

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России)»**

Утверждены приказом
ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава
России

от «23» декабря 2016 г. № 145-од

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ
СРАВНИТЕЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Москва 2016 г.

Авторский коллектив:

Генеральный директор ФГБУ «ЦЭККМП» Омеляновский В.В.
Минздрава России

Советник руководителя ФГБУ «ЦЭККМП» Авксентьева М.В.
Минздрава России

Начальник отдела методологического Сура М.В.
обеспечения проведения комплексной
оценки технологий в здравоохранении
ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

Заместитель начальника отдела Хачатрян Г.Р.
методологического обеспечения
проведения комплексной оценки
технологий в здравоохранении ФГБУ
«ЦЭККМП» Минздрава России

Главный специалист отдела Федяева В.К.
методологического обеспечения
проведения комплексной оценки
технологий в здравоохранении ФГБУ
«ЦЭККМП» Минздрава России

Содержание

1. Введение	4
2. Основные термины и определения, используемые в данных методических рекомендациях	5
3. Рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата	9
4. Рекомендации по представлению результатов оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата	14
5. Рекомендации по проведению экспертизы результатов анализа сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата.....	22
6. Оценка информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата на основе ранжированных шкал.....	27
Список литературы.....	35
Приложение	37

1. Введение

Оценка сравнительной эффективности и безопасности лекарственного препарата (ЛП) является частью комплексной оценки ЛП.

В качестве правовой нормы в Российской Федерации введено определение **«комплексная оценка лекарственного препарата»**, в рамках которой проводится оценка зарегистрированного ЛП, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий его применения в целях принятия решений о возможности включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Организация проведения комплексной оценки лекарственного препарата относится к полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств. Государственное регулирование цен на ЛП для медицинского применения осуществляется посредством утверждения Правительством Российской Федерации Перечня ЖНВЛП, который сформирован на основе комплексной оценки ЛП, включающей в себя анализ сведений о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного средства, оценку экономических последствий применения лекарственного средства, а также изучение дополнительных последствий применения лекарственного средства [1].

С момента принятия Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 г. «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [2], оценка клинической эффективности и безопасности является одним из основных видов анализа (наряду с клинико-экономическим анализом), результаты которого представляются в Минздрав России в качестве обоснования включения препарата в Перечень ЖНВЛП.

Целью настоящих методических рекомендаций является формирование единой методологии проведения оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности в рамках комплексной оценки ЛП, формирование единых рекомендаций по оформлению отчета по результатам оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, упорядочивание процедур экспертизы результатов оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, представляемых в качестве обоснования включения препаратов в Перечень ЖНВЛП, а также формирование ранжированных шкал для оценки информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП.

Настоящие методические рекомендации в отношении проведения оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, представлении результатов и экспертизы результатов оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП в рамках комплексной оценки ЛП, предназначены для всех заинтересованных сторон, участвующих в процедурах формирования Перечня ЖНВЛП.

2. Основные термины и определения, используемые в данных методических рекомендациях

Безопасность лекарственного средства – характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью [1].

Дизайн исследования – структура исследования, конкретные детали исследуемой популяции, временные рамки, метод и процедуры, включая рассмотрение этических вопросов [3].

Доверительный интервал (ДИ) – интервал значений признака, рассчитанный для какого-либо параметра распределения (например, среднего) по выборке и с определенной вероятностью (например, 95% – для 95% доверительного интервала) включающий истинное значение этого параметра во всей популяции [4].

Домен – источник возникновения систематических ошибок [5].

Исследование слепое – исследование, в котором исследователи и/или участники не знают, к какой группе принадлежат участники в эксперименте (какому вмешательству подвергаются), или из какой популяции участники были выбраны при неэкспериментальном исследовании [3].

Исследование контролируемое – исследование, в котором данные собираются от основной (экспериментальной) и контрольной групп [4].

Исследование проспективное – исследование, в котором группы формируются до сбора данных [4].

Исследование ретроспективное – исследование, в котором группы формируются после сбора данных [4].

Исход – любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [3].

Клиническое исследование (КИ) – любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или

фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами [6].

Комплексная оценка лекарственного препарата – оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов [1].

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты [1].

Лекарственные препараты (ЛП) – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [1].

Мета-анализ – статистический анализ, обобщающий результаты нескольких исследований, исследующих одну и ту же проблему (обычно эффективность методов лечения, профилактики, диагностики). Объединение исследований обеспечивает большую выборку для анализа и большую статистическую мощность; используется для повышения доказательности и уверенности в заключении об эффективности исследуемого метода [4].

Методологическое качество исследования – степень, с которой дизайн исследования, методы его проведения и анализа данных предупреждают возникновение и минимизируют влияние систематических и случайных ошибок, способных привести к искажению истинного размера эффекта и, соответственно, снизить достоверность результатов [7].

Модель фиксированного эффекта – статистическая модель мета-анализа. При расчете доверительного интервала при выполнении мета-анализа с использованием модели фиксированных эффектов вводится допущение о том, что истинный эффект вмешательства является одинаковым (т.е. фиксированным) для всех исследований, включенных в мета-анализ. Такое допущение предполагает, что наблюдаемые различия результатов между исследованиями являются исключительно случайными (т.е. статистически значимая гетерогенность отсутствует) [8].

Непрямое сравнение – научно-обоснованная методика сравнения эффективности/безопасности двух лекарственных препаратов относительно общего для них контроля (например, плацебо, стандартная терапия, любой другой лекарственный препарат) по результатам РКИ в случае отсутствия прямых сопоставительных РКИ [9].

Основной (клинический) исход – исходы, имеющие наибольшее значение для больных и медицинского персонала, например, смерть, инвалидизация, изменение качества жизни, частота возникновения осложнений и др. [10].

Относительный риск (ОР) – отношение риска возникновения события (исхода) в одной группе к риску этого события (исхода) в другой группе. Используется в проспективных и наблюдательных исследованиях, когда группы формируются заранее, а возникновение исследуемого состояния еще не произошло. Риск – вероятность того, что событие или исход наступит, обычно измеряемая в процентах [4].

Отношение шансов (ОШ) – отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе. Используется в ретроспективных исследованиях «случай-контроль» в качестве оценки относительного риска, когда группы формируются на основе исхода и целью является определение факторов риска. Шанс – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет [4].

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Перечень ЖНВЛП) – ежегодно утверждаемый Правительством Российской Федерации перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивающих приоритетные потребности здравоохранения в целях профилактики и лечения заболеваний, в том числе преобладающих в структуре заболеваемости в Российской Федерации [1].

Популяция – группа субъектов, из которых набрана выборка и на которую следует распространять результаты исследования [4]. Популяция – термин, не обязательно применяемый к людям; объектами выборки могут быть учреждения, регистрационные записи или события [3].

Рандомизация – случайное отнесение людей к группам, например, для экспериментальных или контрольных схем лечения [3].

Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) – эксперимент, в котором субъекты рандомизируются в группы, обычно называемыми группами (исследуемого) вмешательства и контроля, для того чтобы им проводились либо не проводились экспериментальные профилактические или терапевтические вмешательства [3].

Сетевой мета-анализ – является развитием метода непрямого сравнения, позволяющим в выстроенной сети доказательств выполнить одно и то же не прямое сравнение несколькими путями. Сетевой мета-анализ возможен в том случае, если сеть доказательств включает более двух сравнений. Полученные разными способами не прямые сравнения одной и той же пары препаратов также можно объединить с помощью сетевого мета-анализа для получения одной более точной оценки [9].

Систематическая ошибка – систематическое (неслучайное, однонаправленное) отклонение результатов от истинных значений [4].

Систематический обзор – применение стратегий, которые ограничивают систематическую ошибку при сборе, критической оценке и синтезе исследований по конкретной теме. Систематический обзор может включать количественный синтез результатов отдельных однородных исследований с помощью мета-анализа [3].

Смешанное сравнение – мета-анализ с использованием модели фиксированного эффекта, объединяющий результаты прямого и непрямого сравнения [9].

Статистическая значимость – максимально допускаемая исследователем вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы (об отсутствии различия между группами, об отсутствии взаимосвязи признаков и т.п.) статистического теста [4].

Суррогатный исход – лабораторный показатель, симптом или выявляемый при физикальном или инструментальном исследовании показатель, который заменяет клинически значимый исход, прямо характеризующий самочувствие больного, его функциональное состояние, выживаемость [11, 12]. Биологические исходы не могут считаться эквивалентом клинических, пока не получено прямого доказательства их взаимосвязи (ассоциированности) [10].

Уровень достоверности доказательств – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным [7].

Эффективность лекарственного препарата – характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности [1].

3. Рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата

3.1. Основной целью оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП является анализ научных доказательств эффективности и безопасности ЛП в сравнении с другими ЛП для принятия решения о целесообразности включения изучаемого ЛП в Перечень ЖНВЛП.

3.2. Оценка клинической эффективности и безопасности ЛП осуществляется посредством выполнения систематического обзора доказательств, который позволит Комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов и минимального ассортимента, экспертным организациям и др. получить объективную информацию о сравнительной эффективности и безопасности ЛП и принять обоснованное решение о включении ЛП в Перечень ЖНВЛП.

3.3. Оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП в рамках выполнения систематического обзора включает следующие этапы:

1. Определение показаний к применению ЛП, по которым будет проводиться оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП;
2. Определение медицинской технологии (или нескольких медицинских технологий), в сравнении с которой будет оцениваться клиническая эффективность и безопасность ЛП, подаваемого на включение в Перечень ЖНВЛП;
3. Определение критериев оценки (исходов) эффективности и безопасности, по которым будет оцениваться сравнительная клиническая эффективность и безопасность ЛП;
4. Систематический поиск исследований по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП с учетом определенных ранее показаний к применению ЛП, препарата сравнения и оцениваемых исходов;
5. Анализ результатов найденных по итогам проведенного систематического поиска исследований, оценивающих сравнительную клиническую эффективность и безопасность ЛП, включая оценку уровня доказательности данных и методологического качества исследований;
6. Собственный синтез результатов, полученных в разных КИ, с помощью различных методов (при необходимости);
7. Формулировка выводов на основе результатов систематического обзора доказательств, включая собственный синтез результатов, полученных в разных КИ

(если проводился), с указанием уровня доказательности данных, на основании которых формируются выводы.

