приема

0

Удобство приема

1

**Тяжесть
заболевания**

Средняя
(0,3 – 0,6 КЖ)

**Тяжесть
заболевания**

Низкая
(0,63 – 1 КЖ)

**Терапевтическая
потребность**

Отсутствует

**Терапевтическая
потребность**

Низкая

9. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1

Альтернатива 2

**Клиническая
эффективность**

Низкая
(0 – 1,5 QALY)

**Клиническая
эффективность**

Высокая
(3 – 4,3 QALY)

Безопасность

Плохая
(>37%)

Безопасность

Средняя
(18–37%)

Удобство приема

1

Удобство приема

0

**Тяжесть
заболевания**

Средняя
(0,3 – 0,6 КЖ)

**Тяжесть
заболевания**

Средняя
(0,3 – 0,6 КЖ)

**Терапевтическая
потребность**

Отсутствует

**Терапевтическая
потребность**

Высокая

10. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)	Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)
Безопасность	Плохая (>37%)	Безопасность	Средняя (18–37%)
Удобство приема	0	Удобство приема	1
Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)	Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)
Терапевтическая потребность	Высокая	Терапевтическая потребность	Отсутствует

11. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Средняя (1,5 – 3 QALY)	Клиническая эффективность	Средняя (1,5 – 3 QALY)
Безопасность	Хорошая (<18%)	Безопасность	Плохая (>37%)
Удобство приема	1	Удобство приема	2
Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)	Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)
Терапевтическая потребность	Высокая	Терапевтическая потребность	Отсутствует

12. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)	Клиническая эффективность	Средняя (1,5 – 3 QALY)
Безопасность	Хорошая	Безопасность	Хорошая

	(<18%)		(<18%)
Удобство приема	0	Удобство приема	0
Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)	Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)
Терапевтическая потребность	Низкая	Терапевтическая потребность	Отсутствует

13. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)	Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)
Безопасность	Средняя (18–37%)	Безопасность	Хорошая (<18%)
Удобство приема	0	Удобство приема	2
Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)	Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)
Терапевтическая потребность	Высокая	Терапевтическая потребность	Высокая

14. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Средняя (1,5 – 3 QALY)	Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)
Безопасность	Плохая (>37%)	Безопасность	Хорошая (<18%)
Удобство приема	0	Удобство приема	0
Тяжесть заболевания	Низкая (0,63 – 1 КЖ)	Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)

**Терапевтическая
потребность**

Низкая

**Терапевтическая
потребность**

Низкая

15. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1

Альтернатива 2

**Клиническая
эффективность** Низкая
(0 – 1,5 QALY)

**Клиническая
эффективность** Средняя
(1,5 – 3 QALY)

Безопасность Хорошая
(<18%)

Безопасность Средняя
(18–37%)

Удобство приема 1

Удобство приема 2

**Тяжесть
заболевания** Низкая
(0,63 – 1 КЖ)

**Тяжесть
заболевания** Низкая
(0,63 – 1 КЖ)

**Терапевтическая
потребность** Низкая

**Терапевтическая
потребность** Высокая

16. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1

Альтернатива 2

**Клиническая
эффективность** Средняя
(1,5 – 3 QALY)

**Клиническая
эффективность** Средняя
(1,5 – 3 QALY)

Безопасность Плохая
(>37%)

Безопасность Плохая
(>37%)

Удобство приема 2

Удобство приема 0

**Тяжесть
заболевания** Высокая
(0 – 0,3 КЖ)

**Тяжесть
заболевания** Низкая
(0,63 – 1 КЖ)

**Терапевтическая
потребность** Отсутствует

**Терапевтическая
потребность** Низкая

17. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1

Альтернатива 2

**Клиническая
эффективность** Высокая
(3 – 4,3 QALY)

**Клиническая
эффективность** Высокая
(3 – 4,3 QALY)

Безопасность	Средняя (18–37%)	Безопасность	Плохая (>37%)
Удобство приема	1	Удобство приема	2
Тяжесть заболевания	Высокая (0 – 0,3 КЖ)	Тяжесть заболевания	Средняя (0,3 – 0,6 КЖ)
Терапевтическая потребность	Отсутствует	Терапевтическая потребность	Низкая

