

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

*Проект<sup>1</sup>*

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ  
СРАВНИТЕЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И  
БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА,  
ЭКОНОМИЧЕСКИХ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЕГО  
ПРИМЕНЕНИЯ НА ОСНОВАНИИ РАНЖИРОВАННЫХ ШКАЛ**

**Москва 2017 г.**

---

<sup>1</sup> Настоящие методические рекомендации будут утверждены после принятия соответствующих изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утвержденные постановлением Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871.

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

## Содержание

<b>1. Введение</b> .....	4
<b>2. Основные термины и определения, используемые в данных методических рекомендациях</b>	5
<b>3. Общие положения</b> .....	11
<b>4. Оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, дополнительной терапевтической ценности лекарственного препарата на основе интегральных шкал комплексной оценки</b> .....	12
<b>5. Оценка экономических последствий применения лекарственного препарата на основе интегральных шкал комплексной оценки</b> .....	22
<b>6. Изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата на основе интегральных шкал комплексной оценки</b> .....	28
<b>Список литературы</b> .....	31
<b>Приложение</b> .....	33
<b>Таблица П1. Шкала оценки уровней доказательности результатов клинических исследований лекарственных препаратов</b> .....	33
<b>Таблица П2. Шкала оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований лекарственных препаратов</b> .....	33
<b>Таблица П3. Шкала интегральной количественной оценки качества клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения</b> .....	34
<b>Таблица П4. Шкала количественной оценки эффективности применения лекарственного препарата в рамках клинических исследований</b> .....	36
<b>Таблица П5. Шкала количественной оценки безопасности применения лекарственного препарата в рамках клинических исследований</b> .....	37
<b>Таблица П6. Шкала количественной оценки дополнительной терапевтической ценности лекарственного препарата</b> .....	40
<b>Таблица П7. Шкала оценки стоимости курса (года) лечения лекарственным препаратом</b> .....	40
<b>Таблица П8. Шкала клинико-экономической оценки лекарственного препарата</b> .....	41
<b>Таблица П9. Шкала оценки влияния на бюджет лекарственного препарата</b> .....	44
<b>Таблица П10. Количественная оценка дополнительных данных о лекарственном препарате</b> .....	45

## 1. Введение

В качестве правовой нормы в Российской Федерации в 2014 г. было введено понятие «комплексная оценка лекарственного препарата», в рамках которой проводится оценка зарегистрированного лекарственного препарата (ЛП), включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения ЛП в целях принятия решений о возможности включения препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее Перечень ЖНВЛП), нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов. Организация проведения комплексной оценки ЛП относится к полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств [1].

С момента принятия Постановления Правительства РФ №871 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] продолжается процесс совершенствования ранжированных интегральных шкал, на основании которых проводится комплексная оценка ЛП.

В частности, в шкалах по оценке уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП и количественной оценке качества клинического исследования ЛП для медицинского применения предлагается введение понятия «сетевой мета-анализ (в том числе, не прямые сравнения и смешанные сравнения)».

Предлагаемые изменения в Постановление Правительства РФ № 871 также затрагивают пересмотр шкалы оценки клинико-экономической эффективности ЛП с введением вместо указанной шкалы трех шкал - шкалы оценки стоимости курса (года) лечения ЛП, шкалы клинико-экономической оценки ЛП и шкалы оценки влияния на бюджет. Кроме этого, изменения предлагается внести в шкалу количественной оценки дополнительной терапевтической ценности ЛП и шкалу оценки дополнительных данных о ЛП.

Предлагаемые изменения направлены на методологическое совершенствование интегральных шкал комплексной оценки ЛП, повышение прозрачности процесса принятия решений при включении ЛП в перечни ЛП для медицинского применения в рамках Постановления Правительства № 871.

**Целью** настоящих методических рекомендаций является формирование интегральных шкал комплексной оценки ЛП для изучения сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, экономических и дополнительных последствий его применения в рамках формирования перечней ЛП для медицинского применения.

Настоящие методические рекомендации сформированы с учетом предлагаемых изменений в Постановление Правительства РФ № 871 и предназначены для всех заинтересованных сторон, участвующих в формировании перечней ЛП для медицинского применения.

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

**Анализ времени до наступления события** – статистические процедуры для анализа времени между точкой включения участника в исследование и определенным изучаемым исходом [3].

**Анализ "затраты-эффективность"** – тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнение затрат (в денежных единицах) и последствий (в натуральных единицах, например, приобретенные годы жизни, выявленные случаи, предотвращенные дни госпитализации или нетрудоспособности и др.) применения двух и более лекарственных препаратов [4, 5, 7].

**Анализ "минимизации затрат"** – вариант анализа "затраты-эффективность", при котором проводят сравнительную оценку двух и более лекарственных препаратов, характеризующихся сопоставимой эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью [4, 5, 7].

**Анализ "затраты-полезность (утилитарность)"** – вариант анализа "затраты-эффективность", при котором эффективность применения лекарственных препаратов оценивается в единицах полезности с точки зрения потребителя медицинской помощи, например, качество жизни. Наиболее часто используется интегральный показатель "число лет качественной жизни" [4, 5, 7].

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

**Бинарные данные** – данные, выраженные только двумя допустимыми альтернативными значениями [3].

**Дизайн исследования** – структура исследования, конкретные детали исследуемой популяции, временные рамки, метод и процедуры, включая рассмотрение этических вопросов [8].

**Доверительный интервал** – 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 [3].

**Доказательная медицина** – надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [9, 10].

**Затраты** – денежная оценка ресурсов [–4 - 7].

**Инкрементный показатель «затраты / эффективность»** – показатель соотношения затрат и эффективности, показывающий каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при применении более эффективного лекарственного препарата. Рассчитывается только в случае, если клиническая эффективность рассматриваемого лекарственного препарата статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения, при этом затраты на терапию рассматриваемым лекарственным препаратом выше затрат на терапию препаратом сравнения [4,7].

**Исследование контролируемое** – исследование, в котором данные собираются от основной (экспериментальной) и контрольной групп [3].

**Исследование серии случаев** – изучение серии (группы) пациентов, как правило численностью 10 человек и более, имеющих определённое заболевание/исходы. Контрольная группа в исследовании серии случаев отсутствует [11].

**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 [8].

**Исследование «случай-контроль»** – аналитическое эпидемиологическое исследование лиц с определённой болезнью (или другим признаком исхода) и лиц соответствующей контрольной группы (сравнительной, референтной), у которых болезнь отсутствует. Связь признака и болезни изучается путём сравнения лиц, имеющих интересующий исход и не имеющих интересующий исход, по частоте встречаемости среди них признака или, если признаки количественные, по уровню признака в каждой группе [8].

**Исход** – любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [8].

**Клинико - экономическое исследование** – изучение применения в клинической практике методов диагностики, профилактики, лекарственного и нелекарственного лечения, реабилитации, выполняемое с целью оценки соотношения результатов и связанных с ними затрат [4, 6].

**Клиническое исследование** – 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 [12].

**Когортное исследование** – эпидемиологическое аналитическое исследование, в котором выделяют подгруппы определённой популяции, которые были или могли быть подвержены в прошлом или будущем в той или иной степени воздействию фактора (факторов), предположительно влияющего на развитие того или иного заболевания (или другого исхода). Одной из основных особенностей когортного исследования может являться наблюдение за большим количеством лиц в течение длительного времени [8].

