



НАСТАНОВА

ПРОЄКТ

**ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
(лікарські засоби)**

СТ-Н МОЗУ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2021

ПЕРЕДМОВА

1. РОЗРОБЛЕНО: МОЗ України, Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (Департамент оцінки медичних технологій),

Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України.

АВТОРИ УКЛАДАЧІ:

Піняжко О.Б., канд. фарм. наук; Бабенко М.М., канд. фарм. наук;

Малишевська Ю.Є.; Машейко А.М., Романенко І.М.; канд. фарм. наук; Середюк В.В.

Олещук О.М., доктор мед. наук; Топачевський О.А.

ПОДЯКА: Кахведжі Р., Заліська О.М., Косяченко К.К., Немченко А.С., Мельник Є.О., ...

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

2. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2021 року № __.

3 Ця настанова відповідає таким нормативно-правовим та нормативним документам:

- Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» від 19 жовтня 2017 року № 2168-VIII
- Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» від 23 грудня 2020 року № 1300
- EUnetHTA JA2 - HTA Core Model 3.0 (Базова модель Європейської мережі з оцінки медичних технологій 3.0)
- Guide to the processes of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2018) (Керівництво щодо процесів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2018)
- Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (Керівництво щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2013)
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020-2023 Value Assessment Framework. 31 January 2020 (Інститут клінічних та економічних досліджень (ICER). Система оцінки цінності на 2020-2023 роки)
- The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1, 2020 (Довідник Кокрана для проведення систематичних оглядів, версія 6.1, 2020)

4 ВВЕДЕНО вперше

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	2
НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП	4
СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ	9
НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ	10
ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ	12
ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ	18
ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ	19
1. ВСТУП	19
2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ	21
3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА	22
4. ОСНОВНИЙ ТЕКСТ НАСТАНОВИ	23
4.1. Етапи проведення оцінки медичної технології	23
4.2. Аналіз ефективності та безпеки	30
4.2.1. Дані для оцінки	32
4.2.2. Джерела даних	32
4.2.3. Стратегія пошуку даних	35
4.2.4. Відбір інформації	36
4.2.5. Оцінка якості даних	37
4.2.6. Презентація результатів включених досліджень	Error! Bookmark not defined.
4.2.7. Синтез даних ефективності	40
4.2.8. Аналіз даних безпеки	40
4.2.9. Представлення результатів	42
4.2.10. Обмеження дослідження	43
4.2.11. Висновки	43
4.3. Фармакоеконічний аналіз	44
4.3.1. Методологія фармакоеконічного аналізу	44
4.3.2. Вибір технології порівняння (компаратора)	46
4.3.3. Перспектива	46
4.3.4. Часовий горизонт	47
4.3.5. Методи фармакоеконічного аналізу	47
4.3.6. Моделювання	51
4.3.7. Оцінка показників ефективності	55
4.3.8. Оцінка витрат (локальні дані в Україні)	55
4.3.9. Ідентифікація та вимірювання використаних ресурсів	55
4.3.10. Визначення вартості одиниці	56
4.3.11. Витрати на лікування побічних реакцій	58
4.3.12. Дисконтування	58
4.3.13. Представлення даних	58
4.3.14. Однофакторний аналіз чутливості (однофакторний)	59

ПРОЄКТ

СТ-Н МОЗУ

4.3.15. Обмеження аналізу	60
4.3.16. Висновки	60
4.4. Аналіз впливу на бюджет системи охорони здоров'я	61
4.4.1. Перспектива	61
4.4.2. Часовий горизонт	61
4.4.3. Складові елементи аналізу впливу на бюджет	61
4.4.4. Джерела даних	62
4.4.5. Цільова популяція	64
4.4.6. Порівняння сценаріїв	65
4.4.7. Аналіз витрат	65
4.4.8. Аналіз чутливості	67
4.4.9. Представлення результатів	67
4.4.10. Обмеження та обговорення	67
4.4.11. Висновки	67
4.5. Договори керованого доступу	68
5. ФОРМИ ЗАЯВ ТА ВИМОГИ ДО ЗМІСТУ ДОСЬЄ ПРО ВКЛЮЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	70
НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК	Error! Bookmark not defined.
БІБЛІОГРАФІЯ	96

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Оцінка медичних технологій, ОМТ (*health technology assessment*) – міждисциплінарний процес, який в систематичний, неупереджений та прозорий спосіб узагальнює інформацію про медичні, економічні, соціальні, етичні та правові аспекти використання медичної технології для системного і прозорого процесу прийняття управлінських рішень, враховуючи інтереси пацієнтів та досягнення найвищої користі для здоров'я [1,2]. Відповідно до останньої оновленої редакції терміну міжнародними експертами профільних організацій ОМТ - це міждисциплінарний процес, який використовує точні методи для визначення цінності медичної технології на різних етапах її життєвого циклу з метою надання інформації для процесу ухвалення рішень для сприяння справедливій, ефективній та високоякісній системі охорони здоров'я. Розміри цінності для медичної технології можуть бути оцінені шляхом вивчення передбачуваних та непередбачуваних наслідків використання медичної технології порівняно з існуючими альтернативами. Ці виміри включають клінічну ефективність, безпеку, витрати та економічні наслідки, етичні, соціальні, культурні та правові питання, організаційні та екологічні аспекти, а також більш широкі наслідки для пацієнта, родичів, опікунів та населення. Загальна цінність може змінюватися залежно від обраної перспективи оцінки, зацікавлених сторін та контексту прийняття рішення [3].

На основі аналізу проблем та викликів, пов'язаних із забезпеченням населення ефективними, безпечними та доступними лікарськими засобами у світі, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розробила дорожню карту щодо доступу до лікарських засобів та вакцин на 2019-2023 роки [4]. Одним із стратегічних завдань дорожньої карти є процес закупівлі та відшкодування вартості (реімбурсації) лікарських засобів, який повинен здійснюватися на основі доказових даних, за результатами проведення ОМТ. Формування або розширення регуляторних переліків лікарських засобів вимагає спроможності та компетентності для імплементації на національному рівні результатів ОМТ у локальний контекст та їх використання для ухвалення рішень. ОМТ – це сучасний та необхідний інструмент для інформування рішень щодо раціонального розподілу та використання фінансових ресурсів у системі охорони здоров'я, який застосовується після етапу реєстрації на ринку лікарських засобів.

Міжнародний досвід показує, що багато передових міжнародних практик було розроблено щодо різних складових ОМТ (пріоритизація, розробка, стратегії пошуку даних, опції впровадження), а також й організаційних аспектів ОМТ та вимірювання впливу застосування.

З 2005 р. в Європі працює Європейська мережа з ОМТ (European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA) з метою оптимізації використання ресурсів систем і забезпечення співпраці у сфері ОМТ шляхом розробки, впровадження та використання загального набору інструментів, методів, документів, онлайн-ресурсів, своєчасної й ефективної реалізації загальної стратегії та бізнес-моделей для економії фінансових ресурсів на регіональних, національних та європейському рівнях. EUnetHTA створила такі проекти: Базова модель HTA Core Model® та базу даних, які містить заплановані та діючі проекти (Planned and Ongoing Projects), керуючись директивою Європарламенту 2011/24/EU щодо співпраці у сфері ОМТ та обміну науково-практичною інформацією між країнами ЄС. Зараз EUnetHTA налічує понад 80 організацій-партнерів із 30 країн Європи, в тому числі уповноважені організації з ОМТ в Україні - Департамент ОМТ Державного експертного центру МОЗ України та Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України, які стали асоційованими членами у 2018-2019 рр [1].

Серед 33 керівних настанов з фармакоеконічних досліджень у базі даних “Pharmacoeconomic Guidelines Around the World” Міжнародного товариства фармакоеконічних досліджень та результатів лікування ISPOR є зокрема 10 настанов (наприклад, у Англії, Шотландії, Іспанії, Польщі та ін.) щодо правил подання заяв/досьє з метою відшкодування вартості лікарських засобів. Ці настанови є специфічними для країни та є офіційними керівними принципами або політиками щодо вимог до заяв із розділом фармакоеконічної оцінки, є обов’язковими для використання відповідно до законодавства країни усіма зацікавленими сторонами процесу ОМТ [5].

В Україні термін “оцінка медичних технологій” (ОМТ) затверджено у відповідності до змін до Закону України Основи законодавства України про охорону здоров'я (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1993, № 4, ст.19) внесеними Законом України “Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення” у 2017 р. [6]. 23 грудня 2020 року вперше в Україні прийнято Постанову Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» № 1300, яка регламентує сфери застосування ОМТ у процесі прийняття рішень.

З огляду на вищевикладене, доцільним є впровадження в Україні настанови, що містить гармонізовані з положенням відповідних міжнародних настанов, в тому числі ЄС, та актуалізовані рекомендації щодо планування і проведення ОМТ, в тому числі для представлення отриманих результатів дослідження у заяві і досьє на включення лікарського засобу до регуляторних переліків, які використовуються для закупівель за державні кошти,

СТ-Н МОЗУ.....

підготовки висновків і рекомендацій уповноваженими інституціями в Україні за результатами оцінювання заяв і досьє, використання результатів ОМТ для прийняття рішень та реальної клінічної практики.

Ця настанова розроблена на підставі настанов з ОМТ, прийнятих в ЄС, Великій Британії, США, а саме:

- EUnetHTA JA2 - HTA Core Model 3.0 (Базова модель Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій 3.0) [1];
- Methods for health economic evaluations. Guideline EUnetHTA, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій “Методи економічних оцінок в системі охорони здоров’я”) [7];
- Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA). AOTMiT. Version 3.0. Warsaw, 2016 (Настанова з проведення оцінки медичних технологій. Агентство з оцінки медичних технологій і тарифів Польщі. Версія 3.0. Варшава, 2016) [8];
- Guide to the processes of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2018 (Керівництво щодо процесів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2018) [9]
- Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (Керівництво щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2013) [10];
- Addendum to the Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2017 (Додаток до керівництва щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2017) [11];
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020-2023 Value Assessment Framework. 31 January 2020 (Інститут клінічних та економічних досліджень (ICER). Система оцінки цінності на 2020-2023 роки) [12].

Організація, відповідальна за цю настанову, - МОЗ України.

Ця настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству в Україні.

Настанова з державної ОМТ є нормативним документом, який містить рекомендації щодо проведення державної ОМТ з урахуванням випадків, підстав для її проведення та (або) виду заявленої медичної технології тощо. Ця настанова не має сили нормативно-правового акта. Дана настанова є рекомендаційним документом, що містить методологічну інформацію для використання усіма зацікавленими сторонами процесу ОМТ в Україні, а саме для виконавців та користувачів ОМТ: заявників, суб’єктів господарювання, які готують заяви і

досьє для включення лікарських засобів до регуляторних переліків лікарських засобів; осіб, які приймають рішення, управлінців; державних інституцій з ОМТ в Україні – Департаменту оцінки медичних технологій Державного експертного центру МОЗ України, Експертного комітету з відбору і використання основних лікарських засобів МОЗ України; структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій; науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти, клініцистів, фармацевтичних працівників, пацієнтських організацій тощо.

Ця настанова стосується методологічних принципів з ОМТ. Положення настанови відображають гармонізовані міжнародні рекомендації та підходи до ОМТ, які базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань. Дотримання положень цієї настанови зацікавленими сторонами сприятиме плануванню і проведенню ОМТ належним чином та оптимізує проведення експертизи заяв і досьє, а також сприятиме покращенню доступу пацієнтів до ефективних, безпечних та економічно доцільних лікарських засобів в Україні.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідних керівництв ЄС (Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare (Щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці в охороні здоров'я між країнами)), з якими гармонізовано розроблену настанову [13].

Такий міжнародний підхід до правового статусу більшості наукових керівництв викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2009» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2009) [14].

НАСТАНОВА

Оцінка медичних технологій

Health technology assessment

(лікарські засоби)

Чинна від

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає методологічні принципи (рекомендації) щодо проведення оцінки медичних технологій (ОМТ) для інформування рішень з фінансування і закупівель лікарських засобів за державні кошти, а саме – підготовки заяв і досьє, їх експертизи та оцінки результатів аналізу порівняльної клінічної ефективності та економічної доцільності лікарських засобів з метою їх включення до регуляторних переліків (Національного переліку та/або до номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я тощо).

Ця настанова застосовується для ОМТ лікарських засобів на виконання Постанови КМУ №1300 від 23.12.2020. Настанова рекомендується для всіх зацікавлених сторін, а саме виконавців та користувачів ОМТ: заявників, суб'єктів господарювання, які готують заяви і досьє для включення лікарських засобів до регуляторних переліків; осіб, які приймають рішення, управлінців; державних інституцій з ОМТ в Україні – Департаменту оцінки медичних технологій Державного експертного центру МОЗ України, Експертного комітету з відбору і використання основних лікарських засобів МОЗ, що проводять експертизи заяв і досьє з ОМТ; структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій; науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти, клініцистів, фармацевтичних працівників, пацієнтських організацій, тощо.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

В цій настанові є посилання на такі нормативно-правові та нормативні документи:

Закон України від 19 жовтня 2017 року № 2168-VIII “Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення” [6].

Постанова Кабінету Міністрів України від 5 грудня 2018 р. № 1022 “Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року” [15].

Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» [16].

Guideline EUnetHTA. Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Методи економічних оцінок в системі охорони здоров’я - настанова заснована на поточній практиці в Європі”, 2015) [7].

Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research (Доступ до нових лікарських засобів у Європі: технічний огляд ініціатив щодо політик та можливостей для співпраці та досліджень, ВООЗ). WHO. – 2015. 184 p. [17].

EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model version 3.0 (Базова модель Європейської мережі з оцінки медичних технологій 3.0) [1].

Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: клінічні кінцеві точки”, 2015) [18].

Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Version 5.0 September 2016. (Настанова з підготовки заяв до Консультативного комітету із фармацевтичних переваг Австралії. Версія 5, вересень 2016) [19].

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials, 2014 (Європейське агентство з лікарських засобів. Настанова з дослідження підгруп у підтверджуючих клінічних випробуваннях, 2014) [20].

Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA). AOTMiT. Version 3.0. Warsaw 2016 (Настанова з проведення оцінки медичних технологій. Агентство з оцінки медичних технологій і тарифів Польщі. Версія 3.0. Варшава, 2016) [8].

Inception Impact Assessment «Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment (HTA)» (Початкова оцінка впливу «Посилення співпраці у ЄС з оцінки медичних технологій», 2016) [21].

СТ-Н МОЗУ.....

The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.1, 2020. (Довідник Кокрана для проведення систематичних оглядів інтервенцій) [22].

A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). (Посібник для розробників настанов) [23].

EUnetHTA Guideline: comparators and comparisons: Direct and indirect comparisons. Adapted version, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій: компаратори та порівняння: пряме та непряме порівняння. Адаптована версія, 2015) [24].

Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement Guideline. D. Husereau, M. Drummond, S. Petrou, C. Carswell et al. // Value in Health. – 2013. –№16 (2). – P.231-250 (Стандарти консолідованої звітності з фармакоекономічного аналізу) [25].

ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012» (Спеціалізована робоча група ISPOR «Аналіз впливу на бюджет – принципи належної практики: звіт ISPOR, 2012) [26].

Guide to the processes of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2018 (Керівництво щодо процесів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2018) [9].

Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (Керівництво щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2013) [10].

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020-2023 Value Assessment Framework. 31 January 2020 (Інститут клінічних та економічних досліджень (ICER). Система оцінки цінності на 2020-2023 роки) [12].

Resolutions on Health Technology Assessment WHA67.23. – WHO. – 2014. (Резолюція з оцінки медичних технологій, ВООЗ, 2014) [27].

Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare (Директива Європейського парламенту 2011/24/EU щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці в охороні здоров'я між країнами) [13].

Selection of essential medicines at country level: Using the WHO Model List of Essential Medicines to update a national essential medicines list in the era of universal health coverage. – WHO. – 2020. (Вибір основних лікарських засобів на рівні країни: Використання Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для оновлення національного переліку основних лікарських засобів в епоху універсального охоплення послугами охорони здоров'я, ВООЗ, 2020) [28].

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведено на підставі глосаріїв із використаних у розробці настанов, і зокрема глосарію NICE [29]. Визначення цих термінів та/або їхні значення можуть відрізнятися в інших нормативних документах.

Альтернативна вартість (*opportunity cost*) – це вартість інвестування в медичну технологію, що є альтернативою іншим програмам охорони здоров'я, які були усунуті після її впровадження. Це можна оцінити визначивши користь для здоров'я, яка могла бути досягнутою, якщо б гроші були витрачені на кращу альтернативну технологію.

Аналіз ефективності витрат (*cost-effectiveness analysis*) – метод фармакоекономічного аналізу, який дає змогу порівнювати як витрати, так і результати використання альтернативних медичних технологій, що вимірюються, як правило, в клінічних показниках (наприклад, додані роки життя, запобігання смерті, уникнення інфаркту або попереджені випадки захворювання).

Аналіз рішень (*decision analysis*) – кількісний підхід у прийнятті рішень в умовах невизначеності, де всі релевантні елементи рішення – альтернативні дії, ймовірність подій і стани здоров'я, клінічні та економічні показники - переконливо представлені у моделі.

Аналіз чутливості (*sensitivity analysis*) – спосіб оцінки невизначеності в результатах економічних оцінок. Невизначеність може виникнути через відсутність даних, неточні оцінки параметрів (параметрична невизначеність), гетерогенність, варіабельність та структурну невизначеність (невизначеність в структурі моделі). Аналіз чутливості дозволяє оцінити узагальненість результатів щодо інших умов.

Багатофакторний аналіз чутливості (*multi-way simple sensitivity analysis, scenario analysis*) – оцінка впливу на результат двох та більше параметрів, що змінюються одночасно.

Валідність (внутрішня і зовнішня) - показник, який визначає чи тест або дослідження насправді вимірює те, на що його спрямовано вимірювати.

Викривлення результатів (*confounding*) – фактор, який викривляє (спотворює) результати, який впливає як на залежну і на незалежну від нього змінну, що викликає невірний зв'язок. Викривляючі фактори є причинно-наслідковим поняттям і тому не можуть бути описані в термінах кореляцій. Наприклад, у дослідженні викривлення (спотворення) результатів виникає тоді, коли спотворюється ефект лікарського засобу на результат лікування через його зв'язок з певною групою населення або іншим лікарським засобом, або іншим чинником, який може вплинути на результат, незалежно від досліджуваної технології.

Дисконтування (*discounting*) – метод надання меншої цінності витратам і результатам лікування, які відбуватимуться у майбутньому. Дисконтування дозволяє оцінити теперішні витрати, керуючись переконанням, про те, що люди віддають більшу перевагу результату або грошам сьогодні у порівнянні із майбутнім часом. Витрати і результати лікування, що отримані сьогодні, є зазвичай більш цінними, ніж у майбутньому.

Діаграма «forest plot» – спосіб представлення результатів систематичного огляду та мета-аналізу. Оцінки ефектів лікування із довірчими інтервалами складаються по відношенню до вертикальної лінії, яка вказує на відсутність різниці між втручанням та контрольною групою у включеному до аналізу дослідженні. З цієї діаграми можна отримати дані як про ефект лікування у кожному дослідженні, так і про усереднену оцінку ефекту цих досліджень.

Довірчий інтервал (*confidence interval, CI*) – діапазон значень для параметра (наприклад, значення артеріального тиску), який визначає, що даний параметр з певною ймовірністю (95%) знаходиться в такому діапазоні.

Додані роки життя (*life-years gained*) – роки життя, додатково отримані для особи в результаті медичного втручання.

Економічна доцільність - комплексне поняття, що узагальнює показники ефективності витрат та показники впливу на бюджет.

Експерт — фізична особа, яка володіє необхідними для проведення державної оцінки медичних технологій спеціальними знаннями, визначеними в настановах з державної оцінки медичних технологій.

Ефективність клінічна (*efficacy*) – результат лікування, за якого технологія є ефективною у контрольованих умовах дослідження (клінічне дослідження третьої фази).

Ефективність практична (результативність) (*effectiveness*) – ефект лікування, за якого медична технологія дає загальну користь для здоров'я, беручи до уваги користь лікування та побічні явища у звичайній клінічній практиці (наприклад, постмаркетингове дослідження четвертої фази).

Ймовірнісний аналіз чутливості або симуляція Монте-Карло (*probabilistic sensitivity analysis*) дозволяє оцінити вплив одночасно всіх параметрів моделі на невизначеність результату (показник ICER). Цей метод включає вибір значень параметрів моделі з розподілом ймовірностей, накладених на вхідні параметри моделі, та генерування оцінок витрат та ефективності через запуск численних симуляцій (1000 або більше разів).

Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) – співвідношення різниці вартості до різниці показників ефективності для порівнюваних медичних технологій, яке відображає додаткові витрати на одиницю ефективності.

Кінцева точка (*endpoint*) – показник стану здоров'я (клінічного стану) пацієнта, що вимірюється для оцінки користі або шкоди лікування.

Компаратор / технологія порівняння (*comparator*) – стандартна медична технологія або поточна практика, з якою порівнюється нова технологія, запропонована до застосування.

Користь (корисність) (*utility*) – показник якості здоров'я в окремий проміжок часу. Шкала показника користі визначає числові значення від 0 (смерть) до 1 («ідеальне» здоров'я). Стан здоров'я (за певних обставин) може вважатися гіршим за смерть і таким чином одержати негативне значення.

Медична технологія (*health technology*) – метод, процедура, система або засіб для профілактики, діагностики, лікування або медичної реабілітації, включаючи лікарські засоби (в тому числі медичні імунобіологічні препарати), медичні вироби (у тому числі допоміжні

СТ-Н МОЗУ.....

засоби до них), процедури та організаційні системи, що застосовуються у сфері охорони здоров'я.

Мета-аналіз (*meta-analysis*) – статистичний метод об'єднання результатів ряду досліджень, які стосуються одного питання (кінцевої точки), та звіт про ці результати для отримання більш точної підсумкової оцінки впливу на конкретний результат лікування.

Модель “витрати-ефективність” (*cost-effectiveness model*) – симуляційна модель, яка використовується для представлення проблем клінічного рішення та включає докази з різних джерел для порівняльної оцінки витрат та результатів для здоров'я.

Мультикритеріальний аналіз рішень (*multiple criteria decision analysis*) – комплексний процес, який дає методичну можливість враховувати водночас з базовими показниками витрат та ефективності також інші критерії: наприклад, поширеність захворювання, аспекти інноваційності лікарського засобу, соціоекономічні наслідки, що можуть бути використані приймаючи рішення в сфері забезпечення та фінансування медичних технологій.

Однофакторний аналіз чутливості (*one-way simple sensitivity analysis, univariate analysis*) показує вплив невизначеності кожного вхідного параметру в рамках заданого діапазону (наприклад, в межах $\pm 20\%$) на очікуваний результат (ICER).

Оцінка медичних технологій (*health technology assessment*) – міждисциплінарний процес, який в систематичний, неупереджений та прозорий спосіб узагальнює інформацію про медичні, економічні, соціальні, етичні та правові аспекти використання медичної технології для системного і прозорого процесу прийняття управлінських рішень, враховуючи інтереси пацієнтів та досягнення найвищої користі для здоров'я. Відповідно до Закону України “Основи законодавства України про охорону здоров'я” оцінка медичних технологій - експертиза медичних технологій щодо клінічної ефективності, економічної доцільності, організаційних проблем та проблем безпеки для громадян у зв'язку з їх застосуванням.

Площина ефективності витрат (*cost-effectiveness plane*) - відображення різниці між витратами та показниками результату застосування двох порівнюваних медичних технологій.

Показники результатів лікування (*health outcomes*) – показники вимірювання можливих результатів лікування з використанням профілактичних або лікувальних медичних технологій.

Поріг платоспроможності / поріг ефективності-витрат (*willingness-to-pay threshold*) – поріг, що встановлюється для ідентифікації медичних технологій, що супроводжують ефективне або дуже ефективне використання фінансових ресурсів (належний рівень ефективності витрат) для максимізації здоров'я на рівні всього населення держави.

Прихильність (*adherence*) - передбачає домовленість між лікарем і пацієнтом щодо рекомендацій у призначенні лікування. Дотримання прихильності до лікарських засобів визначається як ступінь відповідності дії пацієнта до узгоджених рекомендацій.

Проблема рішення (*decision problem*) – детальний опис інтервенції, популяції пацієнтів, вимірювання показників результатів лікування та перспективи, адаптованої в ОМТ, пов'язаної із тими рішеннями, для ухвалення яких розроблена дана оцінка.

Реальні дані (*real world evidence*) - різноманітні типи даних, які використовуються для прийняття рішень та отримані не з рандомізованих клінічних досліджень, а за даними реальної клінічної практики.

Рандомізація - випадковий розподіл учасників клінічного випробування в досліджувану і контрольну групи з використанням таких прийомів як таблиця випадкових чисел або список випадкових чисел, згенерованих комп'ютерною програмою [30].

Реімбурсація - покриття вартості лікарських засобів державним платником (наприклад, соціальне медичне страхування/національна служба здоров'я) [31].

Роки життя, скориговані за якістю, QALY (*quality-adjusted life year*) – одиниця виміру здоров'я, яка враховує як тривалість життя, так і його якість. Використовується як узагальнюючий показник ефективності у фармакоеконічному аналізі “вартість-користь”.

