



СТАНДАРТ

НАСТАНОВА

**Державна оцінка медичних технологій
для лікарських засобів**

СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021

Видання офіційне

Київ

Міністерство охорони здоров'я України

2021

ПЕРЕДМОВА

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

Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України.

АВТОРИ УКЛАДАЧІ: Піняжко О.Б., канд. фарм. наук; Бабенко М.М., канд. фарм. наук; Лобас М.В, канд.мед.наук; Малишевська Ю.Є.; Машейко А.М., канд. фарм. наук; Романенко І.М.; Середюк В.В.; Олещук О.М., доктор мед. наук; Топачевський О.А.

ПОДЯКА: Іващенко І.А., Комаріда О.О., Чарухов А.С., Гріценко О.В., Гончар Є.В., Кахведжі Р.; Заліська О.М., доктор фарм. наук; Косяченко К.Л., доктор фарм. наук; Немченко А.С., доктор фарм. наук; 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»;

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

Постанова Кабінету Міністрів України від 5 грудня 2018 року № 1022 «Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року»;

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 (Настанова 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 (Настанова 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
ВСТУП	6
НАСТАНОВА з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів	10
СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ	10
НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ	11
ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ	14
ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ	19
ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ	20
1. ВСТУП	20
2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ	22
3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА	23
4. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ	24
4.1. Етапи проведення оцінки медичної технології	24
4.1.1. Визначення потреби охорони здоров'я в досліджуваному лікарському засобі	26
4.1.2. Досліджувана популяція населення (P – population)	27
4.1.3. Опис лікарського засобу, що вивчається (I – intervention)	27
4.1.4. Вибір лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора) (C – comparator)	28
4.1.5. Показники результатів лікування (O – outcomes)	29
4.2. Аналіз ефективності та безпеки	33
4.2.1. Дані для оцінки	34
4.2.2. Джерела даних	35
4.2.3. Стратегія пошуку даних	38
4.2.4. Відбір інформації	39
4.2.5. Оцінка якості даних	41
4.2.6. Презентація результатів включених досліджень	42
4.2.7. Синтез даних щодо ефективності	43
4.2.8. Аналіз даних безпеки	44
4.2.9. Представлення результатів	45
4.2.10. Обмеження дослідження	47
4.2.11. Висновки	47
4.3. Фармакоеконімічний аналіз	47
4.3.1. Методологія фармакоеконімічного аналізу	48
4.3.2. Вибір лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора)	49
4.3.3. Перспектива	50
4.3.4. Часовий горизонт	50
4.3.5. Методи фармакоеконімічного аналізу	51
4.3.6. Моделювання	56
4.3.7. Оцінка показників ефективності	60
4.3.8. Оцінка витрат (локальні дані в Україні)	60
4.3.9. Ідентифікація та вимірювання використаних ресурсів	61
4.3.10. Визначення вартості одиниці	61
4.3.11. Витрати на лікування побічних реакцій	63
4.3.12. Дисконтування	63
4.3.13. Представлення результатів	63
4.3.14. Однофакторний аналіз чутливості	64
4.3.15. Багатофакторний аналіз чутливості (ймовірнісний аналіз чутливості)	65
4.3.16. Обмеження аналізу	65
4.3.16. Висновки	65
4.4. Аналіз впливу на бюджет системи охорони здоров'я	66
4.4.1. Перспектива	67
4.4.2. Часовий горизонт	67
4.4.3. Складові елементи аналізу впливу на бюджет	67
4.4.4. Джерела даних	67

4.4.5. Цільова популяція	68
4.4.6. Порівняння сценаріїв	70
4.4.7. Аналіз витрат	70
4.4.8. Аналіз чутливості	74
4.4.9. Представлення результатів	74
4.4.10. Обмеження та обговорення	74
4.4.11. Висновки	74
4.5. Договори керованого доступу	75
4.6. Інші питання	77
5. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАПОВНЕННЯ ДОСЬЄ НА ПРОВЕДЕННЯ ДЕРЖАВНОЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	78
БІБЛІОГРАФІЯ	100

ВСТУП

Оцінка медичних технологій (health technology assessment) (далі – ОМТ) відповідно до оновленої редакції терміну міжнародними експертами профільних організацій – 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. Цінність медичної технології може бути визначена шляхом вивчення передбачуваних та непередбачуваних наслідків її використання 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 ухвалення рішень [1-3].

Аналізуючи проблеми та виклики, пов'язані із задоволенням потреб населення у ефективних, безпечних та доступних лікарських засобах, Всесвітня організація охорони здоров'я (далі – 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 має здійснюватися на основі доказових даних, за результатами проведення ОМТ. Формування або розширення регуляторних переліків лікарських засобів вимагає спроможності та компетентності для впровадження на національному рівні результатів ОМТ у локальний контекст та їх використання для ухвалення рішень. ОМТ – сучасний та необхідний інструмент для інформування рішень щодо раціонального розподілу та використання фінансових ресурсів у сфері 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 – організаційних аспектів ОМТ та вимірювання впливу застосування цього інструменту.

З 2005 року в Європі працює Європейська мережа з оцінки медичних технологій (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, яка 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 Європейського Союзу (далі – ЄС). Зараз EUnetHTA налічує понад 80 організацій-партнерів із 30 країн Європи, в тому числі уповноважений орган з ОМТ в Україні – Департамент оцінки медичних технологій державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» та Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України, які стали асоційованими членами у 2018 – 2019 рр [2].

Серед 33 керівних настанов з фармакоекономічних досліджень у базі даних «Фармакоекономічні рекомендації у всьому світі» («Pharmacoeconomic Guidelines Around the World») Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень та результатів лікування (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research, ISPOR) є зокрема 10 настанов (наприклад, у Англії, Шотландії, Іспанії, Польщі та ін.) щодо правил подання заяв/досьє з метою закупівлі або відшкодування вартості лікарських засобів. Ці настанови є специфічними для країни та є офіційними керівними принципами щодо вимог до заяв/досьє із розділом фармакоекономічної оцінки і використовуються відповідно до законодавства країни усіма зацікавленими сторонами процесу ОМТ [5].

В Україні термін ОМТ застосовується у значенні, наведеному у Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я». Процедура державної оцінки медичних технологій визначено Порядком проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 [6].

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

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

European network for Health Technology Assessment Joint Action 2 – HTA Core Model 3.0 (Базова модель Європейської мережі з оцінки медичних технологій 3.0) [2];

Methods for health economic evaluations. Guideline EUnetHTA, 2015 (Настанова Європейської мережі 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 (Настанова 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 (Настанова 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 настанови 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.