3.4. Оценку сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП рекомендуется проводить в несколько этапов:

3.4.1. На **первом этапе** оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности в рамках систематического обзора доказательств должна быть определена популяция пациентов, для которой будет проводиться оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП. Популяция должна соответствовать заявленному показанию (согласно коду МКБ-10) ЛП, подаваемого на включение в Перечень ЖНВЛП при оценке как эффективности, так и безопасности;

3.4.2. На **втором этапе** должна быть определена медицинская технология (или несколько медицинских технологий), в сравнении с которой будет оцениваться клиническая эффективность и безопасность ЛП, подаваемого на включение в Перечень ЖНВЛП. Медицинской технологией сравнения (альтернативой для сравнения) может являться:

- ЛП, входящий в Перечень ЖНВЛП и предназначенный для лечения заявленного показания, либо комбинация таких ЛП (схема комбинированной терапии);
- Схема комбинированной терапии, некоторые компоненты которой включены в Перечень ЖНВЛП;
- ЛП, не входящий в Перечень ЖНВЛП, в случае, если ни один ЛП для терапии заявленного показания не включен в Перечень ЖНВЛП;
- Другие методы лечения в качестве метода сравнения, в том числе плацебо, отсутствие лечения, нелекарственное лечение.

3.4.3. На **третьем этапе** должны быть определены критерии оценки эффективности и безопасности (исходы), по которым будет оцениваться сравнительная клиническая эффективность и безопасность ЛП; оценка доказательств выполняется отдельно для каждого исхода. Такими исходами могут являться:

- Клинические (основные) исходы, используемые для оценки сравнительной клинической эффективности/безопасности терапии по рассматриваемому показанию;
- Суррогатные (биологические) исходы, используемые для оценки сравнительной клинической эффективности/безопасности по рассматриваемому показанию.

3.4.4. На **четвертом этапе** проводится систематический поиск исследований по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП с учетом определенных ранее показаний к применению ЛП, медицинской технологии сравнения и оцениваемых исходов. При выполнении систематического поиска должны соблюдаться следующие правила:

- Систематический поиск должен выполняться двумя или более независимыми исследователями;

- Систематический поиск должен осуществляться в двух или более электронных библиографических базах данных: например, базе данных PubMed, Кокрановской библиотеке, базе данных EMBASE, отечественной научной электронной библиотеке eLibrary.ru. Научная электронная библиотека eLibrary.ru является основным источником при выполнении систематических обзоров по ЛП, зарегистрированным только на территории РФ. В качестве дополнительных источников информации могут использоваться:

- Регистры КИ: clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) и clinicaltrialsregister.eu (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>);
- База данных Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (англ. Food and Drug Administration, FDA) Drugs@FDA и Европейские отчёты по оценке лекарственного препарата (англ. European Public Assessment Report, EPAR) Европейского медицинского агентства (англ. European Medicines Agency, EMA).

- Критерием отбора найденных работ не является язык публикации;

- Должны быть приведены списки включенных, а также желательно исключенных публикаций, указано общее количество работ, найденных в результате поиска в каждой базе данных, количество работ, рассмотренных для включения, количество включенных и исключенных работ с указанием причин исключения;

- Должен быть описан способ достижения консенсуса между исследователями, в случае возникновения разногласий относительно включения/исключения КИ в систематический обзор.

3.4.5. На **пятом этапе** выполняется анализ результатов найденных по итогам проведенного систематического поиска исследований, оценивающих сравнительную клиническую эффективность и безопасность ЛП, включая оценку уровня доказательности и методологического качества исследований. Для оценки клинической эффективности и безопасности ЛП используются только полнотекстовые версии научных публикаций и отчетов, оценка исследований по резюме научных статей не допускается.

В рамках систематического обзора после описания проведенного систематического поиска и отбора релевантных исследований согласно указанным выше рекомендациям, должны быть оценены уровень доказательности и методологическое качество включенных в обзор исследований, согласно соответствующим методикам в зависимости от дизайна исследования (табл. 1). Представленная в табл. 1 иерархия дизайнов исследований основана

на том, что одни типы дизайнов подвержены более сильному влиянию систематических ошибок, чем другие, и, следовательно, результаты таких КИ заведомо обладают более низким уровнем доказательности данных.

Таблица 1. Иерархия уровней доказательности исследований в зависимости от их дизайна и методики, используемые для оценки методологического качества исследований

Дизайн	Методологическое качество	Уровень доказательности	Источник методики
Мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)	Высокое	Ia	[13, 14]
	Удовлетворительное	Ib	
	Низкое	Ic	
РКИ	Высокое	IIa	[5, 8]
	Удовлетворительное	IIb	
	Низкое	IIc	
Непрямое/смешанное сравнение, сетевой мета-анализ	Высокое	IIIa	[15, 16]
	Низкое	IIIc	
Мета-анализ сравнительных исследований разных дизайнов (РКИ и другие дизайны)	Высокое	IIIa	[13, 14]
	Удовлетворительное	IIIb	
	Низкое	IIIc	
Нерандомизированное сравнительное (с группой контроля) проспективное исследование (например, когортное исследование)	Высокое	IVa	[17, 18]
	Удовлетворительное	IVb	
	Низкое	IVc	
Ретроспективное исследование (например, исследование «случай-контроль»)	Высокое	IVa	[17, 18]
	Удовлетворительное	IVb	
	Низкое	IVc	
Несравнительное исследование, описание клинических случаев, экспертная оценка	–	V	–

Вопросники для оценки методологического качества исследований в зависимости от их дизайна по данным методикам представлены в Приложении в табл. П1-П5.

Далее следует привести описание критериев оценки (исходов) эффективности/безопасности, по которым проводилась сравнительная оценка и представить полученные результаты сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, включая описательную статистику.

3.4.6. На **шестом этапе** при необходимости проводится собственный синтез результатов, полученных в разных КИ, с помощью различных методов – такими методами являются:

а) Мета-анализ;

б) Сетевой мета-анализ, в том числе не прямое сравнение, смешанное сравнение.

Обоснованием выполнения мета-анализа является обнаружение по итогам выполненного систематического поиска как минимум одного релевантного РКИ, не включенного в опубликованные мета-анализы, а также отсутствие опубликованных мета-анализов при условии, что отобрано более одного релевантного РКИ.

Обоснованием выполнения непрямого сравнения является отсутствие по итогам проведенного систематического поиска опубликованных прямых сопоставительных исследований ЛП и сравниваемых альтернатив.

Обоснованием выполнения смешанного сравнения является наличие по итогам проведенного систематического поиска прямых сопоставительных РКИ изучаемого ЛП и сравниваемых альтернатив и обоснований для проведения непрямого сравнения по результатам различных РКИ.

Обоснованием выполнения сетевого мета-анализа является обнаружение по итогам выполненного систематического поиска как минимум одного релевантного РКИ, не включенного в опубликованные сетевые мета-анализы, а также отсутствие опубликованных сетевых мета-анализов при условии наличия различных путей проведения непрямого сравнения исследуемых ЛП и сравниваемых альтернатив.

Рекомендации по описанию проведенного собственного синтеза результатов, полученных в разных КИ в зависимости от выбранного метода, представлены в п. 4.5.4 настоящих методических рекомендаций.

3.4.7. На **седьмом этапе** должны быть сформулированы выводы на основе выполненного систематического обзора, включая собственный синтез результатов разных КИ (если проводился) с указанием уровня доказательности. Выводы формируются с учетом определенных ранее показаний к применению ЛП, медицинской технологии сравнения и оцениваемых исходов эффективности/безопасности. Выводы формируются отдельно для каждого исхода, по которому проводилась оценка сравнительной клинической

эффективности и безопасности ЛП. Указание уровня доказательности, на основании результатов которых сделаны выводы по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, является обязательным для каждого вывода по отдельному исходу.

4. Рекомендации по представлению результатов оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата

4.1. Рекомендации по оформлению результатов оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП: результаты оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП в виде отчета должны представляться на бумажном и электронном носителе в формате Microsoft Word. Отчет должен быть оформлен согласно ГОСТ 7.32 - 2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления».

4.2. Отчет о результатах оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП должен содержать следующие разделы (структурные элементы): титульный лист; список исполнителей с указанием ученых степеней и званий, места работы и должности; оглавление (автоматическое); список сокращений; реферат на русском языке; ключевые слова на русском языке; введение (включая цель работы); материалы и методы; результаты; выводы; список использованных литературных источников (библиография); приложение.

4.3. Титульный лист должен включать в себя следующие сведения: наименование организации, выполнившей исследование, с подписью руководителя, датой и печатью организации, наименование исследования, место выполнения, год выполнения.

4.4. В реферате (объемом до 2 печатных листов) должны быть представлены следующие разделы: цель, материалы и методы, результаты, заключение.

4.5. При оформлении разделов отчета о результатах оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП необходимо соблюдать следующие рекомендации:

4.5.1. Раздел «Введение» к систематическому обзору составляется с обязательным отражением следующей информации:

- Современные эпидемиологические данные по РФ о затронутой в рамках анализа нозологии, заболевании (распространенность, смертность, заболеваемость, инвалидизация и др.) со ссылками на научные источники и данные государственного статистического наблюдения;
- Сведений о сравниваемых препаратах (клинико-фармакологическая группа, режим дозирования, показания к применению), согласно инструкции по медицинскому

применению препаратов, нелекарственных методах лечения, если таковые выступают в роли альтернативы для сравнения;

- Сведений о наличии сравниваемых препаратов в стандартах Министерства здравоохранения РФ, отечественных и зарубежных клинических рекомендациях в соответствии с показанием к применению, в рамках которого проводится оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности.

4.5.2. Цель работы формулируется с обязательным указанием характеристик популяции исследуемых пациентов, оцениваемого препарата, медицинской технологии сравнения (или нескольких медицинских технологий) и изучаемых исходов.

4.5.3. Раздел «Материалы и методы» должен включать подробное описание выполнения систематического обзора, в том числе методики проведенного систематического поиска научных публикаций об исследованиях и оценку методологического качества отобранных для включения в обзор исследований, перечень и определения исходов, по которым оценивались эффективность и безопасность рассматриваемого препарата, методы статистической обработки данных (если проводилась).