Систематичний огляд (*systematic review*) – дослідження, що узагальнює доказові дані щодо чітко сформульованого питання дослідження відповідно до заздалегідь визначеного

СТ-Н МОЗУ.....

протоколу. Використовуються систематичні та явні методи ідентифікації, вибору та оцінки відповідних досліджень. Мета-аналіз може бути використаний у систематичному огляді літератури, проте це не є обов'язковим.

Цільова популяція - пацієнти, які можуть отримувати лікарський засіб відповідно до показання(ь) та протипоказань, що зазначені в інструкції для медичного застосування.

Фармакотерапевтичний аналог - лікарський засіб з тієї фармакологічної групи, який проявляє однакові фармакодинамічні властивості з лікарським засобом, прикладом групи та має однакові показання до застосування (або застосовується для лікування/профілактики однакових показань).

Договори керованого доступу (*managed entry agreements, MEA*) - домовленість між виробником та платником/постачальником для забезпечення доступу до медичної технології за рахунок її фінансування/реімбурсації, враховуючи невизначеність щодо її фінансового впливу та/або клінічної ефективності. Відповідно до Постанови КМУ від 27 січня 2021 р. № 61 «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 12 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333» договір керованого доступу (далі — ДКД) - договір, що передбачає умови постачання оригінального (інноваційного) лікарського засобу, в тому числі оригінального біологічного лікарського засобу чи медичного імунобіологічного препарату, за кошти державного бюджету з метою забезпечення доступності такого лікарського засобу для пацієнтів.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ВВП – валовий внутрішній продукт

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я (англ. *WHO*)

ДКД – договори керованого доступу (англ. *managed entry agreements, MEA*)

КМУ – Кабінет Міністрів України

МНН – міжнародна непатентована назва лікарського засобу (англ. *INN*)

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я України

ОМТ – оцінка медичних технологій (англ. *health technology assessment, HTA*)

ЄС – Європейський Союз

DALY – роки життя, скориговані за інвалідністю (англ. *disability adjusted life years*)

ЕМА – Європейське агентство з лікарських засобів (англ. *European Medicines Agency*)

FDA – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів Сполучених Штатів Америки (англ. *U.S. Food and Drug Administration*)

EUnetHTA – Європейська мережа з оцінки медичних технологій (англ. *European network for Health Technology Assessment*)

ICER – інкрементальний показник ефективності витрат (англ. *incremental cost-effectiveness ratio*) або показник ефективності витрат

ISPOR – Міжнародне товариство фармакоекономічних досліджень та досліджень результатів (англ. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*)

LYG – додані роки життя (англ. *life years gained*)

NICE – Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги (англ. *National Institute for Health and Care Excellence*)

RWD – дані з реальної медичної практики (англ. *real world data*)

RWE – докази з реальної медичної практики (англ. *real world evidence*)

QALY – роки життя, скориговані за якістю (англ. *quality adjusted life years*)

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. ВСТУП

Глобальні виклики, такі як старіння населення, збільшення кількості хронічних захворювань та поява нових медичних технологій призводять до щорічного зростання витрат на охорону здоров'я в світі, що складає близько 10% від валового внутрішнього прибутку (ВВП). Водночас зростають бюджетні обмеження, що потребує оптимізації та раціоналізації використання державних ресурсів на охорону здоров'я, тобто зосередження уваги на ефективних технологіях і збереження при цьому стимулів для інновацій. Сьогодні виникає розуміння необхідності більш гнучких та динамічних підходів до ухвалення рішень на основі доказових даних та оцінки медичних технологій (ОМТ, англ. *health technology assessment*, *HTA*) [6].

За визначенням Європейської мережі з ОМТ EUnetHTA (англ. *European network for Health Technology Assessment*), ОМТ – міждисциплінарний процес, який в систематичний, неупереджений та прозорий спосіб узагальнює інформацію про медичні, економічні, соціальні, етичні та правові аспекти використання медичної технології для системного і прозорого процесу прийняття управлінських рішень, враховуючи інтереси пацієнтів та досягнення найвищої користі для здоров'я. В міжнародній практиці у контексті медичних технологій розглядають лікарські засоби, вакцини, медичні вироби, методи хірургічного втручання та діагностики, програми громадського здоров'я, тобто всі заходи, що стосуються профілактики та лікувального процесу.

У країнах Європейського Союзу (ЄС) застосування ОМТ забезпечує оцінку додаткової цінності досліджуваної (нової) технології поряд з діючою практикою, а також допомагає перерозподілити фінансування на ефективніші медичні технології. ОМТ має на меті надати інформацію для прийняття рішень на основі обґрунтованих даних в контексті політики в галузі охорони здоров'я. Ці рішення є пацієнтоорієнтовані, спрямовані на досягнення лікування з найкращою ефективністю та оптимальним використанням фінансових ресурсів [17].

Настанова з ОМТ розроблена з метою встановлення основних принципів та методології ОМТ (підготовки заяв і досьє, їх експертизи, порівняльного аналізу результатів клінічної ефективності та безпеки, фармакоеконічного аналізу лікарських засобів) на основі огляду кращих міжнародних практик з ОМТ та їх адаптації до локальних умов, а також для забезпечення потреб осіб, які ухвалюють рішення, достовірною, послідовною та об'єктивною інформацією на основі доказових даних.

Таким чином, ОМТ є важливим етапом процесу доступу до ринку лікарських засобів. Місце ОМТ у процесі формування доступу до ринку зображено на рис. 1.

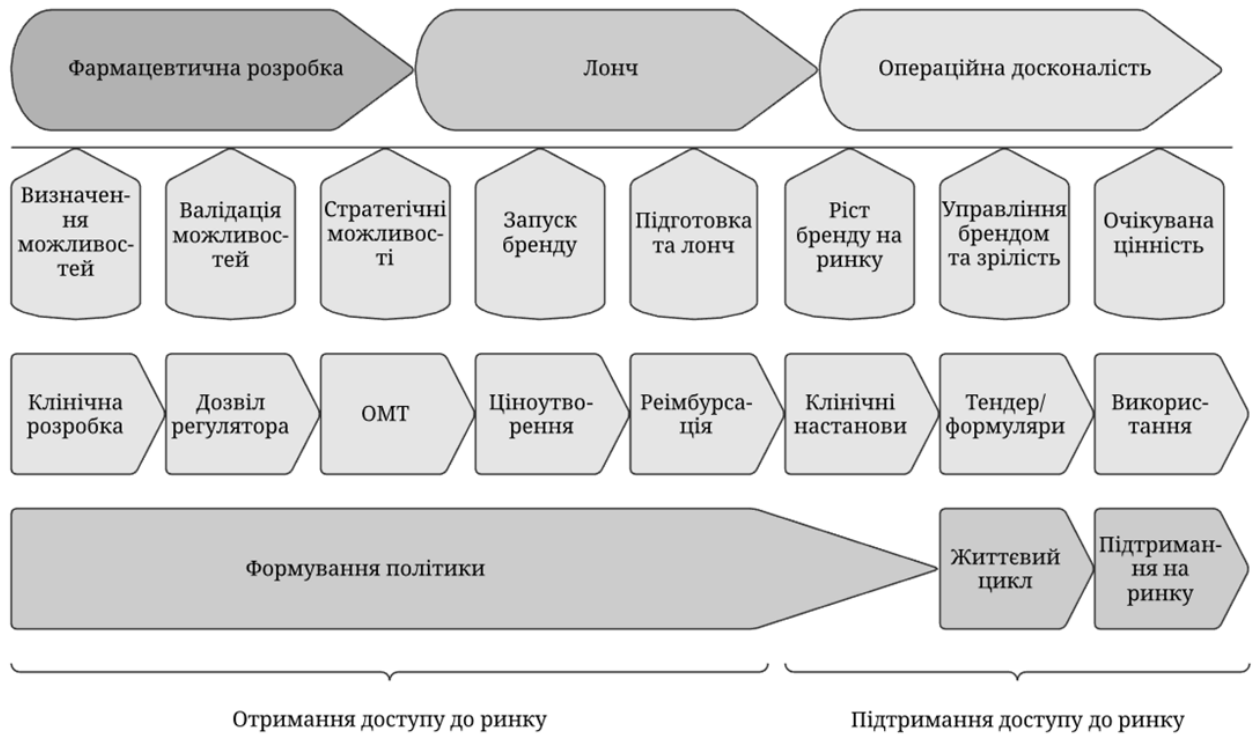


Рисунок 1. Роль ОМТ у схемі доступу до ринку лікарських засобів

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає методологію проведення ОМТ, а саме порівняльного аналізу клінічної ефективності та економічної доцільності лікарських засобів, експертизи та оцінки таких результатів аналізу і потреб населення в такій технології, підготовки відповідних висновків з метою прийняття інформованих рішень щодо фінансування і закупівель лікарських засобів за кошти державного та місцевих бюджетів, їх включення до регуляторних переліків. Настанова застосовується для таких медичних технологій, як лікарські засоби.

3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА

Настанова з державної ОМТ є нормативним документом, який містить рекомендації щодо проведення державної ОМТ з урахуванням випадків, підстав для її проведення та (або) виду заявленої медичної технології тощо. Настанову розроблено на виконання Постанови КМУ №1300 від 23.12.2020 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» з метою організації процесу ОМТ, вдосконалення процедури відбору лікарських засобів до регуляторних переліків.

З метою використання міжнародних підходів до визначення пріоритетів у фінансуванні системи охорони здоров'я Законом України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» (від 19 жовтня 2017 р.), було закладено основи для здійснення ОМТ в Україні. Даним Законом було внесено зміни до Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», де зазначено, що ОМТ – це експертиза медичних технологій щодо клінічної ефективності, економічної доцільності, організаційних проблем та проблем безпеки для громадян у зв'язку з їх застосуванням.

Таким чином, ОМТ сприятиме створенню та впровадженню цілісної системи відбору лікарських засобів з метою їх раціонального використання та державного фінансування і забезпечення пацієнтів ефективними, безпечними та економічно доцільними лікарськими засобами.

4. ОСНОВНИЙ ТЕКСТ НАСТАНОВИ

4.1. Етапи проведення оцінки медичної технології

ОМТ включає такі основні інформаційні блоки:

- аналіз вирішення проблеми;
- аналіз ефективності та безпеки;
- фармакоекономічний аналіз;
- аналіз впливу на бюджет системи охорони здоров'я.

На першому етапі ОМТ слід провести аналіз вирішення можливого розв'язання проблеми, який є основою для аналізу клінічної ефективності і безпеки, фармакоекономічного аналізу та впливу на бюджет системи охорони здоров'я.

Європейська мережа з ОМТ EUnetHTA розробила Базову модель з ОМТ (англ. HTA Core Model®), керуючись директивою Європарламенту 2011/24/EU щодо співпраці в сфері ОМТ та обміну науково-практичною інформацією між країнами ЄС (версія 3.0) [1].

Базова модель – система стандартизованої оцінки медичних технологій, яка є методологічною основою створення і підготовки досьє, звітів з ОМТ в розвинених країнах Європи. Базова модель включає структуровані дані, представлені у 9 основних інформаційних блоках, які подано як приклад у табл. 1. Таким чином створюється єдина для будь-яких медичних технологій методологія оцінки, яка робить максимально можливим об'єктивне порівняння альтернативних (конкуруючих) технологій за обраними ключовими параметрами.

Таблиця 1. Структура Базової моделі оцінки медичних технологій EUnetHTA

№	Інформаційний блок для Базової моделі ОМТ
1.	Визначення проблеми та використання досліджуваної технології (епідеміологічні показники, цільова популяція пацієнтів, незадоволена потреба, доступність медичної технології, клінічні настанови, клінічні протоколи лікування даного захворювання)
2.	Детальний опис і коротка характеристика технології порівняння
3.	Аналіз клінічної ефективності та результативності
4.	Безпека (побічні реакції, токсичність, толерантність, дані фармаконагляду)
5.	Фармакоекономічний аналіз
6.	Етичні аспекти
7.	Організаційні аспекти
8.	Соціальні аспекти

Інформаційний блок з аналізу розв'язання проблеми та використання оцінюваної технології в медичній допомозі охоплює дослідження та огляд основної інформації, що необхідна для підготовки якісного та повного досьє з ОМТ, а саме:

- визначення мети і завдання дослідження відповідно до проблематики питання,
- зазначення користувачів результатів дослідження,
- перспективи платника (держава, страхова компанія, пацієнт),
- часові обмеження,
- аналіз сучасного рівня використання медичної технології,
- опис захворювання та підходи до його лікування або профілактики,
- епідеміологічні показники,
- опис цільової популяції пацієнтів,
- медичне і фармацевтичне забезпечення пацієнтів в Україні,
- регуляторний статус технології, приналежність до галузевих стандартів (клінічні настанови, уніфіковані клінічні протоколи, формуляри, переліки лікарських засобів вартість яких відшкодовується за бюджетні кошти) в Україні.
- тягар хвороби для пацієнта і суспільства.

Наступним етапом проводиться опис досліджуваної та альтернативної медичної технології, її відповідності до міжнародних стандартів надання медичної допомоги, порівняння із світовою клінічною практикою та клінічними настановами.

Інформаційний пошук та огляд проводять із використанням схеми PICO. Рекомендації відносно побудови стратегії пошуку подані в керівництвах Кокрана, де описана концепція схеми PICO, яка відображає ключові елементи пошуку, які слід застосовувати:

P – population – досліджувана популяція (пацієнти),

I – intervention – технологія, яка вивчається,

C – comparator – альтернативна технологія,

O – outcomes – результати лікування.

У практиці рекомендовано використовувати 2-3 найбільш важливі елементи схеми з метою уникнення втрати даних під час пошуку з використанням операторів «Boolean» (*AND*, *OR*, *NOT*).

Важливими під час проведення пошуку є чітка документальна фіксація баз даних, часу і періоду проведення, використовуваних стратегій та джерел, загального числа результатів,

СТ-Н МОЗУ.....

отриманих після кожного пошуку в кожній базі даних і кількості результатів після видалення дублікатів, а також експорт, завантаження відповідних даних та їх збереження [3].

Визначення потреби охорони здоров'я в досліджуваній медичній технології (лікарському засобі)

Попередня оцінка потреби охорони здоров'я в досліджуваній медичній технології (лікарському засобі) має бути проведена за даними статистики Міністерства охорони здоров'я України та/або Державної служби статистики України, з використанням нормативно-правової бази в Україні. Можуть вказуватись й інші джерела (з посиланнями), що містять відповідну інформацію щодо України (ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий Банк тощо), з обґрунтуванням необхідності використання цих джерел. Важливим є точне визначення кількості хворих за показанням, що вивчається, які будуть потребувати застосування досліджуваної медичної технології в Україні [15].

Досліджувана популяція населення (P – population)

Необхідно представити огляд схем лікування захворювання та для якої цільової популяції населення використовується нова досліджувана медична технологія. Слід включити конкретну інформацію стосовно постановки діагнозу, симптомів, прогнозу та інших складових, пов'язаних з цим питань. Важливим є опис цільової популяції в Україні, що буде потребувати лікування запропонованою медичною технологією. Необхідно узагальнити поширеність та захворюваність в Україні, використовуючи дані надійного джерела (дані офіційної статистики МОЗ України та/або Державної служби статистики України, ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світового Банку тощо) [32].

Параметри для визначення обсягу цільової популяції, що буде застосовуватись в оцінці, включають:

- базові демографічні характеристики (вік, стать),
- характеристики хвороби (стадія або тяжкість, наявність супутніх захворювань, фактори ризику),
- лікування (наприклад, амбулаторна або стаціонарна допомога тощо),
- терапія в контексті попереднього лікування (наприклад, кількість випадків відсутності терапевтичного ефекту, рецидив лікування, неприхильність, погана переносимість) [8,9].

Опис технології, що вивчається, та вибір альтернативної технології (I-intervention – технологія, яка вивчається; C- comparator)

Слід зазначити анатомо-терапевтично-хімічну класифікацію та опис фармакологічної дії запропонованого лікарського засобу та медичну технологію порівняння або компаратор. Визначити діючі альтернативні методи лікування в Україні та медичні технології, що, найімовірніше, будуть замінені в клінічній практиці, обрати одну медичну технологію порівняння у контексті цільової популяції для аналізу в Україні [7,24]. В окремих випадках можливе застосування декількох компараторів, що потребує відповідного обґрунтування.

Медична технологія порівняння або компаратор – це технологія, в якій ефективність, безпека та витрати є орієнтиром в оцінці нової технології. Порівняння полягає в тому, щоб перевірити, чи має оцінювана нова технологія додаткову клінічну ефективність і яка ефективність витрат.

Найчастіше компаратором буде стандартна практика лікування, найбільш призначувана терапія в Україні. Компаратором може бути будь-яка медична технологія – лікарський засіб, медичні вироби, медичні процедури або психологічні втручання, променева терапія, фізіотерапія, хірургічні процедури, поради (наприклад, щодо припиненні куріння) та поєднання медичних втручань, що проводяться одночасно або послідовно, а також природний перебіг захворювання (без активного лікування).

Якщо запропонований лікарський засіб призначений для цільової популяції, для якої немає медикаментозного лікування, що в даний час використовується, тоді порівняльною технологією буде вважатись краща підтримуюча терапія (*best supportive care*) даного захворювання, що використовується в Україні відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я (наприклад, лікування без застосування лікарських засобів, хірургічне втручання). Якщо на досліджуваній лікарський засіб вже існує фармакотерапевтичний аналог, тоді компаратором буде лікарський засіб, що є аналогом та призначається найбільшій кількості пацієнтів у цільовій популяції на даний час в Україні. Якщо досліджуваний лікарський засіб є новим терапевтичним класом, але буде використовуватися для цільової популяції, для якої вже існують інші широко вживані лікарські засоби, тоді основним компаратором, як правило, буде лікарський засіб, що найчастіше застосовується у діючій практиці для даної цільової популяції в Україні.

Показники результатів лікування (O-outcomes)

Вибір показників результатів лікування та відповідних клінічних кінцевих точок залежить від мети дослідження, для якої вони вимірюються. Оцінка переваг для здоров'я в ОМТ

СТ-Н МОЗУ.....

повинна бути здійснена на основі аналізу клінічно значущих кінцевих точок і результатів, які є важливими при цьому захворюванні. Нижче представлені три основні категорії клінічно значущих результатів:

- кінцеві точки, пов'язані зі смертністю;
- кінцеві точки, пов'язані із захворюваністю (ймовірність захворіти, частота ускладнень, споживання ресурсів системи охорони здоров'я);
- кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя (якість життя, пов'язана зі здоров'ям *HRQoL*) [18].

Клінічна кінцева точка (*clinical endpoint*) – показник стану здоров'я (клінічного стану) пацієнта, що вимірюється для оцінки користі або шкоди лікування. Клінічна кінцева точка описує валідне вимірювання клінічних переваг лікування: впливу на відчуття, функціонування та життя пацієнта. Вона є клінічно релевантна, чутлива до змін та прийнятна для використання лікарями та пацієнтами. Клінічні кінцеві точки повинні бути: основним симптомом або ознакою захворювання, достовірним показником клінічної переваги під час лікування, клінічно значущими, чутливими (реагувати на зміни), загально визнаними клініцистами. Клінічно значущі результати включають також побічні реакції на лікарський засіб (класифіковані як серйозні та несерйозні) та побічні явища.

Таким чином, клінічна кінцева точка – клінічно значуща оцінка самопочуття, функціонального стану або виживаності пацієнта, що відображає тривалість та якість життя.

Сурогатна кінцева точка (*surrogate endpoint*) – кінцева точка, яка має на меті замінити клінічну кінцеву точку, що не може бути виміряна під час клінічного дослідження. Це змінна, яка забезпечує непряме вимірювання ефекту лікування, коли прямі вимірювання клінічної ефективності не є можливі за об'єктивних причин (у разі дуже повільно прогресуючих та/або рідкісних захворювань). Сурогатні кінцеві точки можуть корелювати з клінічними кінцевими точками, але між ними не завжди є гарантований взаємозв'язок. До сурогатних кінцевих точок належать біомаркери та проміжні кінцеві точки.

Біомаркери (*biomarkers*) – індикатори нормального та патологічного біологічного процесу та/або відповіді на медичне втручання. Вплив на біомаркери не приносить користі пацієнту. Прикладом біомаркерів є рівень глікозильованого гемоглобіну.

Проміжні кінцеві точки (*intermediate endpoints*) – слугують мірою життєвих функцій організму або симптомів захворювання. Проміжні кінцеві точки не є клінічними кінцевими точками захворювання, такими як виживаність, або частота незворотних патологічних подій (інсульт, інфаркт). Поліпшення проміжної кінцевої точки завдяки лікуванню може бути корисним для пацієнта, навіть якщо це не призводить до покращення показників

виживаності або смертності. Прикладами проміжної кінцевої точки є обсяг форсованого видиху або ранковий пік експіраторного потоку.

Для використання сурогатних точок в якості критерію ефективності треба провести процедуру їх валідації – довести корелятивний зв'язок як між сурогатною і клінічною кінцевою точкою, так і між їх зміною в результаті медичного втручання [18,33].

Прикладом бази даних валідованих сурогатних точок є “Таблиці сурогатних кінцевих точок, що були основою затвердження або ліцензування лікарських засобів” (Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure) FDA, що включають 106 валідованих сурогатних точок для дорослих пацієнтів та 61 - для дітей.

Результати, про які повідомляється в аналізі, мають:

- бути визначеними та обґрунтованими в описі вирішення проблеми;
- відповідати досліджуваному захворюванню;
- відображати найважливіші аспекти проблеми і в той же час дозволяти виявити можливі відмінності між порівняними технологіями;
- бути основними для прийняття клінічних рішень щодо клінічної ефективності.

Результати лікування слід аналізувати протягом найдовшого доступного періоду спостереження. В короткочасному періоді спостереження вони є достатніми при гострому перебігу захворювання (наприклад, інфекційні хвороби), яке не має довгострокових наслідків.

При хронічних захворюваннях результати, отримані в більш тривалій період спостереження, мають вищу цінність (наприклад, онкологічні захворювання, діабет). Проте в деяких ситуаціях оцінка ефективності лікування, обумовлена тривалішою виживаністю, має бути зроблена на підставі результатів, отриманих за більш короткий період спостереження. В аналізі виживаності рекомендується повідомити про показник загальної виживаності (*overall survival*) та виживаності без прогресування (*progression-free survival*). Якщо оцінка клінічної ефективності базується на результатах сурогатних кінцевих точок, тоді аналіз має достовірно продемонструвати їх зв'язок з клінічно значущими кінцевими результатами. Перевірку та додаткову валідацію релевантності сурогатних кінцевих точок слід проводити з огляду на досліджувану проблему та актуальність прийняття рішень щодо медичної технології.

Відповідно до керівної настанови EUnetHTA кінцеві точки також класифікують залежно від рівня доказовості:

1. Справжні клінічні кінцеві точки (рівень 1);
2. Валідовані сурогатні кінцеві точки (рівень 2);

СТ-Н МОЗУ.....

3. Невалідовані сурогатні кінцеві точки, які «з достатньою ймовірністю прогнозують клінічну користь» (рівень 3);
4. Корельовані показники біологічної активності (рівень 4) [18].

Композитні (комбіновані, сукупні) результати (*composite outcomes*) – результати, в яких поєднуються два або більше релевантних окремих результатів клінічного втручання в одну кінцеву точку, що показує узагальнений ефект лікування. Якщо один або кілька повідомлених результатів є композитними, необхідно обговорити та порівняти клінічну значимість кожного з компонентів композиту. Необхідно повідомити, чи було чітко зазначено визначення комбінованого результату. Обґрунтувати включення компонентів у комбінований результат і виключення будь-яких компонентів, що були розглянуті, але згодом відхилені. Розділити комбінований результат і представити показники (наприклад, порівняльне співвідношення) кожного компонента як вторинний результат. Комбіновані результати мають бути належним чином оброблені при розподілі результатів, щоб було зафіксовано справжню оцінку результату кожного компонента [34].

Композитні кінцеві точки використовуються у випадках, коли:

- статистична потужність є недостатньою для отримання релевантної частоти подій (наприклад, повільно прогресуючі та орфанні захворювання);
- жоден окремий результат не є релевантною первинною кінцевою точкою (деякі події при даному захворюванні мають рівну клінічну важливість). Прикладом такого композитного результату є кінцева точка “серйозні серцево-судинні події”, що включає ішемічний інсульт, інфаркт міокарда, інші великі ішемічні події, інтрацеребральні крововиливи, великі екстрацеребральні крововиливи) протягом запланованого періоду спостереження;
- для оцінки профілю безпеки.

Основними обмеженнями під час використання композитних кінцевих точок є те, що їх важко інтерпретувати та їх неправильне тлумачення може призвести до завищення результатів лікування.

За рекомендацією EUnetHTA композитні кінцеві точки, як правило, не повинні використовуватися, якщо є відповідна єдина первинна клінічна кінцева точка [34].