Ця настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

Настанова з державної ОМТ для лікарських засобів 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; уповноваженого органу з державної ОМТ в Україні – Департаменту оцінки медичних технологій державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я 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, лікарів, фармацевтичних працівників, пацієнтських організацій тощо.

Ця настанова стосується методологічних принципів з ОМТ. Положення настанови відображують гармонізовані міжнародні рекомендації та підходи до ОМТ, які базуються на останніх наукових дослідженнях у цій галузі знань. Дотримання положень цієї настанови зацікавленими сторонами сприятиме плануванню і проведенню ОМТ належним чином та оптимізуватиме 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 настанов ЄС, зокрема Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2011/24/EU Щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці з охорони здоров'я (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), з якими гармонізовано розроблену настанову [13].

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

НАСТАНОВА
з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів

Чинна від __ березня 2021 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає методологічні принципи (рекомендації) щодо проведення 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, безпеки та економічної доцільності лікарських засобів з метою їх включення до регуляторних переліків (Національного переліку основних лікарських засобів 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 розроблена з метою виконання постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» та застосовується для ОМТ лікарських засобів.

Настанова рекомендується всім зацікавленим сторонам, а саме виконавцям та користувачам ОМТ: заявникам, суб'єктам господарювання, які готують заяви і досьє для включення лікарських засобів до регуляторних переліків; керівникам у сфері охорони здоров'я та державного управління, управлінцям; уповноваженому органу з державної ОМТ в Україні – Департаменту оцінки медичних технологій державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (далі – Департамент ОМТ), Експертному комітету з відбору і використання основних лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України (далі – Експертний комітет), що проводять експертизи заяв і досьє з ОМТ; структурним підрозділам з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій; науково-педагогічним працівникам закладів вищої освіти, лікарям, фармацевтичним працівникам, інститутам громадянського суспільства, тощо.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

Ця настанова містить нормативно-правові та нормативні посилання на:

1. Закон України від 19 жовтня 2017 року № 2168-VIII «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [6];
2. Постанова Кабінету Міністрів України від 5 грудня 2018 року № 1022 «Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року» [15];
3. Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» [16];
4. Guideline European network for Health Technology Assessment. 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];
5. 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, Всесвітня організація охорони здоров'я). WHO. – 2015. 184 p. [17];
6. European network for Health Technology Assessment Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model version 3.0 (Базова модель Європейської мережі з оцінки медичних технологій 3.0) [2];
7. Guideline European network for Health Technology Assessment 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];
8. 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];
9. 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];
10. 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];

11. 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];
12. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.1, 2020. (Довідник Кокрана для проведення систематичних оглядів інтервенцій) [22];
13. A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). (Посібник для розробників настанов) [23];
14. 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];
15. 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];
15. 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];
16. Guide to the processes of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2018 (Настанова щодо процесів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2018) [9];
17. Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (Настанова щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2013) [10];
18. 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];
18. Resolutions on Health Technology Assessment WHA67.23. – WHO. – 2014. (Резолюція з оцінки медичних технологій, ВООЗ, 2014) [27];
19. 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 та Ради ЄС 2011/24/EU Щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці з охорони здоров'я) [13];
20. 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];

21. Health Information and Quality Authority (HIQA). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland, 2020 (Настанови з економічної оцінки медичних технологій в Ірландії, 2020) [29].

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ

У цій настанові терміни вживаються у такому значенні:

Альтернативна вартість інвестування в медичну технологію (англ. opportunity cost) – цінність, яка створюється іншими програмами у сфері охорони здоров'я, які є заміненені (або не застосовані) внаслідок впровадження нової технології. Це можна оцінити визначивши користь для здоров'я, яка могла бути досягнутою, якщо б гроші були витрачені на кращу наступну альтернативну технологію.

Аналіз ефективності витрат (англ. 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 (англ. 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 (англ. 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 (англ. multi-way simple sensitivity analysis, scenario analysis) – оцінка впливу на результат двох та більше оцінюваних параметрів, що змінюються одночасно.

Валідність (внутрішня і зовнішня) – показник, який визначає, чи дослідження насправді вимірює те, що має вимірювати. Внутрішня валідність показує, чи підходить дослідження для поставленого питання аналізу. Зовнішня валідність – це ступінь дотримання результатів дослідження у ситуаціях, що не стосуються дослідження. Наприклад, у повсякденній клінічній практиці. Це також може називатися загальним використанням результатів дослідження для невивчених груп населення. Наприклад, зовнішня валідність дослідження, яке проводилося в Іспанії, може бути поставлена під сумнів, якщо результати мали застосовуватися в Австралії.

Викривлення результатів (англ. confounding factor) – фактор, що викривляє (спотворює) результати і впливає як на залежну, так і на незалежну від нього змінну величину,

що викликає невірний зв'язок. Наприклад, викривлення (спотворення) результатів у дослідженні 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 (англ. 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 перевагу результату або грошам сьогодні у порівнянні із майбутнім часом. Витрати і результати лікування, отримані сьогодні, є зазвичай більш цінними, ніж у майбутньому.

Діаграма «forest plot» (англ. «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 (англ. confidence interval, CI) – діапазон значень для параметра (наприклад, значення артеріального тиску), який визначає, що даний параметр з ймовірністю 95% знаходиться в такому діапазоні.

Додані роки життя (англ. life-years gained, LYG) – роки життя, додатково отримані 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 (англ. efficacy) – результат лікування, за якого технологія є ефективною у контрольованих умовах дослідження (клінічне дослідження третьої фази).

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

Ймовірнісний аналіз чутливості або симуляція Монте-Карло (англ. 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 (англ. incremental cost-effectiveness ratio) – співвідношення різниці вартості до різниці показників ефективності для порівнюваних медичних технологій, яке відображає додаткові витрати на одиницю ефективності.

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

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

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

Мета-аналіз (англ. 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» (англ. 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.

Однофакторний аналіз чутливості (англ. 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 (англ. health technology assessment) – експертиза медичних технологій щодо клінічної ефективності, економічної доцільності, організаційних проблем та проблем безпеки для громадян у зв'язку з їх застосуванням.

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

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

Поріг платоспроможності / поріг ефективності-витрат (англ. 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 підвищення здоров'я на рівні всього населення держави.

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

Проблема рішення (англ. 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 (англ. real world evidence) – різноманітні типи даних, які використовуються для ухвалення рішень та отримані не з рандомізованих клінічних досліджень, а за даними реальної клінічної практики.

Рандомізація – розподіл учасників клінічного випробування в досліджувану і контрольну групи з використанням таких засобів, як таблиця випадкових чисел (список випадкових чисел), згенерованих комп'ютерною програмою [30].