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

**Мета-анализ** – статистический анализ, обобщающий результаты нескольких сопоставимых (по характеристикам включенных пациентов, изучаемых вмешательств и др.), 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 [8].

**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 [13].

**Непрерывные данные** – количественные данные, принимающие значения на непрерывной шкале значений [3].

**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 [14].

**Открытое исследование** – исследование, в котором не применялся слепой метод («ослепление») [11].

**Относительный риск** – 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 [3].

**Отношение угроз** – отношение величины угрозы в одной группе пациентов к величине угрозы в другой группе пациентов. Принимается постоянным в течение всего периода наблюдения. Как правило, данная мера исхода применяется при анализе времени до наступления события [15].

**Отношение шансов** – 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 [3].

**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 [3]. Популяция – термин, не обязательно применяемый к людям; объектами выборки могут быть учреждения, регистрационные записи или события [8].

**Прямые затраты** – стоимость ресурсов, которые были израсходованы в связи с заболеванием или состоянием здоровья [4-7].

**Прямые медицинские затраты** – расходы, непосредственно связанные с процессом оказания медицинской помощи при данном заболевании: проведением диагностики, лечением, реабилитацией и профилактикой (затраты на лекарственные препараты, изделия медицинского назначения, медицинские услуги, лабораторные и инструментальные методы исследования, расходные материалы, содержание пациента в лечебном учреждении или медицинские услуги на дому, транспортировка санитарным транспортом и др.) [4-7].

**Рандомизация** – случайное отнесение людей к группам, например, для экспериментальных или контрольных схем лечения [8].

**Рандомизированное контролируемое испытание** – 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 [8].

**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 [14].

**Систематическая ошибка** – систематическое (неслучайное, однонаправленное) отклонение результатов от истинных значений [3].

**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 [8].

**Смешанное сравнение** – мета-анализ, объединяющий результаты прямого и непрямого сравнения. Смешанное сравнение возможно в том случае, если сеть доказательств включает не прямые сравнения более двух препаратов, а также как минимум одну пару препаратов, сравниваемых с помощью как непрямого сравнения, так и прямых сравнительных исследований [14, 16].

**Статистическая значимость** – максимально допускаемая исследователем вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы (об отсутствии различия между группами, об отсутствии взаимосвязи признаков и т.п.) статистического теста [3].

**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. Общие положения**

3.1. Настоящие методические рекомендации рассматривают порядок анализа информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценки экономических и изучения дополнительных последствий применения ЛП, подаваемых на включение (исключение) в перечни ЛП для медицинского применения (Перечень ЖНВЛП, перечень дорогостоящих ЛП, перечень ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан) на основе интегральных (ранжированных) шкал комплексной оценки ЛП в рамках вносимых поправок в постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871.

3.2. В соответствии с вносимыми поправками в постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871, анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценка экономических последствий применения ЛП осуществляется экспертными организациями, а изучение дополнительных последствий применения ЛП проводится ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (далее – ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России).

3.3. В соответствии с вносимыми поправками в постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871, анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценка экономических и изучение дополнительных последствий применения ЛП осуществляется на основании данных, представленных Заявителем, которые оформляются в виде Предложения о включении (исключении) ЛП в перечни ЛП для медицинского применения (далее – Предложение). В целях получения необходимой дополнительной информации и уточнения представленных в Предложении сведений экспертная организация и ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России осуществляет поиск и анализ необходимой дополнительной информации.

3.4. В соответствии с вносимыми поправками в постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871, проведению анализа информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценки экономических и изучения дополнительных последствий применения ЛП на основе интегральных (ранжированных) шкал комплексной оценки предшествует анализ методологического качества клинико-экономических исследований и исследований с использованием анализа влияния на бюджет, который является самостоятельным этапом комплексной оценки ЛП и не рассматривается в рамках настоящих методических рекомендаций.

#### **4. Оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, дополнительной терапевтической ценности лекарственного препарата на основе интегральных шкал комплексной оценки**

4.1. Основной целью оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, а также дополнительной терапевтической ценности ЛП является анализ результатов сравнительных клинических исследований ЛП для принятия решения о целесообразности его включения (исключения) в перечни ЛП для медицинского применения.

4.2. Оценка сравнительной клинической эффективности ЛП осуществляется на основе интегральных шкал комплексной оценки:

- Шкалы оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП (табл. П1 Приложения);
- Шкалы оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований ЛП (табл. П2 Приложения);
- Шкалы интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП для медицинского применения (табл. П3 Приложения);
- Шкалы количественной оценки эффективности применения ЛП в рамках клинических исследований (табл. П4 Приложения).

4.3. Шкалы оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП (табл. П1 Приложения) и оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований ЛП (табл. П2 Приложения) являются вспомогательными шкалами, которые используются для выполнения оценки по шкале интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП для медицинского применения (табл. П3 Приложения).

4.4. В шкале оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП представлена балльная оценка клинических исследований в зависимости от уровня доказательности, соответствующего тому или иному дизайну исследования, в шкале оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований ЛП – в зависимости от уровня убедительности доказательств. В шкале интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП для медицинского применения указано соответствие клинических исследований в зависимости от их характеристик (дизайн и риск возникновения систематических ошибок) тем или иным уровням доказательности данных и уровням убедительности доказательств.

Оценка в баллах для каждого отдельного клинического исследования, представленного в Предложении, определяется как произведение оценки в баллах уровня доказательности<sup>2</sup> данных и оценки в баллах уровня убедительности доказательств в соответствии с их сочетанием, представленным в шкале интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП для медицинского применения. В случае наличия нескольких клинических исследований в Предложении вычисляется отношение суммы оценок всех представленных клинических исследований к их количеству (средний балл для всех клинических исследований).

Пороговый балл по результатам оценки сравнительной клинической эффективности ЛП составляет не менее 18 баллов для рекомендации к включению ЛП и не менее 12 баллов для рекомендации к включению орфанного ЛП.

В шкале интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП оценка риска возникновения систематических ошибок (т.е. оценка методологического качества клинических исследований) должна проводиться для исследований любого дизайна, что соответствует принципам доказательной медицины.

Методологическое качество зависит от риска возникновения систематических ошибок в клиническом исследовании. Согласно предлагаемым изменениям в Постановлении Правительства РФ № 871 в шкале интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП для медицинского применения риск возникновения систематических ошибок оценивается в зависимости от дизайна исследования. Оценка методологического качества исследования должна проводиться только на основании предоставленной полнотекстовой версии публикации/отчета по результатам клинического исследования.

Критерии низкого, среднего или высокого риска возникновения систематических ошибок в зависимости от дизайна исследования:

- **Низкая вероятность ошибок систематическим обзорам и/или мета-анализам** присваивается в случае соблюдения всех указанных ниже условий оценки вероятности возникновения систематических ошибок:
  - поиск и отбор работ выполнен двумя или более исследователями;
  - для поиска литературы использовались как минимум две электронные библиографические базы данных;

---

<sup>2</sup> В шкале оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП для рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) балльная оценка зависит от наличия/отсутствия ослепления: 9 баллов для РКИ с ослеплением и 8 баллов для открытых РКИ – что необходимо учитывать при вычислении итоговой интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП для медицинского применения

- представлена информация о количестве включенных и исключенных работ с указанием причин исключения;
- представлена характеристика включенных исследований.