Результати, що повідомляються пацієнтами (*patient-reported outcomes*) – це результати, що базуються на їх безпосередньому суб'єктивному сприйнятті впливу хвороби та медичного втручання на фізичні, психологічні та соціальні аспекти їхнього повсякденного життя. Результати, що повідомляються пацієнтами, є якість життя, пов'язана зі здоров'ям (*health-*

related quality of life, HRQoL). Якість життя відображує не тяжкість перебігу захворювання, а те, як переносить його пацієнт. Дані отримують за допомогою стандартизованих опитувальників (наприклад, *EQ-5D*, *SF-36*), що заповнюються самими пацієнтами або шляхом інтерв'ю. Клінічну значимість результатів, що повідомляються пацієнтами, важко визначити, за винятком випадків, коли вони є первинною кінцевою точкою ефективності для даного захворювання (наприклад, біль, що є первинною кінцевою точкою для оцінки ефективності знеболюючого засобу) [18].

4.2. Аналіз ефективності та безпеки

Аналіз ефективності та безпеки полягає у представленні результатів лікування із використанням досліджуваної медичної технології та технології порівняння. Даний аналіз містить інформацію про ефективність та безпеку застосування технології у певній популяції пацієнтів за конкретним показанням по відношенню до обраної технології порівняння.

Інформація щодо ефективності містить відповіді на два основні питання: чи може медична технологія працювати і чи таки працює у практиці. Тобто, оцінка ефективності зазвичай охоплює два поняття:

- ефективність клінічна (*efficacy*) визначає, якою мірою медична технологія приносить більше користі, ніж шкоди за ідеальних умов клінічного дослідження (наприклад, рандомізованого чи контрольованого дослідження);
- ефективність практична (*effectiveness*) показує, якою мірою медична технологія приносить більше користі, ніж шкоди за звичайних умов реальної практики лікування (оцінка лікарем у стаціонарі чи амбулаторних умовах).

Аналіз клінічної ефективності включає такі основні інформаційні блоки:

- формування клінічного питання з використанням схеми PICO;
- вибір та обґрунтування технології порівняння;
- опис методу пошукової стратегії: визначення критеріїв відбору релевантних досліджень, враховуючи типи публікацій, особливостей пацієнтів, втручань та результатів лікування;
- систематичний пошук та огляд літератури;
- збір даних: опис включених публікацій (у таблиці та з представленням блок-схеми PRISMA), оцінка їх методологічної якості;
- аналіз та інтерпретація результатів кожного включеного дослідження, зазначаючи оцінку величини ефекту лікування, пов'язаної з використанням досліджуваної медичної технології по відношенню до технології порівняння; визначення факторів, що можуть вплинути на оцінку достовірності (внутрішньої та зовнішньої валідності) отриманих результатів;
- синтез та інтерпретація результатів у відповідності до визначених кінцевих точок, тобто до цільових клінічних результатів;
- оцінка застосовності представлених доказів до місцевих умов в Україні;

- представлення додаткових аналізів, коли застосування оцінки порівняльної ефективності досліджуваної технології неможливо отримати з усієї сукупності досліджень [3].

Представлений висновок щодо ефективності та безпеки застосування порівнюваних технологій є основою для проведення фармакоеконічного аналізу (Розділ 4.3).

4.2.1. Дані для оцінки

На всіх етапах процес відбору даних для систематичного огляду має бути виконаний принаймні двома експертами, які працюють незалежно та самостійно.

Доказові дані, представлені в аналізі ефективності, стосуються не тільки ефективності в умовах клінічних досліджень, але також і в реальних умовах клінічної практики.

Дані потрібно збирати за допомогою систематичного огляду рандомізованих клінічних досліджень на основі протоколу, розробленого із зазначенням мети, враховуючи популяцію (пацієнтів), втручання, компаратори та результати (PICO), з використанням відповідних чітких та деталізованих критеріїв для включення/невключення даних до аналізу, висвітленням способу оцінки ризику виникнення систематичної помилки у включених дослідженнях, оцінки якості сукупності доказів за методологією GRADE.

Має бути детально описано методи пошуку, які гарантують, що всі відповідні рандомізовані клінічні дослідження або контрольовані дослідження було включено в аналіз ефективності. Основною метою є визначення всіх рандомізованих клінічних досліджень, які порівнюють досліджувану технологію із технологією порівняння. У разі відсутності прямих порівнянь (*head-to-head trials*), слід провести пошук рандомізованих клінічних досліджень, за допомогою яких можна буде здійснити непряме порівняння. Якщо неможливо провести непряме порівняння, слід провести пошук контрольованих досліджень [3,7]

4.2.2. Джерела даних

За походженням дані поділяються на первинні (ключові дослідження, на яких базуються інші дослідження), вторинні (оцінка, об'єднання та інтерпретація первинних джерел) та третинні (включення як первинних, так і вторинних ресурсів інформації).

По-перше, слід провести систематичний пошук доказових даних щодо аналізу ефективності досліджуваної медичної технології відповідно до поставленого питання дослідження. Слід відзначити, що відповідно до керівних рекомендацій Міжнародного товариства фармакоеконічних досліджень та досліджень результатів лікування (англ. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR*) щодо перенесення даних, дані

СТ-Н МОЗУ.....

ефективності та безпеки можуть бути перенесені (запозичені) від інших країн в разі відповідності досліджуваному питанню.

Необхідно виконати пошук наявних систематичних оглядів, мета-аналізів, первинних джерел та незалежних звітів/висновків/рекомендацій з ОМТ за рекомендованими інформаційними ресурсами доказової медицини:

- бібліотека Кокрана <http://www.cochranelibrary.com/>
- база даних PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- база даних EMBASE <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
- база даних TRIP <https://www.tripdatabase.com/>
- база даних NHS EED <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
- NICE Evidence search <https://www.evidence.nhs.uk/>
- INАHTA <http://www.inahta.org/>

На наступному етапі аналізу ефективності слід представити висновки з виявлених вторинних джерел доказової медицини, якщо такі джерела знайдено, та обговорити їх обмеження, зокрема в контексті мети та виконання даного аналізу.

Визначені дослідження також можуть бути використані як джерело аналітичної інформації при аналізі розв'язання досліджуваної проблеми. У виправданих та обґрунтованих випадках допускається проведення аналізу ефективності, виходячи виключно з результатів знайдених систематичних оглядів (за необхідності проведення такого аналізу за короткий час, якщо виявлені огляди є систематичними, оновленими, відповідають на питання дослідження та їх методологія відповідає вимогам якості).

Метою проведення самостійного систематичного огляду первинних досліджень є пошук усіх наукових результатів, які відповідають критеріям включення до аналізу. По-перше, слід провести пошук досліджень, в яких оцінювана технологія була безпосередньо порівняна з обраним компаратором (*head-to-head trials*).

У виправданих випадках рекомендується також шукати іншу медичну інформацію у базах даних відповідно до рекомендацій Базової моделі EUnetHTA.

Основні бази даних для пошуку первинних джерел перераховані вище і застосовуються для пошуку систематичних оглядів, мета-аналізів, первинних джерел та висновків/рекомендацій з ОМТ.

Потрібно доповнити пошук бази даних медичної інформації за допомогою інших джерел, включаючи:

- посилання на літературу із публікацій про клінічну ефективність та результативність;
- реєстри клінічних випробувань (*clinicaltrials.gov* і *clinicaltrialsregister.eu*), для пошуку досліджень, які є завершені, але ще не опубліковані.

Також для пошуку додаткової інформації для вирішення мети ОМТ можна використовувати нижче наведені такі методи з різною мірою доказовості:

- консультації з клінічними експертами;
- несистематичний пошук даних, опублікованих у спеціалізованих виданнях і, але не індексовані в медичних інформаційних базах даних;
- звернення до авторів клінічних досліджень, наприклад, для отримання спеціальних неопублікованих матеріалів і даних;
- використання пошукових систем в Інтернеті;
- консультації з виробниками, особливо стосовно інформації про побічні реакції на підставі періодичних звітів про безпеку (*periodic safety update reports, PSUR*);
- використання даних реєстраційного досьє препарату, доступного на веб-сайтах регуляторних органів (наприклад, EMA, FDA).

Отже, дані аналізу ефективності зазвичай отримуються методом проведення систематичного огляду рандомізованих клінічних досліджень.

У випадку орфанних захворювань та/або етичних проблем, пов'язаних з проведенням клінічного дослідження, виправдано оцінити ефективність, виходячи з досліджень без порівняння (*single arm study*).

Дані щодо практичної ефективності (*effectiveness*) необхідно брати з надійних досліджень реальних даних, проведених за умов реальної клінічної практики (реальні дані, *RWD/RWE*).

За визначенням робочої групи експертів ISPOR термін “реальні дані” (*real world data*) охоплює різноманітні типи інформації, які використовуються для прийняття рішень та отримані не із рандомізованих клінічних досліджень, а за даними реальної практики. Реальні дані відрізняються за типом результатів лікування (клінічні, економічні, отримані від пацієнтів), надійністю і валідністю доказових даних для ухвалення рішень. За методологією та підходами до одержання реальних даних, їх класифікують на:

- 1) додаткові до традиційних рандомізованих клінічних досліджень – передреєстраційні, з метою реєстрації нового лікарського засобу або нових показань до застосування;

СТ-Н МОЗУ.....

- 2) прагматичні клінічні дослідження, які проводяться в умовах реального надання медичної допомоги, але мають ширші критерії включення та рандомізацію пацієнтів у групи лікування.
- 3) реєстри – проспективні спостережні когортні дослідження пацієнтів з певним захворюванням, які отримують визначене лікування;
- 4) адміністративні на основі діючих баз даних;
- 5) одержувані через опитування та інтерв'ювання фахівців охорони здоров'я, фармацевтичного сектору, пацієнтів;
- б) знеособлені дані електронних медичних карток пацієнтів.

Отже, реальні дані є невід'ємною складовою інформації для ухвалення рішень щодо фінансування та реімбурсації медичних технологій, оскільки вони забезпечують і висвітлюють розуміння результатів лікування пацієнтів за реальних умов, відображаючи діючу практику системи охорони здоров'я. Реальні дані доповнюють і уточнюють інформацію з клінічної ефективності, отриману як «золотий стандарт» із рандомізованих клінічних досліджень, даними з реальної практичної ефективності, одержаними від ширшої популяції пацієнтів [35]

Таким чином забезпечується комплексна інформація для прийняття обґрунтованого рішення щодо фінансування медичної технології. Оцінка ефективності має базуватися на даних з найвищим рівнем достовірності.

4.2.3. Стратегія пошуку даних

Стратегія пошуку інформації має бути розроблена на основі визначеної проблеми і відповідати рекомендаціям довідника Кокрана щодо належного проведення систематичного огляду [3].

Якщо аналіз ефективності ґрунтується на когортних дослідженнях, необхідно надати також стратегію пошуку для рандомізованих клінічних досліджень, для підтвердження їх відсутності. Критерії пошуку мають містити елементи схеми PICO, представленої в розділі 1. Рекомендовано, щоб кінцевим результатом пошуку був перелік усіх доступних досліджень і даних, необхідних для надійної оцінки ефективності та безпеки досліджуваної медичної технології.

Процес пошуку даних слід детально описати в такій формі, щоб його можна було відтворити для верифікації.

Презентація результатів пошуку містить таку інформацію:

- ключові пошукові слова та дескриптори;

- оператори «*Boolean*» (*AND, OR, NOT*);
- фільтри;
- проміжок часу пошуку / дата останнього пошуку;
- кількість ідентифікованих записів окремо для кожного запиту, використаного в стратегії пошуку.

4.2.4. Відбір інформації

Процес відбору даних для систематичного огляду має бути виконаний принаймні двома незалежними експертами. Перевірку відповідності ідентифікованих доказових даних в аналізі критеріїв включення до дослідження рекомендується виконувати поетапно. Перший етап передбачає вибір на основі назв і тез, а згодом – на основі повних текстів публікацій.

Вибір дослідження здійснюється на основі критеріїв включення та виключення, обраних перед початком пошуку, відповідно до визначеної PICO схеми (протокол систематичного огляду) [3].

Представлення результатів пошуку за допомогою блок-схеми PRISMA

Остаточний вибір даних має бути представлений у формі діаграми у відповідності до правил PRISMA. Мають бути зазначені причини виключення досліджень на кожній стадії відбору та обґрунтовані причини виключення для повнотекстових публікацій.

Дані досліджень можуть бути виключені на основі таких підстав:

- 1) нерандомізоване дослідження (даний критерій не є релевантним, коли пошук повторюється для визначення нерандомізованих досліджень);
- 2) некоректне втручання (наприклад, коли медична технологія використовується в комбінації з іншою, що виходить за межі досліджуваного показання для застосування);
- 3) дослідження не включає ту когорту пацієнтів, які будуть потребувати даного лікарського засобу за визначеними у заяві показаннями;
- 4) не порівнюється з основним компаратором. Це не стосується заяв/досьє, складених на основі непрямого порівняння рандомізованих клінічних досліджень).

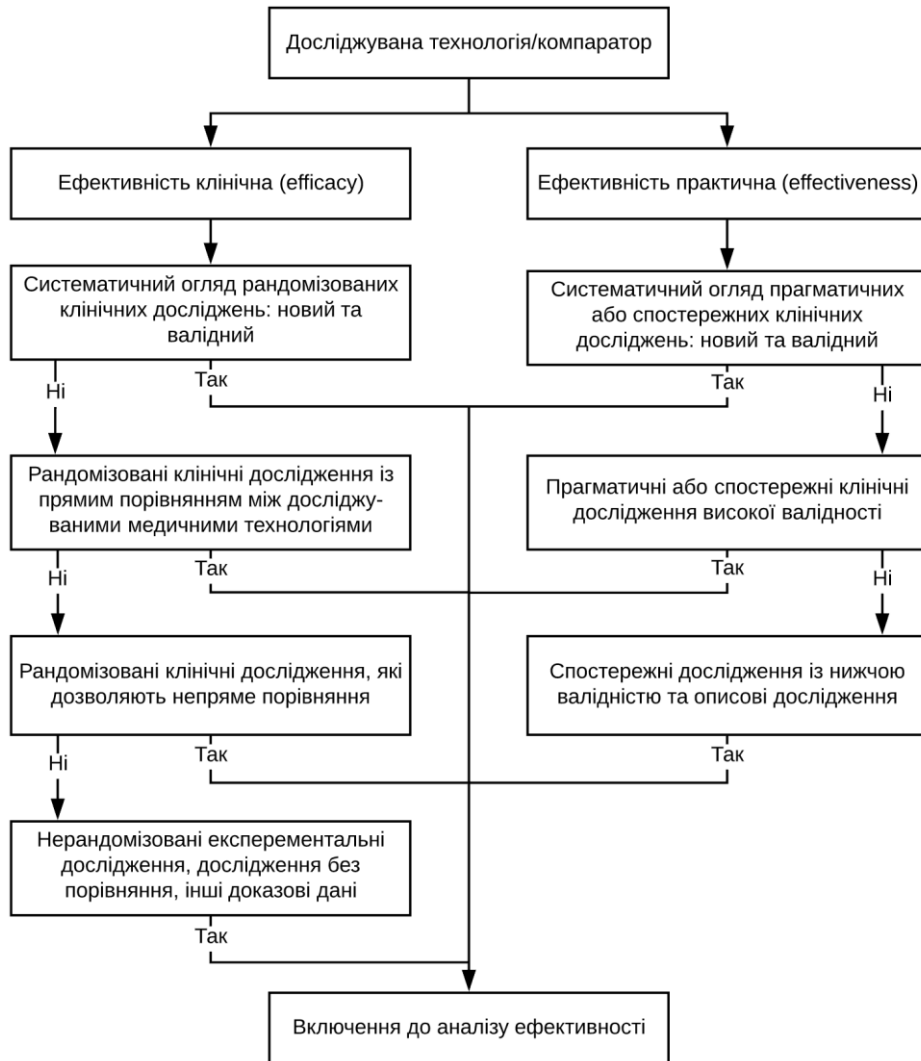


Рисунок 2. Схема алгоритму вибору даних для аналізу ефективності

Представлення переліку досліджень, виявлених під час пошуку, із зазначенням включених/виключених досліджень та причин виключення

Перелічити ідентифіковані дослідження (наприклад, в таблиці), а також зазначити, які з них були виключені та з якої причини. У разі непрямого порівняння додатково надати мережеву діаграму (*network diagram*) і представити всі посилання. Слід вивчити неоднорідність (*heterogeneity*) у досліджуваних даних та в перехресних досліджуваних даних, обґрунтувати виключення досліджень з різницею у факторах, які можуть вплинути на запозичення і використання досліджень при непряму порівнянні [3].

4.2.5. Оцінка якості даних

Оцінка якості даних дозволяє визначити їх внутрішню та зовнішню валідність.

Оцінка якості даних досліджень, включених до аналізу, вимагає врахування кількох факторів:

- методологію кожного дослідження;
- ризик систематичної помилки (*risk of bias*);
- послідовність результатів окремих досліджень, включених в огляд;
- чи результати цього дослідження безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

Підхід до вибору інструментів для оцінки якості включених у самостійно проведений систематичний огляд клінічних досліджень представлений у “*Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*” [22]. Для оцінки ризику систематичної помилки рандомізованих досліджень рекомендовано застосовувати інструмент *Risk Of Bias - 2 (RoB 2)*, для оцінки нерандомізованих досліджень - інструмент “*The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions*” (ROBINS-I), розроблений членами *Cochrane Bias Methods Group and the Cochrane Non-Randomised Studies of Interventions Methods Group* [22]. Прийнятним є використання інших інструментів з оцінки методологічної якості, включених нерандомізованих досліджень, наприклад, листи оцінки [23].

У проведеному систематичному огляді повинні бути представлені судження про ризик систематичної помилки щодо важливих результатів як окремих досліджень, так і в рамках різних досліджень. Інструменти, рекомендовані у довіднику Кокрана в даний час для оцінки ризику систематичної помилки в рамках включених досліджень (RoB 2 та ROBINS-I), дають загальне судження про ризик для оцінюваного результату. Щоб узагальнити ризик систематичної помилки результатів дослідження під час синтезу, у систематичному огляді необхідно провести оцінки достовірності сукупності доказів (наприклад, використовуючи підхід GRADE).

Для систематичних оглядів підхід GRADE визначає достовірність сукупності доказів, що включає оцінку за п'ятьма критеріями в рамках одного або декількох досліджень: ризик упередженості, непослідовність (або неоднорідність), опосередкованість доказів, неточність оцінок результату та ризик упередженості публікації, що дозволяє оцінити достовірність доказів для кожного результату та зробити висновки щодо достовірності сукупності доказів. Можна використовувати онлайн-інструмент GRADEpro [<https://www.gradeworkinggroup.org/>].

4.2.6. Презентація результатів включених досліджень

У цьому резюме необхідно вказати кількість та тип включених досліджень, характеристики кожного дослідження: рандомізацію, метод приховування, «засліплення» учасників дослідження, період проведення дослідження, кількість місць проведення дослідження, список спонсорів, розмір вибірки дослідження (вказати чи були пацієнти, які достроково

СТ-Н МОЗУ.....

завершили дослідження та з яких причин), характеристику пацієнта (із зазначенням будь-яких відмінностей щодо гендерного складу, віку, стадії захворювання (при необхідності), соціального походження, етнічного походження, супутніх захворювань), деталі втручання та повідомлення про результати (критерії оцінки мають бути чітко зазначені в дослідженні). У випадках, коли виміри результату вимагають деякого ступеня суб'єктивності, повинні бути передбачені відповідні докази того, що виміри, які використані, є надійними і були перевірені перед їх використанням у дослідженні), а також іншу інформацію, що має відношення до зовнішньої валідації.

Таблиця 2. Класифікація даних за ступенями доказовості

Тип дослідження	Категорія дослідження	Опис категорії
Систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень	IA	Мета-аналіз на основі результатів систематичного огляду рандомізованих клінічних досліджень
	IB	Систематичний огляд на основі рандомізованих клінічних досліджень без мета-аналізу
Експериментальні дослідження	IIA	Рандомізовані клінічні дослідження, включаючи прагматичні рандомізовані клінічні дослідження
	IIB	Псевдорандомізовані клінічні дослідження
	IIC	Нерандомізовані контрольовані клінічні дослідження
	IID	Дослідження без порівняння (<i>single arm study</i>)
Контрольовані спостережні дослідження	IIIA	Систематичний огляд спостережних досліджень
	IIIB	Проспективні когортні дослідження з паралельною контрольною групою
	IIIC	Проспективні когортні дослідження з історичною контрольною групою
	IIID	Ретроспективні когортні дослідження з паралельною контрольною групою
	IIIE	Дослідження випадок-контроль (<i>case-control</i>) (ретроспективні)
Описові дослідження	IVA	Дослідження серій випадків (<i>case series-pretest/post test study</i>)
	IVB	Дослідження серій випадків (<i>case series- post test study</i>)
	IVC	Інші дослідження в групі пацієнтів
	IVD	Опис клінічного випадку (<i>case report</i>)
Експертна думка	V	Експертна думка на основі клінічного досвіду та звітів опитування експертів

Систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень (із мета-аналізом результатів включених первинних досліджень або без мета-аналізу), які відображають клінічну проблему з точки зору цільової популяції, релевантного компаратора та кінцевих точок, має найвищий рівень доказовості.

4.2.7. Синтез даних щодо ефективності

Узагальнення результатів спрямоване на зведення ідентифікованих даних та встановлення рівня невизначеності оцінки. Рекомендовано звести результати за допомогою мета-аналізу, за умови відсутності значної клінічної, методологічної або статистичної неоднорідності досліджень. Якщо кількісний аналіз результатів неможливий, тоді слід провести якісний аналіз та представити його ґрунтовним оглядом даних (рекомендовано у формі таблиці).

Слід представити такі результати з кожного випробування:

- первинний (основний) результат, зазначений у протоколі дослідження;
- вторинні результати.

При виконанні систематичних оглядів також рекомендується вказати всі потенційні важливі для пацієнта результати. GRADE визначає три категорії результатів відповідно до їх важливості при прийнятті рішень:

- критичний результат;
- важливий, але не критичний результат;
- обмежене значення важливого результату.

Огляд етапів розгляду відносної важливості результатів описаний в GRADE довіднику [<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>].

Для кожного результату потрібно визначити, чи це був основний результат, вказати одиниці виміру та метод статистичного аналізу розрахунків результатів (*ITT - intention to treat*, *RR - risk ratio*, *PP - per protocol*), опис тривалості оцінки результатів.

Необхідно узагальнити розрахунок потужності для результатів для виявлення змін та вказати, як враховуються відсутні дані (*missing data*).

4.2.8. Аналіз даних безпеки

Аналіз безпеки охоплює такі ж основні інформаційні блоки, як і аналіз ефективності. Коли для представлення аналізу безпеки та ефективності за основу взято ідентичні дослідження, прийнятним є їх об'єднана презентація. Якщо аналіз безпеки потребує включення інших/або додаткових досліджень до аналізу ефективності, необхідним є представлення даного аналізу окремо від оцінки ефективності. Методика та послідовність представлення аналізу з безпеки відповідає аналізу ефективності.

СТ-Н МОЗУ.....

Аналіз безпеки проводиться для оцінки ризику використання досліджуваної технології та враховує побічні реакції лікарського засобу та інші побічні явища, між якими слід диференціювати відмінності (відповідно до затвердженого в Україні стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду») [36].

Метою аналізу безпеки є:

- ідентифікація побічних реакцій на лікарський засіб та інших побічних явищ;
- оцінка цих подій щодо частоти та клінічної значущості;
- порівняння профілів безпеки досліджуваного лікарського засобу та компаратора.

Огляд аналізу безпеки має бути адаптований до визначеної мети аналізу і особливостей досліджуваної технології. У деяких випадках алгоритм проведення дослідження з аналізу безпеки може бути аналогічним до аналізу ефективності. Однак, це часто має бути розширена оцінка, зокрема, у випадку дослідження медичних технологій, що часто викликають побічні реакції. Якщо даних досліджень, включених до аналізу ефективності, недостатньо для оцінки профілю безпеки, слід розглянути питання про включення додаткових критеріїв систематичного огляду (кількості пацієнтів, щодо яких технологія може бути використана, інший режим дозування, спосіб введення та ін.), використання методології включених досліджень.

Якщо стратегія пошуку доказових даних, що стосуються оцінки безпеки, а також критерії включення та виключення відрізняються від критеріїв аналізу ефективності, слід представити окрему стратегію пошуку.

Оцінка безпеки також повинна враховувати дані про побічні реакції, опубліковані регуляторними органами, що контролюють безпеку лікарського засобу (наприклад, ЕМА, FDA, URPL, Центр моніторингу ВООЗ м. Уппсала).

Крім того, рекомендується представляти дані зі звітів про побічні реакції лікарського засобу, інші побічні явища, підготовлені фармацевтичними компаніями у формі регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування (*PSUR*).

Якщо визначено багато різних несприятливих побічних реакцій, допускається звузити оцінку безпеки до аналізу найважливіших реакцій на лікарські засоби (найбільш поширені, серйозні і тяжкі побічні явища).

Таблиця 3. Загальна термінологія критеріїв побічних реакцій (СТСАЕ, версія 5) [37]

Ступінь 1	Легкий; відсутність симптомів або легкі симптоми; лікування не показано; лише клінічні або діагностичні спостереження.
-----------	--

Ступінь 2	Помірний; обмеження щоденної побутової активності відповідно до віку (приготування їжі, закупи тощо); показано мінімальне локальне або неінвазивне лікування.
Ступінь 3	Тяжкі або медично значущі, проте не негайно загрозливі для життя побічні реакції; показано госпіталізацію або подовження її терміну; інвалідизація; обмеження щоденної побутової активності, пов'язаної із самообслуговуванням (одягання, прийом їжі тощо), проте без прикутості до ліжка).
Ступінь 4	Загрозливі для життя наслідки; показане невідкладне медичне втручання.
Ступінь 5	Смерть, пов'язана із побічною реакцією.