Реімбурсація – механізм повного або часткового відшкодування суб'єктам господарювання, які здійснюють діяльність з роздрібною торгівлі лікарськими засобами, вартості лікарських засобів, що були відпущені пацієнту на підставі рецепта, за рахунок коштів Державного бюджету України.

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

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

Соціальна перспектива (англ. *societal perspective*) – перспектива економічного дослідження, що враховує інші непрямі витрати та втрачену продуктивність (час втрачений від основної зайнятості / роботи). В аналізі ефективності витрат вирізняють два методи для оцінки втраченої продуктивності: «Human Capital» метод передбачає обрахунок вартості витрат, що оцінюються як час, втрачений пацієнтом помножений на відповідний показник середньої заробітної плати в Україні. Інший метод «Friction Cost» розглядає непрямі витрати з позиції роботодавця, що враховує час на найм та навчання нового співробітника.

Тягар хвороби (англ. *burden of disease*) – показник, що кількісно визначає втрату років життя з високою якістю (здорового життя) через хворобу; виражається в роках життя з поправкою на непрацездатність і на якість життя (DALYs і QALYs); при вимірюванні враховується захворюваність, смертність, працездатність. Тягар хвороби визначається як індикатор, що обчислює втрати здорового життя від хвороб, виміряні в роках життя, скоригованих на непрацездатність. DALYs є одиницею виміру як глобального тягара хвороб, так і результативності втручань охорони здоров'я, як індикатора зниження тягара хвороб. ВООЗ використовує DALY як критерій для пріоритизації захворювань.

Цільова популяція (категорія пацієнтів) – пацієнти, які можуть отримувати лікарський засіб відповідно до показань та протипоказань, що зазначені в інструкції для медичного застосування.

Фармакотерапевтичний аналог – лікарський засіб з певної 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 (англ. *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 Порядку укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 27 січня 2021 року № 61, договір керованого доступу є таким, 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.

ПОЗНАЧЕННЯ 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 непрацездатністю (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. The Professional Society for Health Economics 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 клінічної практики (англ. real world data)
RWE	– докази з реальної клінічної 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 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 ОМТ [6].

За визначенням EUnetHTA, 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 розглядаються 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 ЄС застосування ОМТ забезпечує визначення додаткової цінності досліджуваної (нової) медичної технології у порівнянні з діючою практикою, а також допомагає перерозподілити фінансування на ефективніші медичні технології. ОМТ має на меті надати інформацію для ухвалення 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 державної ОМТ для лікарських засобів розроблена з метою встановлення основних принципів та методології ОМТ (підготовки заяв і досьє, їх експертизи, порівняльного аналізу результатів клінічної ефективності та безпеки, фармакоекономічного 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 підставі доказових даних.

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



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

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає методологію проведення ОМТ для лікарських засобів, а саме порівняльного аналізу клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності лікарських засобів, експертизи та оцінки таких результатів аналізу і потреб населення у них, 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 лікарських засобів.

3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА

Настанова з державної ОМТ для лікарських засобів є нормативним документом, який містить рекомендації щодо проведення державної ОМТ з урахуванням випадків, підстав для її проведення та (або) виду заявленої медичної технології тощо. Цю настанову розроблено відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій».

З метою використання міжнародних підходів до визначення пріоритетів у фінансуванні системи охорони здоров'я Законом України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», було закладено основи для здійснення ОМТ в Україні. Цим 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. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

4.1. Етапи проведення оцінки медичної технології

ОМТ включає такі основні інформаційні блоки:

- 1) аналіз вирішення проблеми;
- 2) аналіз ефективності та безпеки;
- 3) фармакоекономічний аналіз;
- 4) 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.

EUnetHTA розробила Базову модель з ОМТ (англ. HTA Core Model®), керуючись директивою Європейського Парламенту та Ради ЄС 2011/24/EU щодо співпраці в сфері ОМТ та обміну науково-практичною інформацією між країнами ЄС (версія 3.0) [2].

Базова модель з ОМТ – 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 таблиці 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

№	Інформаційні блоки 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
9.	Правові аспекти

Інформаційний блок з аналізу розв'язання проблеми та використання оцінюваної технології при наданні медичної допомоги 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;
- визначення 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 рекомендується використовувати 2 – 3 найбільш важливі елементи PICO-схеми з метою уникнення втрати даних під час пошуку з використанням операторів «Boolean» (AND, OR, NOT) та пошуку інформації у наукових базах даних.

Важливими для такого пошуку є чітка документальна фіксація баз даних, часу і періоду проведення, використовуваних стратегій та джерел, загального числа результатів, отриманих після кожного пошуку в кожній базі даних і кількості результатів після видалення дублікатів, а також експорт, завантаження відповідних даних та їх збереження [1].

4.1.1. Визначення потреби охорони здоров'я в досліджуваному лікарському засобі

Попередня оцінка потреби системи охорони здоров'я в досліджуваному лікарському засобі має бути проведена з використанням статистичних даних Міністерства охорони здоров'я України та/або Державної служби статистики України та з урахуванням вимог чинного законодавства України у сфері охорони здоров'я. Можуть вказуватись й інші джерела, що містять відповідну інформацію щодо України (ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий Банк тощо), з обґрунтуванням необхідності використання цих джерел та посиланням на них. Важливим є точне визначення кількості хворих, які будуть потребувати застосування досліджуваного лікарського за показанням, що вивчається. Додатково можуть бути використані дані за результатами літературного огляду міжнародних джерел та дані, надані клінічними фахівцями в Україні [15].

У міжнародній практиці застосовують такі методичні підходи до оцінки здоров'я населення. Визначення «тягаря хвороб» (burden of disease) – втрачених років здорового життя, які вимірюються показником DALY – роки життя, скориговані за непрацездатністю (disability-adjusted life years). Розраховується як сума показників кількості років життя, втрачених через передчасну смерть від хвороби (YLL – years of life lost) та років життя, прожитих з непрацездатністю (YLD – years lived with disability). Таким чином, DALY дозволяє виміряти смертність та захворюваність в одній одиниці виміру та представити у вигляді єдиного показника. Показник DALY використовується для обґрунтування пріоритетності заходів у сфері охорони здоров'я [31]. Окремо досліджуються показники частоти смертності, навантаження на заклади охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) і третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу (кількість госпіталізацій та днів проведених в стаціонарному відділенні або відділенні інтенсивної терапії).