Поиск и отбор работ (а также извлечения данных из релевантных исследований) для включения в систематический обзор и мета-анализ должны проводиться независимо двумя или более исследователями (в целях обеспечения систематичности выполнения данных процессов и нивелирования влияния «человеческого фактора» на результаты поиска и отбора информации); также рекомендуется, чтобы был описан способ достижения консенсуса в случае возникновения разногласий в процессе поиска и/или отбора исследований. Для выполнения поиска должны быть использованы не менее двух электронных библиографических баз данных: например, Medline, EMBASE, Кокрановская библиотека (англ. Cochrane library), eLibrary.ru и др. Рекомендуется также описание стратегии поиска: ключевых слов, временного диапазона поиска. Авторы публикаций могут представить информацию о количестве включенных и исключенных в систематический обзор и мета-анализ работах как в текстовом, так и в графическом виде. Характеристика включенных исследований, как правило, включает в себя такие сведения о пациентах (участниках исследования) как возраст, раса, пол, социально-экономические данные, стадия и тяжесть заболевания, его длительность, сопутствующие заболевания, а также сведения о дизайне и результатах оценки методологического качества исследований, включенных в мета-анализ [17].

- **Низкая вероятность ошибок РКИ** присваивается в случае соблюдения всех указанных ниже условий оценки вероятности возникновения систематических ошибок:
  - рандомизация проводилась на основе случайной последовательности чисел, генерируемой компьютером;
  - «ослепление» было заявлено или отсутствие «ослепления» не могло повлиять на эффект вмешательства (если изучаемый в исследовании первичный критерий эффективности или безопасности являлся объективным);
  - доля пациентов, выбывших из исследования, составила менее 20% или изучался анализ времени до события (например, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и т.п.);
  - представлены результаты по всем запланированным для изучения критериям эффективности и безопасности.

Наиболее широко распространенным методом обеспечения рандомизации является последовательность чисел, генерируемой компьютером, однако рандомизация может быть

обеспечена и другими методами (например, таблицей случайных чисел, бросанием игральных костей, выбрасыванием жребия/монеты). При оценке корректности выполнения «ослепления» необходимо учитывать возможность того, что ослепление 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 ЛП, специфических побочных явлений, необходимости модификации дозы, ярко выраженного эффекта лечения). Запланированные для изучения критерии (исходы) эффективности и безопасности могут быть представлены в протоколе исследования, регистре клинических исследований, предварительных публикациях и т.п. [18].

- **Низкая вероятность ошибок сетевых мета-анализов (в том числе непрямых сравнений и смешанных сравнений)** присваивается в случае соблюдения всех указанных ниже условий оценки вероятности возникновения систематических ошибок:
  - в сетевой мета-анализ (в т.ч. не прямое сравнение и смешанное сравнение) включены только РКИ или мета-анализы РКИ;
  - характеристики популяций, вмешательств и общего контроля сопоставимы;
  - представлено графическое или табличное описание сети доказательств;
  - приведены результаты отдельных исследований, включенных в сетевой мета-анализ (в т.ч. не прямое сравнение и смешанное сравнение).

Включение в сетевой мета-анализ (в том числе не прямое сравнение и смешанное сравнение) нерандомизированных исследований приводит к ослаблению достоверности, полученных по его итогам доказательств. В сетевых мета-анализах (в том числе непрямых сравнениях и смешанных сравнениях) сопоставимость популяций подразумевает одинаковые (или сходные) критерии включения и исключения пациентов в отдельных РКИ и мета-анализах, исследуемые ЛП не должны принципиально различаться по режимам дозирования, форме выпуска ЛП, общий контроль также должен быть одинаковым (плацебо, стандартная терапия, конкурирующее вмешательство или отсутствие вмешательства), в ином случае проведение сравнения через общий контроль недопустимо. В публикации по результатам сетевого мета-анализа (в том числе непрямого сравнения и смешанного сравнения) должна быть приведена информация (в графическом или табличном виде), отображающая сеть доказательств, количество РКИ или мета-анализов РКИ, включенное в каждое «звено» (англ. arm), и ссылки на оригинальные публикации о них, а также результаты каждого из таких исследований в отдельности в виде таблицы или рисунка [19].

- **Низкая вероятность ошибок когортным исследованиям** присваивается в случае соблюдения всех указанных ниже условий оценки вероятности возникновения систематических ошибок:
  - когорта является репрезентативной по отношению к изучаемой популяции;
  - изучаемые когорты отобраны из одной и той же популяции;
  - подтверждено отсутствие интересующего критерия эффективности или безопасности в начале исследования;
  - критерии эффективности или безопасности оценивались с помощью независимой оценки (в том числе с ослеплением) или использовались сведения о пациентах из баз данных (регистров).

В случае, если когорта представляет собой отдельную социальную группу (например, группу из профессионального сообщества, медсестры, волонтеры и т.п.) – такая когорта не будет являться репрезентативной по отношению к изучаемой популяции (за исключением случаев, когда в исследовании изучается непосредственно группа из профессионального сообщества). В случае, если в когортном исследовании изучается одна когорта оценка соответствующего критерия риска возникновения ошибок является неприменимой. Критерии эффективности/безопасности могут оцениваться по сведениям из баз данных (регистров пациентов), извлеченных по идентификатору пациента [20].

- **Низкая вероятность ошибок исследованиям «случай-контроль»** присваивается в случае соблюдения всех указанных ниже условий оценки вероятности возникновения систематических ошибок:
  - группа «случаев» является репрезентативной;
  - группа «контролей» отбиралась из той же популяции, что и группа «случаев»;
  - подтверждено отсутствие интересующего критерия эффективности или безопасности в начале исследования;
  - критерии эффективности или безопасности оценивались с помощью независимой оценки (в т.ч. с ослеплением) или использовались сведения о пациентах из баз данных (регистров).

В исследовании «случай-контроль» должны быть 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). Если в исследовании «случай-контроль» изучались «случаи» с впервые возникшим исходом, то должно быть указано об отсутствии изучаемого исхода в прошлом. Источниками информации о критериях эффективности/безопасности должны являться записи с высокой степенью достоверности (например, протокол хирургической операции) или



структурированное интервью, в процессе которого было соблюдено ослепление по отношению к принадлежности пациентов к группе «случаев»/«контроля» [20].

- **Средняя вероятность ошибок исследованиям любого дизайна** присваивается в случае отсутствия информации или недостаточности информации по одному или более условию оценки вероятности возникновения систематических ошибок.
- **Высокая вероятность ошибок исследованиям любого дизайна** присваивается в случае несоблюдения одного или более условий оценки вероятности возникновения систематических ошибок.

В табл. 1 и табл. 2 представлены примеры расчетов итоговой интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП в соответствии с указанными шкалами.