4.2.9. Представлення результатів

Результати клінічних досліджень мають бути представлені за допомогою значень параметрів, що фіксують відмінності у показнику ефективності та безпеки оцінюваної медичної технології у порівнянні з компаратором (результати для бінарних змінних (*dichotomous outcome variables*) презентуються у вигляді відносних і абсолютних значень параметрів).

Якщо провести порівняльну оцінку аналізу ефективності досліджуваної медичної технології неможливо (наприклад, дослідження без порівнянь *single arm study*, аналіз даних щодо безпеки), результати досліджень, включених до аналізу, повинні бути представлені в порівняльних таблицях.

Результати мета-аналізу слід представити за допомогою відповідних числових значень та діаграми «*forest plot*». Необхідно представити окремо результати кожного дослідження, включеного до мета-аналізу (якщо можливо, надати інформацію про статистичне значення параметрів результатів (р-значення, довірчий інтервал). Для кожного мета-аналізу результати тесту неоднорідності слід представити відповідно до довідника Кокрана (наприклад, χ^2 квадрат тест, I^2 статистика) [3].

Дослідження, які суттєво відрізняються за однією чи кількома ключовими характеристиками (наприклад, учасники, втручання, вимірювані результати), не мають поєднуватися. Вибір між прямим та непрямим порівнянням є специфічним для конкретного контексту і залежить від поставленого питання, а також наявних доступних доказів. У разі наявності прямих досліджень “*head-to-head studies*” високої методологічної якості, прямі порівняння є кращими, оскільки містять високий рівень доказовості. Непряме порівняння слід проводити лише, коли основні дані досліджень, що порівнюються, є однорідними та узгодженими, інакше результати не будуть достовірними. Якщо є прямі та непрямі докази, їх можна

СТ-Н МОЗУ.....

оцінити окремо. Слід спробувати пояснити будь-які розбіжності між результатами, отриманими з огляду на характеристики дослідження [3].

4.2.10. Обмеження дослідження

Обмеження дизайну аналізу та обмеження щодо наявних даних слід представляти окремо. Необхідно зазначити, які з цих обмежень мають стосунок до загальної оцінки технології та вказати на спосіб їх впливу на оцінку ефективності і безпеки.

- 1) у частині, що стосується обмежень аналізу, слід зазначити:
 - обмеження щодо використовуваних аналітичних методів;
 - ризик представлення неповних висновків.
- 2) у частині, що стосується обмежень наявних даних, слід зазначити обмеження внаслідок неповних, неоднозначних даних у контексті певної проблеми, включаючи:
 - обмеження методології збору даних;
 - вид включених клінічних досліджень;
 - ризик систематичної помилки (*risk of bias*);
 - розбіжності в результатах;
 - відсутність оцінки клінічно значущих кінцевих точок;
 - значні втрати даних для продовження подальшого спостереження;
 - відсутність інформації про перевірку кінцевих точок.

4.2.11. Висновки

Слід представити висновки, сформульовані на основі аналізу ефективності та безпеки досліджуваного лікарського засобу. У висновках необхідно зазначити результати порівняння клінічної ефективності (результативності) та безпеки.

4.3. Фармакоекономічний аналіз

Фармакоекономічний аналіз – економічна оцінка досліджуваної технології порівняно з відповідним компаратором, ідентифікованим під час аналізу проблеми [38]. Вимірюють і порівнюють як витрати, так і ефективність (результативність) лікування, щоб інтерпретувати для прийняття рішень їх співвідношення.

Для коректного та обґрунтованого вибору методу фармакоекономічного аналізу на етапі його планування рекомендовано провести огляд літератури для ідентифікації уже проведених фармакоекономічних аналізів оцінюваної технології, що використовується за показанням, яке є предметом цього аналізу. Як частину огляду рекомендується здійснити пошук у базах даних: PubMed, бібліотека Кокрана, NICE Evidence search, EMBASE. Передбачено використання окремих економічних пошукових фільтрів. Якщо публікація не знаходиться у вищезазначених базах даних медичної інформації, вони можуть бути знайдені зокрема на сайтах:

- база даних NHS EED Йоркського університету (Centre of review and disseminations University of York: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>);
- ISPOR (<https://www.ispor.org/>);

Слід вказувати посилання на ідентифіковані публікації результатів аналізів та досліджень.

4.3.1. Методологія фармакоекономічного аналізу

Показники ефективності (виживаність, якість життя тощо), включені до фармакоекономічного аналізу для досліджуваної медичної технології та компаратора, повинні бути визначені на основі даних ефективності та безпеки. Фармакоекономічний аналіз має бути послідовним щодо вибору компаратора з аналізом розв'язання проблеми, аналізом ефективності та безпеки [7,39].

Економічна модель має бути подана у програмі MS Excel та дозволяти редагування вхідних даних. Розробник моделі має уникати використання проміжних і не названих параметрів у формулах моделі. Всі дані в моделі мають бути логічно структурованими і поєднаними в єдиний розрахунковий ланцюг. При цьому вхідні параметри моделі супроводжуються посиланнями на джерела даних.

Рекомендовані підходи до проведення фармакоекономічного аналізу:

- фармакоекономічний аналіз *de novo* на підставі висновків від попередньо проведеного пошуку та результатів аналізу ефективності та безпеки;

СТ-Н МОЗУ.....

- адаптація проведеного фармакоекономічного аналізу, якщо такий аналіз представлено в контексті тієї ж проблематики.

Слід провести адаптацію базової (глобальної) моделі фармакоекономічного аналізу у формі, що релевантна до українських локальних умов (даних) згідно з керівними рекомендаціями ISPOR щодо перенесення (запозичення) даних в економічних оцінках.

Відповідно до міжнародної практики перенесення даних із високоякісних закордонних досліджень з ОМТ в локальні умови є можливим та рекомендованим. Слід відзначити, що лише окремі складові елементи ОМТ є можливими до такого перенесення (запозичення), тому узгодження з локальними даними є абсолютно необхідним.

Дані, що стосуються показників тягара захворювання (популяція пацієнтів, показники прогресування захворювання, підгрупи пацієнтів), незадоволених медичних потреб, користі для здоров'я (базовий ризик, ефективність), витрат, цін та тарифів, споживання різних супутніх медичних технологій та впливу на бюджет, потребують врегулювання та пристосування до локальних умов проведення оцінки. Використання параметрів клінічної ефективності є менш обмеженим. З огляду на різницю у платоспроможності, рівнях економічного розвитку та організації системи охорони здоров'я в Україні і світі, перенесення (запозичення) даних про витрати є дуже обмеженим. Виникає потреба насамперед у локальних даних – ціни, тарифи, вартісні показники, спожиті ресурси, тому при адаптації аналізу до поточних умов необхідно враховувати локальні українські дані щодо витрат та використання ресурсів.

Початкову ціну – вхідний параметр для аналізу ефективності витрат досліджуваної технології та компаратора рекомендовано обирати з офіційно опублікованих даних, наприклад, реєстру задекларованих оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ України, закупівельної ціни (зокрема з наказу МОЗ України про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами), або – представити обґрунтовану цінову пропозицію заявника - фармацевтичної компанії.

Структуру та параметри моделі щодо ймовірності захворюваності, прогресу діагностичних та терапевтичних процедур, навантаження на первинну та вторинну ланку системи охорони здоров'я також слід адаптувати до українських умов (наприклад, ймовірність проведення трансплантації органів залежно не тільки від стану пацієнта, а й від можливостей системи охорони здоров'я).

4.3.2. Вибір технології порівняння (компаратора)

Оцінка додаткових переваг (з точки зору ефективності та безпеки), пов'язаних з впровадженням нової медичної технології в клінічну практику, проводиться методом порівняння результатів лікування та витрат на нову медичну технологію відповідно до наслідків продовження діючої практики, що використовується в даний час у цільовій популяції.

Джерела інформації про поточну медичну практику для обґрунтування вибору компаратора можуть включати:

- перелік гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету;
- маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів (інших медичних технологій);
- стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови та консультації з клінічними експертами;
- реєстри пацієнтів.

В окремих випадках рекомендується провести порівняння з іншими компараторами, наприклад – найдешевше втручання або те, що вважається найефективнішим (наприклад, відповідно до поточних рекомендацій з клінічної практики, систематичні огляди або експертні думки клінічних експертів). Якщо компаратор представлений генеричними лікарськими засобами, тоді слід обрати для порівняння торговельну назву лікарського засобу, яка має найбільшу питому вагу на ринку, або найдешевший генерик.

Слід зберігати послідовність у виборі компараторів для клінічного та економічного аналізів. В окремих випадках можливе застосування декількох компараторів, що потребує відповідного обґрунтування.

4.3.3. Перспектива

Обрана перспектива економічної оцінки є ключовим елементом у визначенні витрат та результатів лікування, які мають бути включеними до аналізу [39].

Аналіз має проводитися з урахуванням можливостей та повноважень державної установи щодо фінансування медичних технологій та послуг із державних коштів, а також можливостей установи, яка зобов'язана фінансувати медичні послуги з державних фондів та бенефіціарів, з урахуванням наявності співоплати за медичні послуги (спільна перспектива державного/публічного платника та бенефіціарів). Якщо співплата бенефіціарами відсутня або незначна в порівнянні з витратами державного платника, можна скористатися лише перспективою державного платника.

4.3.4. Часовий горизонт

Важливим етапом є вибір часового горизонту, тобто проміжку часу, за який витрати та результати лікування мають бути виміряні та оцінені. Тривалість часового горизонту залежить від перспективи економічної оцінки [7,39].

Часовий горизонт фармакоеконічного аналізу повинен бути достатньо тривалим, щоб провести оцінку відмінностей між результатами та витратами на оцінювану медичну технологію та компаратор. Часовий горизонт має бути однаковим для вимірювання як вартості, так і результатів для здоров'я. Обрана довжина часового горизонту має відповідати характеру перебігу захворювання (гострий чи хронічний) та фіксувати зміни в стані здоров'я протягом часу, достатнього для оцінки таких змін в повному обсязі. У випадку застосування медичних технологій, за яких виникають результати та різні витрати протягом усього життя пацієнта, слід використовувати часовий горизонт тривалістю до кінця життя (*lifetime horizon*).

Якщо економічний аналіз спрямований на мінімізацію витрат, а витрати на використання порівнюваних медичних технологій є постійними у часі, в такому випадку за одиницю довжини тривалості часу можна прийняти 1 рік.

4.3.5. Методи фармакоеконічного аналізу

У світовій практиці застосовуються основні методи фармакоеконічного аналізу, які відрізняються за метою, способом проведення, рівнем ухвалення рішень у системі охорони здоров'я (центральний, регіональний) [1,7,17,38], а саме:

- аналіз мінімізація вартості (*cost-minimization analysis*);
- аналіз вартість-ефективність (*cost-effectiveness analysis*);
- аналіз вартість-користь (*cost-utility analysis*);
- аналіз вартість-вигода (*cost-benefit analysis*).

Таблиця 4. Методи фармакоеконічного аналізу

Метод фармакоеконічного аналізу	Англійський термін	Одиниці вимірювання витрат	Одиниці вимірювання ефективності
Мінімізація вартості	<i>cost minimization analysis (CMA)</i>	грошові одиниці	однакові показники ефективності
Вартість-ефективність	<i>cost-effectiveness analysis (CEA)</i>	грошові одиниці	натуральні одиниці: рівень тиску крові, рівень глюкози, госпіталізації, випадки смерті

Вартість-користь	<i>cost-utility analysis (CUA)</i>	грошові одиниці	генерична метрика здоров'я: роки життя, скориговані за якістю (QALY)
Вартість-вигода	<i>cost-benefit analysis (CBA)</i>	грошові одиниці	грошові одиниці

Аналітичний метод завжди обирається відповідно до виявленого та вимірюваного результату для здоров'я. Фармакоеконічний аналіз має включати аналіз вартість-користь або вартість-ефективність. За відсутності відповідних даних для виконання аналізу вартість-користь, виконується аналіз вартість-ефективність, в результатах якого серед інших показників представлені дані про додані роки життя LYG (*life years gained*).

Аналіз мінімізація вартості

Аналіз мінімізації вартості може бути застосований, якщо це обґрунтовано наявністю доказових даних, де встановлено, що показники ефективності/безпеки порівнюваних медичних технологій є терапевтично еквівалентними, тобто ідентичними. У цьому випадку аналіз полягає тільки у порівнянні витрат.

Аналіз ефективності витрат

Мета аналізу ефективності витрат полягає у визначенні співвідношення різниці вартості до різниці в ефективності порівнюваних медичних технологій. Результати повинні бути виражені в однакових натуральних одиницях. Наприклад, одиниці ефективності для технологій порівняння: кількість небажаних явищ, яких вдалось уникнути, період захворювання без симптомів, додані роки життя. Надається перевага такому показнику ефективності, як додані роки життя (*life years gained*) або роки життя, скориговані за якістю (*QALY gained*).

В аналізі ефективності витрат розраховується інкрементальний показник ефективності витрат ICER (англ. *incremental cost-effectiveness ratio*) – співвідношення різниці вартості до різниці показників ефективності для порівнюваних медичних технологій, яке відображає додаткові витрати на одиницю ефективності. Для інтерпретації розрахованого показника ICER рекомендовано використовувати шкалу граничних значень в Україні, представлену в таблиці 5.

Таблиця 5. Шкала рекомендованих граничних значень ICER в Україні

Характеристика рівня ефективності витрат технології	Показник ефективності витрат (додаткові витрати на рік доданого життя або рік доданого життя, скоригованого за якістю)
--	---

СТ-Н МОЗУ.....

Технологія, що однозначно домінує (домінуюча технологія)	Менші витрати, вища користь
Дуже ефективні витрати	менше 1 ВВП на душу населення
Ефективні витрати	1-3 ВВП на душу населення
Малоефективні витрати	3-5 ВВП на душу населення
Неефективні витрати	понад 5 ВВП на душу населення

Згідно з рекомендаціями ВООЗ витрати вважаються ефективними за умови якщо показник ефективності витрат (ICER) за один рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) знаходиться в межах від 1 до 3 ВВП на душу населення [40]. ВВП на душу населення розраховується на базі номінального ВВП за даними Державної служби статистики України (<http://www.ukrstat.gov.ua/>).

Ефективність витрат не є єдиним критерієм для прийняття рішень. Якщо медична технологія має прийнятний ICER, вона не обов'язково буде підлягати державному фінансуванню (реімбурсації) і навпаки. Інші елементи, такі як невизначеність кошторису, вплив на бюджет, ступінь незадоволеної медичної потреби в інших сферах тощо, також впливають на рішення щодо реімбурсації. Граничне значення ICER не є статичним показником, а змінюється з часом [39].

Для відображення різниці між витратами та показниками результату застосування двох порівнюваних медичних технологій використовується “площина ефективності витрат” (*cost-effectiveness plane*). Площина розподіляється на чотири квадранти. Вісь абсцис відображає різницю показників ефективності між досліджуваною медичною технологією та технологією порівняння, вісь ординат - різницю витрат. Результат застосування технології порівняння (компаратора) знаходиться в точці початку координат.

Якщо розрахований результат ICER знаходиться в квадранті II (точка D), досліджувана технологія є більш ефективною та менш витратною порівняно з компаратором, якщо в квадранті IV – менш ефективною та більш витратною (точка B).

Якщо розрахований результат ICER знаходиться в квадрантах I або III (точка A або C), рішення приймається на підставі шкали граничних значень ICER, що є порогом платоспроможності, який представлений на графіку діагональною лінією [38].

Поріг платоспроможності (*willingness-to-pay line, threshold line*) - максимальна кількість фінансових ресурсів, яку платник готовий витратити за додаткову одиницю отриманого здоров'я, що надає досліджувана медична технологія (один QALY). Медична технологія, що має значення ICER в зоні нижче порогу платоспроможності, вважається витратно-ефективною.

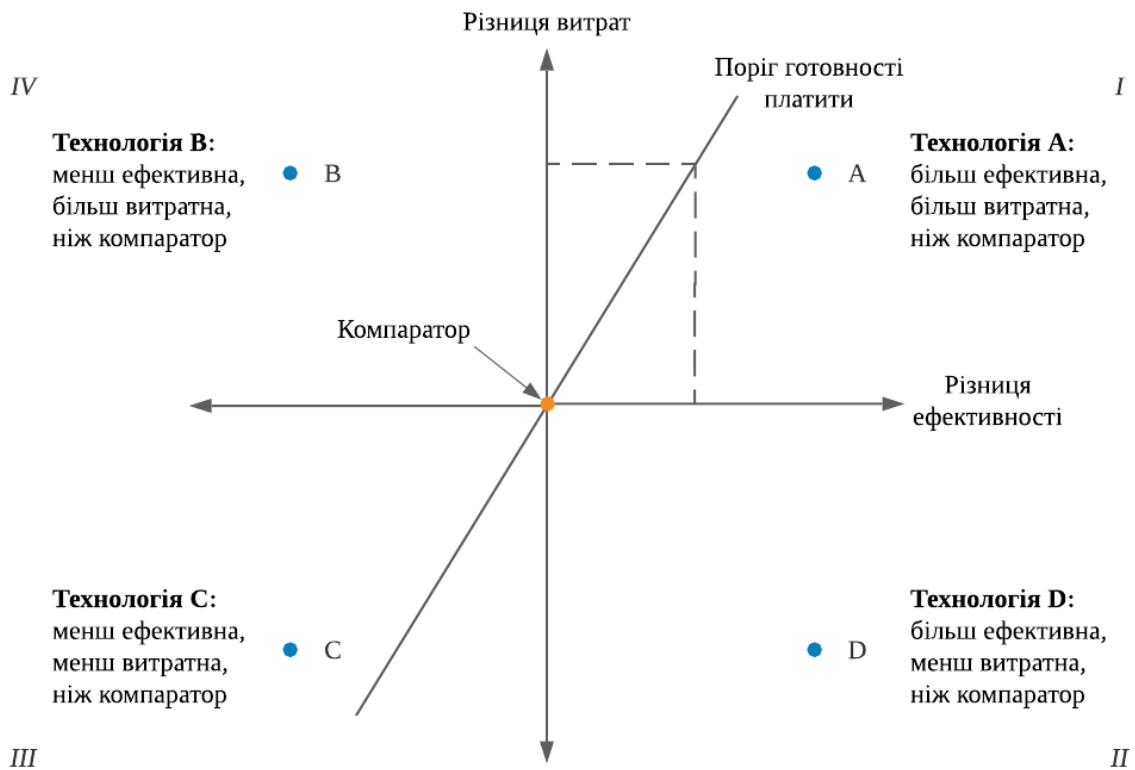


Рисунок 3. Площина ефективності витрат

Аналіз вартість-користь

Метод фармакоеконімічного аналізу вартість-користь розглядається як окремий вид аналізу вартість-ефективність, в якому результати лікування представлені як роки життя, скориговані за якістю (англ. *quality adjusted life years, QALY*).

Показником ефективності в аналізі вартість-користь є QALY, що є параметром, який враховує як кількість прожитих років, так і якість життя пацієнта. При цьому якість життя змінюється від 0 (стан смерті) до 1 (гіпотетичний стан максимального здоров'я). Вибір значень користі ("utility") станів здоров'я має ключовий вплив на результати даного методу аналізу.

Різні методи вимірювання користі можуть дати різні результати для тих самих станів здоров'я. Результати у фармакоеконімічному аналізі визначають не самі значення користі, а відмінності між користю при різних станах здоров'я, що використовуються в моделі. З цієї причини доцільно використовувати послідовний метод вимірювання користі для оцінки всіх станів здоров'я, включених в аналіз.

Інструментом для вимірювання якості життя дорослих переважно є опитувальник EQ-5D (версія EQ-5D-3L або EQ-5D-5L) [41,42]. Зміни в якості життя повинні повідомлятися

СТ-Н МОЗУ.....

безпосередньо пацієнтами (заповнення анкети EQ-5D), в той час як користь, пов'язана з цією зміною, повинна виходити з набору значень корисності, отриманого шляхом вимірювання переваг різних станів здоров'я серед усього населення. Норми показників користі, засновані на вимірюванні з використанням візуальної аналогової шкали (*visual analogue scale*), не відповідають цій вимозі.

Аналіз вартість-вигода

Аналіз «вартість-вигода» – метод фармакоекономічного аналізу, який застосовується для визначення фінансової вигоди по відношенню до витрат. При цьому як витрати, так і вигода вимірюється у грошовому еквіваленті, що дозволяє обчислити фінансову вигоду при використанні тієї чи іншої медичної технології, безпосередньо розрахувати грошові витрати на досягнення того чи іншого результату для здоров'я.

Результат аналізу може бути представлений двома способами: у вигляді чистих грошових надходжень або втрат, або ж у вигляді співвідношення вигоди та витрат. Дослідження з використанням аналізу вартість-вигода мають містити фінансові результати та витрати на впровадження медичної технології, а також їх порівняння із вигодами та витратами на альтернативну технологію. Головною проблемою аналізу за методом вартість-вигода є оцінка вигоди, такої як збереження життя або полегшення болю, у грошовому вимірі.

4.3.6. Моделювання

Моделювання виконується тоді, коли доступних даних недостатньо для визначення ефективності витрат та для екстраполяції та прогнозування показників захворювання поза межами клінічного дослідження. Якщо необхідне моделювання, слід представити детальну структуру моделі. Складність моделі та метод моделювання мають відповідати поставленому в дослідженні запитанню.

Рекомендується, щоб модель була максимально простою та прозорою. Однак, вона має зберігати рівень деталізації, необхідний для правильного визначення ефективності витрат порівнюваних медичних технологій.

Припущення моделі мають бути чіткими, добре обґрунтованими та перевіреними в аналізі чутливості. Моделі розробляються з використанням загальноприйнятих доступних інструментів, таких як програма MS Excel. Має бути технічно можливо перевірити розроблену модель [1,7,32,39].

Основні типи моделей

Моделі «дерево рішень» (*decision tree models*) визначають клінічні результати та/або витрати, пов'язані з кожним з варіантів лікування, з урахуванням ймовірностей виникнення

захворювання та переходу у різні стани здоров'я (*health states*). Статична модель «дерево рішень» використовується у випадках, коли захворювання має короткий часовий горизонт (наприклад, гострі захворювання, що тривають до 1-го року), а події захворювання є взаємовиключними (ускладнення або ремісія). Оскільки горизонт моделювання не перевищує 1 рік, дисконтування показників ефективності та витрат не проводиться. Основним обмеженням такого типу моделі є те, що вони не підходять для визначення та моделювання подій захворювань, які повторюються для хронічних захворювань).

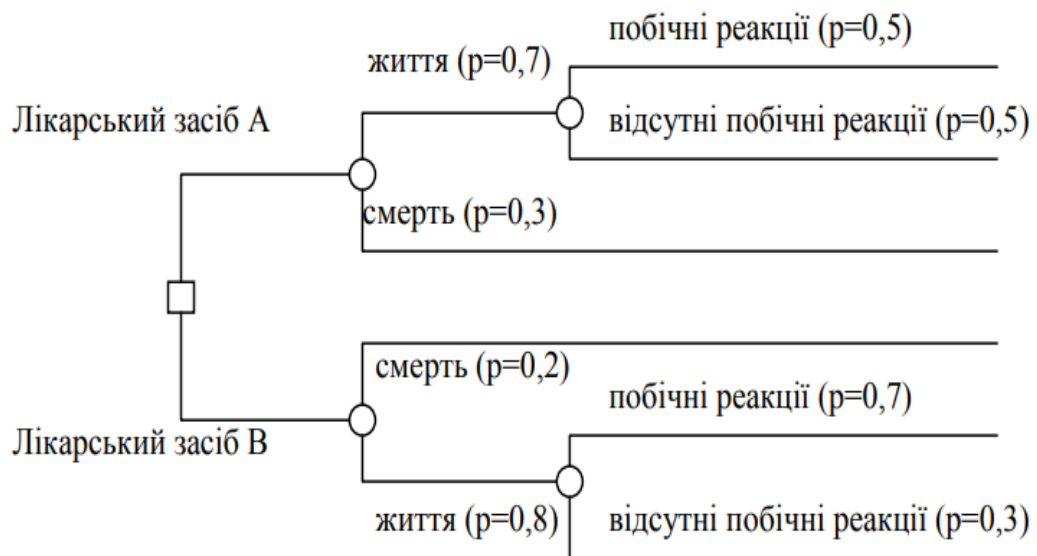


Рисунок 4. Модель «дерево рішень» з ймовірнісним вибором напрямів і вузлів рішень

У моделях «переходи між станами» (*state-transition models*) або моделях Маркова виділяють і згодом перерозподіляють пацієнтів моделі на декілька станів (що представляють різні стани здоров'я, події або витрати, які трапляються з пацієнтом). Переходи відбуваються з одного стану в інший за визначеними, клінічно значущими часовими інтервалами (визначається як тривалість довжини циклу). Це часто 1 рік, але може бути коротшим для швидко прогресуючих захворювань. Сукупність часових інтервалів вказує на часовий горизонт, протягом якого моделюється перебіг захворювання. Це зазвичай відображає період, достатній для того, щоб зафіксувати всі відповідні витрати та наслідки лікування. Окремий тип переходу між станами, в якому ймовірність переходу залежить лише від поточного стану, а не від повної попередньої історії пацієнта, називається моделлю Маркова.