При описании систематического поиска указывается информация об использованных источниках данных, временном диапазоне поиска, дате выполнения, поисковых запросах. Представление данных сведений является обязательным с целью обеспечения воспроизводимости систематического поиска. Также указываются ФИО исследователей, выполнявших систематический поиск и отбор исследований и описывается способ достижения консенсуса между исследователями в случае возникновения разногласий относительно включения/исключения исследований в систематический обзор.

Методологическое качество отобранных исследований оценивается в зависимости от их дизайна (см. п. 3.5.5).

Далее перечисляются исходы клинической эффективности и безопасности, по которым проводилась оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП.

При описании статистического анализа необходимо перечислить программные средства, которые применялись для выполнения статистического анализа, например, Statistica 9.1 (StatSoft Inc., США) или др. При использовании интернет-калькулятора необходимо указать ссылку на адрес веб-сайта. Также необходимо перечислить применявшиеся статистические методы и описать использованную методику синтеза результатов, полученных в разных КИ, если таковой выполнялся.

4.5.4. Раздел «Результаты» должен включать:

- Результаты поиска и отбора публикаций и краткую характеристику включенных в систематический обзор исследований;

- Результаты оценки уровня доказательности и методологического качества исследований;
- Анализ сравнительной клинической эффективности ЛП;
- Анализ сравнительной безопасности ЛП;
- Результаты проведенного собственного синтеза результатов, полученных в разных КИ (если проводился) с помощью методов мета-анализа, непрямого сравнения, смешанного сравнения или сетевого мета-анализа.

Информацию о процессе отбора публикаций с указанием причин исключения и общее количество найденных ссылок на публикации в зависимости от базы данных, в которой проводился поиск, рекомендуется приводить как в текстовом виде, так и в форме блок-схемы. Рекомендуется приведение таблицы-перечня исключенных из систематического обзора исследований с указанием для каждого из них причины исключения, такая таблица приводится в Приложении отчета.

Должна быть приведена краткая информация об отобранных исследованиях, результаты которых будут использованы в рамках анализа: количество отобранных исследований каждого дизайна, сравниваемые медицинские технологии (для препаратов – режим дозирования, форма выпуска и проч.), популяция включенных пациентов, оцениваемые исходы, длительность исследования, указано количество включенных в каждое исследование пациентов.

Краткая характеристика исследований приводится в виде таблицы и при необходимости – текстовых пояснений к ней. Для каждого дизайна исследований необходима отдельная таблица. Примеры таблиц краткой характеристики отобранных мета-анализов и РКИ представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

Таблица 2. Краткая характеристика отобранных для включения в систематический обзор мета-анализов

Параметр	Мета-анализ 1 (авторы, год, номер в списке литературы)	Мета-анализ 2 (авторы, год, номер в списке литературы)
Популяция пациентов		
Сравниваемые медицинские технологии		
Количество пациентов, включенных в мета-анализ		

Количество включенных в мета-анализ исследований		
Дизайн включенных в мета-анализ исследований		
Оцениваемые исходы эффективности, безопасности		

Таблица 3. Краткая характеристика отобранных для включения в систематический обзор РКИ

Параметр	РКИ 1 (авторы, год, номер в списке литературы)	РКИ 2 (авторы, год, номер в списке литературы)
Популяция (критерии включения, критерии исключения)		
Изучаемое вмешательство, количество включенных пациентов		
Медицинская технология сравнения, количество включенных пациентов		
Оцениваемые исходы эффективности, безопасности		
Анализируемые наборы данных по каждому изучаемому исходу эффективности, безопасности		

Для описания РКИ является обязательным указание набора анализируемых данных.

Существует два варианта набора данных:

- Набор данных по намерению лечить (англ. intention to treat, ITT), когда в анализ включены все пациенты, которые были рандомизированы в группы сравнения;
- Набор данных по протоколу (англ. per protocol, PP), когда в анализ включены только те пациенты, которые закончили лечение.

Далее описываются исходы, по которым проводилась оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП:

- Исходы, по которым оценивалась клиническая эффективность в отобранных для анализа исследованиях, отдельно для каждого исследования по данным оригинальной публикации с указанием критериев, по которым оценивался (определялся) исход;
- Исходы, по которым оценивалась безопасность в отобранных для анализа исследованиях, отдельно для каждого исследования по данным оригинальной публикации с указанием критериев, по которым оценивался (определялся) исход.

Определения одних и тех же исходов, оцениваемых в разных исследованиях, включенных в систематический обзор, должны совпадать.

Результаты оценки методологического качества отобранных исследований приводятся в виде таблицы, в которой должна быть представлена оценка каждого исследования и сведения, обосновывающие данную оценку. Для оценки каждого исследования в зависимости от его дизайна используется соответствующая методика (см. п. 3.5.5 настоящих методических рекомендаций).

Макет таблицы, в которой должна быть описана оценка методологического качества исследования и ее обоснование, приведен ниже (табл. 4). В качестве обоснования для вынесения оценки используются сведения из вопросников для оценки методологического качества исследований в зависимости от их дизайна, представленные в табл. П1-П5 Приложения.

Таблица 4. Оценка методологического качества исследования и ее обоснование

Название домена / критерия оценки	Риск систематической ошибки* / балл по шкале** / усиление / ослабление достоверности / ответ невозможен***	Обоснование для вынесения оценки
1. ...		
2. ...		
Заключение о методологическом качестве исследования:	Высокое / удовлетворительное / низкое (подчеркнуть)	

*Для РКИ

**Для мета-анализов, когортных исследований, исследований «случай-контроль»

***Для непрямых/смешанных сравнений, сетевых мета-анализов

Далее приводится таблица с указанием итоговой оценки методологического качества отобранных исследований и их уровней доказательности:

- Для исследований любого дизайна, кроме непрямого/смешанного сравнения и сетевого мета-анализа – в соответствии с табл. 5;
- Для непрямого/смешанного сравнения, сетевого мета-анализа – в соответствии с табл. П6 Приложения.

Таблица 5. Методологическое качество включенных в систематический обзор исследований

Исследование	Дизайн (МА / РКИ / ИСК / когортное prosp. / когортное ретроспект.)	Суммарный балл по шкале, s/S*, (кроме РКИ**)	Методологиче ское качество (высокое/ удовлетворител ьное/ низкое)	Уровень доказате льности
Исследование 1 (авторы, год, номер в списке литературы)				
1. ...				

Примечание. МА – мета-анализ; РКИ – рандомизированное контролируемое испытание, ИСК – исследование «случай-контроль»

*s/S – количество баллов, набранных исследованием/максимальное количество баллов согласно использованной методике оценки методологического качества в зависимости от дизайна исследования (кроме РКИ)

**Для РКИ приводится число доменов с низким, неопределенным и высоким уровнем риска возникновения систематической ошибки

При наличии среди отобранных исследований мета-анализов, не прямых/смешанных сравнений, сетевых мета-анализов их результаты приводятся в первую очередь.

Результаты включенных в анализ исследований и/или собственных расчетов могут быть представлены в табличной и/или текстовой форме. Образцы оформления таблиц представления данных оригинальных РКИ для бинарных исходов и для непрерывных исходов представлены в табл. 6 и табл. 7 соответственно.

Таблица 6. Эффективность/безопасность лекарственного препарата (указать ЛП) в сравнении с препаратом сравнения (указать медицинскую технологию сравнения) у пациентов с заболеванием (указать заболевание) по критерию (указать бинарный исход)

Исследование	Частота исхода, % (n/N*)		ОР или ОШ (95% ДИ) Р, ТКФ
	Вмешательство	Медицинская технология сравнения	
Исследование 1 (авторы, год, номер в списке литературы			
1. ...			

Примечание. ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал, Р – показатель статистической значимости; ТКФ – точный критерий Фишера

*n/N – количество пациентов, у которых отмечался изучаемый исход/общее количество пациентов, у которых оценивался изучаемый исход

Таблица 7. Эффективность/безопасность лекарственного препарата (указать ЛП) в сравнении с препаратом сравнения (указать медицинскую технологию сравнения) у пациентов с заболеванием (указать заболевание) по критерию (указать непрерывный исход)

Исследование	Среднее, СКО (N*) или среднее, 95% ДИ (N*)		95% ДИ для разности средних
	Вмешательство	Медицинская технология сравнения	
Исследование 1 (авторы, год, номер в списке литературы			
1. ...			

Примечание. ДИ – доверительный интервал; СКО – среднеквадратическое отклонение

*N – общее количество пациентов в группе

Обоснованием для проведения собственного синтеза результатов КИ является:

- Для мета-анализа – обнаружение по итогам выполненного систематического поиска как минимум одного релевантного РКИ, не включенного в опубликованные мета-анализы, а также отсутствие опубликованных мета-анализов при условии, что отобрано более одного релевантного РКИ;
- Для непрямого сравнения – отсутствие по итогам проведенного систематического поиска опубликованных прямых сравнительных исследований ЛП и сравниваемых альтернатив;
- Для смешанного сравнения – наличие по итогам проведенного систематического поиска прямых сравнительных РКИ изучаемого ЛП и оснований для проведения

непрямого сравнения сравниваемых ЛП по результатам различных РКИ. В данной ситуации рекомендуется использовать все имеющиеся доказательства и провести сначала не прямое сравнение, а затем синтезировать результаты прямого и непрямого сравнений в мета-анализе в модели фиксированного эффекта;

- Для сетевого мета-анализа – обнаружение по итогам выполненного систематического поиска как минимум одного релевантного РКИ, не включенного в опубликованные сетевые мета-анализы, а также отсутствие опубликованных сетевых мета-анализов при условии наличия различных путей проведения непрямого сравнения исследуемых ЛП и сравниваемых альтернатив.

При проведении собственного мета-анализа описываются:

- Обоснование мета-анализа;
- Принятые допущения;
- Включенные в мета-анализ исследования и выявленные в них величины эффектов;
- Статистическая оценка гетерогенности исследований;
- Используемая модель мета-анализа;
- Результаты мета-анализа – как в текстовом виде, так и с помощью графического представления результатов проведенного мета-анализа.

