

Оценка методологического качества клинико-экономических исследований: основные ошибки

Г.Р. Хачатрян^{1,2}, О.И. Ивахненко^{1,2}, М.В. Сура^{1,4}, М.В. Авксентьева^{1,2,3}

¹ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, Москва, Россия

² Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

В статье приведены результаты оценки методологического качества клинико-экономических исследований (КЭИ), представленных для обоснования включения/исключения препаратов в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения (перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, перечня лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, перечня дорогостоящих лекарственных препаратов). Работа выполнена в 2018 г. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ. Оценка проводилась в соответствии с требованиями к методологическому качеству КЭИ, изложенными в проекте Постановления Правительства РФ № 871 (впоследствии одобренным Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 в редакции от 20.11.2018 г.), на основании 12 критериев. Приведены сведения о распределении КЭИ по количеству критериев, которым они не соответствовали, а также о частоте допущенных ошибок по каждому из критериев. Проанализированы основные причины несоответствия КЭИ требованиям к методологическому качеству, предусмотренным Постановлением Правительства РФ № 871.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комплексная оценка, постановление Правительства РФ № 871, перечни лекарственных препаратов, клинико-экономическое исследование, методологическое качество.

Для цитирования: Хачатрян Г.Р., Ивахненко О.И., Сура М.В., Авксентьева М.В. Оценка методологического качества клинико-экономических исследований: основные ошибки. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 8–17. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.008-017

Assessment of the Methodological Quality of Economic Evaluations: Main Mistakes

G.R. Khachatryan^{1,2}, O.I. Ivakhnenko^{1,2}, M.V. Sura^{1,4}, M.V. Avxentyeva^{1,2,3}

¹ Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Financial Research Institute at the Ministry of Finances of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

Results of the assessment of methodological quality of economic evaluations (EE), submitted to justify the inclusion/exclusion of drugs in the lists of drugs for medical use (list of vital and essential drugs, additional medication supply list and expensive drug list), are given in the article. The study was conducted in 2018 in the FSBI “Center for healthcare quality assessment and control” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Assessment was performed based on 12 criteria in accordance with the requirements to the methodological quality of economic evaluations, described in the draft Order of the Government of the Russian Federation, No. 871, and then were approved in the Order of the Government of the Russian Federation, No. 871, state on 20.11.2018. The distribution of EE based on the number of criteria they did not meet, and also the frequency of made mistakes for each criterion are presented. Main reasons for EE not meeting the requirements to methodological quality, prescribed by the Order of the Government of the Russian Federation, No. 871, are analyzed.

KEYWORDS: comprehensive assessment, Order of the Government of the Russian Federation, No. 871, lists of drugs, economic evaluations, methodological quality.

For citation: Khachatryan G.R., Ivakhnenko O.I., Sura M.V., Avxentyeva M.V. Assessment of the Methodological Quality of Economic Evaluations: Main Mistakes. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 8–17. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.008-017

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (перечень ЖНВЛП) существует с 1992 г. Однако следует отметить, что до 2000 г. работа по формированию перечня ЖНВЛП не регламентировалась. С 2000 г. перечень ЖНВЛП составлялся Формулярным комитетом Минздрава России в соответствии с Временным положением о порядке представления и рассмотрения предложений о включении лекарственных средств в Перечень ЖНВЛС [1], а с 2002 г. – в соответствии с приказом Минздрава России от 21.10.2002 г. № 321 «О введении в действие отраслевого стандарта «Порядок организации работы по формированию Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». С 2004 г. деятельность Формулярного комитета была приостановлена и решение о включении/исключении лекарственных препаратов (ЛП) перешло непосредственно к Минздраву РФ. С 2009 г. порядок формирования, а также критерии включения/исключения ЛП в перечень ЖНВЛП были закреплены в приказе Минздравсоцразвития России от 27.05.2009 г. № 276н «О порядке формирования проекта Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». Однако на федеральном уровне термин «перечень ЖНВЛП» был введен только в 2010 г. после принятия Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». С момента принятия Постановления Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 г. российским законодательством были определены правила формирования не только перечня ЖНВЛП, но и перечней ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи (перечень обеспечения необходимыми лекарственными средствами, перечень ОНЛС) и ЛП, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей (перечень дорогостоящих лекарственных препаратов)¹ [2, 3].

Оценка методологического качества клинико-экономических исследований

Результаты клинико-экономических исследований (КЭИ) при принятии решений о включении ЛП в перечни учитываются с 2002 г. С 2014 г. оценка экономических последствий применения ЛП является обязательным компонентом комплексной оценки ЛП². В рамках

совершенствования процедуры комплексной оценки при формировании перечней ЛП в 2018 г. Постановлением Правительства № 871 были установлены требования к методологическому качеству КЭИ и исследований с использованием анализа влияния на бюджет (АВБ)¹. Ответственность за оценку методологического качества КЭИ и исследований АВБ возложена на ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ (ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России)¹.