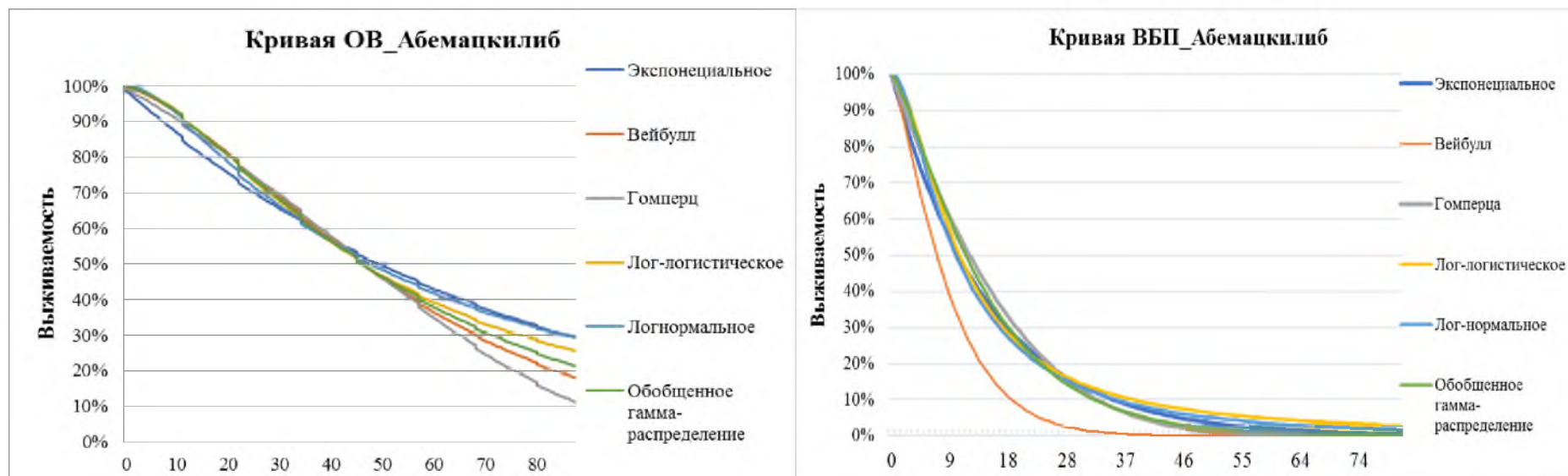
18. Выберите, какая из альтернатив обладает большей терапевтической ценностью

Альтернатива 1		Альтернатива 2	
Клиническая эффективность	Низкая (0 – 1,5 QALY)	Клиническая эффективность	Высокая (3 – 4,3 QALY)
Безопасность	Средняя (18–37%)	Безопасность	Плохая (>37%)
Удобство приема	0	Удобство приема	1
Тяжесть заболевания	Низкая (0,63 – 1 КЖ)	Тяжесть заболевания	Низкая (0,63 – 1 КЖ)
Терапевтическая потребность	Отсутствует	Терапевтическая потребность	Высокая