**Таблица 1.** Пример расчетов итоговой интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП

<b>№</b>	<b>Характеристика клинического исследования</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Уровень убедительности</b>	<b>Общая оценка клинического исследования в баллах</b>
1	РКИ* с ослеплением с низкой вероятностью ошибок	II	A	$9 \times 3 = 27$
2	РКИ с ослеплением со средней вероятностью ошибок	II	A	$9 \times 3 = 27$
3	Открытое РКИ со средней вероятностью ошибок	II	A	$8 \times 3 = 24$
4	РКИ с ослеплением с высокой вероятностью ошибок	II	A	$9 \times 1 = 9$
<b>Итоговая интегральная количественная оценка качества клинического исследования лекарственного препарата = <math>(27+27+24+9) / 4</math></b>				<b>21,75</b>

\*РКИ – рандомизированное контролируемое испытание

**Таблица 2.** Пример расчетов итоговой интегральной количественной оценки качества клинического исследования ЛП

<b>№</b>	<b>Характеристика клинического исследования</b>	<b>Уровень доказательности</b>	<b>Уровень убедительности</b>	<b>Общая оценка клинического исследования в баллах</b>
1	Систематический обзор и мета-анализ РКИ* со средней вероятностью ошибок	I	A	10x3=27
2	Открытое РКИ с низкой вероятностью ошибок	II	A	8x3=24
3	Сетевой мета-анализ с низкой вероятностью ошибок	III	A	7x3=21
4	Непрямое сравнение с высокой вероятностью ошибок	III	C	7x1=7
5	Когортное исследование со средней вероятностью ошибок	IV	B	6x2=12
<b>Итоговая интегральная количественная оценка качества клинического исследования лекарственного препарата =</b> <b>(27+24+21+7+12) / 5</b>				<b>18,2</b>

\*РКИ – рандомизированное контролируемое испытание

4.5. Шкала количественной оценки эффективности применения ЛП (табл. П4 Приложения) в рамках клинических исследований не имеет порогового проходного балла. Данная шкала в большей степени ориентирована на оценку исходов, основанных на бинарных данных, нежели на оценку исходов, основанных на непрерывных данных или на анализе времени до наступления события.

Для оценки исходов, основанных на анализе времени до наступления события (например, общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и др.) и исходов, основанных на непрерывных данных (например, средняя продолжительность госпитализации, средняя продолжительность симптомов и др.) по шкале количественной оценки эффективности

применения ЛП в рамках клинических исследований в соответствии с принципами доказательной медицины рекомендуется использовать данные о наличии/отсутствии статистически значимых преимуществ предлагаемого ЛП по сравнению с альтернативными препаратом и интерпретировать их следующим образом:

- Для исходов, основанных на анализе времени до наступления события – при оценке статистической значимости различий в эффективности:
  - предлагаемый ЛП статистически значимо эффективнее препарата сравнения, если доверительный интервал (ДИ) не включает 1 для отношения угроз (ОУ) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ ;
  - Статистически значимые различия в эффективности между предлагаемым ЛП и препаратом сравнения отсутствуют, если ДИ включает 1 для ОУ и/или показатель статистической значимости  $P \geq 0,05$ ;
- Для исходов, основанных на непрерывных данных – при оценке статистической значимости различий в эффективности:
  - предлагаемый ЛП статистически значимо эффективнее препарата сравнения, если ДИ не включает 0 для разности средних (РС) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ ;
  - Статистически значимые различия в эффективности между предлагаемым ЛП и препаратом сравнения отсутствуют, если ДИ включает 0 для РС и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ .

Для расчетов по шкале количественной оценки эффективности применения ЛП в рамках клинических исследований необходимо учитывать критерии эффективности (исходы) во всех клинических исследованиях, представленных в Предложении. Для получения итоговой средней оценки эффективности по шкале количественной оценки эффективности применения ЛП в рамках клинических исследований необходимо вычислить отношение суммы баллов по каждому критерию эффективности к количеству критериев.

*В табл. 3 представлен пример расчетов по шкале количественной оценки эффективности применения ЛП в рамках клинических исследований.*

**Таблица 3. Пример расчетов по шкале количественной оценки эффективности применения ЛП в рамках клинических исследований**

<b>Критерий эффективности</b>	<b>Оценка степени достижения целевого результата</b>	<b>Достижение целевого результата с учетом преимущества перед</b>	<b>Оценка в баллах</b>

		<i>терапией препаратами сравнения (в процентах)</i>	
<i>Общая выживаемость</i>	<i>Полностью достигнут целевой результат (высокая эффективность)</i>	<i>100 (Медиана общей выживаемости у ЛП, рассматриваемого для включения в Перечень ЖНВЛП, составила 16,2 мес. в сравнении с 9,5 мес. у препарата сравнения, P&lt;0,001)</i>	<i>10</i>
<i>Выживаемость без прогрессирования</i>	<i>Не достигнут целевой результат (низкая эффективность или отсутствие эффективности)</i>	<i>0 (ЛП, рассматриваемый для включения в Перечень ЖНВЛП, в сравнении с альтернативным ЛП: ОУ* 0,94, 95% ДИ** (0,79; 1,13))</i>	<i>0</i>
<i>Полный ответ на терапию</i>	<i>Частично достигнут целевой результат (средняя эффективность)</i>	<i>35</i>	<i>3,5</i>
<i>Частичный ответ на терапию</i>	<i>Частично достигнут целевой результат (средняя эффективность)</i>	<i>20</i>	<i>2,0</i>
<i>Стабилизация заболевания</i>	<i>Частично достигнут целевой результат (средняя эффективность)</i>	<i>24</i>	<i>2,4</i>
<b><i>Итого</i></b>	<b><i>Средняя оценка эффективности = (10+ +0+3,5+2,0+2,4) / 5</i></b>		<b><i>3,58</i></b>

\*ОУ – отношение угроз

\*\*ДИ – доверительный интервал

4.6. Безопасность ЛП оценивается по шкале количественной оценки безопасности применения ЛП (табл. П5 Приложения) в рамках клинических исследований. Данная шкала не имеет порогового проходного балла.

Для расчетов по шкале количественной оценки безопасности применения ЛП в рамках клинических исследований необходимо учитывать критерии безопасности (исходы) во всех клинических исследованиях, представленных в Предложении, т.е. для расчетов по каждому уровню безопасности ЛП должна использоваться средняя частота возникновения побочных явлений по данному уровню, исходя из всех представленных клинических исследований (если таких исследований было больше одного). Для получения итоговой оценки безопасности по шкале количественной оценки безопасности применения ЛП в рамках клинических исследований необходимо вычислить сумму произведений средних баллов по каждому уровню безопасности ЛП и соответствующего весового коэффициента.

*В табл. 4 представлен пример расчетов по шкале количественной оценки безопасности применения ЛП в рамках клинических исследований.*

**Таблица 4.** *Пример расчетов по шкале количественной оценки безопасности применения ЛП в рамках клинических исследований*

<b>Уровень безопасности ЛП</b>	<b>Частота возникновения побочных явлений (в процентах)</b>	<b>Оценка в баллах</b>	<b>Весовой коэффициент</b>	<b>Итоговая оценка в баллах по уровню безопасности ЛП (в баллах)</b>
<i>Побочные явления отсутствуют</i>	0	0	0	0
<i>Побочные действия легкой степени</i>	48	-2	0,25	$-2 \times 0,25 = -0,5$
<i>Побочные действия средней тяжести</i>	37	-3	0,5	$-3 \times 0,5 = -1,5$
<i>Побочные действия тяжелой степени</i>	12	-4	1	$-4 \times 1 = -4$

<b>Итого</b>	<b>Оценка уровня безопасности = (0) + (-0,5 + (-1,5) + (-4)</b>	<b>-6</b>
--------------	---	-----------

4.7. Дополнительная терапевтическая ценность ЛП оценивается по шкале количественной оценки дополнительной терапевтической ценности ЛП (табл. П6 Приложения). Данная шкала не имеет порогового проходного балла.