До утверждения новой редакции Постановления Правительства РФ (от 20.10.2018 г.) критерии методологического качества в течение 2 лет обсуждались на заседаниях Рабочей группы Министерства здравоохранения Российской Федерации по мониторингу правоприменительной практики Правил формирования перечней лекарственных препаратов, а также согласовывались с представителями федеральных органов исполнительной власти. При формировании критериев методологического качества специалисты в области клинико-экономического анализа руководствовались, с одной стороны, зарубежными и российскими публикациями и методическими рекомендациями по фармакоэкономике^{3,4} [4–8], с другой – целями формирования перечней ЛП и функциями, которые они выполняют в РФ. Также принималось во внимание, что требования к методологическому качеству должны были быть выполнимы в реальной отечественной исследовательской практике, а выполненные в соответствии с этими требованиями КЭИ – понятны для лиц, принимающих решения по формированию перечней.

В итоге, согласно положениям Постановления Правительства № 871, в качестве обоснования экономических последствий включения лекарственных препаратов в ограничительные перечни рассматриваются результаты отечественных КЭИ, при этом могут быть предоставлены как результаты оригинальных российских исследований, так и результаты исследований с использованием зарубежных моделей, адаптированных к характеристикам российской системы здравоохранения и российским показателям, связанных с оценкой затрат. При проведении КЭИ учитываются зарегистрированные в инструкции по медицинскому применению ЛП показания. КЭИ выполняются либо по всем показаниям рассматриваемого ЛП, либо по показаниям, характеризующимся наибольшей социальной значимостью. Оптимальным препаратом сравнения при проведении КЭИ является ЛП, который включен в перечень ЖНВЛП и назначается по тому же показанию, что и предлагаемый ЛП. При отсутствии альтернатив в перечне ЖНВЛП допускается, чтобы в качестве препарата сравнения был использован препарат, не включенный в перечень ЖНВЛП, но применяющийся в текущей

¹ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (редакция от 20.11.2018).

² Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств».

³ Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».

⁴ ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий». Москва. Стандартинформ, 2014 г.

Таблица 1 | Перечень требований к методологическому качеству клинико-экономических исследований

Table 1 | Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations

№	Критерий / Criterion	Требования к методологическому качеству / Requirement for the methodological quality
1	Представлены результаты отечественного исследования / Results of a national study are presented	Представление результатов отечественных КЭИ / Results of a national study should be presented
2	Рассматриваемые показания к применению / Therapeutic indications under consideration	Соответствие показаний к применению предлагаемого препарата, по которым проводился КЭИ, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению. При наличии у предлагаемого лекарственного препарата нескольких показаний представляются результаты КЭИ либо по всем показаниям, либо по показаниям при заболеваниях, характеризующихся наибольшей заболеваемостью, смертностью, инвалидизацией / Alignment of the assessed indications with the registered drug indications. If a proposed drug has more than one therapeutic indication, economic evaluation should be performed for every indication or for indications characterized by the highest morbidity, mortality, disability
3	Выбор препарата сравнения / Choice of comparator	В качестве препарата сравнения используется ЛП, включенный в перечень ЖНВЛП и применяющийся в текущей практике лечения пациентов по тем же показаниям и в такой же клинической ситуации, что и предлагаемый лекарственный препарат (сравнение с лекарственными препаратами, не включенными в перечень, допускается при отсутствии в перечне альтернатив для сравнения) / A comparator should be included in the list of vital and essential drugs and used in clinical practice for the same indications and in the same clinical situation as a proposed drug (comparator could not be included in the list of vital and essential drugs if no listed drug is available)
4	Выбор метода КЭИ / Choice of type of economic evaluation	При наличии статистически значимых различий в эффективности и/или безопасности между ЛП, включенными в КЭИ, используются методы соотношения затрат и эффективности (анализ «затраты–эффективность») или соотношения затрат и полезности (анализ «затраты–полезность»); при отсутствии по результатам клинических исследований статистически значимых различий в эффективности и/или безопасности между предлагаемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения используется метод минимизации затрат / If statistically significant differences exist in terms of relative effectiveness and/or safety, cost–effectiveness analysis and cost–utility analysis should be used; if there are no statistically significant differences in terms of relative effectiveness and/or safety, cost minimization analysis should be used
5	Критерии эффективности / Outcome measures	Критерии оценки эффективности ЛП, использованные при проведении КЭИ, выбраны на основании результатов клинических исследований, представленных в п. 5.2 Предложения о включении ЛП и п. 5.1 Предложения об исключении ЛП из перечней ЛП для медицинского применения / Clinical outcomes measures used in economic evaluation should be extracted from clinical studies presented in subsection 5.2 of the proposal for inclusion in the restrictive formularies or subsection 5.1 of the proposal for exclusion from the restrictive formularies
6	Цена на лекарственный препарат / Price of drug	Расчет затрат на лекарственную терапию осуществляется на основании цены не ниже цены, планируемой к государственной регистрации, в случае, если цена на предлагаемый ЛП уже зарегистрирована – на основании предельной отпускной цены производителя с учетом надбавок, установленных законодательством Российской Федерации / Treatment costs should be calculated using a price of the drug that is not lower than the drug's proposed price. If the drug's price is already registered, treatment costs should be calculated based on the manufacture's maximum selling price inclusive of all taxes and additional charges according to the legislation of the Russian Federation
7	Расчет прямых медицинских затрат / Direct medical costs calculation	Осуществление расчета прямых медицинских затрат исходя из средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи, установленных программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на очередной год и плановый период / Calculations of direct medical costs are made based on the average unit cost of healthcare services which is determined in accordance with the programme of State guarantees for providing citizens of the Russian Federation with free medical care for the forthcoming year and planning period
8	Описание математической модели (при наличии) / Description of the model (if applicable)	При проведении КЭИ с использованием математического моделирования математическая модель, адаптированная к системе отечественного здравоохранения, представлена в составе отчета (статьи) или в приложении к нему с описанием методики моделирования, включающей описание структуры модели, основных допущений модели с их обоснованием, ключевых параметров для расчетов, источников информации о значениях ключевых параметров или приведена методика их расчета / When performing an economic evaluation using mathematical modeling, a model, adapted to the Russian healthcare, is presented in the report (an article) or in the annex thereto with the description of the modeling technique including the description of the model structure, the main assumptions of the model with their justification, key parameters, sources of information on key parameters or methods of their calculation