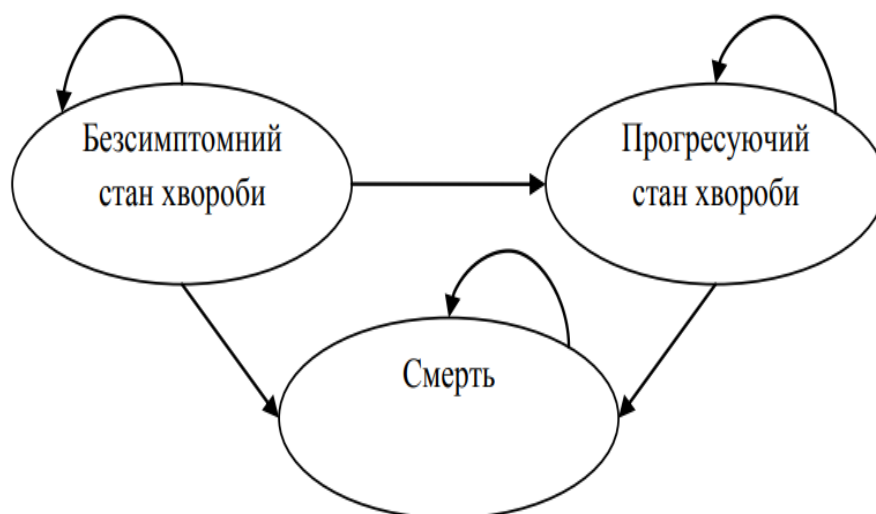


Рисунок 5. Простий Марківський процес із включенням трьох станів

Таблиця 6. Алгоритм моделювання у аналізі ефективності витрат

Об'єкт оцінки	Опис
Стани здоров'я	Структура моделі має бути простою, в той же час відповідати поставленій проблемі, загально прийнятним знанням щодо моделювання захворювань, а також відображувати причинно-наслідковий зв'язком між змінними величинами. Недостатність даних не завжди виправдовує видалення певних станів чи спрощення моделі.
Компаратор	Модель має враховувати компаратор, вибраний відповідно до критеріїв, визначених в аналізі розв'язання проблеми.
Часовий горизонт	Часовий горизонт моделі має бути достатнім, щоб зафіксувати відмінності у витратах та результатах лікування порівнюваних медичних технологій.
Довжина циклів в моделі	Цикл має відповідати періоду, в якому є зміни розглянутих параметрів, що відповідають типовому процесу захворювання.
Ідентифікація вхідних параметрів та формулювання припущень моделі	У модель слід включити кращі доступні дані (епідеміологічні, клінічні, пов'язані з витратами), відповідно до українських умов. Огляд літератури слід провести для отримання ключових вхідних даних моделі. Ключові дані: <ul style="list-style-type: none"> • дані щодо ефективності та безпеки; • дані щодо користі при обраних станах; • змінні, для яких навіть невелика зміна значення призводить до значної зміни результатів аналізу. У систематичний огляд слід включити пошук щонайменше в одній

	базі даних. Докази відсутності мають бути представлені. Якщо експертна думка є джерелом даних, тоді методи отримання даних слід надати і зазначити.
Моделювання даних	Моделювання даних слід проводити на основі загальноприйнятих статистичних методів.
Включення даних в модель	Одиниці вимірювання, інтервали часу та характеристики населення мають бути взаємно сумісні в усій моделі. З метою стандартизації та усунення ефекту залежності часу оцінки, напівцикловоу корекцію слід використовувати для більш тривалих циклів.
Одиниці виміру покращення здоров'я	QALY є золотим стандартом для вимірювання того, наскільки належне медичне втручання покращує та продовжує життя пацієнтів. Показник LYG оцінює ефект від медичного втручання з кількісної точки зору і показує вартість року збереженого життя пацієнта. LYG застосовується як доповнення, а не як заміна QALY.
Представлення результатів	Метою економічної оцінки є визначення інкрементального показника ефективності витрат (ICER), а саме – витрат, необхідних для створення одного року життя, скоригованого на якість (<i>cost per QALY</i>), або витрат, необхідних для збереження одного року життя (<i>cost per LYG</i>), витрат, необхідних для попередження одного випадку захворювання, витрат, необхідних для попередження однієї госпіталізації, витрат, необхідних для попередження одного випадку ускладнення або побічної реакції.
Аналіз чутливості	Кожна модель має включати аналіз чутливості ключових параметрів та обґрунтування їх вибору, проаналізований діапазон варіабельності (<i>variability</i>) для цих параметрів. Аналіз чутливості має включати однофакторний аналіз чутливості ключових параметрів (<i>one-way sensitivity analysis</i>) та бажано ймовірнісний аналіз (<i>probabilistic sensitivity analysis, Monte-Carlo simulation</i>).
Внутрішня валідація моделі	Для виявлення помилок, пов'язаних з введенням даних та структури моделі, вона повинна бути систематично перевірена. Наприклад, слід перевірити, чи відповідатимуть результати очікуваним базовим значенням при екстремальних значеннях вхідних параметрів. Код програмного забезпечення має бути проаналізований для виявлення синтаксичних помилок, а відтворюваність результатів протестована за допомогою еквівалентного введення значень. Якщо є зовнішні джерела вхідних та вихідних даних (незалежно від тих, що використовуються в моделі), модель слід відкалібрувати таким чином, щоб змодельований прогноз збігався із реальними даними (<i>real world data</i>).
Зовнішня валідація	Зовнішня перевірка фокусується на сумісності результатів моделювання з прямими емпіричними доказами. Вона полягає, наприклад, у порівнянні непрямих вихідних даних моделі з опублікованими результатами довгострокового дослідження (якщо наявні). Модель має бути перевірена таким чином, щоб давати змогу порівнювати результати, отримані з моделювання (використання

	ресурсів, подій, що генерують витрати, або інших природних одиниць), з інформацією з баз даних платника чи інших джерел (фактична клінічна практика, медичні реєстри, реєстри витрат тощо).
--	---

4.3.7. Оцінка показників ефективності

Дані показників ефективності включені до фармакоекономічного аналізу, мають бути отримані з кращих доступних ресурсів і відповідати аналізу клінічної ефективності та безпеки. У разі доступності даних про ефективність (*efficacy* та *effectiveness*), валідність цих даних має бути подана окремо, а ефект впливу джерела даних на результат – проаналізовано.

4.3.8. Оцінка витрат (локальні дані в Україні)

Фармакоекономічний аналіз має включати витрати на використані в Україні ресурси, при застосуванні даної медичної технології в щоденній клінічній практиці. Ідентифікація категорій витрат та визначення методу фармакоекономічного аналізу мають відповідати перспективі та часовому горизонту такого аналізу.

Категорії витрат

Залежно від перспективи аналізу, слід включати такі види витрат:

- **прямі медичні** витрати, що припадають на використання ресурсів, необхідних для забезпечення медичною допомогою та підтримки процесу її проведення, що прямо стосується медичної допомоги – тобто витрати на закупівлю лікарських засобів, діагностику, госпіталізацію, оплату праці медичних працівників.
- **прямі немедичні** витрати, що напряду не стосується медичної допомоги (витрати на адміністрацію закладів охорони здоров'я, оплата праці немедичного персоналу, транспорт). З перспективи державних витрат прямі немедичні витрати включають соціальні переваги та інші види субсидій – пенсії, реабілітаційні послуги, доплати при захворюванні.
- **непрямі витрати**, визначені як витрати в масштабах держави пов'язані із захворюванням та його наслідками, до яких належать витрати на втрату продуктивності праці пацієнтів та їх неформальних опікунів.

4.3.9. Ідентифікація та вимірювання використаних ресурсів

Ідентифікація використання ресурсів забезпечує потребу визначення, чи ресурси стосуються досліджуваної проблеми. Використання ресурсів можна виміряти двома основними

методами: збір первинних даних відповідно до дизайну дослідження або збір вторинних даних з існуючих баз даних чи доступних публікацій у профільних джерелах.

Вибір джерел даних має ґрунтуватися на критеріях: перспектива аналізу, доступність і валідність даних, питома вага кожного компоненту витрат у загальних або додаткових витратах.

Основною перевагою первинних даних є висока точність. Проте недоліком є тривалий час на збір даних і трудомісткий характер збору. Інший недолік є в тому, що дані, зібрані під час клінічного випробування, також містять інформацію про ресурси, використання яких обумовлено протоколом дослідження. Вторинні дані, наприклад, з національних реєстрів, як правило, характеризуються високою зовнішньою валідністю. Однак вони можуть виявитися неповними, оскільки такі бази даних не охоплюють всі типи ресурсів.

Вимірювання використаних ресурсів може бути здійснене як методом «знизу-вверх» (*micro-costing method, bottom-up approach*), так і методом розрахунків валової вартості, підходом «зверху-вниз» (*gross-costing method, top-down approach*). Обидва методи можуть бути використані в одному аналізі. Чим більший вплив даної вартості на загальні додаткові витрати, тим точнішим має бути даний аналіз таких витрат.

4.3.10. Визначення вартості одиниці

Визначення витрат починається з чіткого формулювання питання, що досліджується, включаючи мету визначення вартості, перспективу, часовий горизонт, а також опис конкретного об'єкта аналізу витрат. Методологія оцінки “знизу-вверх” складається з основних етапів:

- визначення ресурсів, що використовуються для забезпечення послуги (*resource utilization*);
- вимірювання ресурсу в натуральних одиницях;
- вимірювання грошової вартості одиниці ресурсу (*unit cost*);
- поєднання грошової вартості з оцінкою використанням ресурсів.

Вхідні дані для оцінки вартості в грошовому вираженні використаних ресурсів можуть бути такими:

- 1) перелік тарифів (стандартних витрат);
- 2) раніше опубліковані дослідження вартості лікування;
- 3) місцеві тарифи на послуги для конкретних процедур;
- 4) споживання лікарнями окремих ресурсів;
- 5) дані тендерів повідомленими відділами закупівель;

СТ-Н МОЗУ.....

- б) реєстри оптово-відпускних цін;
- 7) накази МОЗ України про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами;
- 8) бази даних закупівельних цін госпітального сегменту фармацевтичного ринку України.

Використання місцевих тарифів рекомендується, коли оцінювана медична технологія доступна лише в установах охорони здоров'я певного типу. Такі тарифи включають широкий спектр процедур та медичних послуг, а дані – доступні для дослідника без додаткової роботи та витрат на їх пошук.

Часто це найкращий і єдиний доступний спосіб оцінки вартості, але витрати розраховані таким чином, не завжди відповідають реальним витратам.

В окремих випадках може бути виправданою корекція вартості виходячи з співвідношення між тарифами та фактичними витратами в лікарні. Використовуючи перелік стандартних тарифів або вартості для оцінки одиниць використаних ресурсів значної питомої ваги у загальній або доданій вартості, слід використовувати більш точні методи оцінки – наприклад прямий розрахунок собівартості одиниці ресурсу [1,32].

Таблиця 7. Приклади ідентифікації одиниць медичних послуг

Тип послуги	Рекомендовані для використання одиниці вимірювання
Медична послуга (консультація лікаря)	1 година /1 візит
Візит до лікаря	кількість візитів
Діагностична процедура	кількість діагностичних процедур
Лікарняні послуги	кількість прийомів, ліжко-днів, тривалість перебування в лікарні
Амбулаторні послуги	1 візит
Робота медичної сестри	кількість годин або маніпуляцій
Домашній догляд	1 година

4.3.11. Витрати на лікування побічних реакцій

Витрати на лікування побічних реакцій також повинні бути включені у вартість лікування досліджуваним лікарським засобом та компаратором. Для розрахунку витрат на лікування побічних реакцій необхідно використовувати вхідні дані:

- ймовірність або частота несприятливих подій протягом визначеного періоду часу;
- витрати на епізод медичної допомоги, призначеної для лікування побічної реакції.

Джерелом даних про частоту побічних реакцій є результати клінічних досліджень або інструкція для медичного застосування лікарського засобу [26]. Витрати на усунення побічної реакції одного пацієнта розраховуються як добуток (множення) частоти виникнення побічної реакції на вартість її лікування.

Побічні реакції класифікують за частотою, ступенем серйозності та пов'язаністю із лікуванням. Включення до розрахунку витрат на всі побічні реакції вимагає додаткових даних і припущень та додає складності. Практичним підходом є включення до розрахунків лише ресурсовитратних побічних реакцій 3-го та 4-го ступеню (таблиця 3), що мають частоту виникнення більшу за 1% та визначаються як “поширені/часті”) [43].

4.3.12. Дисконтування

Дисконтування – це метод визначення теперішньої цінності грошових потоків і ефектів від лікування, які відносяться до майбутніх періодів. Рекомендована ставка дисконтування в базовому фармакоеконічному аналізі становить 3% для витрат та результатів (відповідно до рекомендацій ВООЗ) [32].

4.3.13. Представлення даних

У міжнародній практиці для представлення результатів фармакоеконічного аналізу рекомендовано використовувати алгоритм стандарту консолідованої звітності з фармакоеконічного аналізу – CHEERS (англ. *The consolidated Health Economics evaluation Reporting Standards*), який розроблений ISPOR [25]. Цей стандарт складається із 24 інформаційних блоків, які охоплюють базові теми при підготовці звіту з результатами фармакоеконічного аналізу. У таблиці 8 представлено адаптовану форму такої звітності.

Таблиця 8. Приклад представлення інформаційних блоків фармакоеконічного аналізу

Етап	Назва етапу	Опис
1	Вступ	Назва фармакоекономічного аналізу, опис порівнюваних технологій
2	Резюме	Обґрунтування мети дослідження, перспективи аналізу, методів (вхідні параметри та дизайн), висновки
3	Контекст дослідження	Характеристика досліджуваної популяції, підгрупи пацієнтів
		Опис умов системи, де потрібно прийняти рішення
		Перспектива дослідження стосовно оцінювання витрат
		Обґрунтування технології порівняння (компаратора)
		Часовий горизонт
		Вибір ставки дисконтування
		Вибір показників ефективності (результатів лікування)
4	Розрахунок витрат	Оцінка витрат на лікування: вибір методів аналізу, цінкових показників, моделі аналізу витрат
5	Результати	Представлення результатів аналізу: <ul style="list-style-type: none"> ● вихідні параметри дослідження, ● інкрементальні витрати та результати, ● інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат, ● аналіз чутливості
6	Висновки	Дискусія, обговорення основних результатів, узагальнення, обмеження, методологічні недоліки

4.3.14. Однофакторний аналіз чутливості

Неточність результатів у фармакоекономічному аналізі можливе внаслідок таких причин: пропущення даних, параметричної невизначеності (*parametric uncertainty*), методологічних припущень щодо структури моделі. Аналіз чутливості дозволяє оцінити рівень неточності і похибки у результатах фармакоекономічного аналізу [1,7,32].

Аналіз чутливості має фокусуватися на вхідних даних, що мають найвищий вплив на результат аналізу (показник ICER).

У фармакоекономічному аналізі необхідно провести щонайменше однофакторний аналіз чутливості (*one-way sensitivity analysis*) і ймовірнісний аналіз чутливості (*probabilistic*), за запитом.

Проведення аналізу чутливості має на меті ідентифікувати найвпливовіші параметри, визначити та аргументувати обсяг мінливості цих параметрів (*the scope of variability of uncertain parameters*), розрахувати основні результати аналізу (результати лікування та їх різницю, загальні витрати та різницю у них, ICER), припускаючи специфічну мінливість неточних параметрів (межі варіабельності). Результати аналізу чутливості слід презентувати

в таблиці і у графічній формі, торнадо діаграма, крива прийнятності ефективності витрат (*cost-effectiveness acceptability curve – CEAC*).

Багатофакторний аналіз чутливості (ймовірнісний аналіз чутливості)

Багатофакторний аналіз чутливості може бути здійснений за допомогою методу Монте-Карло. Розподіл можливих результатів моделі при проведенні ймовірнісного аналізу слід представити графічно (система координат аналіз вартість-користь) за допомогою графіка ‘scatterplot’.

На основі розподілу слід встановити середнє значення і довірчі інтервали результатів або представити їх у іншій формі, наприклад – “крива прийнятності” (*cost-effectiveness acceptability curve*). Вибір методів оцінки неточності результатів слід описати та обґрунтувати [1,7,32,39]. Для демонстрації невизначеності результатів ефективності витрат при проведенні багатофакторного аналізу чутливості та побудові графіку використовують площину ефективності витрат (*cost-effectiveness plane*), рисунок 3.

4.3.15. Обмеження аналізу

Обмеження дослідження слід чітко представити: описати фактори, які значно впливають на неточність отриманих результатів, валідність представленого аналізу. Зазначити, чи фармакоеконічний аналіз був заснований на статистично значущих даних клінічної ефективності. У висновках слід критично описати отримані результати в контексті досліджуваної проблеми. Зокрема, можна навести результати інших аналізів з цієї ж проблематики, проведені в інших країнах, знайдені під час огляду фармакоеконічних досліджень. Оцінка обмежень аналізу може включати ймовірні відмінності в результатах та припущеннях.

4.3.16. Висновки

Висновки мають відповідати меті фармакоеконічного аналізу і бути сформульовані на основі отриманих результатів щодо ефективності витрат досліджуваної медичної технології в порівнянні з компаратором [7].

4.4. Аналіз впливу на бюджет системи охорони здоров'я

Цей аналіз дозволяє всебічно оцінити наслідки ухвалення рішення про фінансування медичних технологій за державні кошти. Він включає аналіз впливу на бюджет, який може бути доповнений аналізом правових та організаційних наслідків прийняття рішення про фінансування оцінюваної медичної технології за державні кошти [8,26].

Аналіз впливу на бюджет (англ. *budget impact analysis*) визначає фінансові наслідки впровадження або вилучення з програм закупівель/фінансування/реімбурсації оцінюваної медичної технології в системі охорони здоров'я в Україні. Це кількісний аналіз, результати якого представлені у грошових одиницях та розрахунки подані у програмі MS Excel.

4.4.1. Перспектива

Аналіз впливу на бюджет слід проводити з перспективи організації/установи, яка зобов'язана фінансувати послуги за кошти державного/місцевих бюджетів, а у випадку спільного фінансування – із спільної перспективи платників: державний платник і пацієнти.

Крім того, у випадку спільної оплати рекомендується представити витрати понесені пацієнтом, їх середні значення, а в деяких випадках – також діапазон витрат. Якщо немає співоплати, або вона незначна від пацієнта, тоді можна використовувати лише перспективу державного платника. В окремих випадках аналіз впливу на бюджет може бути додатково виконаний з соціальної перспективи.

4.4.2. Часовий горизонт

Аналіз впливу на бюджет передбачає оцінку впливу даної медичної технології на щорічний бюджет охорони здоров'я в період протягом кількох років (наприклад, 5 років) після впровадження нової технології або вилучення від фінансування раніше використовуваної технології.

4.4.3. Складові елементи аналізу впливу на бюджет

Аналіз впливу на бюджет має включати такі елементи:

- розмір та характеристики досліджуваної популяції населення;
- сценарій, що відповідає поточній практиці лікування («діючий сценарій»);
- сценарій, що очікується після впровадження нової медичної технології/ та вилучення поточної медичної технології, яка відшкодовується («новий сценарій»);
- витрати на зазначені вище сценарії;

- долі ринку досліджуваних технологій та їх прогнозовані значення на наступні 5 років;
- додаткові результати (користь від лікування, кількість попереджених випадків захворювання);
- аналіз чутливості.

4.4.4. Джерела даних

Можна використовувати такі джерела даних: опубліковані та неопубліковані епідеміологічні дослідження, дані медичної статистики, дослідження ринку, реєстри, експертні висновки, інші бази даних (наприклад, локальні реальні дані).

Стратегія пошуку, критерії вибору джерел даних, сильні та слабкі сторони використаних джерел, критерії вибору даних та методи аналізу повинні бути представлені. В аналізі необхідно використовувати дані, які сприятимуть мінімізації помилок в оцінці.

Першим кроком є використання українських епідеміологічних даних. Використання епідеміологічних даних інших країн мають бути обгрунтовані. У випадку відсутності епідеміологічних даних, маркетингові дані про продажі/реімбурсацію можуть бути використані для оцінки цільової популяції населення.

Використовуючи дані неопублікованих джерел (наприклад, експертна думка, маркетингові дослідження, рекомендації неурядових організацій), важливо представити конфлікти інтересів та можливі джерела упередженості.

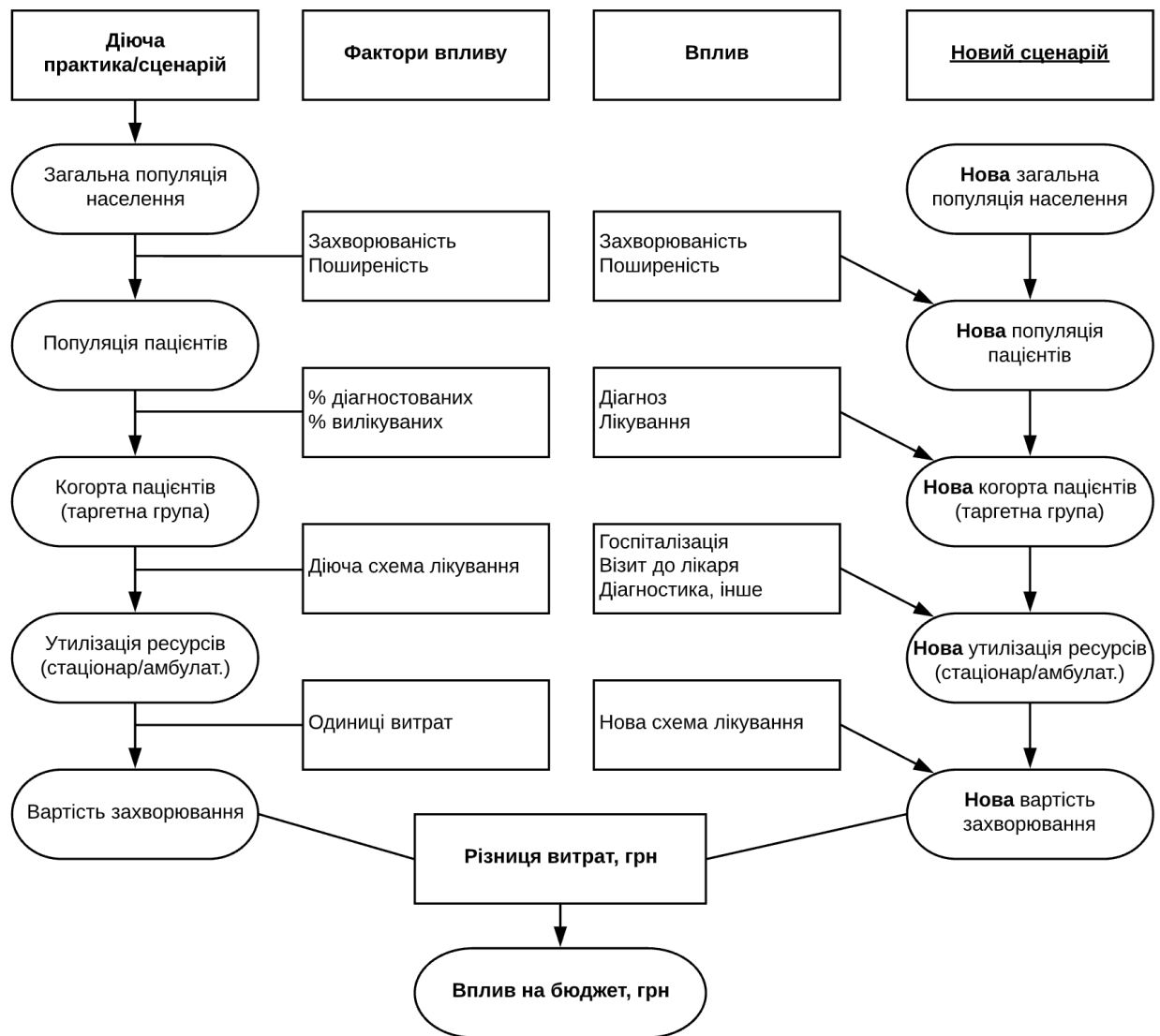


Рисунок 6. Діаграма аналізу впливу на бюджет

Джерела даних для моделі аналізу впливу на бюджет:

- реальні дані та дані щодо витрат із реєстрів та баз даних, релевантних до перспективи платника;
- дані з клінічних досліджень, специфічні до досліджуваної когорти пацієнтів у аналізі впливу на бюджет чи екстрапольовані дані;
- споживання, використання та прихильність до лікування з міжнародних джерел із подібною популяцією пацієнтів та практикою призначень;
- дані маркетингового аналізу ринку для ідентифікації розподілу компараторів за питомою вагою призначень;
- експертна думка та опитування щодо даних реальної практики.

4.4.5. Цільова популяція

В аналізі впливу на бюджет у досліджувану популяцію населення включаються всі пацієнти, щодо яких дана технологія може бути використана згідно з досліджуваних показань до застосування.