В случае выполнения собственного непрямого сравнения, смешанного сравнения или сетевого мета-анализа описывается:

- Обоснование проведения непрямого сравнения, смешанного сравнения, сетевого мета-анализа;
- Принятые допущения;
- Исход клинической эффективности или безопасности, на основе которого был выполнен собственный синтез результатов, полученных в разных КИ;
- Анализ гетерогенности исследований;
- Сеть доказательств непрямого сравнения, смешанного сравнения, сетевого мета-анализа в виде рисунка с указанием источников данных;
- Результаты непрямого сравнения, смешанного сравнения, сетевого мета-анализа;
- Заключение по результатам проведенного собственного синтеза результатов.

4.5.5. В разделе «Выводы» приводится описание результатов, полученных по итогам оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, в том числе по

итогах собственного синтеза результатов, полученных в разных КИ, если таковой проводился:

- Выводы по оценке сравнительной клинической эффективности ЛП – отдельно по каждому из анализируемых исходов клинической эффективности;
- Выводы по оценке сравнительной безопасности ЛП – отдельно по каждому из анализируемых исходов безопасности.

5. Рекомендации по проведению экспертизы результатов анализа сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата

5.1. Экспертиза результатов анализа сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП проводится в рамках комплексной оценки ЛП.

5.2. При проведении экспертизы результатов анализа сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП эксперт руководствуется настоящими методическими рекомендациями.

5.3. По итогам проведения экспертизы анализа сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП заполняется форма экспертного заключения (табл. 8).

Таблица 8

Форма заключения по итогам проведения экспертизы анализа сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата

1. Информация об экспертной организации:

1.1. Наименование экспертной организации:

1.2. Адрес (место нахождения) экспертной организации, телефон, электронная почта:

1.3. ФИО, должность сотрудника(-ов), осуществляющих экспертизу:

2. Информация о рассматриваемом лекарственном препарате, для которого проведена оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности:

2.1. Международное непатентованное наименование (в случае его отсутствия, группировочное, химическое или иное заменяющее его наименование):

2.2. Торговое наименование: _____

2.3. Лекарственные формы, согласно инструкции по медицинскому применению:

3. Сроки проведения экспертизы:

с _____ по _____

4. Результаты проведения экспертизы сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата:

№	Рассматриваемый показатель оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП	Результаты экспертизы	Комментарии эксперта
1	Соответствие структуры и содержания отчета о результатах проведения оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП требованиям настоящих методических рекомендаций	Соответствует / Не соответствует	
2	Оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП включает все показания к назначению рассматриваемого ЛП. Обоснование выбора части показаний к назначению рассматриваемого ЛП	Да / Нет Обоснован / Не обоснован	
3	Обоснованность выбора медицинской технологии сравнения	Обоснован / Не обоснован	

4	Обоснованность выбора исходов клинической эффективности и безопасности	Обоснован / Не обоснован	
5	Корректность проведения систематического поиска исследований по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП	Проведен корректно / Проведен некорректно	
6	Корректность определения методологического качества и уровня доказательности отобранных исследований для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП	Определены корректно / Определены некорректно	
7	Корректность описания результатов оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП	Описаны корректно / Описаны некорректно	

4.1. Выводы заявителя¹ по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП (в том числе по результатам собственного синтеза результатов, полученных в разных КИ, если проводился):

- По исходам клинической эффективности:

Статистически значимые преимущества ЛП в сравнении с альтернативной медицинской технологией по исходам (указать):

Статистически значимые различия между ЛП и медицинской технологией сравнения отсутствовали по исходам (указать):

¹ См. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»

Статистические значимые преимущества альтернативной медицинской технологии в сравнении с ЛП по исходам (указать):

- По исходам безопасности:

Статистически значимые преимущества ЛП в сравнении с альтернативной медицинской технологией по исходам (указать):

Статистически значимые различия между ЛП и медицинской технологией сравнения отсутствовали по исходам (указать):

Статистические значимые преимущества альтернативной медицинской технологии в сравнении с ЛП по исходам (указать):

4.2. Выводы экспертной организации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП (в том числе по результатам собственного синтеза результатов, полученных в разных КИ, если проводился):

- По исходам клинической эффективности:

Статистически значимые преимущества ЛП в сравнении с альтернативной медицинской технологией по исходам (указать):

Статистически значимые различия между ЛП и медицинской технологией сравнения отсутствовали по исходам (указать):

Статистические значимые преимущества альтернативной медицинской технологии в сравнении с ЛП по исходам (указать):

- По исходам безопасности:

Статистически значимые преимущества ЛП в сравнении с альтернативной медицинской технологией по исходам (указать):

Статистически значимые различия между ЛП и медицинской технологией сравнения отсутствовали по исходам (указать):

Статистические значимые преимущества альтернативной медицинской технологии в сравнении с ЛП по исходам (указать):

5. Общее заключение по результатам экспертизы сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата:

(дата)

_____/_____
(подпись, расшифровка подписи
руководителя экспертной организации)

6. Оценка информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата на основе ранжированных шкал

6.1. Оценка информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП проводится в рамках комплексной оценки ЛП.

6.2. При проведении оценки информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП эксперт руководствуется настоящими методическими рекомендациями.

6.3. Оценка информации о сравнительной клинической эффективности лекарственных препаратов осуществляется на основе ранжированных шкал: условий изучения ЛП (табл. 9), анализа методологического качества клинических исследований (табл. 10), а также шкалы оценки достоверности доказательств клинической эффективности лекарственного препарата по рассматриваемым показаниям, по которым ЛП подается на включение в Перечень ЖНВЛП, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения их из указанных перечня, актов и документов (табл. 11).

Таблица 9. Шкала анализа условий изучения лекарственного препарата

№	Параметр оценки	Характеристика	Поправочный коэффициент, отражающий условия изучения лекарственного препарата в клинических исследованиях по рассматриваемому показанию
1	Исследованная популяция	Соответствует заявленному показанию	1
		Не соответствует заявленному показанию хотя бы в одном из параметров оценки	0
2	Препарат(ы) сравнения	- ЛП, включенный в анализируемый перечень ЛП и предназначенный для лечения заявленного показания, либо комплекс таких ЛП (схема терапии)	1

		- ЛП, не включенный в анализируемый перечень ЛП, при этом в анализируемый перечень ЛП не включен ни один ЛП для терапии заявленного показания	
		Схема комбинированной терапии, некоторые ЛП из которой включены в анализируемый перечень ЛП	0,7
		Другие препараты сравнения, в т.ч. - плацебо - отсутствие вмешательства - ЛП, не включенный в анализируемый перечень ЛП, либо схема терапии с использованием ЛП, не включенного в анализируемый перечень ЛП, при этом в анализируемый перечень ЛП включен хотя бы один ЛП для терапии заявленного показания	0,5
3	Оцениваемый исход	Основной исход, используемый для оценки эффективности терапии по рассматриваемому показанию	1
		Суррогатный (промежуточный) исход	0,5
Итоговый поправочный коэффициент (вычисляется как произведение поправочных коэффициентов по трем параметрам)			

Примечание: определение поправочного коэффициента осуществляется по рассматриваемому показанию для всей совокупности исследований. Из всех исследований выбираются то(те), которому(ым) может быть присвоен наибольший поправочный коэффициент по каждому параметру оценки. Итоговый поправочный коэффициент вычисляется как произведение наибольших значений поправочных коэффициентов по трем параметрам оценки. Итоговый поправочный коэффициент заносится в соответствующий

раздел формы оценки достоверности доказательств клинической эффективности ЛП по рассматриваемому показанию (табл. 11).

Таблица 10. Шкала анализа методологического качества клинических исследований

№	Дизайн	Методологическое качество	Балл
1	Мета-анализ РКИ	Высокое	10
		Удовлетворительное	9
		Низкое	6
2	РКИ	Высокое	9
		Удовлетворительное	8
		Низкое	6
3	Непрямое/смешанное сравнение, сетевой мета-анализ	Высокое	7
		Низкое	5
4	Мета-анализ сравнительных исследований разных дизайнов (РКИ и другие дизайны)	Высокое	7
		Удовлетворительное	6
		Низкое	5
5	Нерандомизированное сравнительное (с группой контроля) проспективное исследование (например, когортное исследование)	Высокое	5
		Удовлетворительное	4
		Низкое	3
6	Ретроспективное исследование (например, исследование «случай-контроль»)	Высокое	3
		Удовлетворительное	2
		Низкое	1
7	Несравнительное исследование, описание клинических случаев, экспертная оценка	----	1

Примечание: определение балла по результатам анализа методологического качества клинических исследований ЛП по рассматриваемому показанию осуществляется для исследования (ий), имеющего (их) наибольший итоговый поправочный коэффициент. Определяется исследование (ия), которому (м) может быть присвоен наивысший балл исходя из дизайна и методологического качества. Балл заносится в соответствующий раздел формы оценки сравнительной клинической эффективности ЛП по рассматриваемому показанию (табл. 11).

Таблица 11. Форма оценки достоверности доказательств клинической эффективности ЛП по рассматриваемым показаниям, по которым лекарственный препарат подается на включение в Перечень ЖНВЛП, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения их из указанных перечня, актов и документов

Рассматриваемое показание (код МКБ, расшифровка кода)	Итоговый поправочный коэффициент, отражающий условия изучения лекарственного препарата в клинических исследованиях по рассматриваемому показанию*	Результаты анализа методологического качества клинических исследований (баллы)**	Итоговый балл достоверности доказательств по показанию***

Примечание: заполняется по каждому показанию к назначению, по которому ЛП подается на включение в Перечень ЖНВЛП, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи.

*Устанавливается согласно шкале определения поправочного коэффициента, отражающего условия изучения ЛП в клинических исследованиях по рассматриваемому показанию (табл. 9).

**Устанавливается согласно шкале анализа методологического качества клинических исследований ЛП по рассматриваемому показанию (табл. 10).

***Рассчитывается по каждому показанию как произведение итогового поправочного коэффициента и балла анализа методологического качества клинических исследований.

6.4 Оценка информации о сравнительной безопасности лекарственных препаратов осуществляется на основе шкалы, приведенной в табл. 12.