Таблица 1 (окончание)

№	Критерий / Criterion	Требования к методологическому качеству / Requirement for the methodological quality
9	Представление затрат при описании результатов / Costs presentation when describing results	<p>При описании результатов исследования отдельно указываются:</p> <ul style="list-style-type: none"> – затраты на предлагаемый лекарственный препарат и препарат (препараты) сравнения; – другие прямые медицинские затраты (если рассчитывались); – прямые немедицинские затраты (если рассчитывались); – непрямые (косвенные) затраты (если рассчитывались) / <p>When describing the results, the following costs should be presented separately:</p> <ul style="list-style-type: none"> – costs for a proposed drug and for the comparator(s); – other direct medical costs (if they were calculated); – direct non-medical costs (if they were calculated); – indirect costs (if they were calculated).
10	Представление результатов / Presentation of results	<p>Если предлагаемый лекарственный препарат характеризуется большей эффективностью и большей стоимостью, чем препарат сравнения – результат анализа соотношения затраты и эффективности представляется в виде соотношений «затраты–эффективность» для предлагаемого лекарственного препарата и препарата сравнения и показателя приращения эффективности затрат (инкрементного показателя «затраты–эффективность»).</p> <p>Если предлагаемый лекарственный препарат характеризуется большей эффективностью и меньшей стоимостью, чем препарат сравнения – результат анализа соотношения затраты и эффективности представляется в виде разницы в затратах и разницы в эффективности таких лекарственных препаратов.</p> <p>Результат анализа минимизации затрат представляется в виде разницы в затратах, обусловленных применением предлагаемого лекарственного препарата и препарата сравнения /</p> <p>If a proposed drug is characterized by greater effectiveness and higher costs compared to a comparator, results should be presented as a cost-effectiveness ratio for the proposed drug and for the comparator, and as an incremental cost-effectiveness ratio.</p> <p>If a proposed drug is characterized by greater effectiveness and lower costs compared to a comparator, results should be presented as cost differences and difference in the effectiveness.</p> <p>Results of the cost minimization analysis should be presented as the difference in treatment costs between the two alternatives.</p>
11	Анализ чувствительности / Sensitivity analysis	<p>Анализ чувствительности результатов расчетов к изменениям основных исходных параметров модели, таким как цены на ЛП и показатели клинической эффективности, проведен / Sensitivity analysis (how results affected by changes in key assumptions such as drug price and clinical effectiveness measures) is performed</p>
12	Ссылки на использованные источники информации / References to sources of used information	<p>В отчете (статье) с результатами КЭИ указаны ссылки на использованные источники информации для каждого значения показателей, использованных в расчетах, а также приведена методика их расчета /</p> <p>In a report (an article) references to sources of used information are provided for each parameter used in the model, methods on how parameters were calculated are also presented</p>

практике лечения пациентов по тем же показаниям и в такой же клинической ситуации, что и предлагаемый ЛП. Выбор метода (гипотезы исследования) КЭИ обосновывается результатами систематического обзора научных доказательств эффективности и безопасности ЛП:

– при наличии статистически значимых различий в эффективности и/или безопасности между сравниваемыми ЛП в КЭИ используется метод «затраты–эффективность», «затраты–полезность»;

– при отсутствии статистически значимых различий в эффективности и/или безопасности между сравниваемыми ЛП используется метод минимизации затрат.