При оценке наличия/отсутствия клинических преимуществ по критерию нового механизма действия предлагаемого ЛП и препарата сравнения рекомендуется учитывать статистически значимые преимущества ЛП, установленные по результатам клинических исследований. Дополнительная терапевтическая ценность ЛП оценивается в том числе по представленной в Предложении научно-обоснованной информации о преимуществах и (или) особенностях механизма действия, большей безопасности альтернативного ЛП, включаемого в перечень, при диагностике, профилактике, лечении или реабилитации заболеваний, синдромов и состояний с учетом статистических данных о структуре заболеваемости и смертности в РФ.

По шкале количественной оценки дополнительной терапевтической ценности ЛП не вычисляется общая (суммарная) балльная оценка дополнительной терапевтической ценности ЛП – оценка в баллах присваивается каждому из двух критериев дополнительной терапевтической ценности в отдельности.

*В табл. 5 представлен пример расчетов по шкале количественной оценки дополнительной терапевтической ценности ЛП.*

**Таблица 5. Пример расчетов по шкале количественной оценки дополнительной терапевтической ценности ЛП**

<b>Критерий дополнительной терапевтической ценности</b>	<b>Результат оценки</b>	<b>Оценка в баллах</b>
<i>1. Кратность приема</i>	<i>Сохранение кратности приема</i>	<i>0</i>
<i>2. Новый механизм действия</i>	<i>Имеет клинические преимущества</i>	<i>+2</i>

## **5. Оценка экономических последствий применения лекарственного препарата на основе интегральных шкал комплексной оценки**

5.1. Основной целью оценки экономических последствий применения ЛП является изучение представленных в Предложении результатов клинико-экономических

исследований, исследований с использованием анализа влияния на бюджет, а также стоимости курса (года) лечения ЛП для принятия решения о целесообразности его включения (исключения) в перечни ЛП для медицинского применения.

5.2. Экономические последствия применения ЛП оцениваются на основе интегральных шкал комплексной оценки:

- Шкалы оценки стоимости курса (года) лечения ЛП (табл. П7 Приложения);
- Шкалы клинико-экономической оценки ЛП (табл. П8 Приложения);
- Шкалы оценки влияния на бюджет ЛП (табл. П9 Приложения).

5.3. Шкала оценки стоимости курса (года) лечения ЛП предполагает сравнительную оценку стоимости курса или годового лечения предлагаемым ЛП и препаратом сравнения в рамках рассматриваемого показания к применению (табл. П7 Приложения). Результат оценки выражается в баллах. Экспертная организация анализирует результаты расчета стоимости курса (года) лечения ЛП, представленного в Предложении. Кроме этого, экспертная организация должна провести собственный расчет стоимости курса (года) лечения ЛП. В случае расхождения результатов расчета, представленного в Предложении, и результатов расчета экспертной организации, оценка в баллах осуществляется по результатам расчета экспертной организации. В зависимости от результатов оценки (стоимость курса или года лечения предлагаемым ЛП ниже/сопоставима/выше, чем стоимость лечения препаратом сравнения), ЛП может набрать соответствующий балл: +2 (+1)/0/ -2 (-1). Для определения балла необходимо рассчитать процент отклонения стоимости курса или годового лечения предлагаемого ЛП и препарата сравнения.

*Например: стоимость года лечения предлагаемым ЛП «X» составляет 100 000 руб., а ЛП сравнения «У» составляет 80 000 руб. в рамках рассматриваемого показания к применению. Процент отклонения равен:  $(100\,000 - 80\,000)/80\,000 * 100\% = 25\%$ . Т.е. стоимость года лечения предлагаемым ЛП более чем на 20% выше стоимости года лечения препарата сравнения, балл = -2.*

Для шкалы оценки стоимости курса (года) лечения ЛП не предусмотрен пороговый балл для рекомендаций к включению. Балл, полученный в результате оценки стоимости курса (года) лечения ЛП не влияет на итоговую оценку.

5.4. Шкала клинико-экономической оценки ЛП предполагает оценку представленных в Предложении результатов проведенных клинико-экономических исследований в рамках рассматриваемого показания к применению (табл. П8 Приложения). Результат оценки выражается в баллах. В случае предоставления в Предложении результатов нескольких клинико-экономических исследований в рамках одного показания, для определения итоговой оценки выбирается исследование, набравшее наибольший балл. В случае

предоставления в Предложении результатов нескольких клинико-экономических исследований по разным показаниям, итоговая оценка осуществляется по каждому заявленному показанию.

В зависимости от клинической эффективности и затрат на применение предлагаемого ЛП и препарата сравнения, в шкале клинико-экономической оценки ЛП определено 7 разделов:

1. Клиническая эффективность предлагаемого ЛП статистически значимо выше (при оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал не включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ ) клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение ЛП характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения;
2. Клиническая эффективность предлагаемого ЛП статистически значимо выше (при оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал не включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ ) клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение ЛП характеризуется несущественными различиями с затратами на применение препарата сравнения;
3. Клиническая эффективность предлагаемого ЛП сопоставима клинической эффективности препарата сравнения (статистически значимые различия отсутствуют, при оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P \geq 0,05$ ), при этом применение ЛП характеризуется меньшими/несущественными различиями/большими затратами, чем применение препарата сравнения;
4. Клиническая эффективность предлагаемого ЛП статистически значимо выше (при оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал не включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ ) клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение ЛП характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения;



5. Клиническая эффективность предлагаемого ЛП статистически значимо ниже (при оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал не включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ ) клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение ЛП характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения;
6. Клиническая эффективность предлагаемого ЛП статистически значимо ниже (при оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал не включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ ) клинической эффективности препарата сравнения, при этом затраты на применение ЛП характеризуется незначительными различиями по сравнению с затратами на препарат сравнения;
7. Клиническая эффективность предлагаемого ЛП статистически значимо ниже (при оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал не включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ ) клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение ЛП характеризуется большими затратами по сравнению с затратами на препарат сравнения.

Для определения балла в рамках указанных разделов необходимо рассчитать процент отклонения клинико-экономических показателей для предлагаемого ЛП и препарата сравнения.

*Например: в результате клинико-экономического исследования, прошедшего оценку методологического качества, было показано, что при сопоставимой клинической эффективности предлагаемого препарата «X» и препарата сравнения «У» в рамках рассматриваемого показания применение препарата «X» характеризуется меньшими затратами (150 000 руб.), чем применение препарата «У» (200 000 руб.). Процент отклонения равен:  $(150\ 000 - 200\ 000) / 200\ 000 * 100\% = -25\%$ . Т.е. при сопоставимой клинической эффективности, клинико-экономический показатель предлагаемого ЛП на 25% ниже аналогичного показателя для препарата сравнения, балл = +4.*

В случае, если клиническая эффективность предлагаемого ЛП статистически значимо выше клинической эффективности препарата сравнения по аналогичным

показаниям (по результатам рандомизированного (ых) сравнительного (ых) клинического (их) исследования (ий), мета-анализа), при этом применение ЛП характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения (раздел 4 шкалы клинико-экономической оценки ЛП), в КЭИ, представленном в Предложении, рассчитывается инкрементный показатель «затраты/эффективность». Инкрементный показатель «затраты/эффективность» показывает каких дополнительных затрат (руб.) требует достижение одной дополнительной единицы эффективности (например, года сохраненной жизни) при применении более эффективного ЛП.