Таблица 12. Шкала оценки сравнительной безопасности лекарственного препарата

№	Результаты сравнения безопасности	Балл
----------	--	-------------

1	Безопасность рассматриваемого лекарственного препарата статистически значимо выше безопасности препарата сравнения	8
2	Безопасность рассматриваемого лекарственного препарата эквивалентна (статистически значимые различия отсутствуют) безопасности препарата сравнения	4
3	Безопасность рассматриваемого лекарственного препарата статистически значимо ниже безопасности препарата сравнения	2
4	Нет сведений о сравнительной безопасности	0

Примечание: для каждого критерия безопасности отдельно выявляется наличие статистически значимых различий (по данным опубликованных исследований или на основании собственных расчетов при отсутствии данных в опубликованных исследованиях).

В случае, если хотя бы по одному (или более) из рассматриваемых критериев сравнительной безопасности рассматриваемый ЛП статистически значимо превосходит медицинскую технологию сравнения при условии отсутствия статистически значимых различий по остальным критериям сравнительной безопасности, делается заключение о том, что безопасность рассматриваемого лекарственного препарата выше безопасности медицинской технологии сравнения.

В случае, если по всем рассматриваемым критериям сравнительной безопасности отсутствуют статистически значимые различия между рассматриваемым ЛП и медицинской технологией сравнения, делается заключение о том, что безопасность рассматриваемого ЛП эквивалентна безопасности медицинской технологии сравнения.

В случае, если хотя бы по одному (или более) из рассматриваемых критериев сравнительной безопасности рассматриваемый ЛП статистически значимо уступает медицинской технологии сравнения, делается заключение о том, что безопасность рассматриваемого ЛП ниже безопасности медицинской технологии сравнения.

В случае, если имеются критерии безопасности, по которым рассматриваемый ЛП статистически значимо превосходит медицинскую технологию сравнения, и критерии безопасности, по которым рассматриваемый лекарственный препарат статистически значимо уступает медицинской технологии сравнения, принимаются во внимание тяжесть и частота нежелательных явлений. Решение о результатах оценки сравнительной безопасности ЛП принимается на основании наиболее частого и наиболее серьезного нежелательного явления.

6.5. По итогам проведенной оценки информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП заполняется форма экспертного заключения (табл. 13).

Таблица 13

Форма заключения по итогам оценки информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП

1. Настоящее заключение касается материалов, представленных для:

1.1. включения лекарственного препарата в:

1.1.1. перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов _____;

1.1.2. нормативные правовые акты, определяющие порядок оказания медицинской помощи _____;

1.1.3. иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи _____;

1.2. Исключения лекарственного препарата из:

1.2.1. перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов _____;

1.2.2. нормативных правовых актов, определяющих порядок оказания медицинской помощи _____;

1.2.3. иных документов, определяющих порядок оказания медицинской помощи _____;

2. Информация о сотрудниках ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России, осуществляющих комплексную оценку:

2.1. Фамилия, имя, отчество, должность
_____;

2.2. Адрес (место нахождения) ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России,

телефон (факс) _____; электронная почта _____.

3. Информация о лекарственном препарате:

3.1. наименование:

3.1.1. международное непатентованное наименование
_____;

3.1.2. в случае отсутствия международного непатентованного
наименования - группировочное наименование
_____;

3.1.3. в случае отсутствия международного непатентованного и группировочного наименований - химическое наименование _____;

3.1.4. в случае отсутствия иных наименований - торговое наименование _____;

3.2. код анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственного _____ препарата _____;

3.3. предлагаемые к включению или исключению лекарственные формы зарегистрированного лекарственного препарата (перечислить) _____;

3.4. информация о воспроизведенных лекарственных препаратах (при наличии): _____.

3.5 информация о лекарственных препаратах, включенных в действующий перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи в рамках соответствующих АТХ-групп, а также лекарственных препаратах с аналогичными показаниями к применению: _____

4. Сроки проведения комплексной оценки:

с _____ по _____.

5.1. Результаты анализа информации о сравнительной клинической эффективности лекарственного препарата, предлагаемого к включению в перечень лекарственных препаратов или исключения его из перечня, относительно включенных в указанный перечень лекарственных препаратов, имеющих аналогичные показания, согласно инструкции по применению, в рамках показаний, указанных заявителем в предложении: _____

Итоговый балл, отражающий уровень достоверности доказательств сравнительной клинической эффективности лекарственного препарата по каждому показанию, с точки зрения влияния на исходы заболеваний, определяющих состояние здоровья населения:

Показание: _____ Балл: _____ (вносится в форму заключения по результатам комплексной оценки ФГБУ "ЦЭКМП" о целесообразности включения лекарственного препарата в перечень лекарственных препаратов или исключения его из перечня, относительно включенных в указанный перечень лекарственных препаратов,

имеющих аналогичные показания, согласно инструкции по применению, в рамках показаний, указанных заявителем в предложении)

5.2. Результаты анализа информации о сравнительной клинической безопасности лекарственного препарата, предлагаемого к включению в перечень лекарственных препаратов или исключения его из перечня, относительно включенных в указанный перечень лекарственных препаратов, имеющих аналогичные показания, согласно инструкции по применению, в рамках показаний, указанных заявителем в предложении:

Итоговый балл по результатам анализа информации о сравнительной безопасности лекарственного препарата:

Балл: _____ (вносится в форму заключения по результатам комплексной оценки ФГБУ "ЦЭКМП" о целесообразности включения лекарственного препарата в перечень лекарственных препаратов или исключения его из перечня, относительно включенных в указанный перечень лекарственных препаратов, имеющих аналогичные показания, согласно инструкции по применению, в рамках показаний, указанных заявителем в предложении)

5.3. Подписи и расшифровка подписей сотрудников ФГБУ "ЦЭКМП" Министерства здравоохранения Российской Федерации, осуществляющих комплексную оценку лекарственного препарата:

(Ф.И.О. сотрудника ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России).

Подпись и расшифровка подписи Генерального директора ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России:

Дата _____

Список литературы

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств».
2. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
3. Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, 316 стр.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica-М., Медисфера, 2006.-312 с.
5. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015 – 1 (19), стр. 9-17.
6. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
7. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. №4, 2012, стр. 10-24.
8. Cochrane handbook, Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://handbook.cochrane.org/>
9. Реброва О.Ю., Горяйнов С.В. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. №4, 2013, стр. 8-14.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М. МедиаСфера, 1998, 352 стр.
11. Schlessman J.J. Case-Control Studies; Design, Conduct, Analysis. New York: Oxford University Press, 1982.
12. Temple R.J. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. In: Nimmo W.S., Tucker G.T., eds. Clinical Measurement in Drug Evaluation. New York: J Wiley; 1995.
13. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Мета-анализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR. Медицинские технологии. Оценка и выбор. №1, 2016 стр. 10-16.

14. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15;7:10.
15. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки достоверности сетевого мета-анализа (в том числе непрямых и смешанных сравнений). *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2016, №2, стр. 9-15.
16. Jansen J.P., Trikalinos T., Cappelleri J.C. et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision-making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health.* 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004.
17. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследований: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2016, №3, стр. 14-19.
18. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Приложение

Таблица П1. Вопросник для оценки методологического качества систематических обзоров и мета-анализов* [13, 14]

Характеристика	Баллы	
1. Был ли дизайн исследования заявлен заранее?		
Да	Цель работы (в форме клинического вопроса) и критерии включения исследований были определены в протоколе/плане систематического обзора заранее (например, в обзорах с доступным протоколом (Cochrane) или в обзорах в рамках научно-исследовательской программ ANQR, NICE, U.S. Preventive Services Task Force и т.д.).	1
Нет	Авторы указали на отсутствие протокола.	0
Неясно	Нет информации.	0
2. Были ли отбор исследований и/или извлечение данных выполнены независимо двумя исследователями?		
Да	Было выполнено хотя бы одно из следующих условий: <ul style="list-style-type: none"> • как минимум два исследователя независимо друг от друга выполнили отбор работ; описан способ достижения консенсуса в случае возникновения разногласий; • как минимум два исследователя независимо друг от друга выполнили извлечение данных; описан способ достижения консенсуса в случае возникновения разногласий. 	1
Нет	Авторы указали, что каждая из процедур (отбор исследований и извлечение данных) была выполнена одним исследователем.	0
Неясно	Нет информации.	0
3. Был ли поиск литературных источников исчерпывающим?		
Да	Были выполнены два условия: <ol style="list-style-type: none"> 1) использовались как минимум две электронные библиографические базы данных (например, Central, EMBASE, Medline), приведены их названия, временной диапазон поиска, ключевые слова и/или термины MeSH (Medical Subject Headings), стратегия поиска (если последнее было возможно); 2) для поиска использовались дополнительные источники информации – оглавления журналов, обзоры, учебная литература, 	1

	специализированные регистры, библиографические списки из уже включенных исследований, консультации с профильными экспертами	
Нет	Имело ли место хотя бы одно из следующих обстоятельств: <ul style="list-style-type: none"> • для поиска была использована только одна электронная база данных; • не были использованы дополнительные источники информации. 	0
Неясно	Нет информации или приводится неполная информация (например, указаны базы данных, но не указаны ключевые слова и период поиска).	0
4. Были ли тип или язык публикации использованы в качестве критерия отбора исследований?		
Нет	Авторы искали отчеты об исследованиях независимо от типа публикации (поиск осуществлялся в том числе и в «серой» литературе – неопубликованных отчетах, препринтах, рабочих материалах и др.) или языка публикации	1
Да	Авторы указали, что исключали исследования на основании типа или языка публикации.	0
Неясно	Нет информации.	0
5. Перечислены ли все исследования (включенные и исключенные)?		
Да	В публикации приведены списки включенных и исключенных исследований, а также указано: <ul style="list-style-type: none"> • сколько всего исследований было найдено в результате поиска; • сколько исследований было рассмотрено для включения; • сколько исследований было включено/исключено (с указанием причины). 	1
Нет	Нет информации или представлен перечень только включенных исследований.	0
Неясно	Неполная информация (например, исключенные исследования были перечислены только в библиографическом списке, но не в тексте обзора).	0
6. Дана ли характеристика включенным исследованиям?		
Да	Для каждого из включенных исследований в табличной форме или в тексте приведены сведения о пациентах, вмешательствах и	1