Часто, слідом за Culyer and Wagstaff (1993) економісти в сфері охорони здоров'я визначають потребу як витрати, необхідні для реалізації корисного потенціалу пацієнта (англ. resources required to exhaust a patient's capacity to benefit) [32]. Іншими словами, скільки має бути витрачено для відновлення пацієнта до максимально досяжного рівня здоров'я. Таке визначення потреби має декілька важливих наслідків. Потреба і погане здоров'я – не тотожні поняття. Єдиний вид медичної допомоги, який може бути потрібний – той, що покращує здоров'я або сповільнює погіршення його стану. Такий погляд суттєво відрізняється від погляду, за яким потреба визначається на базі поточного або поганого здоров'я.

4.1.2. 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 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 (офіційної статистики МОЗ та/або Держстату, ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світового Банку тощо) [33].

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 медична допомога тощо);
- терапія в контексті попереднього лікування (наприклад, кількість випадків відсутності терапевтичного ефекту, рецидив лікування, неприхильність, погана переносимість) [8,9].

4.1.3. Опис лікарського засобу, що вивчається (I – intervention)

Лікарський засіб, що вивчається, має бути оцінений з точки зору таких аспектів:

наявність реєстраційного посвідчення в Україні, для лікарських засобів не зареєстрованих в Україні, доцільно вказати дати та місця їх реєстрації в інших країнах та умови, визначені регуляторними органами, зокрема Сполучених Штатів Америки, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади або зареєстрований за централізованою процедурою компетентним органом ЄС, якщо такі дані є;

механізм дії, фармакотерапевтична група, код АТС;

умови, за яких лікарський засіб, що вивчається має бути доступним або відшкодованим (наприклад, номенклатура, Національний перелік основних лікарських засобів, регіональні закупівлі, тощо);

умови та фахові компетенції, необхідні для застосування лікарського засобу, що вивчається (наприклад, лікарський засіб має призначатись лікарем відповідної спеціальності);

необхідний моніторинг використання лікарського засобу, що вивчається (з міркувань як ефективності, так і безпеки) та необхідна додаткова інформація.

Крім того, виходячи з чинних галузевих стандартів у системі охорони здоров'я України, слід посилається на місце лікарського засобу, що вивчається, в терапії або діагностиці: лінія лікування, лікарський засіб, що використовується самостійно або додається до чинного стандарту лікування (доповнення). Також зазначити, чи слід, згідно з галузевими стандартами в системі охорони здоров'я, застосовувати лікування необмежено чи обмежено (у цьому випадку тривалість терапії лікарським засобом, що вивчається, повинна бути чітко зазначена) [8].

Рекомендовано вказати кількість пацієнтів, що потребують лікарського засобу, що вивчається, та інших терапевтичних варіантів захворювання/стану, які використовуються у даний час. З юридичної точки зору (стаття 4, пункт 2 Регламенту ЄС № 507/2006), незадоволена потреба означає стан, для якого не існує задовільного дозволеного методу діагностики, профілактики або лікування, або, навіть якщо такий метод існує, то відповідний лікарський засіб матиме більшу терапевтичну перевагу для пацієнтів [34].

4.1.4. Вибір лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора) (C – comparator)

Лікарський засіб або інша медична технологія порівняння (компаратор) – технологія ефективність, безпека та витрати якої є базою для порівняння в оцінці нової технології. Порівняння полягає в тому, щоб перевірити, чи має оцінюваний лікарський засіб додаткову клінічну ефективність і якою є ефективність витрат та додатковий вплив на бюджет. Найбільш прийнятний компаратор слід визначити до початку або на ранній фазі оцінки.

Компаратором має бути лікарський засіб або інша медична технологія порівняння, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовуються в клінічній практиці. В тому числі – включені до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, та в установленому порядку зареєстровані в Україні для відповідного показання та лінії лікування. Компаратором може бути будь-яка медична технологія – лікарський засіб, медичні вироби, медичні процедури або психологічні втручання, променева терапія, фізіотерапія, хірургічні процедури, поради (наприклад, щодо припинення куріння) та поєднання медичних втручань, що проводяться одночасно або послідовно, а також природний перебіг захворювання (без активного лікування).

У випадках, коли відсутні затверджені клінічні протоколи в Україні або вони є застарілими, потрібно надати докази того, що обраний компаратор регулярно застосовується в клінічній практиці в Україні, має відповідне показання до застосування для відповідної категорії населення.

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

перелік гарантованих лікарських засобів, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету;

станданти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови;

консультації з клінічними експертами;

дані електронної системи охорони здоров'я;

маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів (інших медичних технологій).

У випадках, коли розглядаються субпопуляції пацієнтів, наприклад, за ступенем тяжкості захворювання, напрямом лікування, стадіями захворювання або генетичними характеристиками тощо, можливим є включення додаткових компараторів, які повинні бути чітко визначені [35]. Додаткові компаратори також мають бути частиною поточної практики лікування в Україні.

Якщо запропонований лікарський засіб призначений для категорії пацієнтів, для якої немає медикаментозного лікування, що в даних час використовується, тоді порівняльною технологією буде вважатись краща підтримуюча терапія (англ. 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 вже існує фармакотерапевтичний аналог досліджуваного лікарського засобу тоді компаратором буде цей фармакотерапевтичний аналог, що призначається найбільшій кількості пацієнтів у цільовій популяції на даний час в Україні.

Якщо досліджуваний лікарський засіб є новим терапевтичним класом, але буде використовуватися для визначеної цільової популяції (визначеної категорії пацієнтів), для якої вже існують інші широко вживані лікарські засоби, тоді основним компаратором, як правило, буде лікарський засіб, що найчастіше застосовується в медичній практиці для даної цільової популяції (категорії пацієнтів) в Україні.

4.1.5. Показники результатів лікування (O – outcomes)

Вибір показників результатів лікування та відповідних клінічних кінцевих точок залежить від мети дослідження, для якого вони вимірюються. Оцінка переваг для здоров'я в ОМТ має 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 сфери охорони здоров'я);

кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя (якість життя, пов'язана зі здоров'ям HRQoL) [18].

Клінічна кінцева точка (англ. 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), визнаватись клінічними експертами. Клінічно значущі результати включають також серйозні та несерйозні побічні реакції на лікарський засіб та побічні явища.

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

Сурогатна кінцева точка (англ. 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 (англ. 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 (англ. 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 піковий експіраторний потік.

Для використання сурогатних точок в якості критерію ефективності треба провести процедуру їх валідації – довести зв'язок як між сурогатною і клінічною кінцевою точкою, так і між їх зміною в результаті медичного втручання [18,36].