Для визначення групи населення, в якій оцінювана технологія буде реімбурсована, слід врахувати ступінь впровадження (долі ринку) нової медичної технології в розглянутому часовому горизонті. Важливо розглянути сценарії можливого збільшення групи населення, зумовлене доступністю нової технології на ринку або використання за іншими показаннями.

Таблиця 9. Приклад представлення долей ринку досліджуваної медичної технології та компаратора

Параметр/ показники	Діюча практика	Період прогнозування				
		Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Цільова популяція	100	110	120	120	140	160
Досліджувана технологія	0%	10%	30%	50%	80%	100%
Компаратор	100%	90%	70%	50%	20%	0%

На відміну від аналізу ефективності та фармакоеконімічного аналізу, де досліджувана популяція населення закрита (когорта хворих визначається на початку і всі включені пацієнти залишаються у досліджуваній популяції протягом визначеного часового горизонту), кількість населення, яка включена до аналіз впливу на бюджет, є відкритою, тобто може змінюватися з часом.

Це означає, що окремі пацієнти вводяться або покидають популяцію, коли вони відповідають або не відповідають визначеним критеріям включення в даний момент часу. У тих випадках, коли технологія застосовується до чітко визначеної групи пацієнтів, аналіз впливу на бюджет може охоплювати закриту постійну групу населення.

Розмір групи пацієнтів має бути оцінений з такою послідовністю:

- визначити поширеність даної хвороби;
- оцінити кількість осіб, які мали б показання для застосування технології;
- оцінити ринкову позицію технології за кожним показанням для тієї групи населення, яка очікує використання відповідної технології, порівняно до групи, яка буде використовувати альтернативні технології для цього показання.

СТ-Н МОЗУ.....

Група населення, яка цю технологію буде використовувати у випадку позитивного рішення про реімбурсацію (відшкодування), має бути оцінена шляхом побудови альтернативних сценаріїв використання, на основі факторів, що найбільше впливають на попит на цю технологію, і різної оцінки поширеності захворювання. Слід враховувати використання нової технології з огляду на те, якою мірою це замінить раніше відшкодовувані технології. Слід враховувати дію чинного законодавства щодо відшкодування вартості лікарських засобів.

4.4.6. Порівняння сценаріїв

Аналіз впливу на бюджет базується на поняттях «діючого сценарію» та «нового сценарію». «Діючий сценарій» враховує медичні технології, що в даний час використовуються в певній групі населення (включаючи стани «без втручання» або медичні технології, що використовуються в різних умовах – наприклад, в рамках діагностично-споріднених груп (DRG). «Діючий сценарій» має співпадати з поточною практикою, як зазначено в аналізі рішення проблеми. «Новий сценарій» відображає ринок після впровадження нової технології (що може бути додана до існуючих медичних технологій або частково замінити всі медичні технології чи деякі з них) або вилучення технології. Припущення щодо «діючого сценарію» та «нового сценарію» слід описати та обґрунтувати із вказанням джерел, з яких отримані дані.

4.4.7. Аналіз витрат

Аналіз витрат при аналізі впливу на бюджет має відповідати перспективі даного аналізу. Необхідно чітко описати та обґрунтувати методи оцінки витрат, з усіма їх припущеннями, а також ті, які прийняті в аналізі чутливості.

Витрати бюджету мають оцінюватися таким чином, щоб забезпечити відповідність фактичним платежам та заощадженням, досягнутим платником (державою/пацієнтом).

Аналіз впливу на бюджет має зосереджуватися, перш за все, на визначенні розрахованих заощаджень або додаткових витрат, та чи вони будуть значними в реальній практиці.

Якісна характеристика додаткового впливу на бюджет оцінюється через порівняння з середнім значенням витрат бюджетних коштів на один МНН в системі охорони здоров'я [44,45].

Бажано в кількісному вираженні показати вплив технології на медичні послуги, тому що впровадження нової технології може мати практичні наслідки для організації та функціонування суб'єктів системи охорони здоров'я.

Залежно від типу оцінюваної медичної технології може бути важливим опис витрат на її впровадження, включаючи необхідність навчання персоналу і пацієнтів або зміни діагностичних принципів.

Окремі оцінки мають бути підготовлені для окремих видів витрат. Оцінка загальної додаткової зміни витрат має включати:

- витрати, пов'язані з оцінюваною технологією;
- додаткові витрати у системі охорони здоров'я, пов'язаних із впровадженням досліджуваної технології;
- скорочення видатків, пов'язаних зі зменшенням використання поточних технологій, у випадку, якщо інша технологія визнана прийнятною;
- скорочення витрат, пов'язаних із заощадженнями в сфері інших послуг (наприклад, зменшення випадків госпіталізації).

Згідно з міжнародними рекомендаціями ISPOR щодо аналізу впливу на бюджет, цей аналіз не передбачає дисконтування витрат (відповідно до *ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012»*) [26].

Таблиця 10. Очікуваний вплив на бюджет

Параметр	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Цільова популяція, яка потребує лікування заявленим лікарським засобом					
Популяція, яка очікує отримати заявлений лікарський засіб					
Витрати (заощадження) у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”), грн					
Витрати (заощадження) у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом (“новий сценарій”), грн					
Вплив на бюджет, грн					

В Україні опрацьовано методіку і розроблено рекомендації експертами з ОМТ із визначення шкали оцінки потенційного впливу на бюджет, яка включає градацію за чотирма рівнями впливу: надмірний, великий, помірний та незначний. Наприклад, на підставі даних 2019 року було встановлено, що вплив на бюджет при закупівлі за кошти державного та місцевого бюджетів ЛЗ, які включені до Національного переліку, є надмірним при вартості більше 44 млн грн, великим – за умови, якщо вартість знаходиться в діапазоні від 21 млн до 44 млн грн,

СТ-Н МОЗУ.....

помірним – у випадку, коли вартість знаходиться в діапазоні від 13 млн грн до 21 млн грн та незначним, якщо вартість не перевищує 13 млн грн. При закупівлі ЛЗ, які включені до централізованих програм закупівель, рівень впливу на бюджет є надмірним при вартості більше 55 млн грн, великим – за умови, якщо вартість знаходиться в діапазоні від 29 млн грн до 55 млн грн, помірним – у випадку, коли вартість знаходиться в діапазоні від 16 млн до 29 млн грн та незначним, якщо вартість не перевищує 16 млн грн [46]. Перспективним є використання шкали впливу на бюджет при ОМТ з метою оцінки потенційного фінансового впливу нових медичних технологій із щорічним оновленням порогових значень такого впливу на бюджет для нових МНН, що є кандидатами для включення у регуляторні переліки.

4.4.8. Аналіз чутливості

Рекомендується проведення аналізу чутливості для вхідних параметрів аналізу впливу на бюджет, для яких значення неточності оцінки є найбільшими, а також вхідних даних, що найбільше впливають на результат. Значення з діапазонів варіабельності вхідних даних та припущення мають бути обрані таким чином, щоб оцінювати мінімальні й максимальні додаткові зміни витрат. Аналіз чутливості має перевірити будь-яку невизначеність щодо оцінки групи населення, поширеність використання кожної технології, а також витрати на використання та відшкодування розглянутих технологій. Аналіз чутливості має також перевіряти різні цінові пропозиції досліджуваної технології.

4.4.9. Представлення результатів

За кожний рік протягом розглянутого періоду часу, як загальний, так і додатковий вплив на бюджет повинен бути представлений. Споживання ресурсів та витрат слід представити в окремих таблицях, щоб показати зміни витрат кожного року в межах часового горизонту [8,26].

4.4.10. Обмеження та обговорення

Представлені результати мають бути підтримані дискусією, включаючи обговорення та обмеження аналізу [8].

4.4.11. Висновки

Висновки мають бути зроблені на основі отриманих результатів аналізу впливу на бюджет у відповідності до поставлених завдань дослідження [32,45]. Слід вказати також обмеження

щодо ключових питань дослідження, наприклад аспекти використання лікарських засобів поза офіційним показанням («*off-label*»), припущення щодо прихильності пацієнтів до лікування, якість вхідних параметрів та джерел інформації.

4.5. Договори керованого доступу

На основі результатів ОМТ у провідних країнах світу з метою забезпечення доступу до інноваційних препаратів та гарантування їх доступності (наявності фінансового забезпечення з державних, страхових коштів) активно розвиваються і впроваджуються договори керованого доступу (*managed entry agreements, MEA*) [47].

Договори керованого доступу (ДКД) є угодами між виробником і платником та включають різноманітні інструменти для зменшення невизначеності, яка виникає через неповну інформацію про вплив на бюджет, клінічну ефективність, ефективність витрат, використання в реальній практиці та доступ до нових медичних технологій. Використання таких договорів, особливо фінансового типу, було швидко впроваджено у багатьох державах-членах ЄС та за його межами. Використання ДКД підкреслює їх значення, зменшуючи ризик та обмеження в існуючих підходах до ухвалення рішень щодо фінансування медичних технологій, включаючи ОМТ, для забезпечення обґрунтованих цін та усунення невизначеностей щодо терапевтичного ефекту в реальній практиці. Незважаючи на їх розповсюдження, ДКД не повинні стати швидким рішенням щодо подолання ризику та невизначеності, а натомість вони повинні бути інтегровані в процес керованого впровадження нових медичних технологій: починаючи із аналізу горизонту та прогнозування, реєстрації на ринку, проведенні ОМТ та продовження постмаркетингових досліджень та фармаконагляду.

Широко застосовувана таксономія поділяє договори керованого доступу на два основні типи: фінансові угоди, що не стосуються результатів лікування, та угоди на основі результатів впливу на здоров'я, що представлено на рисунку 7.

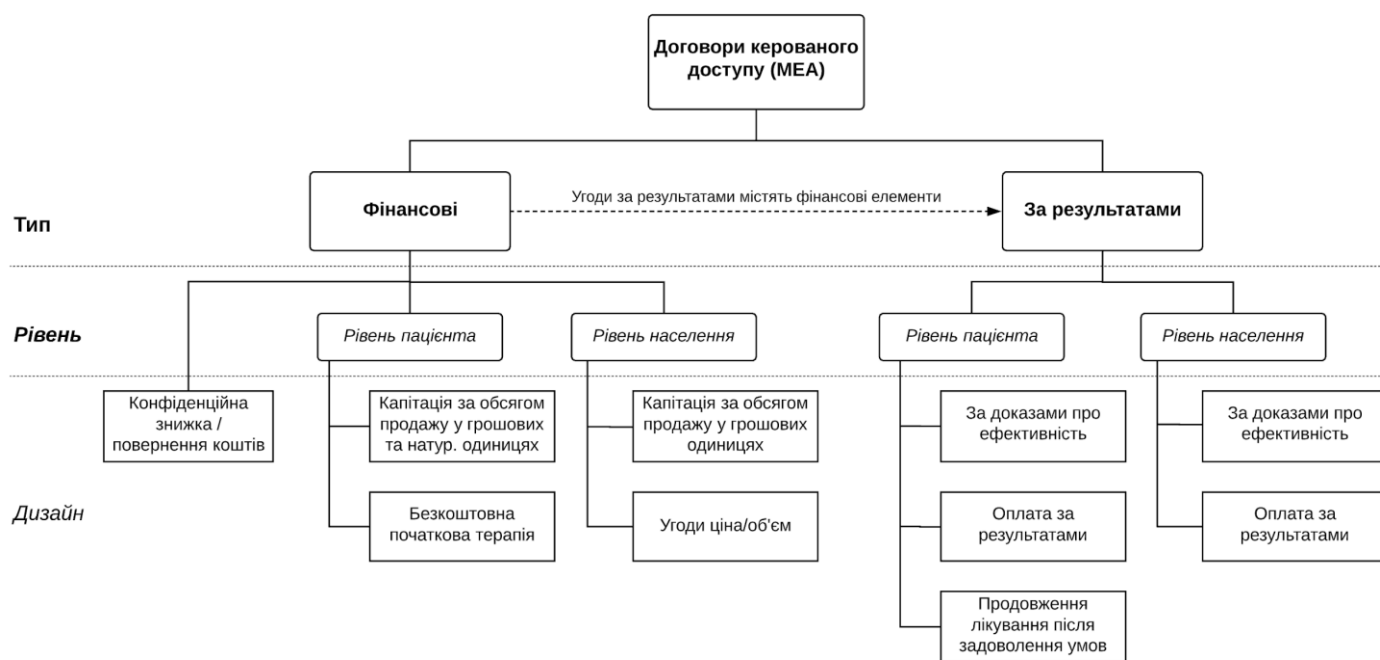


Рисунок 7. Таксономія договорів керованого доступу [48]

Тривалість дії ДКД, зазвичай, становить 1–5 років залежно від класу інноваційного препарату, обсягів закупівель та законодавчих вимог кожної країни. Після закінчення терміну ДКД вона підлягає повторному розгляду. Якщо ж угоду не поновлено, то фінансування на інноваційні лікарські засоби припиняється. Впровадження ДКД в Україні визначається відповідно до умов чинного законодавства [6].

5. ФОРМИ ЗАЯВ, ВИМОГИ ДО ЗМІСТУ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАПОВНЕННЯ ДОСЬЄ НА ПРОВЕДЕННЯ ДЕРЖАВНОЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

5.1. Заява на проведення державної оцінки медичних технологій

1. Інформація про заявника:

- 1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника;
- 2) місцезнаходження (місце проживання);
- 3) номер телефону (телефаксу);
- 4) адреса електронної пошти.

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) торговельна назва лікарського засобу;
- 2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування;
- 3) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини);
- 4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів);
- 5) відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні;
- 6) фармакологічна дія лікарського засобу;
- 7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією;
- 8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява;
- 9) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні;
- 10) спосіб застосування;
- 11) наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу. Зазначити перелік (номенклатуру) або документ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Якщо пункти 4—13 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, зазначити, які частини інформації в цих пунктах є конфіденційними та надати обґрунтування щодо конфіденційного характеру такої інформації.

(найменування посади уповноваженої особи заявника)

(підпис)

_____ 20__ р.

Примітки:

1. Текст заяви не повинен перевищувати трьох сторінок і повинен складатися на підставі інформації, зазначеної в досьє.

2. Заява складається державною мовою, підписується уповноваженою посадовою особою заявника.

До заяви додаються:

досьє, що засвідчує порівняльну ефективність (результативність) та безпеку лікарського

СТ-Н МОЗУ.....

засобу, фармакоекономічний аналіз та аналіз впливу на показники бюджету; супровідний лист від заявника.

Заява та інші документи подаються на паперовому та електронному носіях у двох примірниках. Комплект поданих документів повинен бути прошнурованим, сторінки пронумеровані. На зворотному боці останньої сторінки робиться напис: “Усього прошнуровано, пронумеровано ___ сторінок”, який засвідчується підписом уповноваженої посадової особи заявника. Якщо комплект документів перевищує 500 сторінок (250 аркушів), заявнику рекомендовано розподілити матеріали на частини (томи). Кожна частина (кожний том) нумерується окремо. На обкладинці частини (тому) зазначається: міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: торговельна назва лікарського засобу; найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника; показання до застосування, за яким подається заява; номер частини (тому) та загальна кількість частин (томів) (наприклад, частина (том) № 1 із двох частин (томів)); рік.

3. Збір та обробка персональних даних здійснюються відповідно до вимог Закону України “Про захист персональних даних”.

5.2. Вимоги до змісту досьє на проведення державної оцінки медичних технологій

Ці вимоги містять інструкцію щодо підготовки досьє, що подається заявником.

Досьє включає чотири основні розділи: загальний розділ, клінічний розділ, розділ фармакоекономічного аналізу та розділ за результатами проведення аналізу. Матеріали кожного розділу в папці рекомендовано розділити кольоровим розділювачем. На обкладинці кожної папки зазначаються міжнародна непатентована назва, торговельна назва, найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника, номер папки (якщо більше однієї папки). Досьє викладається державною мовою.

До досьє додаються матеріали (статті, резюме з наукових публікацій тощо), що підтверджують порівняльну ефективність (результативність), безпеку лікарського засобу, дані щодо порівняльної вартості та економічної доцільності заявленого лікарського засобу стосовно лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння. Такі матеріали подаються мовою оригіналу у повному обсязі. Матеріали, які подаються мовою оригіналу, відмінною від української та (або) англійської мови, подаються з перекладом на українську мову. Переклади матеріалів повинні бути засвідчені підписом заявника.

Загальний розділ

1. Інформація про заявника:

- 1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника;
- 2) місцезнаходження (місце проживання);
- 3) номер телефону (телефаксу);
- 4) адреса електронної пошти.

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) торговельна назва лікарського засобу;
- 2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування;
- 3) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини);
- 4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатури (переліків, списків, реєстрів);
- 5) відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні;
- 6) фармакологічна дія лікарського засобу;
- 7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією;
- 8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява;
- 9) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні;
- 10) спосіб застосування;
- 11) наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

3. Короткий опис пропозиції щодо лікарського засобу, враховуючи опис захворювання (стану), цільову когорту пацієнтів та роль в процесі лікування, підсумовуючи клінічний маршрут пацієнта. Зазначити перелік (номенклатуру) або документ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити

СТ-Н МОЗУ.....

заявлений лікарський засіб. Якщо пункти 4—13 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, зазначити, які частини інформації в цих пунктах є конфіденційними та надати обґрунтування щодо конфіденційного характеру такої інформації.

4. Дані щодо лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння:

- 1) торговельна назва лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння;
- 2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування;
- 3) склад лікарського засобу або опис іншої медичної технології порівняння;
- 4) форма випуску;
- 5) відомості про державну реєстрацію лікарського засобу або сертифікат відповідності іншої медичної технології порівняння в Україні;
- 6) фармакологічна дія лікарського засобу порівняння або наслідки застосування іншої медичної технології порівняння;
- 7) фармакотерапевтична група лікарського засобу порівняння та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (не застосовано для іншої медичної технології порівняння);
- 8) показання для медичного застосування лікарського засобу порівняння або сфера застосування іншої медичної технології порівняння;
- 9) спосіб застосування лікарського засобу порівняння або спосіб застосування іншої медичної технології порівняння.

5. Відомості щодо:

- 1) реєстраційного статусу заявленого лікарського засобу за показанням, що зазначене у заяві та досьє (zareestrovaniy kompetentnim organom Spolucheni Kh Stativ Ameriki, Shveycarskoy Konfederatsiy, Yaponiy, Avstraliy, Kanadi або zareestrovaniy za centralizovanoyu protseduroyu kompetentnim organom ES);
- 2) проходження заявленим лікарським засобом процедури прекваліфікації ВООЗ та включення його до переліку ВООЗ прекваліфікованих лікарських засобів, призначених для боротьби з ВІЛ/СНІД, туберкульозом, гепатитом С та іншими хворобами, а також чи призначається у сфері репродуктології та включений до Програми ВООЗ із прекваліфікації і вважається прийнятним для закупівлі ООН (за наявності);
- 3) проходження заявленим лікарським засобом та лікарським засобом (іншою медичною технологією порівняння) процедури оцінки медичних технологій в Україні;
- 4) проходження заявленим лікарським засобом процедури оцінки медичних технологій в іноземних країнах за зазначеним у заяві та досьє показанням, плани щодо проведення такої оцінки (зазначаються найменування організації, яка проводить оцінку, та очікувана дата публікації результатів).

6. Відомості щодо наявності заявленого лікарського засобу за показанням, зазначеним у заяві, у:

- 1) Базовому переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) та Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ, рекомендованому для дітей;
- 2) галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України;
- 3) міжнародних клінічних настановах та настановах наукових товариств іноземних країн.

7. Відомості про потребу для системи охорони здоров'я в лікарському засобі за показниками поширеності хвороби та захворюваності населення та про ймовірний вплив лікарського засобу на перебіг хвороби, захворювання та стан.

Клінічний розділ

8. Опис порівняльної клінічної ефективності (результативності) щодо запропонованого показання до застосування відповідно до схеми PICO (популяція, інтервенція, технологія порівняння, результати лікування):

- 1) опис пошукової стратегії;
- 2) опис відбору релевантних публікацій;
- 3) опис та узагальнення результатів з відібраних релевантних публікацій;
- 4) опис та узагальнення клінічних результатів у разі, коли надаються результати непрямого порівняльного аналізу.

9. Опис порівняльної оцінки з безпеки щодо запропонованого показання до застосування:

- 1) опис пошукової стратегії;
- 2) опис відбору релевантних публікацій;
- 3) опис та узагальнення результатів з відібраних релевантних публікацій;
- 4) опис та узагальнення клінічних результатів у разі, коли надаються результати непрямого порівняльного аналізу.

Якщо заявлений досліджуваний лікарський засіб включено до останньої актуальної версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за досліджуваним показанням, пункти 8 і 9 не заповнюються.

Розділ фармакоеконічного аналізу

10. Опис даних щодо порівняльної вартості та ефективності витрат заявленого лікарського засобу стосовно відповідного лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння в контексті показання, поданого у заяві:

- 1) фактичний або очікуваний рівень оптово-відпускної ціни в Україні на заявлений лікарський засіб та ціни у референтних країнах (в Республіці Польща, Словацькій Республіці, Чеській Республіці, Латвійській Республіці, Угорщині);

2) заявлена цінова пропозиція;

- 3) результати фармакоеконічного аналізу з обґрунтуванням методу фармакоеконічного аналізу і показників клінічної ефективності, що використані у фармакоеконічному аналізі: категорії витрат, що використані у фармакоеконічному аналізі;

витрати за одне застосування лікарського засобу;

витрати на повний курс лікування (у разі доцільності);

витрати на місячний (річний) курс лікування;

витрати на запобігання клінічному випадку (смерті) (у разі доцільності);

прямі немедичні та непрямі витрати, зокрема втрати держави через відсутність хворого та (або) опікунів на робочому місці, розмір допомоги по тимчасовій непрацездатності, розмір пенсії у зв'язку з інвалідністю, розмір невиробленого валового внутрішнього продукту, розмір несплачених податків тощо (у разі доцільності);

- 4) результати змодельованого аналізу з інформацією про інкрементальний показник ефективності витрат (співвідношення додаткових показників витрат та клінічної ефективності, ICER):

витрати, необхідні для створення одного року життя, скоригованого на якість (QALY), або

витрати, необхідні для створення одного року життя (life years), або

витрати, необхідні для передбачення одного випадку захворювання, або

витрати, необхідні для передбачення однієї госпіталізації, або

витрати, необхідні для запобігання одному випадку ускладнення або побічної реакції.

СТ-Н МОЗУ

11. Результати аналізу впливу на показники бюджету:

- 1) кількість пацієнтів в Україні;
- 2) середні витрати на одного пацієнта та на цільову групу пацієнтів;
- 3) середня тривалість курсу лікування;
- 4) очікувана кількість повторюваних курсів лікування;
- 5) передбачуваний щорічний вплив на показники бюджету.

Модель з фармакоекономічного аналізу та модель аналізу впливу на показники бюджету надаються у форматі MS Excel разом із заявою та досьє.

12. Короткий опис результатів доказових даних щодо клінічної ефективності та ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету.

Розділ за результатами проведення аналізу

13. Опис результатів проведеного аналізу впливу заявленого лікарського засобу на організацію надання медичних послуг.

5.3. Заява на проведення державної оцінки медичних технологій з метою виключення лікарського засобу з Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів)

1. Інформація про заявника:

- 1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника;
- 2) місцезнаходження (місце проживання);
- 3) номер телефону (телефаксу);
- 4) адреса електронної пошти.

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) торговельна назва лікарського засобу;
- 2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування;
- 3) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини);
- 4) форма випуску, що пропонується до включення;
- 5) відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні;
- 6) фармакологічна дія лікарського засобу;
- 7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією;
- 8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява;
- 9) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні;
- 10) спосіб застосування;
- 11) наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

3. Зазначити перелік (номенклатуру) або документ, з якого запропоновано виключити заявлений лікарський засіб. Лист-обґрунтування про виключення лікарського засобу у довільній формі з урахуванням вимог до змісту такого листа-обґрунтування, визначених у примітках.

(найменування посади уповноваженої особи заявника) (підпис) (прізвище, ім'я, по батькові)
_____ 20__ р.

Примітки:

1. Текст заяви не повинен перевищувати трьох сторінок і повинен складатися на підставі інформації, зазначеної у листі-обґрунтуванні про виключення лікарського засобу.

2. Заява складається державною мовою, підписується уповноваженою посадовою особою заявника.

До заяви додаються:

лист-обґрунтування про виключення лікарського засобу;

супровідний лист від заявника;

реєстр поданих матеріалів з нумерацією.

3. Заява та інші документи подаються на паперовому та електронному носіях у двох

СТ-Н МОЗУ.....

примірниках. Комплект поданих документів повинен бути прошнурованим, сторінки пронумеровані. На зворотному боці останньої сторінки робиться напис: “Усього прошнуровано, пронумеровано

___ сторінок”, який засвідчується підписом уповноваженої посадової особи заявника. Якщо комплект документів перевищує 500 сторінок (250 аркушів) заявнику рекомендовано розподілити матеріали на частини (томи). Кожна частина (кожний том) нумерується окремо. На обкладинці частини (тому) зазначається: міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: торговельна назва лікарського засобу; найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника; показання до застосування, за яким подається заява; номер частини (тому) та загальна кількість частин (томів) (наприклад, частина (том) № 1 із двох частин (томів)); рік.