	клинических исходах с указанием важных для рассматриваемого клинического вопроса характеристик (например, возраст, раса, пол, социально-экономические данные, стадия и тяжесть заболевания, его длительность, сопутствующие заболевания).	
Нет	Нет информации.	0
Неясно	Неполная информация (например, приведены только год публикации и информация о вмешательстве или были охарактеризованы не все включенные исследования).	0
7. Была ли проведена оценка методологического качества исследований, описаны ли ее результаты?		
Да	Авторы провели оценку методологического качества исследований на основе заявленных методов и представили ее результаты (для совокупности исследований и/или для каждого отдельного исследования).	1
Нет	Нет информации.	0
Неясно	Авторы указали, что оценка методологического качества исследований была проведена, но не пояснили, каким образом это было сделано.	0
8. Учтено ли качество исследований в должной степени при формулировании выводов?		
Да	Результаты оценки качества исследований были рассмотрены при проведении анализа и в должной степени учтены при формулировании выводов и вынесении рекомендаций.	1
Нет	Оценка качества исследований была выполнена, но ее результаты не были учтены при проведении анализа, формулировании выводов и вынесении рекомендаций.	0
Неясно	Влияние качества исследований на результаты анализа неясно или не было учтено при формулировании выводов.	0
9. Было ли обобщение результатов исследований проведено с помощью адекватных методов?		
Да	Соблюдалось хотя бы одно из следующих условий: 1) при выборе статистической модели мета-анализа были учтены результаты оценки гетерогенности исследований. При наличии статистически значимой гетерогенности исследований была	1

	рассмотрена клиническая приемлемость объединения результатов и использована модель случайных эффектов; 2) по умолчанию использовалась модель случайных эффектов; 3) было возможно ограничиться только описательным обобщением результатов.	
Нет	Авторы установили наличие гетерогенности, но не учли ее и использовали модель фиксированного эффекта.	0
Неясно	При наличии хотя бы одного из следующих обстоятельств: <ul style="list-style-type: none"> • не приведены результаты теста на гетерогенность и использована модель фиксированного эффекта; • не указано, какая модель (фиксированного или случайных эффектов) использована для объединения результатов. 	0
10. Была ли проведена оценка публикационного смещения?		
Да	Публикационное смещение оценено с помощью графических средств, например, воронкообразной диаграммы рассеяния, и/или статистических тестов, например, теста Эггера	1
Нет	Нет информации.	0
Неясно	Авторы упомянули оценку публикационного смещения, но не представили ее результаты.	0
11. Заявлен ли конфликт интересов и указаны ли источники финансирования?		
Да	Источники финансирования и конфликт интересов описаны	1
Нет	Конфликт интересов или источники финансирования не описаны	0
Максимальное количество баллов		11

*1 балл присваивается при ответе «Да», 0 баллов при ответе «Нет» или «Неясно» (за исключением п.4, при оценке которого 1 балл присваивается при ответе «Нет», 0 баллов при ответе «Да» или «Неясно»). Уровень «а» присваивается при количестве баллов 8-11; уровень «b» при количестве баллов 4-7; уровень «с» при количестве баллов 0-3

Таблица П2. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в РКИ* [5, 8]

1. Метод рандомизации (систематическая ошибка распределения пациентов по группам)	
Низкий риск	<p>По описанию исследователей, случайное распределение пациентов по группам проводилось на основе:</p> <ul style="list-style-type: none"> • таблицы случайных чисел; • случайной последовательности чисел, генерируемой компьютером; • выбрасывания жребия или монеты; • тасования карт или конвертов; • бросания игральных костей; • принципа минимизации.
Высокий риск	<p>Описанный исследователями метод распределения пациентов по группам не обеспечивает случайность распределения, поскольку осуществлялось на основе:</p> <ul style="list-style-type: none"> • даты рождения; • даты включения в испытание; • номера медицинской карты; • мнения клинического врача; • предпочтения пациента; • результатов лабораторных и других тестов; • доступности медицинского воздействия и др.
Неопределенный риск	Представлено недостаточно информации.
2. Соккрытие рандомизационной последовательности (систематическая ошибка распределения пациентов по группам)	
Низкий риск	<p>Пациенты и исследователи, включающие пациентов в испытание, не могут предвидеть, в какую группу попадет следующий включаемый испытуемый, поскольку для сокращения рандомизационной последовательности был использован один из следующих методов (или эквивалентный им):</p> <ul style="list-style-type: none"> • централизованное распределение (по телефону, через интернет или выполняемое независимой исследовательской организацией); • идентичные контейнеры для всех сравниваемых веществ;

	<ul style="list-style-type: none"> • запечатанные конверты.
Высокий риск	<p>Пациенты и исследователи, включающие пациентов в испытание, могут предвидеть, в какую группу попадет следующий включаемый испытуемый, поскольку при распределении использовали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • общедоступную рандомизационную последовательность (например, легко доступный список случайных чисел); • пронумерованные, незапечатанные или прозрачные конверты; • другой метод, который с очевидностью не позволяет скрыть последовательность распределения
Неопределенный риск	<p>Недостаточно информации (например, авторы не указывают, были ли используемые конверты последовательно пронумерованными, непрозрачными и запечатанными)</p>
<p>3. «Ослепление» пациентов и медперсонала (маскирование/сокрытие вмешательства от пациентов и медперсонала) в процессе лечения (систематическая ошибка исполнения; может оцениваться отдельно для каждого исхода)</p>	
Низкий риск	<p>Выполнено хотя бы одно из следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие «ослепления» не могло повлиять на эффект вмешательства (изучаемый исход - объективный); • «ослепление» пациентов и медперсонала было заявлено или описано, и нет оснований предполагать, что оно могло быть нарушено (см. ниже).
Высокий риск	<p>При хотя бы одном из следующих обстоятельств:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие «ослепления» (при изучении субъективных исходов); • «ослепление» было заявлено, но есть основания предполагать, что оно могло быть нарушено (например, исследователи не учли, что в ходе испытания пациенты и медперсонал могли догадаться о производимом вмешательстве из-за специфического вкуса или цвета препарата, специфических побочных явлений, необходимости в модификации дозы, ярко выраженного эффекта лечения)

Неопределенный риск	Представлено недостаточно информации.
4. «Ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства (систематическая ошибка выявления исходов; может оцениваться отдельно для каждого исхода)	
Низкий риск	<p>Выполнено хотя бы одно из следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие «ослепления» не могло повлиять на оценку эффекта вмешательства (изучаемый исход - объективный); • «ослепление» было заявлено, и нет оснований предполагать, что оно могло быть нарушено (см. ниже)
Высокий риск	<p>При хотя бы одном из следующих обстоятельств:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие «ослепления» (при изучении субъективных исходов); • «ослепление» было заявлено, но есть основания предполагать, что оно могло быть нарушено (например, исследователи не предупредили пациентов, знающих о проводимом им вмешательстве, о неразглашении этой информации лицам, оценивающим эффект; лечение и оценка эффекта проводились одним и тем же врачом, который мог догадаться о производимом пациенту вмешательстве в процессе лечения)
Неопределенный риск	Представлено недостаточно информации.
5. Пропуски в данных об исходах (систематическая ошибка пропуска данных; может оцениваться отдельно для каждого исхода)	
Низкий риск	<p>Выполнено хотя бы одно из следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нет пропусков в данных об исходах; • возникновение пропусков в данных об исходах скорее всего не связано с эффектом вмешательства (например, может быть следствием цензурирования при оценке выживаемости); • доля пропусков в данных об исходах составляет $\leq 20\%$, и при этом пропуски равномерно распределены между группами сравнения; • адекватный метод восстановления пропущенных данных (использование информации, полученной при последнем

	<p>визите пациента, средних значений признака, пессимистического сценария и др.);</p> <ul style="list-style-type: none"> • для оценки эффекта применялся анализ времени до события.
Высокий риск	<p>При наличии хотя бы одного из следующих обстоятельств:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пропуски в данных об исходах скорее всего связаны с эффектом вмешательства, которое привело к неравномерному распределению пропусков данных или несопоставимости причин их возникновения между группами сравнения; • доля пропусков в данных об исходах составляет >20%; • доля пропусков в данных об исходах составляет ≤ 20%, но был использован неадекватный метод восстановления пропущенных данных (использование оптимистического сценария и т.д.)
Неопределенный риск	<p>Недостаточно информации (например, не указано число рандомизированных пациентов, не приведены причины пропусков данных, не описан метод восстановления пропущенных данных и т.д.)</p>
6. Представление результатов исследования (систематическая ошибка представления результатов)	
Низкий риск	<p>Выполнено хотя бы одно из следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • имеется информация о том, какие исходы были запланированы для изучения в исследовании (например, в протоколе исследования, в регистрах клинических исследований, в предварительных публикациях и т.п.), и результаты по всем заявленным исходам были представлены в отчетах об исследовании; • нет информации о том, какие исходы были запланированы для изучения в исследовании, но в отчетах об исследовании ясно указано, что были приведены результаты по всем заявленным в протоколе исходам.
Высокий риск	<p>При наличии хотя бы одного из следующих обстоятельств:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • представлены результаты не по всем основным исходам², заявленным до начала исследования; • результаты по основным исходам были представлены на основании незаявленных методов измерения и анализа данных (например, на основании лишь части оценочной шкалы и т.п.); • представлены результаты дополнительных основных исходов, которые не были заявлены до начала исследования (исключая случаи, когда их включение в исследование было обоснованным, например, при появлении непредвиденного побочного эффекта); • в отчетах об исследовании не были представлены результаты по исходам, которые должны быть включены в подобное исследование
Неопределенный риск	Представлено недостаточно информации.
Другие возможные источники систематических ошибок, например: <ul style="list-style-type: none"> • конфликт интересов; • сложный дизайн исследования (более двух групп сравнения, перекрестный план, последовательный план и т.д.); • отклонение от протокола исследования, противоречащее стандартам надлежащей клинической практики (GCP – general clinical practice); • недостаточная длительность исследования для оценки заявленных в протоколе клинических исходов; • малый размер выборки (менее 20 наблюдений хотя бы в одной из групп) 	
Низкий риск	Нет источника возникновения других систематических ошибок
Высокий риск	Есть дополнительный источник систематических ошибок, и он не был нивелирован при проведении исследования
Неопределенный риск	Представлено недостаточно информации
Дополнительный источник систематических ошибок: конфликт интересов	
Низкий риск	В статье явно указано, что компания-производитель ЛП (или другого вмешательства) не оказывала влияния на проведение исследования и подготовку публикации, авторы публикации не

² Основные исходы – исходы, которые имеют наибольшее значение для пациентов или системы здравоохранения.