Прикладом бази даних валідованих сурогатних точок є «Таблиці сурогатних кінцевих точок, що були основою затвердження або ліцензування лікарських засобів» FDA [37], 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;

відображувати найважливіші аспекти проблеми і в той же час дозволяти виявити можливі відмінності між порівнюваними 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 тривалий 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 (англ. overall survival) та виживаності без прогресування (англ. 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 (наприклад, для оцінки лікарських засобів для рідкісних (орфанних) захворювань). 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:

справжні клінічні кінцеві точки (рівень 1);

валідовані сурогатні кінцеві точки (рівень 2);

невалідовані сурогатні кінцеві точки, які «з достатньою ймовірністю прогнозують клінічну користь» (рівень 3);

корельовані показники біологічної активності (рівень 4) [18].

Композитні (комбіновані, сукупні) результати (англ. composite outcomes) – результати, в яких два або більше прийнятних окремих результатів клінічного втручання поєднуються 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 [38].

Композитні кінцеві точки використовуються у випадках, коли:

статистична потужність є недостатньою для отримання релевантної частоти подій (наприклад, повільно прогресуючі та рідкісні (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;

оцінюється профіль 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 [38].

Результати, що повідомляються пацієнтами (англ. 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, визначають якість життя, пов'язану зі здоров'ям (англ. 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 лікарських засобів для лікування болю) [18].

4.2. Аналіз ефективності та безпеки

Аналіз ефективності та безпеки полягає у представленні результатів лікування із використанням досліджуваного лікарського засобу та лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння. Даний аналіз містить інформацію про ефективність та безпеку застосування лікарського засобу серед певної категорії пацієнтів за конкретним показанням по відношенню до обраного компаратора.

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

ефективність клінічна (англ. efficacy) визначає, якою мірою медична технологія приносить більше користі, ніж шкоди, за ідеальних умов клінічного дослідження (наприклад, рандомізованого чи контрольованого дослідження);

ефективність практична (англ. 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, медичних 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 досліджуваного лікарського засобу по відношенню до лікарського засобу або іншої медичної 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 [1].

Представлений висновок щодо ефективності та безпеки застосування порівнюваних технологій є основою для проведення фармакоекономічного 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 за умов клінічних випробувань, але також і за умова реальної 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 досліджуваний лікарський засіб із лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння. У разі відсутності прямих порівнянь (англ. 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 [1,7].

У випадку застосування лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, необхідно врахувати весь спектр клінічних досліджень, тобто всі наявні доказові дані, включаючи рандомізовані клінічні дослідження (які закінчились та які тривають), дослідження без порівняння (англ. single arm study), спостережні дослідження та будь-які якісні доказові дані, пов'язані з досвідом пацієнтів, та клінічних експертів, які використовували оцінювану технологію або знайомі з відповідним захворюванням [39].

Відповідно до вітчизняного законодавства (Закон України № 1213-VII), рідкісне (орфанне) захворювання (англ. rare (orphan) diseases) – захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1:2000.

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 мети дослідження. Слід відзначити, що відповідно до керівних рекомендацій Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень та досліджень результатів лікування ISPOR щодо перенесення даних, дані ефективності та безпеки можуть бути перенесені (запозичені) з інших країн в разі відповідності досліджуваному питанню [40,41].

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

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 розв'язанні 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 меті 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 (англ. head-to-head trials).

В окремих 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 інших агентств.

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

посилання на літературу (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 методи з різною мірою доказовості:

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

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

У разі наявності даних щодо практичної ефективності або результативності (англ. effectiveness) використання лікарського засобу їх доцільно брати з надійних досліджень реальних даних, проведених за умов реальної клінічної практики (реальні дані, RWD/RWE) в Україні та світі.

За визначенням робочої групи експертів ISPOR термін «реальні дані» (англ. real world data) охоплює різноманітні типи інформації, які використовуються для прийняття рішень та отримані не із рандомізованих клінічних досліджень, а за даними реальної клінічної 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:

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

прагматичні клінічні дослідження, які проводяться в умовах реального надання медичної допомоги, але мають ширші критерії включення та рандомізації пацієнтів у групи лікування.

реєстри – проспективні спостережні когортні дослідження пацієнтів з певним захворюванням, які отримують визначене лікування;

адміністративні на основі діючих баз даних;

одержувані через опитування та інтерв'ювання фахівців та професіоналів охорони здоров'я (лікарів, медичних сестер тощо), фармацевтичного сектору, а також пацієнтів;

знеособлені дані електронних медичних карток пацієнтів.

Отже, реальні дані, за наявності, є додатковою складовою інформації для ухвалення рішень щодо фінансування та реімбурсації лікарських засобів, оскільки вони забезпечують і висвітлюють розуміння результатів лікування пацієнтів за реальних умов, відображуючи 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 [42].

Таким чином забезпечується комплексна інформація для прийняття обґрунтованого рішення щодо фінансування лікарських засобів. Оцінка ефективності має базуватися на даних з найвищим рівнем достовірності (табл. 2).

Таблиця 2. Класифікація даних за ступенями доказовості [8]

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 (англ. single arm study)
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 (англ. case-control) (ретроспективні)
Описові дослідження	IVA	Дослідження серій випадків з результатами перед або після тесту (англ. case series-pretest, post test study)
	IVB	Дослідження серій випадків з результатами після тесту (англ. case series-post test study)
	IVC	Інші дослідження в групі пацієнтів
	IVD	Опис клінічного випадку (англ. case report)
Експертна думка	V	Експертна думка на основі клінічного досвіду та звітів опитування експертів

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 [1].

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 4.1.

Рекомендовано, щоб кінцевим результатом пошуку був перелік усіх доступних досліджень і даних, необхідних для надійної оцінки ефективності та безпеки досліджуваного лікарського засобу.

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. Вибір інформації

Алгоритм відбору та включення дослідження в аналіз клінічної та практичної ефективності представлений на рис.2.

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.