При балльной оценке инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого ЛП, имеющего аналоги в перечнях ЛП для медицинского применения, сравнивается с инкрементным показателем «затраты/эффективность» ЛП, уже включенных в анализируемый перечень ЛП и применяющихся по аналогичным показаниям.

При балльной оценке инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого ЛП, не имеющего аналогов в перечнях ЛП для медицинского применения (представляет собой новый подход к лечению), сравнивается с инкрементным показателем «затраты/эффективность» ЛП, уже включенных в анализируемый перечень ЛП и применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Сравниваются инкрементные показатели «затраты/эффективность», рассчитанные на одинаковый клинический эффект (достижение выздоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.).

Результатом проведения экспертизы является определение насколько (процент отклонения) и в какую сторону (выше, ниже, сопоставим) инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого ЛП отличается от инкрементного показателя «затраты/эффективность» препарата сравнения. Инкрементные показатели «затраты/эффективность» препаратов сравнения, включенных в перечни ЛП для медицинского применения, формируются Минздравом России (перечень референтных инкрементных показателей «затраты/эффективность» ЛП, включенных в перечни ЛП для медицинского применения).

*Например: инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого ЛП «Х» составляет 3 000 000 руб. на 1 год сохраненной жизни одного пациента с раком желудка по сравнению с препаратом «У», включенным в Перечень ЖНВЛП. Инкрементный показатель «затраты/эффективность» ЛП «У» составляет 2 500 000 руб. на 1 год сохраненной жизни одного пациента с раком желудка по сравнению с препаратом «Z» (референтный инкрементный показатель «затраты/эффективность»).*

*Процент отклонения равен:  $(3\ 000\ 000 - 2\ 500\ 000)/2\ 500\ 000 * 100\% = 20\%$  . Т.е. инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого ЛП на 20% выше инкрементного показателя «затраты/эффективность» препарата сравнения по аналогичному показанию, балл = +3.*

Для шкалы клинико-экономической оценки ЛП не предусмотрен собственный пороговый балл для рекомендаций к включению. Балл, полученный по шкале клинико-экономической оценки ЛП, суммируется с баллом, полученным по шкале оценки влияния на бюджет ЛП в рамках рассматриваемого показания.

5.5. Шкала оценки влияния на бюджет ЛП предполагает оценку представленных в Предложении результатов проведенных исследований с использованием анализа влияния на бюджет в рамках рассматриваемого показания к применению (табл. П9 Приложения). Результат оценки выражается в баллах. В случае предоставления в Предложении результатов нескольких исследований влияния на бюджет в рамках одного показания, для определения итоговой оценки выбирается исследование, набравшее наибольший балл. В случае предоставления в Предложении результатов нескольких исследований влияния на бюджет по разным показаниям, итоговая оценка осуществляется по каждому заявленному показанию.

В зависимости от результатов оценки (применение ЛП приводит к снижению/несущественному изменению/увеличению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой лекарственного лечения), ЛП может набрать соответствующий балл: от +2 до +8/0/ от -2 до -8. Для определения балла необходимо рассчитать процент отклонения прямых медицинских затрат в отношении применения предлагаемого ЛП и текущей практики.

*Например: прямые медицинские затраты в случае применения предлагаемого ЛП «X» составляют 1 000 000 руб., а текущей практики ЛП «У» 1 200 000 руб. в расчете на целевую популяцию пациентов в рамках рассматриваемого показания к применению. Процент отклонения равен:  $(1\ 000\ 000 - 1\ 200\ 000)/1\ 200\ 000 * 100\% = -16,7\%$  . Т.е. применение ЛП «X» приводит к снижению прямых медицинских затрат по сравнению с текущей практикой на 16,7%, балл = +2.*

Для шкалы оценки влияния на бюджет ЛП не предусмотрен собственный пороговый балл для рекомендаций к включению. Балл, полученный по шкале влияния на бюджет ЛП, суммируется с баллом, полученным по шкале клинико-экономической оценки ЛП, в рамках рассматриваемого показания.

5.6. Итоговый балл по результатам оценки экономических последствий применения ЛП рассчитывается как сумма баллов по шкале клинико-экономической оценки ЛП и по шкале

оценки влияния на бюджет ЛП в рамках рассматриваемого показания к применению. Пороговый балл для рекомендации к включению ЛП в перечни ЛП для медицинского применения по результатам оценки экономических последствий применения ЛП составляет не менее 6 баллов хотя бы по одному из заявленных показаний.

*Например: ЛП «Х» набирает 4 балла по шкале клинико-экономической оценки ЛП и 2 балла по шкале оценки влияния на бюджет ЛП в рамках рассматриваемого показания к применению. Итоговый балл по результатам оценки экономических последствий применения ЛП составляет:  $4 + 2 = 6$  баллов (т.е. ЛП «Х» набирает проходной балл).*

## **6. Изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата на основе интегральных шкал комплексной оценки**

6.1. Основной целью изучения дополнительных последствий применения ЛП является оценка представленных в Предложении дополнительных данных о ЛП, а также анализ данных о государственной регистрации, обращении, объемах государственных закупок предлагаемого ЛП, а также ЛП, включенных в перечни ЛП для медицинского применения, имеющих аналогичные вносимому препарату показания к назначению в рамках соответствующих АТХ групп для принятия решения о целесообразности включения (исключения) в перечни ЛП для медицинского применения. В рамках изучения дополнительных последствий применения ЛП также анализируются сведения о рекомендациях зарубежных агентств по оценке медицинских технологий о целесообразности государственного финансирования предлагаемого ЛП.

6.2. Дополнительные последствия применения ЛП оцениваются на основе шкалы количественной оценки дополнительных данных о ЛП (табл. П10 Приложения);

6.3. Шкала количественной оценки дополнительных данных о ЛП предполагает оценку представленных в Предложении сведений в рамках рассматриваемого показания к применению и включает 7 разделов:

- Необходимость применения ЛП для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации заболеваний, синдромов или состояний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности граждан Российской Федерации, на основании данных государственного статистического наблюдения;
- Наличие ЛП в стандартах медицинской помощи с учетом рекомендуемой частоты предоставления;
- Наличие ЛП в клинических рекомендациях (протоколы лечения);

- Наличие зарегистрированных в Российской Федерации воспроизведенных ЛП;
- Наличие ЛП в перечне стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации, утвержденном распоряжением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2010 г. N 1141-р;
- Наличие ЛП в перечнях лекарственных препаратов, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации;
- Наличие производства (локализация) ЛП на территории Российской Федерации.

6.4. Результат оценки выражается в баллах, при этом балл должен быть определен по каждому из 7 разделов. В зависимости от раздела балл может быть установлен в диапазоне от 0 до 7. По разделу «Наличие ЛП в стандартах медицинской помощи с учетом рекомендуемой частоты предоставления» в случае наличия ЛП в стандарте медицинской помощи оценка в баллах осуществляется в зависимости от частоты назначения ЛП, указанной в стандарте медицинской помощи в рамках рассматриваемого показания. Полученные баллы по каждому разделу суммируются.