	являются сотрудниками компании-производителя и не получали от нее гонораров.
Высокий риск	<p>При наличии хотя бы одного из следующих обстоятельств:</p> <ul style="list-style-type: none"> • В статье явно указано, что производитель ЛП (или другого вмешательства) непосредственно участвовал в проведении исследования, подготовке публикации. • Сотрудник компании-производителя является автором публикации. • Автор получал персональные гонорары или гранты от производителя.
Неопределенный риск	Представлено недостаточно информации.

*Уровень доказательности «Па» присваивается при низком риске всех ошибок или неопределенном риске одной (любой) систематической ошибки (СО), уровень «Пв» при неопределенном риске двух и более СО, уровень «Пс» при высоком риске одной и более СО

Таблица ПЗ. Вопросник и шкала для оценки риска систематических ошибок в когортных исследованиях* [17, 18]

	Балл
ФОРМИРОВАНИЕ КОГОРТ	
1. Является ли экспонированная когорта репрезентативной?	
а) когорта является репрезентативной по отношению к изучаемой популяции (популяция описана)	1
б) когорта является частично репрезентативной по отношению к указанной популяции (указать популяцию)	1
в) когорта представляет собой отдельную социальную группу (например, группу из профессионального сообщества: медсестры, волонтеры и т.п.)	0
г) нет описания состава когорты	0
2. Каким образом была сформирована неэкспонированная когорта?	
а) сформирована из той же популяции, что и экспонированная когорта	1
б) сформирована из другой популяции	0
в) не описано	0
3. Каким образом был установлен факт воздействия изучаемого фактора?	
а) записи с высокой степенью достоверности (например, протокол хирургической операции)	1
б) структурированное интервью	1
в) письменный самоотчет пациента	0
г) не описано	0
4. Было ли подтверждено отсутствие интересующего исхода в начале исследования?	
а) да	1
б) нет	0
СОПОСТАВИМОСТЬ КОГОРТ	
5. Являются ли сравниваемые когорты сопоставимыми?	
а) когорты сопоставимы по наиболее важному критерию (укажите критерий)	1
б) когорты сопоставимы по дополнительному критерию (укажите критерий)	1
ОЦЕНКА ИСХОДОВ	
6. Какой источник информации об исходах использовался?	
а) независимая оценка с ослеплением	1

б) сведения из баз данных, извлеченные по идентификатору пациента	1
в) самоотчет пациента (без документального подтверждения)	0
г) не указан	0
7. Была ли продолжительность наблюдения достаточной для возникновения интересующих исходов?	
а) да (указать достаточную продолжительность наблюдения для регистрации интересующих исходов)	1
б) нет или не ясно	0
8. Каково было выбывание пациентов?	
а) выбывших пациентов не было	1
б) выбывание пациентов было незначительным и, скорее всего, не привело к возникновению систематической ошибки (доля завершивших исследование пациентов достаточна (укажите %) либо приведена характеристика выбывших пациентов)	1
в) доля пациентов, завершивших исследование, недостаточна (укажите %), и не приведена характеристика выбывших пациентов	0
г) не описано	0
Максимальная сумма баллов	9

* Уровень доказательности «IIa» присваивается при количестве баллов 8-9; уровень «IIb» при количестве баллов 6-7; уровень «IIc» при количестве баллов 0-5

Таблица П4. Вопросник и шкала для оценки риска систематических ошибок в исследованиях «случай-контроль»* [17, 18]

	Балл
ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП	
1. Является ли определение «случая» адекватным?	
а) да, с независимым подтверждением (например, извлечение информации двумя лицами, первичная медицинская документация)	1
б) представлены обобщенные сведения из базы данных или самоотчёт пациента (без доступа к первичной медицинской документации)	0
г) не описано	0
2. Является ли отобранная группа случаев репрезентативной?	
а) использована сплошная или явно репрезентативная серия «случаев»	1
б) имеется риск возникновения систематической ошибки отбора или отсутствует информация о стратегии отбора в группу «случаев»	0
3. Каким образом был проведен отбор группы «контролей»?	
а) использованы популяционные «контроли» (из той же популяции, что и группа «случаев», и имеется вероятность того, что «контроли» могли стать «случаями», если бы у них наблюдался изучаемый исход)	1
б) использованы госпитальные «контроли»	0
г) не описано	0
4. Было ли определение «контроля» адекватным?	
а) да, например, было указано на отсутствие изучаемого исхода в прошлом, если изучали «случаи» с впервые возникшим исходом	1
б) не описано	0
СОПОСТАВИМОСТЬ ГРУПП	
5. Являются ли группы «случаев» и «контролей» сопоставимыми? (суждение на основании дизайна исследования или результатов анализа данных)	
а) группы сопоставимы по наиболее важному критерию (укажите критерий)	1
б) группы сопоставимы по дополнительному критерию (укажите критерий)	1
ОЦЕНКА ЭКСПОЗИЦИИ	
6. Какой источник информации об экспозиции использовался?	
а) записи с высокой степенью достоверности (например, протокол хирургической операции)	1

б) структурированное интервью, в процессе которого было соблюдено ослепление по отношению к принадлежности пациента к группе «случаев»/«контроля»	1
в) структурированное интервью без ослепления	0
в) письменный самоотчет пациента или записи в истории болезни	0
г) не указан	0
7. Был ли метод определения экспозиции одинаковым в группах «случаев» и «контролей»?	
а) да	1
б) нет	0
8. Были ли учтены пропуски в данных?	
а) пропуски были равномерно распределены между группами «случаев» и «контролей»	1
б) представлена информация о пациентах с пропусками в данных	0
в) пропуски данных распределены в сравниваемых группах неравномерно или информация отсутствует	0
Максимальная сумма баллов	9

*Уровень доказательности «Ша» присваивается при количестве баллов 8-9; уровень «Шб» при количестве баллов 6-7; уровень «Шс» при количестве баллов 0-5

Таблица П5. Вопросник для оценки методологического качества сетевого мета-анализа [15, 16]

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
1. Выполнен ли систематический поиск исследований?
Усиление достоверности: в соответствии с критериями, указанными в вопроснике о методологическом качестве мета-анализа [13], систематическим считается поиск, проведенный независимо двумя исследователям не менее чем в двух базах данных.

Ослабление достоверности: в публикации явно указано, что поиск производился только в одной базе данных, или применялись другие ограничения.

Неопределенная оценка: поиск публикаций не описан, не указаны используемые источники информации и ключевые слова.

2. Включены ли в сетевой мета-анализ только РКИ и/или мета-анализы РКИ?

Усиление достоверности: в сетевой мета-анализ и, в частности, в не прямое сравнение включены только РКИ и/или мета-анализы РКИ.

Ослабление достоверности: в сетевой мета-анализ включены исследования различных дизайнов (в том числе нерандомизированные исследования).

Неопределенная оценка: не указаны дизайны включенных исследований.

Два последние ответа приводят к прекращению анализа, общая достоверность сетевого мета-анализа оценивается как недостаточная.

3. Было ли методологическое качество всех включенных в сетевой мета-анализа РКИ высоким или средним (как отдельных РКИ, так и включенных в мета-анализ)?

Усиление достоверности: в рассматриваемой публикации должны быть приведены критерии оценки методологического качества РКИ (или дана ссылка на метод оценки методологического качества РКИ), а также приведена обоснованная информация о низкой или неопределенной степени риска систематического смещения в каждом из РКИ по каждому из вопросов.

Ослабление достоверности: методологическое качество хотя бы одного из включенных в анализ РКИ было низким.

Неопределенная оценка: методологическое качество включенных исследований не описано.

4. Было ли методологическое качество всех включенных мета-анализов высоким или средним?

Усиление достоверности: в рассматриваемой публикации должны быть приведены критерии оценки методологического качества мета-анализов (или дана ссылка на метод оценки методологического качества мета-анализов), а также приведена обоснованная информация о соответствии мета-анализа каждому из критериев оценки методологического качества мета-анализа.

Ослабление достоверности: методологическое качество хотя бы одного из включенных в анализ мета-анализов было низким.

Неопределенная оценка: методологическое качество включенных мета-анализов не описано.

В случае, если в сетевом мета-анализе не используются результаты мета-анализов, данный вопрос считается неприменимым.

5. Сопоставимы ли характеристики популяций во включенных исследованиях?

Усиление достоверности: сопоставимость популяций подразумевает одинаковые (или сходные) критерии включения и исключения пациентов в отдельных РКИ и мета-анализах, а также отсутствие статистически значимых различий по основным признакам пациентов, которые могут влиять на величину эффекта вмешательства (пол, возраст, степень тяжести заболевания, стадия заболевания и т.д.). Зачастую выявление статистически значимых различий невозможно, однако все важные характеристики пациентов должны быть описаны.

Ослабление достоверности: существуют различия в характеристиках популяций во включенных исследованиях (прямо указано в публикации или выявлено в результате собственной проверки).

Неопределенная оценка: характеристики популяций, включенных в сетевой мета-анализ исследований не описаны.

6. Сопоставимы ли характеристики вмешательств во включенных исследованиях?

Усиление достоверности: исследуемые вмешательства принципиально не различаются по режимам дозирования, форме выпуска препарата и т.п. Информация об исследуемых вмешательствах должна быть приведена в публикации в явном виде для каждого из включенных исследований.

Ослабление достоверности: существуют различия в характеристиках вмешательства в исследованиях (прямо указано в публикации или следует из инструкции по применению ЛП).

Неопределенная оценка: не приведена информация об исследуемых вмешательствах для каждого из включенных исследований.

7. Сопоставимы ли характеристики общего контроля во включенных исследованиях?