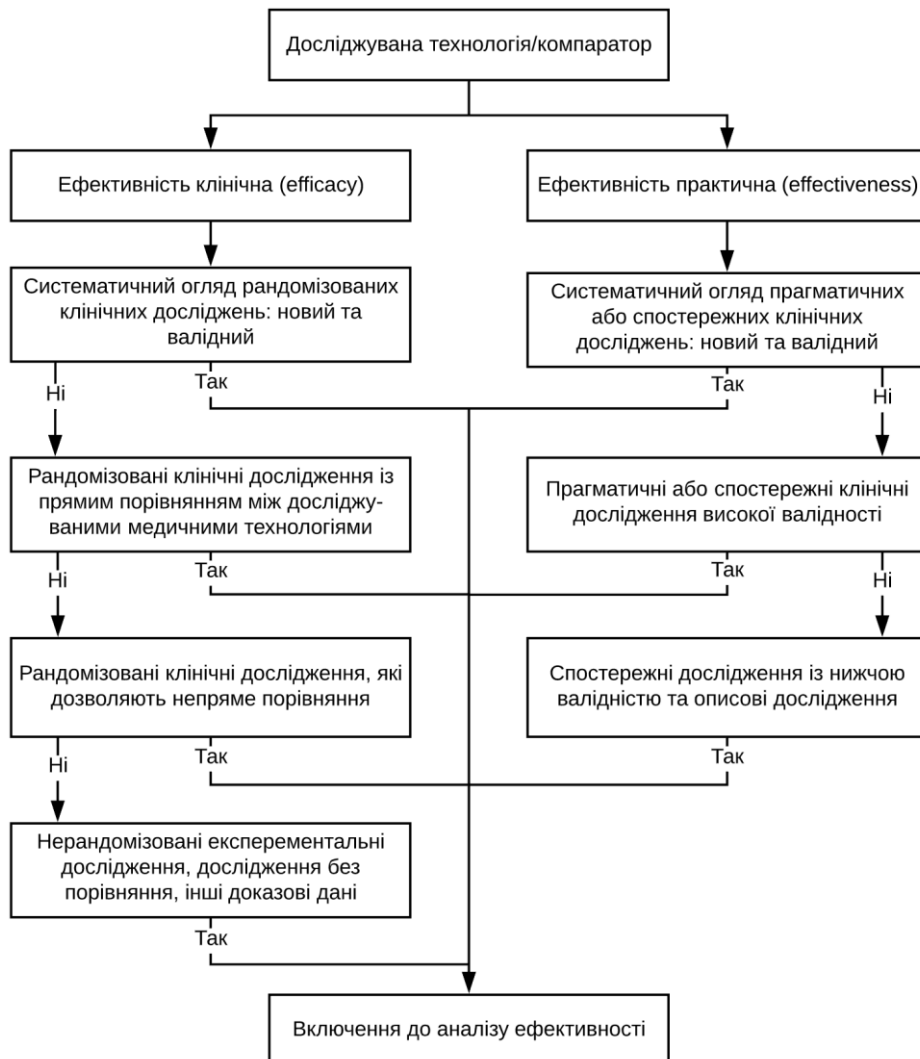


Рисунок 2. Схема алгоритму вибору даних для аналізу ефективності

Вибір дослідження здійснюється на основі критеріїв включення та виключення, обраних перед початком пошуку, відповідно до визначеної PICO схеми (протокол систематичного огляду) [1].

На всіх етапах вибір досліджень у систематичному огляді має здійснюватися принаймні двома експертами, які працюють самостійно. Слід повідомляти про ступінь згоди між

експертами, які роблять вибір при аналізі повного тексту публікації. Кращим методом усунення невідповідностей є отримання консенсусу.

Аналіз має чітко інформувати про кількість доступних наукових публікацій на кожному етапі пошуку та відбору досліджень. Процес, що веде до остаточного відбору, повинен бути представлений у вигляді схеми, що відповідає рекомендаціям PRISMA (PRISMA Flow Diagram) [<http://www.prisma-statement.org/>].

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:

нерандомізоване дослідження (даний критерій не є релевантним, коли пошук повторюється для визначення нерандомізованих досліджень);

некоректне втручання (наприклад, коли медична технологія використовується в комбінації з іншою, що виходить за межі досліджуваного показання для застосування);

дослідження не включає ту когорту пацієнтів, які будуть потребувати даного лікарського засобу за визначеними у заяві показаннями;

не порівнюється з основним компаратором. Це не стосується заяв/досьє, складених на основі непрямого порівняння рандомізованих клінічних досліджень.

Необхідним є представлення переліку досліджень, виявлених під час пошуку, із зазначенням включених/виключених досліджень та причин виключення. Для цього потрібно 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 (англ. network diagram) і представити всі посилання. Слід вивчити неоднорідність (англ. heterogeneity) в основних та перехресних досліджуваних даних, обґрунтувати виключення досліджень з різницею у факторах, які можуть вплинути на запозичення і використання досліджень при непрямому порівнянні [1].

Таким чином, в результаті проведеного пошуку та відбору інформації відповідно до визначеної схеми PICO, може бути знайдено на рис. 3:

вже опублікований систематичний огляд та мета-аналіз. Для оцінки систематичних оглядів рекомендується використовувати діючу шкалу AMSTAR (критерії оцінки, прийняті в літературі: < 5 огляд низької якості, ≥ 5 огляд помірної якості, ≥ 9 огляд високої якості);

декілька клінічних досліджень з подальшим проведенням систематичного огляду/мета-аналізу (оцінку якості детально описано в розділі 4.2.5);

одне клінічне дослідження.