6.5. Итоговый балл по результатам изучения дополнительных последствий применения ЛП в части оценки дополнительных данных о ЛП рассчитывается как сумма баллов по всем разделам шкалы количественной оценки дополнительных данных о ЛП в рамках рассматриваемого показания к применению. Пороговый балл для рекомендации к включению ЛП в перечень ЛП для медицинского применения по результатам изучения дополнительных последствий применения ЛП составляет не менее 6 баллов.

*Например: предлагаемый к включению препарат «X» по результатам оценки дополнительных (прочих) данных о ЛП набирает следующие баллы:*

- +2 (есть необходимость применения ЛП «X» для лечения рака легких);
- 0 (ЛП «X» не включен в стандарты медицинской помощи);
- +2 (ЛП «X» включен в клинические рекомендации);
- 0 (ЛП «X» не имеет зарегистрированных в РФ воспроизведенных ЛП);
- 0 (ЛП «X» не включен в перечень стратегически значимых лекарственных средств);
- + 1 (ЛП «X» включен в несколько перечней лекарственных препаратов, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов РФ);
- + 1 (ЛП «X» локализован на территории РФ до вторичной упаковки и выпускающего контроля качества)

*Итоговый балл по шкале количественной оценки дополнительных данных о ЛП составляет:  $2 + 0 + 2 + 0 + 0 + 1 + 1 = 6$  баллов (т.е. ЛП «Х» набирает проходной балл).*

- 6.6. Для оценки результатов анализа данных о государственной регистрации, обращении, объемах государственных закупок предлагаемого ЛП, а также ЛП, включенных в перечни ЛП для медицинского применения, имеющих аналогичные вносимому препарату показания к назначению в рамках соответствующих АТХ групп, а также анализа сведений о рекомендациях зарубежных агентств по оценке медицинских технологий о целесообразности государственного финансирования предлагаемого ЛП балльная оценка не предусмотрена.

## Список литературы

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/)
2. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 12.06.2017) "Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи" [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_167999/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/)
3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica-М., Медисфера, 2006.-312 с.
4. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева М. Ньюдиамед 2008 г.
5. Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 N 163 "Об утверждении отраслевого стандарта "Клинико - экономические исследования. Общие положения".
6. ГОСТ Р56044–2014 «Оценка медицинских технологий». Москва. Стандартинформ, 2014 г.
7. Drummond M.E., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford university press, 1999.
8. Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, 316 стр.
9. Howick J.H. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN 978-1-4443-4266-6.
10. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996, January; 312 (7023): 71–72.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М. МедиаСфера, 1998, 352 стр.
12. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
13. 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.

14. Реброва О.Ю., Горайнов С.В. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. №4, 2013, стр. 8-14.
15. Реброва О. Ю. Клинические исследования: показатели эффективности медицинских технологий, влияющих на время до изучаемого события. Медицинские технологии. Оценка и выбор. – №. 2, 2012, стр. 10-15.
16. Jansen J.P., Fleurence R., Devine B. et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value Health. 2011 Jun;14(4):417-28. doi: 10.1016/j.jval.2011.04.002.
17. 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.
18. 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.
19. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки достоверности сетевого мета-анализа (в том числе не прямых и смешанных сравнений). Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2016, №2, стр. 9-15.
20. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2016, №3, стр. 14-19.



## Приложение

**Таблица П1.** Шкала оценки уровней доказательности результатов клинических исследований лекарственных препаратов

Характеристика исследований	Уровни доказательности результатов	Шкала оценки (баллы)
Систематические обзоры и мета-анализы	I	10
Рандомизированные слепые клинические исследования	II	9
Рандомизированные открытые клинические исследования	II	8
Сетевые мета-анализы (в том числе не прямые сравнения и смешанные сравнения) с низкой или средней вероятностью ошибок	III	7
Когортные исследования	IV	6
Исследования "случай-контроль"	V	5
Описание случаев и серии случаев	VI	4
Мнение экспертов	VII	3

**Таблица П2.** Шкала оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований лекарственных препаратов

<b>Уровень убедительности доказательств</b>	<b>Характеристика показателя</b>	<b>Шкала оценки (баллы)</b>
А	доказательства убедительны: имеются веские доказательства предлагаемого утверждения	3
В	относительная убедительность доказательств: имеются достаточные доказательства в пользу того, чтобы рекомендовать предложенный лекарственный препарат для включения (исключения) в соответствующий перечень лекарственных препаратов	2
С	достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	1

**Таблица ПЗ.** Шкала интегральной количественной оценки качества клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения

<b>Характеристика исследования</b>	<b>Уровень доказательности данных</b>	<b>Уровень убедительности доказательств</b>	<b>Общая оценка исследования (баллы)</b>
Систематический обзор рандомизированных клинических исследований или мета-анализ с низкой или средней вероятностью ошибок	І	А	определяется как произведение оценки в баллах уровня

Рандомизированные клинические исследования с низкой или средней вероятностью ошибок	II	A	доказательности данных и оценки в баллах уровня убедительности доказательств
Сетевые мета-анализы (в том числе не прямые сравнения и смешанные сравнения) с низкой или средней вероятностью ошибок	III	A	
Когортные исследования с низкой или средней вероятностью ошибок	IV	B	
Исследования «случай-контроль» с низкой или средней вероятностью ошибок	V	B	
Описание случаев, серий случаев	VI	C	
Мнение экспертов	VII	C	
Исследования любого дизайна с высокой вероятностью ошибок (низкого методического качества)	I	C	
	II	C	
	III	C	
	IV	C	

	V	C	
	VI	C	
	VII	C	
<p>Итоговая интегральная количественная оценка качества клинического исследования лекарственного препарата:  не менее 18 для рекомендации к включению лекарственного препарата;  не менее 12 для рекомендации к включению для орфанного лекарственного препарата</p>			

**Таблица П4.** Шкала количественной оценки эффективности применения лекарственного препарата в рамках клинических исследований

Наименование критерия оценки эффективности	Оценка степени достижения целевого результата с учетом преимущества по сравнению с терапией препаратами сравнения	Достижение целевого результата с учетом преимущества перед терапией препаратами сравнения (в процентах)	Шкала оценки (баллы)
Например, критерий: снижение уровня артериального давления до целевого значения	полностью достигнут целевой результат (высокая эффективность)	100	10
	частично достигнут целевой результат (средняя эффективность)	≥ 90	9
		≥ 80	8
		≥ 70	7

		$\geq 60$	6
		$\geq 50$	5
		$\geq 40$	4
		$\geq 30$	3
		$\geq 20$	2
		$\geq 10$	1
	не достигнут целевой результат (низкая эффективность или отсутствие эффективности)	$\geq 0$	0
Итого	средняя оценка эффективности (отношение суммы баллов по каждому критерию эффективности к количеству критериев)		

**Таблица П5.** Шкала количественной оценки безопасности применения лекарственного препарата в рамках клинических исследований

Оценка уровня безопасности лекарственного препарата	Число случаев побочных действий (в процентах)	Оценка в баллах	Весовой коэффициент
Побочные действия отсутствуют	$\geq 0$	0	0

Побочные действия легкой степени	$\geq 10$	- 1	0,25
	$\geq 20$	- 1	
	$\geq 30$	- 1	
	$\geq 40$	- 2	
	$\geq 50$	- 2	
	$\geq 60$	- 3	
	$\geq 70$	- 3	
	$\geq 80$	- 3	
	$\geq 90$	- 4	
	100	- 4	
Побочные действия средней тяжести	$\geq 10$	- 2	0,5
	$\geq 20$	- 2	
	$\geq 30$	- 3	
	$\geq 40$	- 3	