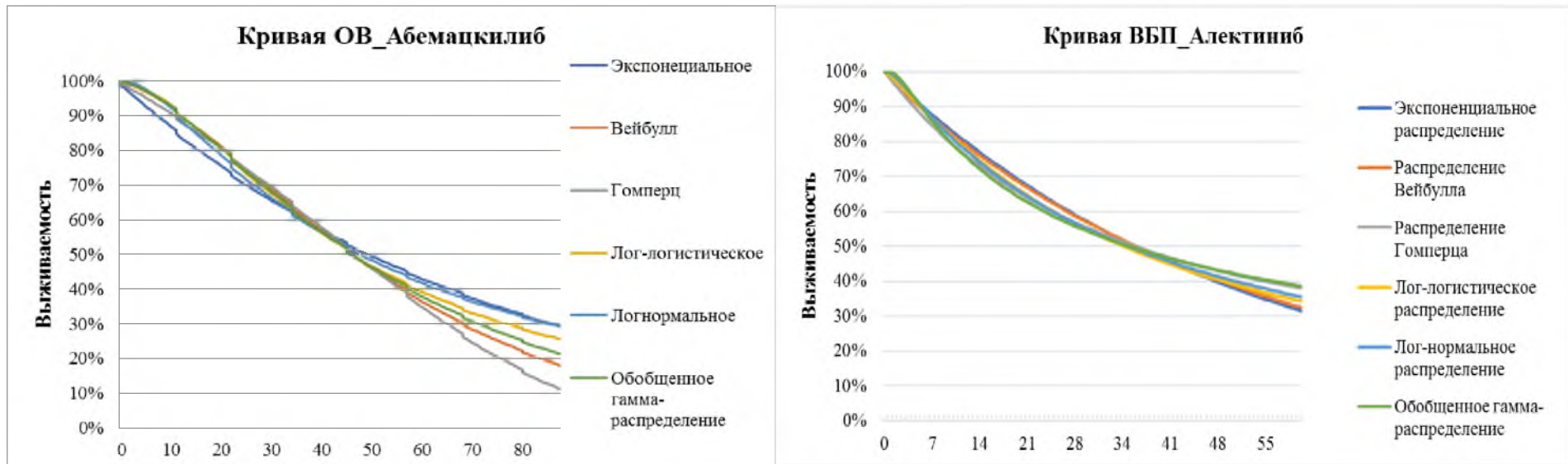
Приложение В

Реконструированные распределения кривых ОВ и ВВП для оцениваемых противоопухолевых ЛП