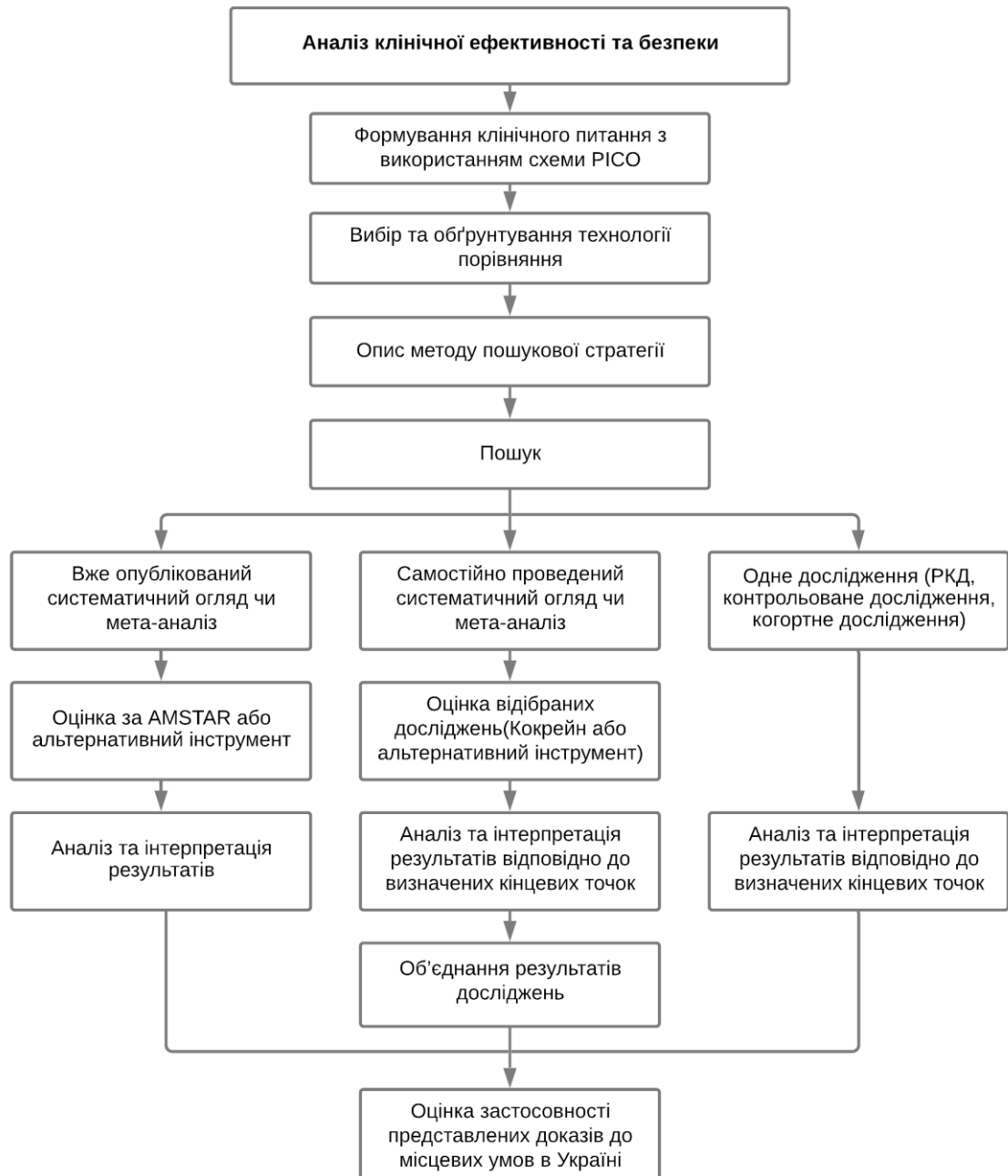


Рисунок 3. Інформаційні блоки, результати пошуку при проведенні аналізу клінічної ефективності та безпеки.

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 (англ. risk of bias);

послідовність результатів окремих досліджень, включених в огляд;

безпосереднє застосування результатів цього дослідження 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 мають бути представлені судження про ризик систематичної помилки щодо важливих результатів як окремих досліджень, так і в рамках кількох 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

Для представлення досліджень усі дані, що стосуються конкретної клінічної проблеми, мають бути зведені в таблиці. 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 завершили дослідження та з яких причин), характеристику пацієнта (із зазначенням будь-яких відмінностей щодо статі, віку, стадії захворювання (при необхідності),

соціального та 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, слід передбачити відповідні докази того, що використані виміри є надійними і були перевірені перед їх використанням, а також передбачити іншу інформацію, що має відношення до зовнішньої валідності.

Систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень (з мета-аналізом результатів включених первинних досліджень або без нього), які відображують клінічну проблему з точки зору цільової популяції, релевантного компаратора та кінцевих точок, має найвищий рівень доказовості за умови, що вони є сучасними та відповідають вимогам щодо проведення таких досліджень.

Цінність доказів залежить в першу чергу від методологічної якості включеного дослідження та виконання умов для оцінки медичних технологій.

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, 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 потенційно важливі для пацієнта результати. GRADE визначає, відповідно до їх важливості, три категорії результатів при прийнятті рішень:

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

Огляд етапів розгляду відносної важливості результатів описаний в GRADE довіднику [43].

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

Необхідно узагальнити розрахунок статистичної сили результатів для виявлення змін та вказати, як враховуються відсутні дані (англ. 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 до аналізу ефективності інших/або додаткових досліджень, необхідним представити цей аналіз окремо від оцінки ефективності. Методика та послідовність представлення аналізу з безпеки відповідає аналізу ефективності.

Аналіз безпеки проводиться для оцінки ризику використання досліджуваного лікарського засобу та враховує його побічні реакції та інші побічні явища, відмінності між якими слід диференціювати [44].

Метою аналізу безпеки є: ідентифікація побічних реакцій на лікарський засіб та інших побічних явищ, оцінка їх 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 досліджуваного лікарського засобу. 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 лікарських засобів, 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 має враховувати дані про побічні реакції, опубліковані регуляторними органами, що контролюють безпеку лікарського засобу (наприклад, ЕМА, FDA, Центр моніторингу ВООЗ м. Уппсала).

Додатково 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 звужити оцінку безпеки до аналізу найважливіших реакцій на лікарські засоби (найбільш поширені та серйозні) [45].

Наприклад, для клінічних досліджень онкологічного профілю стандартом звітності про тяжкість побічних явищ є загальна термінологія критеріїв побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), що представлена в таблиці 3 [46].

Таблиця 3. Загальна термінологія критеріїв побічних явищ (CTCAE, версія 5)

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, використання телефону, вихід в магазин за продуктами чи одягом тощо); показано мінімальне локальне або неінвазивне лікування.
Ступінь 3	Тяжкі або клінічно значущі, проте не негайно загрозливі для життя побічні явища; показано госпіталізацію або подовження її терміну; інвалідизація; обмеження щоденної побутової активності, пов'язаної із самообслуговуванням (одягання, прийом їжі, лікарських засобів, проте без прикутості до ліжка).
Ступінь 4	Загрозливі для життя наслідки; показане невідкладне медичне втручання.
Ступінь 5	Смерть, пов'язана із побічним явищем.

4.2.9. Представлення результатів

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

Якщо провести порівняльну оцінку аналізу ефективності досліджуваного лікарського засобу неможливо (наприклад, дослідження без порівнянь (англ. single arm study), аналіз даних щодо безпеки, результати досліджень, включених до аналізу, мають 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, хі-квадрат тест, I^2 статистика) [22]. Результати для окремих кінцевих точок, що мають вирішальне значення для висновку про ефективність та безпеку, повинні бути представлені у вигляді таблиці числових даних, що показують розмір ефекту оцінюваного втручання та достовірність даних (summary of findings table).

Дослідження, які суттєво відрізняються за однією чи кількома ключовими характеристиками (наприклад, учасники, втручання, вимірювані результати), не мають поєднуватися.

За відсутності відповідних досліджень, які безпосередньо порівнюють лікарський засіб, що вивчається та компаратор (прямі дослідження), рекомендується непряме порівняння. Вибір між прямим та непрямим порівнянням є специфічним для конкретного контексту і залежить від поставленого питання, а також наявних доступних доказів. Визначення досліджень для непрямого порівняння має базуватися на систематичному огляді. Рекомендується ретельний аналіз методології дослідження та оцінка відмінностей у популяції, контрольному втручанні та кінцевих точках. Виявлені відмінності слід подавати у вигляді таблиці.