Критерии эффективности, на основании которых обоснована гипотеза КЭИ и выбор метода клинико-экономического анализа, должны быть извлечены из клинических исследований, представленных в пункте 5.2 предложения о включении ЛП и пункте 5.1 предложения об исключении ЛП из перечней ЛП для медицинского применения.

В отличие от исследований с использованием АВБ, в КЭИ допускается учет прямых медицинских, прямых немедицинских и непрямых (косвенных) затрат, однако

при описании результатов все затраты, которые учитывались в КЭИ, должны быть приведены отдельно. Затраты на лекарственную терапию рассчитываются на основе цены на предлагаемый ЛП, планируемой к регистрации. В КЭИ с использованием математического моделирования в отчете или публикации по результатам исследования должна быть описана методика моделирования, а модель представлена в составе Предложения о включении/исключении. Устойчивость полученных в КЭИ результатов оценивается посредством анализа чувствительности к колебаниям значений исходных параметров для расчетов: цены на ЛП, показателей клинической эффективности (табл. 1).

Итоги пилотного проекта по оценке методологического качества клинико-экономических исследований

В рамках государственного задания от Министерства здравоохранения РФ в 2018 г. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России выполнило пилотную оценку методологического качества 136 КЭИ, поданных в составе

предложений о включении ЛП в перечни ЛП для медицинского применения. Методологическое качество признавалось удовлетворительным при соблюдении одновременно всех требований⁵, представленных выше; при несоблюдении любого из указанных выше требований методологическое качество КЭИ оценивалось как неудовлетворительное. Этот пункт позже был закреплен в принятом Постановлении Правительства РФ № 871 (редакция от 20.11.2018). Таким образом, следует иметь в виду, что в 2018 г. требования к методологическому качеству еще не были утверждены, а ряд предложенных требований противоречил действующим на тот момент положениям постановления. Именно поэтому оценку методологического качества на тот период времени следует считать пилотным проектом, результаты которого демонстрируют необходимость оценки методологического качества КЭИ при интерпретации их результатов.

По результатам оценки только 5 (3,68%) КЭИ удовлетворяли требованиям к методологическому качеству. В таблице 2 представлены сведения о том, сколько КЭИ не отвечало какому числу критериев.

Таблица 2 | Распределение проанализированных КЭИ по числу критериев, которым не отвечало методологическое качество

Table 2 | Distribution of economic evaluations based on the number of criteria they did not meet

Число критериев / Number of criteria	Исследования, не удовлетворяющие данному числу критериев / Studies that did not meet the number of criteria	
	Число исследований, n / Number of studies, n	Доля, % / Proportion, %
1	18	13,74
2	32	24,43
3	20	15,27
4	16	12,21
5	16	12,21
6	15	11,45
7	8	6,11
8	4	3,05
9	1	0,76
10	1	0,76
Всего исследований с неудовлетвори- тельным методоло- гическим качеством / Total number of studies with poor methodological quality	131	100,00

18 (13,74%) КЭИ не соответствовали требованиям к методологическому качеству по 1 критерию. Почти 40% КЭИ не удовлетворяли критериям соответствия

по 2–3 пунктам – 24,43% и 15,27% соответственно. В 61 (46,56%) КЭИ были обнаружены несоответствия 4–10 критериям.

Число КЭИ, не удовлетворяющих конкретным критериям методологического качества, приведено на рис. 1. Очевидно, что основной сложностью для исследователей является обоснование выбора метода КЭИ: 89 (65,44%) КЭИ не соответствовало данному критерию, при этом в 55% (49 исследований) отчетах и/или публикациях отсутствовала информация о клинических исследованиях, которые использовались для обоснования гипотезы исследования. В 25 (31,46%) КЭИ метод анализа был обоснован либо нерелевантными клиническими исследованиями, либо результатами так называемого «наивного» непрямого сравнения (сопоставление абсолютных значений оценки критериев эффективности сравниваемых препаратов, полученных в разных клинических исследованиях). Следствием ошибок в выборе метода КЭИ стало несоответствие и другому критерию методологического качества – выбор критериев оценки эффективности (65,44%).

Отсутствие ссылок на ключевые источники информации для всех показателей, использованных в расчетах, или методики расчетов для параметров, рассчитанных авторами, стало причиной несоответствия требованиям 57 КЭИ (42%).