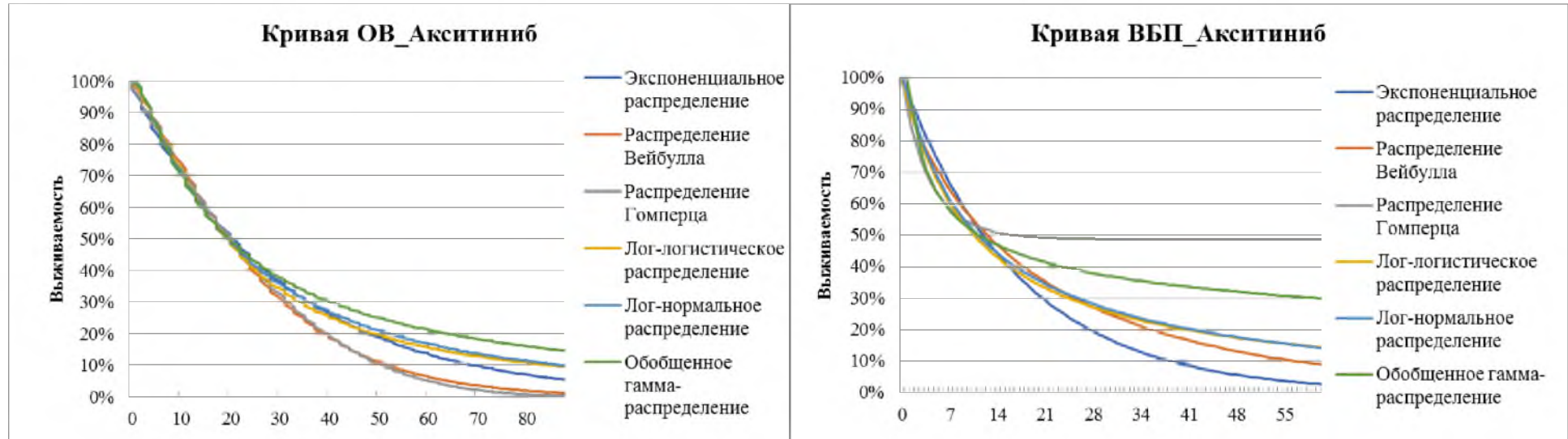
1. Абемациклиб



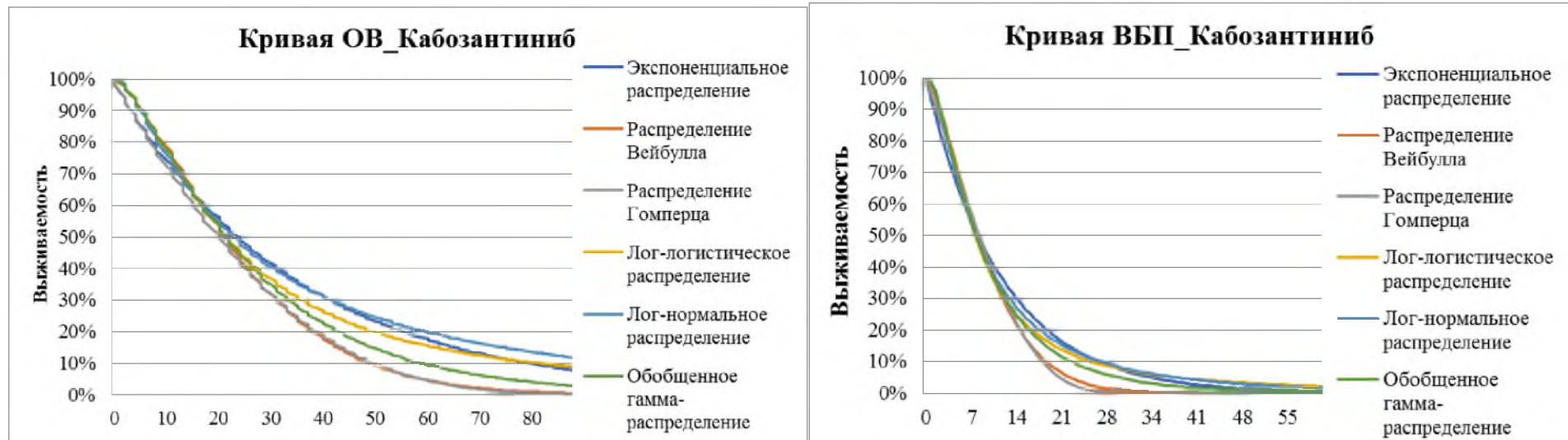
2. Алектиниб



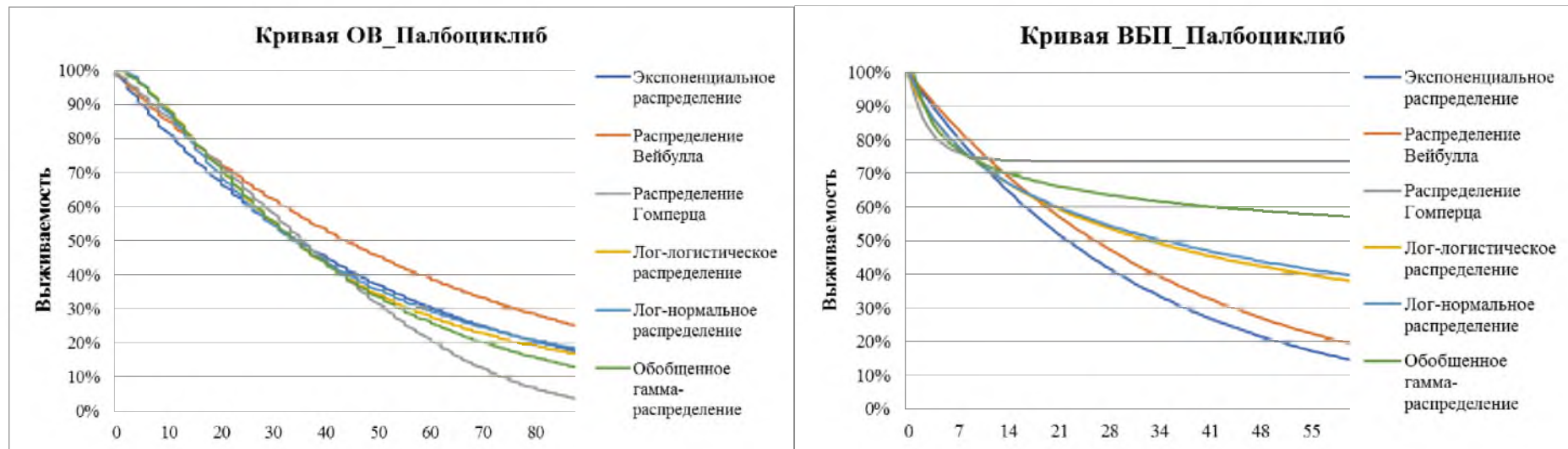
3. Акситиниб



4. Кабозантиниб



5. Палбоциклиб



Приложение Г

Опросник для определения ППП для разных уровней терапевтической ценности противоопухолевых ЛП

Уважаемый респондент!

Целью данного опроса является определение порога готовности платить (ППП) за 1 QALY для противоопухолевых ЛП, которые обладают низким, средним и высоким уровнем терапевтической ценности.

Терапевтическая ценность определялась на основании 5 критериев:

- эффективность (число QALY за 5 лет моделирования);
- безопасность (частота развития серьезных НЯ или НЯ 3-4 степени тяжести);
- тяжесть заболевания (качество жизни при заболевании, в отношении которого показано ЛП);
- удобство приема (возможность приема амбулаторно, перорально, кратность приема, модифицированная ЛФ и другие преимущества);
- терапевтическая потребность (количество аналогичных ЛП, уже включенных в перечень ЖНВЛП).