Усиление достоверности: общий контроль должен быть одинаковым (плацебо, стандартная терапия, конкурирующее вмешательство или отсутствие вмешательства), в ином случае проведение сравнения через общий контроль недопустимо.

Ослабление достоверности: контроль, использованный для непрямого сравнения, не является одинаковым.

Неопределенная оценка: не приведена информация об общем контроле.

8. Выявлены ли различия в модификаторах эффекта во включенных исследованиях?

Усиление достоверности: различия в модификаторах эффекта выявлены не были (при условии проведения соответствующей проверки с применением статистических методов), при этом приведены пороговые и рассчитанные уровни статистической значимости.

Ослабление достоверности: различия модификаторов эффекта были выявлены на основании проверки (с применением статистических методов).

Неопределенная оценка: недостаточно информации либо другие причины, не позволяющие выставить определенную оценку.

Оценка достоверности по разделу «Доказательная база»

Положительная: наличие не более чем одной неопределенной оценки (за исключением вопроса №4, если неопределенная оценка неприменима) при условии усиления достоверности по остальным вопросам.

Неопределенная: неопределенные оценки в двух и более вопросах (за исключением вопроса №4, если неопределенная оценка неприменима) при условии усиления достоверности по остальным вопросам.

Отрицательная: во всех остальных случаях.

АНАЛИЗ

9. Корректно ли выполнен сетевой мета-анализ?

Усиление достоверности: описаны применяемые для проведения сетевого мета-анализа методы, даны ссылки на публикации о методах и используемые

программные продукты. Отсутствуют «наивные» сравнения: проведен расчет величины относительного эффекта через общий контроль, приведен ее 95% ДИ.

Ослабление достоверности: в исследовании присутствуют «наивные» сравнения или не приведен 95% ДИ для величины относительного эффекта.

Неопределенная оценка: информация о методах проведения сетевого мета-анализа недостаточна либо отсутствует.

Два последних ответа приводят к прекращению анализа, общая достоверность сетевого мета-анализа оценивается как недостаточная.

Оценка достоверности по разделу «Анализ»

Положительная: при усилении достоверности.

Отрицательная: при ослаблении достоверности и неопределенной оценке по вопросу.

КАЧЕСТВО ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ И ТРАНСПАРЕНТНОСТЬ

10. Было ли представлено графическое или табличное описание сети доказательств, содержащее информацию о всех РКИ, включенных в сетевой мета-анализ?

Усиление достоверности: в тексте публикации приведена информация (в виде рисунка или таблицы), отображающее в явном виде сеть доказательств, количество РКИ, включенное в каждое «звено», и ссылки на оригинальные публикации о них.

Ослабление достоверности: не выполнено хотя бы одно условие из пункта «Усиление достоверности».

11. Приведены ли результаты отдельных РКИ и мета-анализов, включенных в сетевой мета-анализ или во вспомогательные мета-анализы?

Усиление достоверности: в тексте публикации в явном виде приведены результаты всех отдельных исследований, включенных в сеть доказательств.

Ослабление достоверности: в тексте публикации не приведены результаты всех отдельных исследований либо приведены частично.

12. Корректно ли представлены результаты отдельных исследований, мета-анализов и сетевого мета-анализа?

Усиление достоверности: результаты отдельных исследований приведены в тексте публикации. Результаты РКИ, мета-анализов и сетевого мета-анализа должны быть представлены:

- В форме абсолютных и относительных частот, ОР, ОШ, разности абсолютных рисков, их 95% ДИ, а также уровней статистической значимости (для бинарных исходов);
- В форме средних, среднеквадратических отклонений и/или 95% ДИ для среднего, в форме разности средних и ее 95% ДИ либо медиан и их разностей с их 95% ДИ, а также достигнутых уровней статистической значимости (для непрерывных исходов);
- В виде отношения угроз и его 95% ДИ, а также уровней статистической значимости (для оценок времени до события);

Для мета-анализа и сетевого мета-анализа дополнительно должны быть указаны:

- Величины мер гетерогенности, достигнутые уровни статистической значимости статистических тестов анализа гетерогенности,
- Используемые математические модели.

Ослабление достоверности: хотя бы часть результатов приведена в несоответствующем данным требованиям виде.

<p>Оценка достоверности по разделу «Качество представления результатов и транспарентность»</p> <p>Положительная: все три оценки усиливают достоверность.</p> <p>Отрицательная: наличие хотя бы одной оценки, приводящей к снижению достоверности.</p>
<p>ИНТЕРПРЕТАЦИЯ</p>
<p>13. Обоснованы ли выводы?</p> <p>Усиление достоверности: выводы сформулированы с указанием на конкретные результаты. Выводы по первичным исходам являются однозначными, отсутствуют ошибки в интерпретации полученных расчетов. Выводы учитывают методологическое качество оригинальных исследований и сетевого мета-анализа.</p> <p>Ослабление достоверности: не выполнено хотя бы одно из указанных условий.</p>
<p>Оценка достоверности по разделу «Интерпретация»</p> <p>Положительная: при усилении достоверности.</p> <p>Отрицательная: при ослаблении достоверности по вопросу.</p>
<p>КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ</p>
<p>14. Существовал ли потенциальный конфликт интересов?</p> <p>Усиление достоверности: авторы сетевого мета-анализа заявляют об отсутствии конфликта интересов, потенциального конфликта интересов не было выявлено, при этом перечень возможных источников конфликта интересов и указание места работы авторов исследования явно присутствует в публикации.</p> <p>Ослабление достоверности: наличие хотя бы одного из следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хотя бы один авторов исследования получал персональный грант от компании-производителя исследуемого препарата; • Хотя бы один из авторов исследования является сотрудником компании-производителя исследуемого препарата; • Представители компании-производителя напрямую участвовали хотя бы в одном из следующих этапов работы: разработка дизайна исследования, процесс распределения пациентов, сбор данных, анализ данных, интерпретация результатов. <p>Оценка невозможна: в тексте публикации не приведено информации о потенциальном конфликте интересов.</p>
<p>15. Если присутствовал конфликт интересов, были ли приняты меры по его урегулированию?</p> <p>Усиление достоверности: в тексте публикации приведены меры по урегулированию конфликта интересов, например, четко описана роль спонсора в организации исследования и явно указано на невмешательство спонсора в проведение исследования.</p> <p>Ослабление достоверности: в тексте публикации не приведено информации о мерах по урегулированию конфликта интересов.</p>
<p>Оценка достоверности по разделу «Конфликт интересов»</p> <p>Положительная: обе оценки ведут к усилению достоверности</p> <p>Неопределенная: по 14 вопросу оценка является неопределенной, по 15 вопросу – усиливающей достоверность.</p> <p>Отрицательная: наличие хотя бы одной оценки, приводящей к снижению достоверности.</p>

Таблица П6. Вопросник для оценки методологического качества сетевого мета-анализа* [15, 16]

Вопросы		Усиление достоверности	Ослабление достоверности	Неопределенная оценка			
				Неприменимо	Нет информации	Недостаточно информации	Другие причины**
Доказательная база							
1	Выполнен ли систематический поиск исследований?	Да	Нет				
2	Включены ли в сетевой мета-анализ только РКИ и/или мета-анализы РКИ?	Да	Нет (ведет к прекращению оценки)		Ведет к прекращению оценки	Ведет к прекращению оценки	Ведет к прекращению оценки
3	Было ли методологическое качество всех включенных в сетевой мета-анализ РКИ высоким или средним (как отдельных РКИ, так и включенных в мета-анализы)?	Да	Нет				
4	Было ли методологическое качество всех включенных мета-анализов высоким или средним?	Да	Нет	Мета-анализы не включены в сетевой мета-анализ			
5	Сопоставимы ли характеристики популяций во включенных исследованиях?	Да	Нет				
6	Сопоставимы ли характеристики вмешательств во включенных исследованиях?	Да	Нет				
7	Сопоставимы ли характеристики общего контроля во включенных исследованиях?	Да	Нет				
8	Выявлены ли различия модификаторов эффекта между	Нет	Да				

	различными сравнениями внутри сети?						
Итоговая оценка доказательной базы		Положительная	Отрицательная	Неопределенная			
Анализ							
9	Корректно ли выполнен сетевой мета-анализ?	Да	Нет (ведет к прекращению оценки)		Ведет к прекращению оценки	Ведет к прекращению оценки	Ведет к прекращению оценки
Итоговая оценка по разделу		Положительная	Отрицательная				
Качество представления результатов и прозрачность							
10	Было ли представлено графическое или табличное описание сети доказательств, содержащее информацию о количестве РКИ на каждое прямое сравнение?	Да	Нет				
11	Приведены ли результаты отдельных исследований и мета-анализов, включенных в сетевой мета-анализ или во вспомогательные мета-анализы?	Да	Нет				
12	Корректно ли представлены результаты отдельных исследований, мета-анализов и сетевого мета-анализа?	Да	Нет				
Итоговая оценка по разделу		Положительная	Отрицательная				
Интерпретация							
13	Обоснованы ли выводы?	Да	Нет				
Итоговая оценка по разделу		Положительная	Отрицательная				
Конфликт интересов							

14	Существовал ли потенциальный конфликт интересов?	Нет	Да				
15	Если конфликт интересов присутствовал, были ли приняты меры по его урегулированию?	Да	Нет				
Итоговая оценка по разделу		Положительная	Отрицательная	Неопределенная			
Итоговая оценка достоверности: достаточна ли достоверность?***		Да	Нет				

Примечание. Ячейка с серой заливкой – соответствующая оценка не может быть выставлена.

*Уровень доказательности присваивается в зависимости от ответа на вопрос об итоговой оценке достоверности «Достаточна ли достоверность?»: при ответе «Да» присваивается уровень доказательности IIIa, при ответе «Нет» – уровень IIIc.

**Включая недостаточные компетенции лица, заполняющего вопросник.

***Итоговая достоверность результатов оценивается как достаточная при отсутствии отрицательных оценок и не более одной неопределенной оценки по разделам, во всех остальных случаях достоверность оценивается как недостаточная. Правила, согласно которым выставляется оценка достоверности по каждому из разделов в отдельности представлена в табл. П5 Приложения настоящих методических рекомендаций.