Ошибки по критерию «описание математической модели» были допущены в 54 КЭИ: в 30 исследованиях (55,56%) модель не была представлена в составе предложения, в 21 КЭИ (38,39%) не описана методика моделирования.

Несоответствие требованиям к методологическому качеству по критерию «анализ чувствительности» было выявлено в 54 (39,71%) КЭИ: в 98% случаев (53 исследования) анализ чувствительности не был проведен.

Неудовлетворительное методологическое качество по критерию «цена на лекарственный препарат» было выявлено в 41 (30,15%) КЭИ в связи с некорректным учетом затрат на лекарственную терапию. В 19 (46,34%) исследованиях цена, на основании которой проводился расчет, не была указана в КЭИ. Для препаратов, которые предлагались к включению в перечни ОНЛС и дорогостоящих лекарственных препаратов, цена, использованная в расчетах, не соответствовала зарегистрированной предельной отпускной цене производителя-15 КЭИ (36,59%). Также в 6 (14,63%) КЭИ цена, использованная в расчетах, была ниже цены планируемой к регистрации. Для 1 исследования не представлялось возможным оценить соответствие цены, использованной для расчетов в КЭИ, и цены, планируемой к регистрации (цена, планируемая к регистрации, не была указана заявителем в п. 5.5 Предложения).

Несоответствие критерию «представление результатов» выявлено в 37 исследованиях (27,21%): в 18 (13,74%) КЭИ не был представлен инкрементный показатель «затраты–эффективность», в 11 (29,73%) КЭИ результаты анализа не представлены в виде разницы в затратах и разницы в эффективности. В 4 (10,81%) КЭИ был использован метод так

⁵ Там же.



Рисунок 1. КЭИ, не удовлетворяющие конкретным критериям методологического качества, n.

Figure 1. Economic evaluation that did not meet the methodological quality criteria.

называемого «прецедентного» подхода⁶, однако не было проведено сравнение инкрементных показателей «затраты–эффективность» для предлагаемого препарата и ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП и применяющихся при заболеваниях одного и того же класса МКБ 10-го пересмотра, рассчитанных на одинаковый клинический эффект.

Несоответствие критерию «расчет прямых медицинских затрат» было выявлено в 29 (21,32%) КЭИ. Основные причины связаны с использованием цен частной системы здравоохранения при наличии соответствующих нормативов финансовых затрат и/или тарифов системы обязательного медицинского страхования (12 КЭИ, 41,38%) и отсутствием указаний на источники информации, использованные для расчета прямых медицинских затрат (9 КЭИ, 31,03%).

Расхождения с требованиями к представлению затрат при описании результатов были выявлены в 23 КЭИ (16,91%): при описании результатов исследования отдельно не были указаны затраты на анализируемый лекарственный препарат и препарат(ы) сравнения, другие прямые медицинские затраты (кроме затрат на лекарственную терапию).

⁶ В случае если предлагаемый лекарственный препарат не имеет аналогичных лекарственных препаратов в перечнях (представляет собой новый подход к лечению), инкрементный показатель «затраты или эффективность» для него сравнивается с инкрементным показателем «затраты или эффективность» для лекарственных препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Некорректный выбор препарата сравнения привел к несоответствию требованиям в 17 (12,50%) КЭИ. Также в 2 исследованиях показание, по которому было выполнено КЭИ, не соответствовало инструкции по медицинскому применению для предлагаемого препарата.

Обобщенные результаты анализа несоответствия критериям оценки методологического качества КЭИ и число исследований, не удовлетворяющих требованиям, приведены в табл. 3.

Как и в случае с исследованиями с использованием АВБ, высокая частота (96%) КЭИ, не соответствующих требованиям к методологическому качеству, связана с тем, что заявители готовили предложения по включению или исключению препаратов в 2018 г. во время действия предыдущей версии Постановления Правительства РФ № 871 (редакция от 12.06.2017 г.) [9]. Вышеизложенные требования к исследованиям, обосновывающим экономические последствия включения/исключения ЛП в ограничительные перечни, приобрели легитимный статус только с момента вступления в силу новой редакции Постановления Правительства № 871 с 20.11.2019 г. Так, во многих КЭИ не рассчитывался инкрементный показатель «затраты–эффективность», поскольку по действующей редакции постановления оценивалось только значение соотношения «затраты–эффективность» для рассматриваемого ЛП и ЛП сравнения. Отсутствие требований к выбору ЛП сравнения при необходимости демонстрации экономии расходов для получения положительного заключения приводило к тому, что исследователи зачастую сравнивали предложенный к включению ЛП с лекарствами, не включенными в перечни.