Итак, согласно методике ВОЗ, которая определяет ППП как ЗВВП, данное число для России составляет – 2 248 898,50 рублей. Данное значение принято как точка отсчета.

1. Сколько вы готовы заплатить за 1 QALY (год качественной жизни) для противоопухолевого препарата с низкой терапевтической ценностью?

2. Сколько вы готовы заплатить за 1 QALY (год качественной жизни) для противоопухолевого препарата со средней терапевтической ценностью?

3. Сколько вы готовы заплатить за 1 QALY (год качественной жизни) для противоопухолевого препарата с высокой терапевтической ценностью?

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Литвинова Т.М.

20__ г.

24 MAR 2022

АКТ 000024

о внедрении результатов диссертации Лемешко Валерии Александровны в учебный процесс кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Неллобина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Лемешко Валерии на тему «Разработка научно-методических подходов к ценностно-ориентированному ценообразованию в группе противоопухолевых лекарственных препаратов» внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Неллобина изучении дисциплин фармацевтическое информирование, читаемых студентам по направлению подготовки (специальности) 33.05.01 «Фармация».

Директор Института фармации
им. А.П. Неллобина

(подпись)

Раменская Г.В.

Заведующий кафедрой
фармакологии

(подпись)

Смолярчук Е.А.

Начальник Учебного управления

(подпись)

Юдина Л.Ю.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ И КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ»
(ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России)

Хохловский переулок, д. 10, стр. 5, г. Москва, 109028
тел: (495) 783-19-05, факс (495) 902-72-03,
e-mail: office@rosmedex.ru

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор ФГБУ «ЦЭККМП»
Минздрава России
д.м.н., профессор В.В. Омеляновский

«29» октября 2020 г.

№ _____

на № _____ от _____

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Наименование предложения для внедрения:

1. Методика оценки терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов с помощью метода многокритериального анализа принятия решений;
2. Методика определения максимальной клинико-экономически обоснованной цены на лекарственный препарат на основании уровня терапевтической ценности.

Авторы разработки: аспирант кафедры фармакологии образовательного департамента Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Лемешко В.А.

Где внедрено: методические рекомендации федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты внедрения: данные кандидатской диссертации Лемешко В.А. используются в научной и практической деятельности федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



В.В. Омеляновский

УТВЕРЖДАЮ
Директор некоммерческой организации
"Ассоциация специалистов по оценке технологий
в здравоохранении"
И.Г. Михайлова

«20» августа 2020 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Наименование предложения для внедрения:

Методика определения клинико-экономически обоснованной цены на противоопухолевые лекарственные препараты на основании результатов оценки их уровня терапевтической ценности.

Авторы разработки: выпускник аспирантуры кафедры фармакологии образовательного департамента Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Лемешко В.А.

Где внедрено: научно-методическая деятельность некоммерческой организации "Ассоциация специалистов по оценке технологий в здравоохранении".

Результаты внедрения: данные кандидатской диссертации Лемешко В.А. используются в научно-практической деятельности Ассоциации специалистов по оценке технологий в здравоохранении.

Директор



И.Г. Михайлова



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А
Санкт-Петербург, 197376
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

11.12.2020 № 01-1660

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-
Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
фармацевтических наук, профессор



И.А. Наркевич

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Наименование предложения для внедрения: Методология оценки терапевтической ценности лекарственных препаратов с помощью многокритериального анализа принятия решений.

Результаты оценки терапевтической ценности лекарственных препаратов в условиях применения данной методологии представлены в публикации: Лемешко В.А., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Определение терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020. Т.13. №3. С. 262-269.

Авторы разработки: Лемешко В.А., аспирант кафедры фармакологии образовательного департамента Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Мусина Н.З., доцент кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Омеляновский В.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экономики, управления и оценки технологий здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования ««Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Куда и где внедрено: использовано в научно-исследовательской деятельности кафедры управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках изучения методологических подходов к оптимизации лекарственного обеспечения пациентов.

Результаты внедрения: данная методология позволила расширить комплекс исследований в сфере лекарственного обеспечения, проводимых кафедрой управления и экономики фармации.

Проректор по научной работе,
доктор фармацевтических наук, профессор

Профессор кафедры управления и экономики фармации,
доктор фармацевтических наук, доцент

Флисюк Елена Владимировна

Немятых Оксана Дмитриевна