4. Лист-обґрунтування про виключення лікарського засобу повинен містити: підстави для виключення (наприклад, виявлення змін щодо ефективності та безпеки лікарського засобу, медичного застосування, впливу на показники бюджету тощо); очікувані наслідки виключення лікарського засобу (зокрема з огляду на доступність лікування для пацієнта, вплив на потребу в такому лікарському засобі та клінічний маршрут пацієнта у зазначеному показанні (стані);

посилання на лікарський засіб або іншу медичну технологію порівняння.

5. Якщо підставою для виключення лікарського засобу є зміни в частині ефективності (результативності), безпеки, вартості та ефективності витрат на лікарський засіб (фармакоеконімічний аналіз) та (або) впливу на показники бюджету, обґрунтування надається відповідно до таких пунктів додатка 2 вимог до змісту досьє на проведення державної оцінки медичних технологій:

пунктів 8 і 9 щодо зміни в частині ефективності (результативності) лікарського засобу та безпеки лікарського засобу відповідно;

пункту 10 щодо зміни в частині вартості та ефективності витрат на лікарський засіб;

пункту 11 щодо зміни в частині впливу на показники бюджету.

6. Якщо підставою для виключення лікарського засобу є комерційні інтереси заявника, заява про виключення не супроводжується обґрунтуваннями, зазначеними в пункті 5 цієї заяви.

7. Збір та обробка персональних даних здійснюються відповідно до вимог Закону України “Про захист персональних даних”.

5.4. Рекомендації щодо заповнення досьє на проведення державної ОМТ

Ці рекомендації стосуються підготовки досьє, що подається заявником для включення лікарського засобу до відповідного регуляторного переліку.

ЗАГАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

1. У пункті 1 зазначаються найменування (або прізвище, ім'я, по батькові) заявника, адреса кореспонденції, номер телефону, факсу та адреса електронної пошти.

2. У пункті 2 зазначаються такі дані щодо заявленого лікарського засобу (далі - ЛЗ):

1) торговельна назва ЛЗ;

2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування;

3) склад ЛЗ (діючі та допоміжні речовини);

4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатури (переліків, списків, реєстрів);

5) інформація щодо наявності державної реєстрації ЛЗ в Україні (у разі відсутності державної реєстрації – очікувана дата отримання реєстраційного посвідчення);

6) фармакологічна дія ЛЗ;

7) фармакотерапевтична група ЛЗ та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією. Додатково можуть бути наведені дані АТC/DDD класифікації ВООЗ (АТC/DDD Index - WHOCC);

8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява та досьє;

9) показання до застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні;

10) спосіб застосування ЛЗ відповідно до інструкції для медичного застосування. Дані рекомендовано представити наприклад відповідно до таблиці 11;

11) наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при захворюваннях та станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

Таблиця 11. Інформація щодо схеми застосування заявленого ЛЗ

Схема застосування	Заявлений ЛЗ
Спосіб введення	
Доза	
Частота дозування	
Середня тривалість курсу лікування	

СТ-Н МОЗУ.....

Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування (за необхідності)	
Передбачувана кількість повторних курсів лікування (за необхідності)	

Якщо дані щодо застосування запропонованих форм випуску ЛЗ для певних груп населення (наприклад, дітей, вагітних жінок) відсутні, це повинно бути зазначено в досьє.

3. У пункті 3 зазначається опис пропозиції щодо лікарського засобу, що повинен включати таку інформацію:

1) опис стану/захворювання (коротка інформація щодо етіології, патогенезу, діагностики, варіантів лікування та профілактики в світі та Україні);

2) опис цільової популяції в Україні, що повинен включати вік, стать, стадію, тяжкість стану/захворювання, важливі супутні захворювання та характеристики, пов'язані із станом/захворюванням. Якщо ЛЗ пропонується використовувати у підгрупі популяції із станом/захворюванням, необхідно зазначити чи відрізняється перебіг захворювання для цієї підгрупи від загальної популяції;

3) обґрунтування доцільності включення ЛЗ до відповідного переліку, в тому числі прогалини у наданні медичної допомоги, що потенційно можуть бути ліквідовані шляхом включення заявленого ЛЗ. Зазначити роль заявленого ЛЗ в процесі лікування;

4) клінічний маршрут пацієнта, який показує контекст запропонованого використання ЛЗ;

5) зазначити перелік (номенклатуру) або документ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб.

Якщо пункти 4—13 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, зазначити, які частини інформації в цих пунктах є конфіденційними та надати обґрунтування щодо конфіденційного характеру такої інформації.

4. У пункті 4 зазначаються такі дані щодо ЛЗ/іншої медичної технології порівняння:

1) торговельна назва ЛЗ/іншої медичної технології порівняння;

2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування;

3) склад ЛЗ або опис іншої медичної технології порівняння;

4) форма випуску;

5) відомості про державну реєстрацію або або сертифікат відповідності іншої медичної технології порівняння в Україні;

6) фармакологічна дія ЛЗ порівняння або наслідки застосування іншої медичної технології порівняння;

7) фармакотерапевтична група ЛЗ порівняння та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (не застосовується для іншої медичної технології порівняння);

8) показання для медичного застосування ЛЗ порівняння або сфера застосування іншої медичної технології порівняння;

9) спосіб застосування ЛЗ порівняння або спосіб застосування іншої медичної технології порівняння. Рекомендовано представити відповідно до таблиці 11.

10) дані щодо включення ЛЗ порівняння до регуляторних переліків (Національного переліку та/або до номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я тощо).

Обов'язково надається обґрунтування щодо вибору ЛЗ/іншої медичної технології порівняння. Вибір компаратора для фармакоеконімічного аналізу має бути послідовним з тим, що був використаний для клінічного аналізу.

5. У пункті 5 зазначаються відомості щодо:

1) реєстраційного статусу заявленого ЛЗ за показанням, що зазначено у заяві та досьє, відповідно до таблиці 12:

Таблиця 12. Інформація про реєстраційний статус заявленого ЛЗ

Країна	Організація, що надала схвалення (здійснила реєстрацію), рік	Посилання на інформаційне джерело

2) проходження заявленим ЛЗ процедури прекваліфікації ВООЗ та його включення до переліку ВООЗ прекваліфікованих лікарських засобів, призначених для боротьби з ВІЛ/СНІД, туберкульозом, гепатитом С та іншими хворобами, а також чи призначається у сфері репродуктології та включений до програми ВООЗ із прекваліфікації і вважається прийнятним для закупівлі ООН (за наявності);

3) проходження заявленим ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння процедури оцінки медичних технологій в Україні;

4) проходження заявленим ЛЗ процедури оцінки медичних технологій в інших країнах за зазначеним у заяві та досьє показанням, плани щодо проведення такої оцінки (зазначається найменування організації, яка проводить оцінку, та очікувана дата публікації результатів).

Огляд даних щодо проходження заявленим ЛЗ процедури оцінки медичних технологій у світі надати відповідно до таблиці 13:

Таблиця 13. Огляд даних щодо проходження заявленим ЛЗ процедури оцінки медичних технологій (ОМТ) у світі

Параметр/агенції з ОМТ	NICE, рік	SMC, рік	HAS, рік	CADTH, рік	Nx (продовжити за потреби)
Опис цільової популяції					
Втручання (опис заявленого ЛЗ)					
Технологія порівняння (опис ЛЗ порівняння)					

СТ-Н МОЗУ.....

Критерії ефективності відповідно до висновку/звіту з ОМТ (перелік клінічних кінцевих точок)					
Метод та результати фармакоекономічного аналізу (за наявності)					
Висновок та рекомендації агенції з ОМТ					
Гіперпосилання на звіт з ОМТ					

Додатково можна представити огляд статусу реімбурсації/відшкодування заявленого ЛЗ у інших країнах і надати до матеріалів досьє.

6. У пункті 6 надаються відомості щодо наявності заявленого лікарського засобу за показанням, зазначеним у заяві, у:

1) Базовому переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) та Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ, рекомендованому для дітей;

2) галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України;

3) міжнародних клінічних настановах та настановах наукових товариств іноземних країн.

7. У пункті 7 зазначається попередня оцінка потреби охорони здоров'я в заявленому ЛЗ за даними МОЗ та/або Центру медичної статистики МОЗ України та/або Центру громадського здоров'я МОЗ України та/або Національного канцер-реєстру України із зазначенням кількості пацієнтів, що потребуватимуть застосування заявленого ЛЗ з наданням посилань на використані джерела та відповідних розрахунків. Можуть вказуватись й інші джерела (з посиланнями), що містять відповідну інформацію щодо України (ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий Банк тощо), з обґрунтуванням необхідності використання цих джерел.

Зокрема зазначаються:

- загальне число пацієнтів в Україні, які мають захворювання (поширеність захворювання);
- загальне число пацієнтів в Україні, що мають зазначену в заяві стадію або тяжкість захворювання;
- кількість нових пацієнтів в Україні, яким встановлюється заявлений діагноз щороку (захворюваність);
- кількість нових пацієнтів в Україні, що мають зазначену в заяві стадію або тяжкість захворювання;
- кількість пацієнтів в Україні, що померли внаслідок заявленого захворювання (смертність);
- розрахований показник середнього темпу приросту.

Прогнозування тенденцій захворюваності та поширеності на 5 років рекомендовано виконувати на підставі даних про захворюваність та поширеність методом простої лінійної

регресії із зазначенням розрахованого середнього темпу приросту (рекомендований період може становити останні 10 років). Допускається розрахунок, виходячи з показників країн Східної Європи.

Вищезазначені показники медичної статистики з розрахованим прогнозуванням тенденцій на наступні 5 років рекомендовано подати у формі таблиці із зазначенням посилань на джерела статистичних даних.

Бібліографічні посилання на джерела статистичних даних рекомендовано зазначати у наступній формі:

для звітів Центру медичної статистики МОЗ України - надати номер форми звіту, номер таблиці, номер пункту та гіперпосилання на звіт (у разі наявності), що є джерелом даних;

для даних з Національного канцер-реєстру України - надати номер бюлетеню Національного канцер-реєстру, назву показника за рубриками та гіперпосилання на файл;

для інших джерел статистичних даних – надати бібліографічний опис в довільній формі із зазначенням гіперпосилання.

Бібліографічні посилання на файли із статистичними даними потрібно вказати та додати файли до матеріалів досьє.

Потребу охорони здоров'я в заявленому ЛЗ рекомендовано розраховувати за формулою на підставі прогнозованих тенденцій захворюваності, поширеності та смертності:

Прогнозована кількість пацієнтів, що потребуватимуть заявленого ЛЗ	= Загальне число пацієнтів в Україні, які мають захворювання (поширеність)	+ Кількість нових пацієнтів, яким встановлюється діагноз щороку (захворюваність)	- Кількість пацієнтів, що померли внаслідок захворювання (смертність)
--	--	--	---

КЛІНІЧНИЙ РОЗДІЛ

8. У пункті 8 зазначаються наукові дані щодо порівняльної клінічної ефективності (результативності) заявленого ЛЗ та відповідного ЛЗ/ іншої медичної технології порівняння, в тому числі підсумкові таблиці з наведенням відомостей щодо ключових випробувань та вихідних даних (копії документів щодо ключових випробувань) в електронній формі у форматі PDF. Якщо заявлений ЛЗ включено до останньої актуальної версії оновленого Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за показанням, що зазначене у заяві, пункт 8 досьє не заповнюється. У свою чергу заявник може подати додаткові дані, які відповідають пункту 8.

1) У підпункті 1 пункту 8 детально зазначається опис стратегії літературного пошуку.

Дані щодо клінічного питання, що досліджується, а саме, цільової популяції, заявленого ЛЗ, ЛЗ/іншої медичної технології порівняння та основних кінцевих результатів слід представити відповідно до таблиці 14.

Таблиця 14. Стратегія пошуку PICO

Параметр	Опис
----------	------

СТ-Н МОЗУ.....

Цільова популяція	
Заявлений ЛЗ (із зазначенням форми, дозування та способу застосування)	
ЛЗ/інша медична технологія порівняння (із зазначенням форми випуску, дозування (не застосовується до іншої медичної технології не лікарського засобу) та способу застосування)	
Ключова (-і) кінцева (-і) точка (-и) ефективності (результат), яку (-і) буде (-уть) застосовано (-і) у подальшому у фармакоеконічному аналізі	

Детальний опис критеріїв включення та виключення досліджень до/з пошуку рекомендовано надати у таблиці 15.

Таблиця 15. Опис критеріїв включення та виключення досліджень до/з пошуку

Параметр	Критерії включення	Критерії виключення
Цільова популяція		
Заявлений ЛЗ		
ЛЗ/інша медична технологія порівняння		
Результати (клінічні кінцеві точки)		
Тип публікації (чи дизайн дослідження)		
Часові рамки пошуку		
Інше (за потреби)		

Стратегія пошуку має включати в себе детальний перелік електронних баз даних, де проводився пошук, ключових слів, критеріїв включення та виключення досліджень. Необхідно надати детальну інформацію, щоб результати пошуку могли бути відтворені та оцінені.

2) У підпункті 2 пункту 8 зазначається методологія відбору та остаточний перелік відповідних публікацій згідно проведеної стратегії літературного пошуку.

Відбір даних повинен бути представлений у формі діаграми у відповідності до правил прозорості звітності систематичних оглядів та мета-аналізів PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses – кращі звітні елементи для систематичних оглядів та мета-аналізів); повинні бути зазначені причини включення/виключення до/з пошуку публікацій досліджень на кожній стадії їх відбору, згідно рекомендованої таблиці 16. За результатами відбору формується перелік відповідних джерел, що підлягають аналізу.

Таблиця 16. Перелік джерел

Джерело	Причина включення/ виключення
---------	-------------------------------

3) У підпункті 3 пункту 8 зазначається сукупний результат та узагальнені дані щодо клінічної ефективності заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння.

В залежності від пошуку заявленого типу публікації (мета-аналізу, систематичного огляду, рандомізованих контрольованих досліджень, контрольованих досліджень чи когортних досліджень) допускається подання результатів вже опублікованого мета-аналізу чи систематичного огляду на тему вивчення заявленого показання ЛЗ (цільової популяції).

У разі, якщо опублікованого мета-аналізу чи систематичного огляду не знайдено, надається самостійно проведений систематичний огляд чи мета-аналіз або одне дослідження (рандомізоване, контрольоване чи когортне) за умови, що станом на дату подання заяви, воно є єдиним опублікованим дослідженням для заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння за заявленим показанням.

Заявник може надати додаткові доказові дані, що надходять із даних реальної медичної практики (RWD/RWE), за наявності.

Результати щодо клінічної ефективності за остаточно визначеними публікаціями (опублікованого мета-аналізу чи систематичного огляду, або виконаного власного мета-аналізу чи систематичного огляду, або одного дослідження) мають бути надалі відображені у розрахунках ефективності витрат (у моделі фармакоеконічного аналізу).

Перевага надається представленню клінічно значущих кінцевих результатів (кінцевих точок: наприклад, смерть, виживаність, кількість випадків захворювання, показники захворюваності, функціональна ефективність тощо). У разі використання сурогатної кінцевої точки (змінної, що забезпечує непряме визначення результату лікування: наприклад, зниження артеріального тиску, зміна рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності тощо) необхідно надати обґрунтування щодо можливості її використання у відповідній ситуації та підтверджуючу інформацію, що згідно проведеного пошуку не існує мета-аналізів/систематичних оглядів чи первинних джерел за клінічно значущими кінцевими результатами для заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння станом на момент подання заяви.

Має бути представлено валідацію сурогатних або проміжних точок, а також силу зв'язку між сурогатними або проміжними результатами та відповідними результатами лікування для пацієнтів.

Результати щодо клінічної ефективності за остаточно визначеними публікаціями (опублікованого мета-аналізу чи систематичного огляду, або власного виконаного мета-аналізу чи систематичного огляду, або одного дослідження) мають бути узагальнені та статистично об'єднані. Статистичні інструменти, за допомогою яких узагальнено результати, мають бути описані.

При представленні результатів опублікованого мета-аналізу чи систематичного огляду до публікації мають бути додані додатки, що згадуються в опублікованому мета-аналізі чи систематичному огляді або мають відповідні посилання.

При проведенні мета-аналізу чи систематичного огляду до аналізу рекомендовано включати прямі рандомізовані клінічні випробування (дослідження) заявленого ЛЗ та

СТ-Н МОЗУ.....

ЛЗ/іншої медичної технології порівняння. За відсутності такого типу досліджень до огляду можуть бути включені й інші типи досліджень (наприклад, контрольовані, когортні), але у такому випадку надається обґрунтування щодо можливості їх застосування.

При представленні результатів самостійно проведеного мета-аналізу чи систематичного огляду перелік відповідних досліджень з узагальненими клінічними результатами має бути визначено згідно запропонованої підсумкової таблиці (таблиця 17) із зазначенням: дизайну кожного включеного дослідження, місця їх проведення; критеріїв включення; досліджуваних ЛЗ; кількості пацієнтів у досліджуваних групах у цих дослідженнях; інформації про використання супутнього лікування пацієнтами (огляд додаткових ЛЗ, що були дозволені та заборонені під час клінічного дослідження); кінцевих точок; об'єднаного клінічного результату за включеними дослідженнями, що буде включено до фармакоеконічного аналізу. Може надаватись графічна презентація статистичних даних, яка доповнює текст та дані в таблиці, але не замінює їх.

Таблиця 17. Відповідні дослідження з узагальненими клінічними результатами, які включені у самостійно проведений мета-аналіз чи систематичний огляд

Параметр	Дослідження 1	Дослідження 2	Nx (за потреби)
Дизайн клінічного дослідження (надати опис)			
Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження (надати опис)			
Місце проведення (стаціонар/ амбулаторне лікування)			
Тривалість дослідження			
Досліджувані ЛЗ (втручання для кожної групи з детальним описом форми випуску, дозування та способу застосування)			
Кількість пацієнтів у досліджуваних групах (n)			
Використання супутнього лікування у групах (надати опис)			
Первинна кінцева точка (первинний результат) із зазначенням одиниць вимірювання			
Вторинна кінцева точка із зазначенням одиниць вимірювання			
Тип аналізу у дослідженні (наприклад, <i>intention to treat, per protocol</i>)			
Опис виявленого основного результату та його статистична значимість			

(95% довірчий інтервал, р-значення)			
Дані статистично об'єднаного клінічного результату, що буде включено до фармакоекономічного аналізу з наданням обґрунтування вибору (оцінка гетерогенності, 95% довірчий інтервал, р-значення)			

Методологічна якість кожного включеного до мета-аналізу чи систематичного огляду дослідження має бути оцінена, оскільки це впливає на надійність та достовірність отриманих результатів.

Оцінка якості будь-якого дослідження повинна враховувати:

- відповідність дизайну дослідження меті дослідження;
- ризик систематичної помилки (внаслідок неналежним чином спланованого дизайну дослідження чи збору, аналізу, інтерпретації, публікації чи огляду даних);
- інші питання, пов'язані з якістю дослідження;
- вибір інструменту для виміру результату;
- питання статистичного аналізу;
- якість звітності первинних джерел;
- якість втручання;
- узагальненість.

Повинен бути представлений опис статистичної частини, що використовувалась при узагальненні даних.

Якщо ЛЗ використовується для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, надається інформація про клінічні випробування (дослідження), які ведуться в даний час та можуть розширити показання щодо більших популяцій пацієнтів (наприклад, теперішні показання до застосування при тяжкому захворюванні та клінічні випробування (дослідження), що ведуться наразі щодо застосування для більш легких форм захворювання). Щодо кожного випробування надається короткий опис такої інформації.

Найбільш переконливим є пряме рандомізоване клінічне випробування (дослідження) заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння. За відсутності такого типу дослідження може бути представлено контрольоване чи когортне. При представленні даних щодо одного дослідження клінічні результати мають бути узагальнені згідно запропонованої підсумкової таблиці, що містить інформацію про дизайн представленого дослідження, критерії включення, місце проведення, досліджувані ЛЗ, кількість пацієнтів у досліджуваних групах, використання супутнього лікування пацієнтами, кінцевих точок, що будуть включені до фармакоекономічного аналізу (таблиця 18).

Таблиця 18. Представлення результатів одного дослідження

Параметр	Опис дослідження
Назва публікації	

СТ-Н МОЗУ.....

Дизайн дослідження	
Критерії включення пацієнтів	
Місце проведення (стаціонар/ амбулаторне лікування)	
Тривалість дослідження	
Досліджуваний ЛЗ (форма випуску, дозування та спосіб застосування)	
ЛЗ/інша медична технологія порівняння (форма випуску, дозування та спосіб застосування ЛЗ або відповідна інформація для іншої медичної технології)	
Кількість пацієнтів у досліджуваних групах (<i>n</i>)	
Використання супутнього лікування у групах	
Первинна кінцева точка (первинний результат) із зазначенням одиниць вимірювання	
Вторинна кінцева точка із зазначенням одиниць вимірювання	
Тип аналізу у дослідженні (<i>intention to treat, per protocol</i>)	
Опис виявленого основного результату та його статистична значимість	
Результат, що буде включено до фармакоеконічного аналізу з наданням обґрунтування вибору	

Висновки щодо порівняльної клінічної ефективності повинні містити:

- опис будь-яких обмежень методології та проведення випробування, що вплинули на якість даних, що розглядаються;
- результати лікування, що безпосередньо визначались за кінцевими точками (смерть, виживаність, кількість випадків захворювання, показники захворюваності, функціональна ефективність та якість життя) чи за сурогатними або проміжними точками (наприклад, зниження артеріального тиску, зміна рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності та інші);
- актуальність оцінюваних результатів клінічних випробувань (досліджень) щодо клінічних результатів, очікуваних при медичному застосуванні;
- можливі фактори впливу на генералізацію результатів клінічного випробування (дослідження) для лікування пацієнтів у щоденній клінічній практиці в Україні;
- відмінності у показниках клінічної ефективності між популяціями досліджуваних пацієнтів та населенням України.

4) У підпункті 4 пункту 8 у випадку, якщо прями порівняльні випробування із заявленим ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння відсутні, необхідно надати інформацію за результатами проведеного непрямого порівняльного дослідження. Для проведення непрямого порівняльного дослідження може бути використано або набір плацебо-контрольованих клінічних випробувань (досліджень), або набір клінічних випробувань (досліджень) з активним контролем зі спільним ЛЗ/медичною технологією порівняння.

При проведенні непрямих порівняльних досліджень надаються:

відомості щодо двох клінічних досліджень з використанням одного й того самого ЛЗ/іншої медичної технології порівняння; таким ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння може бути плацебо або інша активна речовина (далі - спільний ЛЗ/інша медична технологія порівняння); у такому випадку надається обґрунтування актуальності спільного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, в тому числі наскільки є подібними групи пацієнтів;

стратегія пошуку або обґрунтування вибору джерел даних, використаних при непрямому порівнянні для надання доказів клінічних результатів;

відмінності між джерелами даних, що надають інформацію про клінічні результати ЛЗ, який застосовується при заявлених показаннях, та тими джерелами даних, які надають інформацію про ЛЗ/іншу медичну технологію порівняння, що використовувалися при непрямому порівнянні.

Для цього вказуються відмінності у:

популяціях пацієнтів шляхом порівняння критеріїв включення/виключення, основних демографічних даних, в тому числі визначаючи відповідні перемінні, такі як тяжкість захворювання та попереднє лікування;

фармакотерапії шляхом порівняння режимів дозування заявленого ЛЗ, ЛЗ/іншої медичної технології порівняння та додаткових ЛЗ;

методології шляхом порівняння методології випробувань;

результатах шляхом порівняння результатів;

обмеженнях клінічного випробування (дослідження) шляхом порівняння обмежень у методології та застосуванні результатів на практиці;

інформації про будь-які інші переваги та недоліки, крім клінічних результатів та побічних реакцій, між заявленим ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння.

9. У пункті 9 зазначаються наукові дані щодо порівняльної безпеки заявленого ЛЗ та відповідного ЛЗ/медичної технології порівняння за заявленим у заяві показанням, в тому числі підсумкові таблиці з наведенням відомостей щодо ключових випробувань, що включаються до матеріалів досьє та вихідних даних (копії документів щодо ключових випробувань) в електронній формі у форматі PDF.

Якщо заявлений досліджуваний лікарський засіб включено до останньої актуальної версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за досліджуваним показанням, пункт 9 не заповнюється. У свою чергу заявник може подати додаткові дані, які відповідають пункту 9.

Якщо стратегія пошуку доказових даних, що стосується оцінки безпеки застосування ЛЗ, співпадає з тією, що представлено у частині аналізу клінічної ефективності заявленого ЛЗ та відповідного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, тоді представляти додатково окрему стратегію пошуку для оцінки безпеки застосування ЛЗ не потрібно.

Якщо даних досліджень, включених до аналізу клінічної ефективності, недостатньо

СТ-Н МОЗУ.....

для оцінки профілю безпеки, тоді слід розглянути питання про включення додаткових критеріїв до систематичного огляду та представити у підпунктах 1-3 пункту 9 окремий опис стратегії пошуку, опис відбору відповідних публікацій, опис та узагальнення результатів з відібраних публікацій щодо безпеки застосування заявленого ЛЗ та ЛЗ/медичної технології порівняння. Окремий пошук необхідно представити згідно підпунктів 1-3 пункту 8 із додаванням відповідних запропонованих таблиць.