Таблица 3 Частота несоответствия критериям оценки методологического качества КЭИ и число исследований, не удовлетворяющих критериям

Table 3 Frequency of not meeting the methodological quality criteria of economic evaluations and number of studies that did not meet the criteria

Критерии оценки методологического качества исследований КЭИ / Criteria for assessment of methodological quality of economic evaluations	Основные методологические ошибки / Main methodological mistakes	Число КЭИ, не удовлетворяющих требованиям методологического качества / Number of economic evaluations that did not meet the requirements to methodical quality
Выбор метода КЭИ / Choice of type of economic evaluation	Отсутствует информация о КИ, на основе результатов которого был выбран метод КЭИ (обоснована гипотеза исследования) A lack of information about the clinical trial underlying the choice of economic evaluation type	49
	Выбор метода обоснован результатами нерелевантного КИ / The choice is based on the results of the irrelevant clinical trial	13
	Для обоснования использованы результаты «наивного» непрямого сравнения / The choice is based on the results of a naïve indirect comparison	12
	Заявлено не прямое сравнение, однако методика его проведения и его результаты не приведены / An indirect comparison is asserted to be used, however, methods and results have not been presented	9
	Выбор метода КЭИ противоречит результатам КИ, на основании результатов которого была обоснована гипотеза исследования / The choice of economic evaluation type is contradicted by the results of clinical trial used for underlying rationale supporting the hypothesis	6
Выбор критериев эффективности / Choice of clinical outcomes measures	Невозможно оценить, извлечены ли критерии эффективности, обосновывающие выбор метода КЭИ и использованные при проведении исследования, из КИ, представленных в предложении, ввиду отсутствия информации о КИ / It is impossible to assess whether the clinical outcomes measures, used for an economic evaluation and for justification of a type of economic evaluation, are extracted from a clinical study, presented in the proposal, because of absence of information about the clinical study	49
	Критерии эффективности извлечены из исследований, не представленных в пункте 5.2 предложения о включении / пункте 5.1 предложения об исключении препарата из перечней ЛП для медицинского применения / Clinical outcomes measures are extracted from clinical studies that were not included in subsection 5.2 of the proposal for inclusion in the restrictive formularies or subsection 5.1 of the proposal for exclusion from the restrictive formularies	23
Ссылки на использованные источники информации / References to sources of used information	Не указаны ссылки на ключевые источники информации, использованные в расчетах, для показателей, рассчитанных авторами, не была приведена методика расчета / References to sources of used information are not provided for parameters used in the model, for calculated parameters methods on how parameters were calculated are not presented	24
	Не указаны ссылки на ключевые источники информации, использованные в расчетах / References to sources of used information are not provided for parameters used in the model	22
	Для показателей, рассчитанных авторами, не приведена методика расчета / For calculated parameters methods on how parameters were calculated are not presented	11
Описание математической модели / Model description	В КЭИ с использованием математического моделирования математическая модель не представлена в составе Предложения / Modeling was used to conduct an economic evaluation, a model is not included in the Proposal	30
	Структура модели, основные допущения и ключевые параметры не были описаны подробно в отчете. Источники информации и методика расчета ключевых параметров не были приведены / The model structure, the main assumptions and key parameters of the model are not described in detail in the report. Sources of information on key parameters or methods of their calculation are not presented	21
	Результаты, представленные в отчете, не соответствовали результатам в математической модели / Results presented in the report contradicted the results of the model	2
	В составе Предложения была предоставлена математическая модель в формате, не доступном для обеспечения проверки / The model file, submitted with the Proposal, is inaccessible	1

Таблица 3 (окончание)