	$\geq 50$ $\geq 60$ $\geq 70$ $\geq 80$ $\geq 90$ 100	- 4 - 4 - 5 - 5 - 6 - 6	
Побочные действия тяжелой степени – состояния, продлевающие нахождение пациента в стационаре или представляющие угрозу для жизни	$\geq 10$ $\geq 20$ $\geq 30$ $\geq 40$ $\geq 50$ $\geq 60$ $\geq 70$ $\geq 80$	- 4 - 4 - 5 - 5 - 6 - 6 - 7 - 8	1

	$\geq 90$	- 9	
	100	- 10	
Итого	оценка уровня безопасности (сумма произведений средних баллов по каждому уровню безопасности лекарственного препарата и соответствующего весового коэффициента)		

**Таблица П6.** Шкала количественной оценки дополнительной терапевтической ценности лекарственного препарата

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

**Таблица П7.** Шкала оценки стоимости курса (года) лечения лекарственным препаратом

№ п/п	Результат оценки	Процент отклонения	Балл
-------	------------------	--------------------	------



1	Стоимость курса или годового лечения предлагаемым лекарственным препаратом ниже, чем стоимость лечения препаратом сравнения	более 20%	+2
		от 10 до 20%	+1
2	Стоимость курса или годового лечения предлагаемым лекарственным препаратом сопоставима со стоимостью лечения препаратом сравнения	до 10%	0
3	Стоимость курса или годового лечения предлагаемым лекарственным препаратом выше, чем стоимость лечения препаратом сравнения	от 10 до 20%	-1
		более 20%	-2

**Таблица П8.** Шкала клинико-экономической оценки лекарственного препарата <sup>1</sup>

№ п/п	Результат оценки	Процент отклонения	Балл
1	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше <sup>2</sup> клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60%	+10
		от 40 до 60%	+9
		от 20 до 40%	+8
		от 10 до 20%	+7
2	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше <sup>2</sup> клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется несущественными различиями с затратами на применение препарата сравнения	до 10%	+6
3	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата сопоставима клинической эффективности препарата сравнения		

	(статистически значимые различия отсутствуют <sup>3</sup> )		
3.1	применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60%	+8
		от 40 до 60%	+6
		от 20 до 40%	+4
		от 10 до 20%	+2
3.2	применение лекарственного препарата характеризуется несущественными различиями с затратами на применение препарата сравнения	до 10%	0
3.3	применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения	от 10 до 20%	-2
		от 20 до 40%	-4
		от 40 до 60%	-6
		более 60%	-8
4	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше <sup>2</sup> клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения		
4.1	инкрементный показатель «затраты/эффективность» для предлагаемого лекарственного препарата ниже, чем инкрементный показатель «затраты/эффективность» препарата сравнения	более 60%	+9
		от 40 до 60%	+8
		от 20 до 40%	+7
		от 10 до 20%	+6

4.2	инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого лекарственного препарата сопоставим с инкрементным показателем «затраты/эффективность» препарата сравнения	до 10%	+5
4.3	инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого лекарственного препарата выше инкрементного показателя «затраты/эффективность» препарата сравнения	более 60%	+1
		от 40 до 60%	+2
		от 20 до 40%	+3
		от 10 до 20%	+4
5	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже <sup>2</sup> клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60%	+1
		от 40 до 60%	0
		от 20 до 40%	-1
		от 10 до 20%	-2
6	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже <sup>2</sup> клинической эффективности препарата сравнения, при этом затраты на применение лекарственного препарата характеризуется несущественными различиями по сравнению с затратами на препарат сравнения	до 10%	-3
7	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже <sup>2</sup> клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами по сравнению с затратами на препарат сравнения	от 10 до 20%	-4
		от 20 до 40%	-5
		от 40 до 60%	-6
		более 60%	-7

**Таблица П9.** Шкала оценки влияния на бюджет лекарственного препарата<sup>1</sup>

№	Результат оценки	Процент отклонения	Балл
1	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к снижению прямых медицинских затрат	более 60%	+8
		от 40 до 60%	+6
		от 20 до 40%	+4
		от 10 до 20%	+2
2	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к незначительному изменению прямых медицинских затрат	до 10%	0
3	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к увеличению прямых медицинских затрат	от 10 до 20%	-2
		от 20 до 40%	-4
		от 40 до 60%	-6
		более 60%	-8

<sup>1</sup> Итоговая оценка по результатам оценки экономических последствий применения лекарственного препарата (не менее 6 баллов хотя бы по одному из заявленных показаний) для рекомендации к включению, при этом баллы по шкале клинико-экономической оценки лекарственного препарата и шкале оценки влияния на бюджет лекарственного препарата суммируются. Оценка стоимости курса (года) лечения лекарственным препаратом не влияет на итоговую оценку.

<sup>2</sup> При оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал не включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P < 0,05$ .

<sup>3</sup> При оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости  $P \geq 0,05$ .

**Таблица П10.** Количественная оценка дополнительных данных о лекарственном препарате

Критерии оценки	Результат оценки		Шкала оценки (баллы)
Необходимость применения лекарственного препарата для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации заболеваний, синдромов или состояний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности граждан Российской Федерации, на основании данных государственного статистического наблюдения	да		+ 2
	нет		0
Наличие лекарственного препарата в стандартах медицинской помощи с учетом рекомендуемой частоты предоставления	да	0,8 и выше	+3
		0,6 - 0,8	+2
0,4 - 0,6		+1	
0,2 - 0,4		+0,5	
ниже 0,2		0	
нет		0	
Наличие лекарственного препарата в клинических рекомендациях (протоколы лечения)	да		+2
	нет		0
Наличие зарегистрированных в Российской Федерации воспроизведенных лекарственных препаратов	да		+1
	нет		0
Наличие лекарственного препарата в перечне стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации, утвержденном распоряжением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2010 г. N 1141-р	нет		0
	да		+ 1
Наличие лекарственного препарата в перечнях лекарственных	нет		0

препаратов, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации	да	+ 1
Наличие производства (локализация) лекарственного препарата на территории Российской Федерации	нет	0
	вторичная упаковка и (или) выпускающий контроль качества - да	+1
	вторичная упаковка и (или) выпускающий контроль качества при наличии заключенного специального инвестиционного контракта, предполагающего создание в Российской Федерации производства готовой лекарственной формы, включая производство фармацевтической субстанции, - да	+2
	первичная и вторичная упаковка, выпускающий контроль качества - да	+2
	первичная и вторичная упаковка, выпускающий контроль качества при наличии заключенного специального инвестиционного контракта, предполагающего создание в Российской Федерации производства готовой лекарственной формы, включая производство фармацевтической субстанции, - да	+3
	все стадии производства, включая производство готовой лекарственной	+4

	формы (без производства фармацевтической субстанции), - да	
	все стадии производства, включая производство готовой лекарственной формы (без производства фармацевтической субстанции), при наличии заключенного специального инвестиционного контракта, предполагающего создание в Российской Федерации производства готовой лекарственной формы, включая производство фармацевтической субстанции, - да	+5
	все стадии производства, включая производство готовой лекарственной формы и производство фармацевтической субстанции, - да	+7
Итоговая оценка прочих данных по предложению (не менее 6) для рекомендации к включению		