Таблиця 19. Результати опису та узагальнення аналізу відібраних відповідних публікацій щодо безпеки застосування заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння

Опис	Дослідження 1				Дослідження 2			
	Заявлений ЛЗ (n = x) n (%)	ЛЗ/інша медична технологія порівняння (n = x) n (%)	Відносний ризик <i>Relative Risk</i> (95% CI)	Відмінність ризиків <i>Risk difference</i> (95% CI)	Заявлений ЛЗ (n = x) n (%)	ЛЗ/інша медична технологія порівняння (n = x) n (%)	Відносний ризик <i>Relative Risk</i> (95% CI)	Відмінність ризиків <i>Risk difference</i> (95% CI)
Загальна кількість побічних реакцій								
Загальна кількість серйозних побічних реакцій								
Загальна кількість смертей								
Загальна кількість побічних явищ, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування								
Загальна кількість пацієнтів, що відмовились від участі у								

досліджен ні через несприятл иві події								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

У підпункті 4 пункту 9 у випадку, якщо прямі порівняльні випробування із заявленим ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння відсутні, необхідно надати інформацію за результатами проведеного непрямого порівняльного дослідження. Для проведення непрямого порівняльного дослідження може бути використано або набір плацебо-контрольованих клінічних випробувань (досліджень), або набір клінічних випробувань (досліджень) з активним контролем зі спільним ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння.

При виборі оцінюваних побічних реакцій необхідно збалансувати всеохопленість з практичною застосовністю, тобто обирати для оцінки саме ті побічні реакції, які будуть важливими при прийнятті рішень у клінічній практиці. Це можуть бути ті побічні реакції, які пацієнти чи клінічні експерти визначають як найбільш серйозні та/або тяжкі та/або тривожні; або найчастіше повідомлювані побічні реакції, що призводять до відмови пацієнта від лікування.

Різні дизайни досліджень можуть надати корисні дані про несприятливі наслідки. Наприклад, рандомізовані контрольовані дослідження можуть бути корисними при оцінці найбільш поширених побічних ефектів, обсерваційні – при оцінці рідкісних побічних ефектів, а пост-маркетингові дані можуть бути корисними для виявлення раніше невідомих побічних реакцій.

Із досліджень вилучаються дані щодо частоти, тяжкості, серйозності події або дані щодо відмови від лікування пацієнтів через розвиток побічних реакцій. Необхідно враховувати саме ті побічні реакції, до яких встановлено причинно-наслідковий зв'язок від застосування заявленого ЛЗ у порівнянні з ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння.

Оскільки систематичні огляди з вивчення побічних реакцій часто включають докази з різних джерел, включаючи рандомізовані контрольовані дослідження, обсерваційні дослідження тощо, існують труднощі в синтезі різних наборів даних (досліджень), тому необхідним є вивчення та представлення показника гетерогенності для таких джерел.

Висновки щодо порівняльної безпеки повинні містити:

опис загальної кількості пацієнтів, яких стосуються дані щодо безпеки ЛЗ;

опис побічних реакцій та оцінка частоти їх виникнення та їх тяжкості;

інформацію щодо будь-яких додаткових питань безпеки заявленого ЛЗ, які не були вказані у вищезазначених випробуваннях (наприклад, інформацію щодо будь-яких додаткових питань безпеки, визначених регуляторними органами, вимогами післяреєстраційного нагляду за можливими, але рідкісними побічними реакціями; інформацію щодо побічних реакцій, які не було виявлено при застосуванні заявленого ЛЗ, але які спостерігаються при застосуванні ЛЗ/іншої медичної технології порівняння). Вказуються будь-які обмеження наявних даних для цих порівнянь.

РОЗДІЛ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ

СТ-Н МОЗУ.....

10. У пункті 10 зазначаються дані щодо порівняльної вартості та ефективності витрат заявленого ЛЗ відносно відповідного ЛЗ або іншої медичної технології порівняння в контексті показання, поданого у заяві:

1) у підпункті 1 пункту 10 зазначаються фактичний або очікуваний рівень оптово-відпускної ціни в Україні на заявлений ЛЗ та ціни у таких референтних країнах: Республіка Польща, Словацька Республіка, Чеська Республіка, Латвійська Республіка, Угорщина);

2) у підпункті 2 пункту 10 зазначається заявлена цінова пропозиція (ця ціна має бути базовою при проведенні фармакоеконічного аналізу).

Така ціна не повинна перевищувати рівня задекларованих змін оптово-відпускних цін з урахуванням граничних постачальницько-збутових надбавок та податку на додану вартість. Якщо на такий ЛЗ запроваджено державне цінове регулювання шляхом встановлення гранично оптово-відпускної ціни, очікувана вартість такого ЛЗ не може перевищувати встановлені МОЗ граничні оптово-відпускні ціни з урахуванням граничних постачальницько-збутової надбавки та податку на додану вартість;

3) у підпункті 3 пункту 10 надаються результати фармакоеконічного аналізу з обґрунтування вибору методу фармакоеконічного аналізу та із обов'язковим представленням показників ефективності та категорій витрат, що використані у фармакоеконічному аналізі.

Дані щодо клінічної ефективності заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, що включені до фармакоеконічного аналізу, рекомендовано надати у формі таблиці 20 із наданням бібліографічного опису та гіперпосилань на джерела даних.

Таблиця 20. Дані щодо клінічної ефективності заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння за показанням, зазначеним у заяві

№	Параметр	Опис
1	Цільова популяція	
2	Заявлений ЛЗ (із зазначенням форми випуску, дозування та способу застосування)	
3	ЛЗ\інша медична технологія порівняння (із зазначенням форми випуску, дозування (не застосовується для медичної технології) та способу застосування)	
4	Кількісні значення показників ефективності, в тому числі показника якості життя пов'язаного зі здоров'ям, що використані в фармакоеконічному аналізі	Заявлений ЛЗ: _____ ЛЗ/інша медична технологія порівняння: _____

Перелік використаних джерел потрібно надати після заповненої таблиці 20.

Надається опис категорій витрат, що використані у фармакоеконічному аналізі. Дані щодо порівняльної вартості заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, що включені до фармакоеконічного аналізу, рекомендовано надати у формі таблиці 21. Інформація щодо витрат зазначається в гривнях у розрахунку на одного пацієнта.

Таблиця 21. Дані щодо порівняльної вартості заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння за показанням, наданим у заяві

№	Опис	Заявлений ЛЗ	ЛЗ/інша медична технологія порівняння	Різниця, грн
1	Заявлена цінова пропозиція за упаковку, грн			
2	Ціна ЛЗ одиниці лікарської форми, грн			
3	Середня тривалість курсу лікування			
4	Очікувана кількість повторюваних курсів лікування			
5	Кількість одиниць лікарської форми, що необхідні на повний курс лікування (в окремих випадках – на місячний та річний курс лікування)			
6	Витрати на додаткові/супутні ЛЗ та/або медичні вироби (якщо доцільно)			
7	Витрати на введення ЛЗ (робота медичного персоналу тощо) (якщо доцільно), грн			
8	Витрати на діагностику / лабораторні дослідження, що необхідні перед застосуванням ЛЗ (наприклад, визначення експресії гену тощо) (якщо доцільно), грн			
9	Витрати на моніторинг стану хворого в процесі застосування ЛЗ (якщо доцільно), грн			
10	Витрати на лікування побічних реакцій, грн			
11	Витрати на запобігання клінічному випадку/смерті (якщо доцільно), грн			
12	Інші витрати (якщо доцільно), грн			
13	Витрати на одне застосування ЛЗ на одного пацієнта, грн			
14	Прямі медичні витрати на повний курс лікування на одного пацієнта (в окремих випадках – на місячний та річний курс лікування), грн			
15	Прямі немедичні витрати (якщо доцільно), грн			
16	Непрямі витрати (якщо доцільно), грн			
17	Сумарні витрати, що включають прямі			

СТ-Н МОЗУ.....

медичні витрати на повний курс лікування на одного пацієнта, прямі немедичні та непрямі витрати, грн			
--	--	--	--

Бібліографічний опис та гіперпосилання на джерела даних щодо витрат рекомендовано надати під таблицею 21.

4) у підпункті 4 пункту 10 для прогнозування перебігу захворювання поза межами клінічного дослідження та протягом тривалого періоду часу необхідно надати результати змодельованого аналізу. Моделювання забезпечує важливу основу для синтезу наявних доказів та формування оцінок клінічної ефективності та ефективності витрат із результатами, що потрібні для процесу прийняття рішень.

Рекомендовано застосовувати моделювання аналізу рішень («дерево прийняття рішень» або модель Маркова). Активна модель надається у форматі MS Excel на електронному носії.

В описовій частині вказується така інформація:

- тип моделі та обґрунтування поставленому досліджуваному запитанню;
- дані щодо ціни на заявлений ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння;
- діаграма структури моделі з поясненням, як це відповідає природному перебігу захворювання, яке розглядається;
- опис когорти пацієнтів, включених у модель;
- короткий опис ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, що застосовується в моделі, з обґрунтуванням її вибору;
- часовий горизонт моделі з обґрунтуванням його вибору;
- довжину циклів моделі з обґрунтуванням їх вибору (для моделі Маркова);
- вхідні дані щодо ефективності, користі та безпеки заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння та припущення, що були використані в моделі із зазначенням джерел інформації щодо використаних вхідних даних (бібліографічний опис та гіперпосилання). Для моделі Маркова рекомендовано надати в формі таблиці дані щодо показників користі заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння для кожного з марківських станів;
- матриці вірогідностей переходу між станами із коротким описом методології їх розрахунку для заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння (для моделі Маркова);
- опис категорій витрат, що були включені в модель, із зазначенням джерел даних (бібліографічний опис та гіперпосилання). Для моделі Маркова рекомендовано надати в формі таблиці вартість перебування в кожному з марківських станів;
- ставка дисконтування для показників ефективності та витрат (для моделі Маркова). Рекомендована ставка дисконтування становить 3% (відповідно до рекомендацій ВООЗ);
- стисле представлення та інтерпретація результатів із зазначенням розрахованого інкрементального показника ефективності витрат (ICER): витрати, необхідні для створення одного року життя, скоригованого на якість (QALY), або витрат, необхідних для створення одного року життя (life years), або витрат, необхідних для попередження одного випадку захворювання, або витрат, необхідних для попередження однієї госпіталізації, або витрат необхідних для попередження одного

випадку ускладнення або побічної реакції (результати рекомендовано представити в формі таблиці 22);

- короткий опис результатів проведеного аналізу чутливості. Аналіз чутливості має фокусуватися на вхідних даних, що мають найбільший вплив на результат. Проведення аналізу чутливості має на меті ідентифікувати неточні параметри, визначити та аргументувати обсяг мінливості неточних параметрів, розрахувати основні результати аналізу (результати та їх різницю, загальні витрати і різницю у них, ICER), припускаючи специфічну мінливість неточних параметрів. Результати аналізу чутливості рекомендовано представити в табличній та графічній формах (наприклад, діаграма торнадо, діаграма розкиду “scatterplot” тощо);
- короткий опис підходу до валідації наданої моделі (рекомендовано).

Таблиця 22. Результати аналізу ефективності витрат заявленого ЛЗ та ЛЗ\іншої медичної технології порівняння

Медичні технології	Витрати, грн	Роки життя (life years, LY)	Роки життя, скориговані на якість (QALY)	Додаткові витрати (різниця), грн	Додаткові роки життя (різниця)	Додаткові QALY (різниця)	ICER, грн
Заявлений ЛЗ							Витрати на створення одного року життя (грн/LY): _____
ЛЗ/інша медична технологія порівняння							Витрати на створення одного QALY (грн/QALY): _____

11. У пункті 11 зазначається інформація щодо впливу на бюджет закупівлі ЛЗ для лікування пацієнтів з показанням для медичного застосування, за яким подано заяву, на кожний рік протягом 5-и років:

1) у підпункті 1 пункту 11 зазначаються кількісні показники цільової популяції, які потребуватимуть лікування заявленим ЛЗ при проведенні аналізу впливу на бюджет. Необхідно надати інформацію щодо кількості пацієнтів за визначеним в заяві захворюванням/станом в Україні та очікуваної кількості пацієнтів, яким вірогідно призначать заявлений ЛЗ, що було розраховано в пункті 7 досьє. Слід врахувати ступінь впровадження нового ЛЗ в розглянутих часових рамках, зміни долі ринку ЛЗ/інших медичних технологій порівняння. Дані щодо кількості пацієнтів та питомої ваги на ринку заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння рекомендовано представити у формі таблиці (наприклад, як показано у таблиці 9) із зазначенням посилання на джерела даних.

СТ-Н МОЗУ.....

2) у підпункті 2 пункту 11 зазначаються витрати на закупівлю та застосування заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння на одного пацієнта та на цільову популяцію пацієнтів. Для розрахунку прямих медичних витрат на цільову популяцію пацієнтів слід використовувати дані щодо витрат на одного пацієнта, що надані в таблиці 21 (пункт 14 таблиці 21). Дані щодо прямих медичних витрат для аналізу впливу на бюджет рекомендовано представити в формі таблиці 23.

Таблиця 23. Дані щодо прямих медичних витрат для аналізу впливу на бюджет

Медичні технології	Прямі медичні витрати на повний курс лікування на одного пацієнта (в окремих випадках – на місячний та річний курс лікування), грн	Прямі медичні витрати на цільову популяцію пацієнтів (в окремих випадках – на місячний та річний курс лікування), грн
Заявлений ЛЗ		
ЛЗ/інша медична технологія порівняння		

3) у підпунктах 3 та 4 пункту 11 зазначаються середня тривалість курсу лікування та очікувана кількість повторюваних курсів лікування для аналізу впливу на бюджет. Тривалість та частота курсів лікування для заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння повинна відповідати терапевтичній практиці за заявленим показанням до застосування у відповідних групах пацієнтів. Дані рекомендовано представити в довільній формі таблиці із посиланням на джерела інформації;

4) у підпункті 5 пункту 11 надати результати аналізу щодо впливу на бюджет закупівлі ЛЗ для лікування пацієнтів за показанням для медичного застосування, за яким подано заяву. Дані рекомендовано представити в формі таблиці 10.

Аналіз чутливості необхідно проводити для тих вхідних параметрів, для яких значення неточності оцінки є найбільшими, а також вхідних параметрів, що мають найбільший вплив на результат. Аналіз чутливості повинен перевірити будь-яку невизначеність щодо оцінки розміру населення, поширеності використання кожного ЛЗ/медичної технології, витрат на використання та відшкодування розглянутих медичних технологій. Аналіз чутливості повинен також перевіряти різні цінові пропозиції оцінюваного препарату. Результати аналізу чутливості рекомендовано представити в табличній та графічній формах (діаграма торнадо тощо).

Аналіз впливу на бюджет надається у форматі *MS Excel* на електронному носії.

12. У пункті 12 представити короткий опис результатів доказових даних щодо клінічної ефективності та ефективності витрат, аналізу впливу на бюджет охорони здоров'я України.

РОЗДІЛ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ

13. У пункті 13 представити результати проведеного аналізу впливу заявленого ЛЗ на організацію надання медичних послуг.

Якщо заявлений ЛЗ є оригінальним (інноваційним), заявник зазначає умови його введення в медичну практику та пов'язані з цим витрати, наприклад:

- необхідність додаткового навчання персоналу закладу охорони здоров'я, пацієнтів або їх законних представників;
- необхідність змін принципів діагностики;
- необхідність застосування іншого ЛЗ згідно з інструкцією для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ;
- необхідність моніторингу стану хворого в процесі застосування медичної технології;
- необхідність надання деталізованої інформації щодо медичного застосування заявленого ЛЗ (наприклад, застережень з безпеки, особливостей застосування), що вимагається законодавством.

У обґрунтованих випадках ця частина аналізу впливу на систему охорони здоров'я може включати додаткові аспекти, визначені в Базовій моделі з оцінки медичних технологій (HTA Core Model[®]), та не перелічені вище.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model version 3.0 (Базова модель Європейської мережі з оцінки медичних технологій 3.0) [Електронний ресурс]. Режим доступу [www.htacoremodel.info].
2. WHO Executive Board paper EB134/30 “Health intervention and technology assessment in support of universal health coverage”, 2014 (Документ Виконавчої ради ВООЗ EB134/30 “Медичне втручання та оцінка технологій у підтримці універсального охоплення здоров'я”, 2014 рік) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_30-en.pdf].
3. O'Rourke, B., Oortwijn, W., & Schuller, T., 2020. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 1-4. (Нове визначення оцінки медичних технологій: Етап міжнародної співпраці) [Електронний ресурс]. Режим доступу [doi:10.1017/S0266462320000215].
4. WHO Road map for access to medicines, vaccines and other health products, 2019–2023 (Дорожня карта ВООЗ з доступу до лікарських засобів, вакцин та інших медичних виробів на 2019 - 2023 роки) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://www.who.int/hrh/documents/WHA72_HRHlinks_160119-EMP.pdf, accessed 21 March 2019].
5. Pharmacoeconomic Guidelines Around the World (Фармакоекономічні настанови у всьому світі) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://tools.ispor.org/peguidelines/>].
6. Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» від 19 жовтня 2017 року № 2168-VIII.
7. Guideline EUnetHTA. Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Методи оцінки економіки охорони здоров'я - настанова заснована на поточній практиці в Європі”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу

[https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf].

8. Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA). AOTMiT. Version 3.0. Warsaw 2016., 59 p. (Настанова з проведення оцінки медичних технологій) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20161104_HTA_Guidelines_AOTMiT.pdf].
9. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guide to the processes of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence, 2018 (Рекомендації для процесу технологічної оцінки. Лондон: Національний інститут клінічної досконалості NICE, 2018) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://www.nice.org.uk/process/pmg19/chapter/acknowledgements>].
10. Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (Керівництво щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2013) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>].
11. Addendum to the Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2017 (Додаток до керівництва щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2017) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/methods-guide-addendum-cost-comparison.pdf>].
12. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020-2023 Value Assessment Framework. 31 January 2020 (Інститут клінічних та економічних досліджень (ICER). Система оцінки цінності на 2020-2023 роки) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_2020_2023_VAF_102220.pdf].
13. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare (Директива Європейського парламенту 2011/24/EU щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці в охороні здоров'я між країнами) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF>].
14. Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2009» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2009) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/procedure-european-union-guidelines-related-documents-within-pharmaceutical-legislative-framework_en.pdf].
15. Постанова Кабінету Міністрів України від 5 грудня 2018 р. № 1022 «Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року.»
16. Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-poryadku-provedennya-derzhavnoyi-ocinki-medichnih-tehnologij-1300-231220>].

17. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research (Доступ до нових ліків у Європі: технічний огляд політики ініціатив та можливостей для співпраці та досліджень, ВООЗ). WHO. – 2015. 184 p. [Електронний ресурс]. Режим доступу <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21793en/s21793en.pdf>.
18. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: клінічні кінцеві точки”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://eunethta.eu/endpoints-used-for-relative-effectiveness-assessment-clinical-endpoints-amended-ja1-guideline-final-nov-2015>].
19. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Version 5.0 September 2016. (Настанова з підготовки заявки до Консультативного комітету з фармацевтичних вигод, 2016) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://pbac.pbs.gov.au/>].
20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials, 2014 (Настанова з дослідження підгруп у підтверджуючих клінічних випробуваннях) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf].
21. Inception Impact Assessment «Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment (HTA)» (Початкова оцінка впливу «Посилення співпраці ЄС з оцінки медичних технологій (ОМТ)», 2016. [Електронний ресурс]. Режим доступу [http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016_sante_144_health_technology_assessments_en.pdf].
22. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1, 2020 (Довідник Кокрана для проведення систематичних оглядів, версія 6.1, 2020) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://training.cochrane.org/handbook/current>].
23. A guideline developer’s handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). (Посібник для розробників настанов) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<http://www.sign.ac.uk>].
24. EUnetHTA Guideline: comparators and comparisons: Direct and indirect comparisons / Adapted version (2015) (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій: компаратори та порівняння: пряме та непряме порівняння / адаптована версія, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/Comparators-Comparisons-Direct-and-indirect-comparisons_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf].
25. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement Guideline. D. Husereau, M. Drummond, S. Petrou, C. Carswell et al. // Value Health. – 2013. – №16 (2). – P.231-250. (Стандарт консолідованої звітності з фармакоекономічного аналізу).
26. ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012» (Спеціалізована робоча група ISPOR «Аналіз впливу бюджету – принципи належної практики: звіт ISPOR за 2012 рік).

27. Resolutions on Health Technology Assessment WHA67.23. – WHO. – 2014. (Резолюція з оцінки медичних технологій, ВООЗ, 2014) [Електронний ресурс]. Режим доступу [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R23-en.pdf?ua=1].
28. Selection of essential medicines at country level: Using the WHO Model List of Essential Medicines to update a national essential medicines list in the era of universal health coverage. – WHO. – 2020. (Вибір основних лікарських засобів на рівні країни: Використання Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для оновлення національного переліку основних лікарських засобів в епоху універсального охоплення послугами охорони здоров'я, ВООЗ, 2020) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330898/9789241515443-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>].
29. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Glossary (Глосарій Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://www.nice.org.uk/glossary>].
30. HTAi-INAHTA International Glossary of HTA terminology (Міжнародний глосарій термінології з ОМТ HTAi-INAHTA) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<http://htaglossary.net/>].
31. Vogler S, Haasis MA, Dedet G, Lam J, Bak PH. Medicines reimbursement policies in Europe. Copenhagen: World Health Organization; 2018. (Політика відшкодування лікарських засобів у Європі. Копенгаген: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018) [Електронний ресурс]. Режим доступу [http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/376625/pharmaceutical-reimbursement-eng.pdf].
32. World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis, 2003 (Всесвітня організація охорони здоров'я. Вибір в охороні здоров'я: посібник ВООЗ щодо аналізу економічної ефективності, 2003). [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_sea.pdf].
33. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: сурогатні кінцеві точки”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/Endpoints-used-in-Relative-Effectiveness-Assessment-Surrogate-Endpoints_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf].
34. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Composite endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: Композитні кінцеві точки”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/composite_endpoints.pdf].
35. ISPOR. Good Practices for Real-World Data Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639372/>].
36. Стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2015 року

№ 299 зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №620 від 05.04.2018 [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://moz.gov.ua/uploads/0/4420-dn_20180405_620_dod.zip].

37. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0., 2017 (Американський департамент охорони здоров'я та соціальних служб. Загальна термінологія критеріїв побічних реакцій (CTCAE), версія 5.0., 2017) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf].
38. Drummond, M, Sculpher, M, Claxton, K et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4th ed. 2015; Oxford: Oxford University Press. (Методи економічної оцінки програм охорони здоров'я. Оксфорд, 2015).
39. Guideline EUnetHTA Practical considerations when critically assessing economic evaluations, 2020 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Практичні міркування при критичній оцінці економічних оцінок”, 2020) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/EUnetHTA-JA3WP6B2-5-Guidance-Critical-Assessment-EE_v1-0.pdf].
40. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. Bulletin of the World Health Organization 2016; 94: 925-930. (Пороги економічної ефективності: плюси і мінуси. Вісник Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2016 рік) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://www.who.int/bulletin/volumes/94/12/15-164418/en/>].
41. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019 [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf].
42. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide, 2018 [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf].
43. ISPOR. Estimating the cost of adverse events in economic models. A discussion of guidelines-based and claims-based approaches (Оцінка вартості несприятливих подій в економічних моделях. Обговорення підходів, заснованих на керівних принципах та зверненнях) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/1454.pdf?sfvrsn=4855316c_1].
44. ICER Updates to Methods and Public Meeting Procedures for Value Assessment Framework, 2020 (Оновлення ICER до методів та процедур громадських зустрічей для створення рамкової структури оцінки цінності, 2020 рік) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://icer-review.org/announcements/2020_vaf_update/].
45. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Budget impact test, 2017 (Рекомендації для процесу технологічної оцінки. Лондон: Національний інститут клінічної досконалості (NICE) Тест аналізу впливу на бюджет, 2017) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/budget-impact-test>].
46. Олещук О.М., Думенко Т.М., Ковтун Л.І., Піняжко О.Б., Середюк В.В., Машейко А.М., Топачевський О.А. Актуалізація рекомендацій щодо шкали рівнів впливу на бюджет

при оцінці закупівлі лікарських засобів в Україні за даними 2019 року. Фармацевтичний часопис, 2020 №2, с. 76-83. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11256> [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/11256/10730>].

47. Kanavos, P, Ferrario, A, Tafuri, G. Managing risk and uncertainty in health technology introduction: the role of managed entry agreements. *Glob Policy* 2017; 8(S2): 84–92. (Управління ризиком та невизначеністю у впровадженні медичних технологій: роль договорів керованого доступу) [Електронний ресурс]. Режим доступу [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1758-5899.12386>].
48. Wenzl, M. and Chapman, S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers*, No. 115, OECD Publishing, 2019 (Договори керованого доступу на основі результатів для нових лікарських засобів у країнах ОЕСР та державах-членах ЄС: як вони працюють та можливі шляхи вдосконалення в майбутньому) [Електронний ресурс]. Режим доступу [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/policies/docs/2019_entryagreements_newmedicines_oecdeu_en.pdf].