Критерии оценки методологического качества исследований КЭИ / Criteria for assessment of methodological quality of economic evaluations	Основные методологические ошибки / Main methodological mistakes	Число КЭИ, не удовлетворяющих требованиям методологического качества / Number of economic evaluations that did not meet the requirements to methodical quality
Анализ чувствительности / Sensitivity analysis	Анализ чувствительности не был проведен / Sensitivity analysis was not performed	53
	Анализ чувствительности был заявлен, но не представлены его результаты / Sensitivity analysis is declared, but the results are not presented	1
Цена на лекарственный препарат / Price of drug	Цена, использованная в расчетах, не была представлена в исследовании КЭИ / Price used for calculations is not presented in the economic evaluation	19
	Для ЛП на включение в перечень ОНЛС и перечень дорогостоящих ЛП цена, использованная в расчетах, не соответствовала зарегистрированной предельной отпускной цене производителя / Price of a drug, proposed for inclusion in Additional Medication Supply List or in Expensive Drug List, used in the calculations did not conform to the price registered as manufacture's maximum selling price	15
	Цена, использованная в расчетах, была ниже цены, планируемой к регистрации / Price used for calculations is lower than the price that is proposed to be registered	6
Представление результатов / Presentation of results	Инкрементный показатель «затраты–эффективность» не был представлен / Incremental cost-effectiveness ratio is not calculated	18
	Результаты анализа не представлены в виде разницы в затратах и разницы в эффективности / Costs differences and difference in the effectiveness are not calculated	11
	В КЭИ был использован метод «прецедентного» подхода, однако не было проведено сравнение инкрементных показателей «затраты–эффективность» для предлагаемого ЛП и ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП и применяющихся при заболеваниях одного и того же класса МКБ 10-го пересмотра, рассчитанных на одинаковый клинический эффект / Precedential approach is used in economic evaluation. However, incremental cost–effectiveness ratios for the proposed drug and for a drug, included in the vital and essential drug list and used for the treatment of the disease from the same ICD-10 class, calculated for the same clinical effect, have not been compared	4
	Результат анализа не был представлен в виде соотношений «затраты–эффективность (полезность)» для рассматриваемого препарата и препарата сравнения и показателя приращения эффективности затрат (инкрементного показателя «затраты–эффективность (полезность)» / Cost-effectiveness ratios were not calculated for the proposed drug and for the comparator, incremental cost-effectiveness ratio was not calculated	3
	При представлении результатов минимизации затрат результат не был представлен в виде разницы в затратах, обусловленных применением предлагаемого лекарственного препарата и препарата сравнения / Results of cost minimization analysis are not presented as costs differences and difference in the effectiveness between a proposed drug and a comparator	1
Расчет прямых медицинских затрат / Direct medical costs calculation	Использованы цены частной системы здравоохранения / Tariffs of the private healthcare system are used	12
	Отсутствовала информация об источниках данных, использованных для расчета затрат / Absence of information about data sources used for costs calculations	10
	Не приведена методика расчета прямых медицинских затрат / Methods for calculation of direct medical costs are not described	4
	Для расчета прямых медицинских затрат использовались неактуальные источники информации / Outdated sources of information are used for direct medical costs calculation	2
	В КЭИ использовались цены зарубежной системы здравоохранения / Prices of a foreign healthcare system are used	1
Представление прямых медицинских затрат при описании результатов / Direct medical costs presentation when describing results	Не были указаны затраты на анализируемый лекарственный препарат и препарат(ы) сравнения, другие прямые медицинские затраты (кроме затрат на лекарственную терапию) / Costs for use a proposed drug and comparator(s) are not indicated, other direct medical costs (except the costs for use of drugs) are not presented	23
Выбор препарата сравнения / Choice of comparator	В качестве препарата сравнения был выбран ЛП, который не включен в перечень ЖНВЛП / A chosen comparator is not included in the vital and essential drug list	7
	Не был указан перечень препаратов сравнения / Comparators are not listed	5
Рассматриваемые показания к применению / Therapeutic indications under consideration	Показание, по которому выполнено КЭИ, не соответствовало инструкции по медицинскому применению для предлагаемого препарата / Indication under consideration is not aligned with the instruction leaflet for medical use of the proposed drug	2

Вместе с тем нельзя не признать, что целый ряд методологических ошибок является несоблюдением общепринятых норм при проведении КЭИ: отсутствие или некорректное обоснование выбора метода КЭИ, некорректный учет затрат, отсутствие анализа чувствительности, отсутствие ссылок на ключевые источники информации и методику расчетов. Также необходимо отметить, что одной из причин неудовлетворительного методологического качества является отсутствие взаимосвязи между изложением методологии проведения КЭИ и полученными по его итогам результатами.

Основной проблемой, на которую следует обратить внимание при проведении КЭИ, является обоснование выбора метода клинико-экономического анализа (гипотезы исследования). Для нивелирования ошибок в методологическом качестве в данном вопросе следует опираться на результаты систематического обзора научных доказательств эффективности и безопасности ЛП. Недопустимо использование в качестве обоснования «наивных» не прямых сравнений [7]. Кроме того, с целью выбора альтернатив для сравнения необходимо использовать результаты всестороннего анализа не только действующего перечня ЖНВЛП, но и актуальных клинических рекомендаций, стандартов по оказанию медицинской помощи. Это помогает исследователю определить, что рекомендуется для применения в текущей медицинской практике и покрывается финансированием в рамках Программы бесплатного оказания медицинской помощи населению. Дополнительным инструментом выбора оптимального препарата сравнения могут служить экспертные оценки, так как зачастую в нормативных документах, методических материалах нет ясных указаний на то, какие варианты лечения считаются оптимальными, а статистика по частоте их применения отсутствует. Во избежание ошибок, связанных с учетом затрат, следует четко определить позицию исследования, сформировать перечень затрат, подробно описать методику расчетов и источники информации о значениях ключевых параметрах. Методика математического моделирования должна быть подробно описана в КЭИ, а модель представлена в составе предложения. Без соблюдения этих требований ни один эксперт не в состоянии оценить ни методологическое качество исследования, ни его практическую значимость для обоснования решения о включении ЛП в перечень.

Также очевидно, что анализ чувствительности должен быть выполнен в рамках КЭИ в обязательном порядке, поскольку только он дает информацию о возможных колебаниях итоговых значений клинико-экономических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная в 2018 г. пилотная оценка КЭИ, представленных в составе предложений о включении ЛП в перечень ЛП для медицинского применения, наглядно продемонстрировала необходимость анализа

методологического качества подобных исследований. Исследователям для корректного выполнения КЭИ необходимо следовать сформированным методическим подходам, а также представлять подробное и ясное описание методологии и результатов каждого исследования.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия). ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участие в написании статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Статья поступила 15.02.2019 г.

Принято к публикации: 25.02.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И., Воробьев П.А., Сура М.В. Построение системы рационального лекарственного обеспечения. Роль Форумного комитета Минздрава РФ. Ремедиум. 2002; (9): 7–11.
2. Сура М.В., Омеляновский В.В. Эволюция системы экспертизы при формировании перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; (3): 30–33.
3. Омеляновский В.В., Сура М.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения на федеральном уровне: текущее состояние и перспективы развития. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; (3): 9–17.
4. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. М. Ньюдиамед, 2008.
5. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Педиатрическая фармакология. 2011; (2): 6–12.
6. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. М., 2016. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf>
7. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов М., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepryamyih-sravnieniy-LP-2017-g.pdf>
8. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. М., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyih-preparatov-2017.pdf>
9. Ивахненко О.И., Хачатрян Г.Р., Сура М.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Оценка методологического качества исследований с использованием анализа влияния на бюджет: основные ошибки. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; (4): 11–18.

REFERENCES

1. Vorobyev A., Vorobyev P., Sura M. Formation of system of rational drug provision. The role of Formulary Committee. *Remedium*. 2002; (9): 7–11.
2. Sura M.V., Omelyanovskiy V.V. Evolution of the expertise system for the development of Vital and Essential Drug List. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2011; (3): 30–33. (In Russ.)
3. Omelyanovskiy V.V., Sura M.V., Avxentyeva M.V., Khachatryan G.R. The Rules for Creation of Federal Drug Lists: Current State and Development Prospects.
4. Clinical and economic analysis. Ed. P.A. Vorobyova M. *Newdiamed*. 2008. (In Russ.)
5. Avksent'eva M., Omel'yanovskii O. Health technology assessment: international experience. *Pediatric pharmacology*. 2011; 8 (2): 6–13. (In Russ.)
6. Guidelines on comparative clinic-economic assessment. M., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepryamyih-sravnений-LP-2017-g.pdf>
7. Guidelines on conducting of indirect comparison of medicines. M., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepryamyih-sravnений-LP-2017-g.pdf>
8. Guidelines for calculating the cost of conducting clinical and economic research of drugs. M., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-klіniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyih-preparatov-2017.pdf>
9. Ivakhnenko O.I., Khachatryan G.R., Sura M.V., Avxentyeva M.V., Omelyanovskiy V.V. Results of Methodological Quality Assessment of Budget Impact Analysis: Main Mistakes. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018;(4):11–18. (In Russ.)

ID 1146950/HEOR/03.19/205x290/6000

Сведения об авторах:

Хачатрян Георгий Рубенович

начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения ФГБУ НИФИ Министерства финансов РФ

Ивахненко Оксана Игоревна

заместитель начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, научный сотрудник Центра финансов здравоохранения ФГБУ НИФИ Министерства финансов РФ

Сура Мария Владимировна

начальник научно-исследовательского отдела ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, канд. мед. наук

Авксентьева Мария Владимировна

советник руководителя ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Министерства финансов РФ, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5, Москва 109028,
Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 783-19-05
E-mail: khachatryan-george@ya.ru

Authors:

Khachatryan Georgii Rubenovich

Head of the Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher at the Laboratory for Health Technology Assessment of the Institute of Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Junior Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute at the Ministry of Finances of the Russian Federation

Ivakhnenko Oxana Igorevna

Deputy Head of the Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute at the Ministry of Finances of the Russian Federation

Sura Maria Vladimirovna

Head of the Scientific and Research Department, Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Leading Research fellow at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, PhD

Avxentyeva Maria Vladimirovna

Advisor of the General Director, Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Leading Research Fellow at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute at the Ministry of Finances of the Russian Federation, Professor of the High School of Health Administration, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Doctor of Medical Sciences

Address for correspondence:

Khokhlovsky lane 10, bldg. 5, Moscow 109028,
Russian Federation
Tel.: +7 (495) 783-19-05
E-mail: khachatryan-george@ya.ru