У разі наявності прямих досліджень (англ. 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 оцінити окремо. Слід спробувати пояснити будь-які розбіжності між результатами, отриманими з огляду на характеристики дослідження [1].

Якщо неможливо здійснити непряме порівняння за допомогою загальної контрольної групи (неконтрольовані дослідження або дослідження без порівняння (англ. single arm study), наприклад, у випадку лікарських засобів, які застосовуються для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, можуть бути розглянуті інші методи, такі як:

просте порівняння досліджень без втручання (англ. naive comparison);

порівняння з групою історичного контролю (англ. benchmarking with historical controls);

порівняння результатів дослідження після коригування відмінностей в характеристиках категорій пацієнтів (англ. matching-adjusted indirect comparison) [8].

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.

У частині, що стосується обмежень аналізу, слід зазначити:

обмеження щодо використовуваних аналітичних методів;
ризик представлення неповних висновків.

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 (англ. 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 результатів порівняльного аналізу клінічної ефективності (результативності) та безпеки досліджуваного лікарського засобу. Елементом остаточних висновків може бути порівняння клінічної ефективності з ефективністю практичною (за наявності даних). Висновки мають стосуватися мети аналізу та бути безпосередньо пов'язаними з отриманими результатами.

4.3. Фармакоеконічний аналіз

Фармакоеконічний аналіз – економічна оцінка досліджуваного лікарського засобу порівняно з відповідним компаратором, ідентифікованим під час аналізу проблеми [47]. Вимірюють і порівнюють як витрати, так і ефективність (результативність) лікування, щоб інтерпретувати для прийняття рішень їх співвідношення.

Для коректного та обґрунтованого вибору методу фармакоеконічного аналізу на етапі його планування рекомендовано провести огляд літератури для ідентифікації вже проведених фармакоеконічних аналізів оцінюваного лікарського засобу, 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/>);

INAHTA (<https://database.inahta.org/search/advanced>).

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 досліджуваного лікарського засобу та компаратора, мають 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 [7,48].

Економічна модель має бути подана у програмі MS Excel та дозволяти редагування вхідних даних і формул з метою її перевірки. 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:

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

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

Рекомендовано 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 [40,41].

Відповідно до міжнародної практики перенесення даних із високоякісних іноземних 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 тягаря захворювання (популяція пацієнтів, показники прогресування захворювання, підгрупи пацієнтів), незадоволеної медичної потреби, 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 обсягах бюджетних коштів, що виділяються на фінансування сфери охорони здоров'я в різних державах, 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 досліджуваного лікарського засобу та лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора) рекомендовано обирати з офіційно опублікованих даних, наприклад, реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ, наказів МОЗ про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами, електронної системи публічних закупівель, або представити обґрунтовану цінову пропозицію заявника – фармацевтичної компанії.

Структуру та параметри моделі щодо ймовірності захворюваності, прогресу діагностичних та терапевтичних процедур, навантаження на заклади охорони здоров'я, що надають первинну, вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу 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 лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора)

Вибір компаратора для фармакоекономічного аналізу має бути узгоджений з тим, що був використаний для клінічного аналізу. Як частина додаткового аналізу можливе порівняння з декількома компараторами. Якщо компаратор представлений генеричними лікарськими засобами, тоді слід обрати для порівняння торговельну назву того лікарського засобу, яка має найбільшу питому вагу на ринку за кількістю упаковок (або DDD). У разі однакового обсягу продажів – той лікарський засіб, що є дешевшим.

При цьому для вибору ціни рекомендовано надавати перевагу реальній закупівельній ціні. Такі дані можна отримати з:

електронної системи публічних закупівель;

баз даних експертно-аналітичних досліджень госпітального або аптечного сегменту фармацевтичного ринку України;

наказів МОЗ про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами;

реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби з додаванням граничної постачальницько-збутової надбавки.

4.3.3. Перспектива

Обрана перспектива економічної оцінки є ключовим елементом у визначенні витрат та результатів лікування, які мають бути включеними до аналізу [48].

Аналіз має проводитися з урахуванням можливостей та повноважень закупівельника щодо фінансування медичних технологій та послуг із державного та місцевого бюджетів, а також можливостей закладу охорони здоров'я, який зобов'язаний фінансувати медичні послуги за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів, а також пацієнтів, з урахуванням наявності механізмів співоплати за медичні послуги (спільна перспектива державного бюджету та пацієнтів). Якщо співплата пацієнтами відсутня або незначна в порівнянні з витратами державного та місцевого бюджетів, можна скористатися лише перспективою державного та місцевого бюджетів.

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 [7,48].

Часовий горизонт фармакоекономічного аналізу має бути достатньо тривалим, щоб провести оцінку відмінностей між результатами та витратами на оцінюваний лікарський засіб 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 пацієнта 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 (англ. 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 часу можна прийняти 1 рік.

4.3.5. Методи фармакоекономічного аналізу

У світовій практиці застосовуються основні методи фармакоекономічного аналізу (табл.4), які відрізняються за метою, способом проведення, рівнем ухвалення рішень у системі охорони здоров'я (центральний, регіональний) [2,7,17,47], а саме:

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

Таблиця 4. Методи фармакоекономічного аналізу

Метод фармакоекономічного аналізу	Англійський термін	Одиниці вимірювання витрат	Одиниці вимірювання ефективності
Мінімізація витрат	cost minimization analysis (CMA)	грошові одиниці	однакові показники ефективності
Вартість-ефективність	cost-effectiveness analysis (CEA)	грошові одиниці	натуральні одиниці: рівень тиску крові, рівень глюкози, госпіталізації, випадки смерті
Вартість-користь	cost-utility analysis (CUA)	грошові одиниці	генерична метрика здоров'я: роки життя, скориговані за якістю (QALY)
Вартість-вигода	cost-benefit analysis (CBA)	грошові одиниці	грошові одиниці

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

Аналіз мінімізації витрат

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 ефективності порівнюваних медичних технологій. Цей метод дозволяє визначити вартість одиниці ефективності та порівняти додаткові витрати з додатковою користю (ефективністю). Результати мають бути виражені в однакових натуральних одиницях.

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 відображує додаткові витрати на додаткову одиницю ефективності.

Для відображення різниці між витратами та показниками результату застосування двох порівнюваних медичних технологій використовується «площина ефективності витрат» (англ. cost-effectiveness plane), що зображена на рисунку 4. Площина розподіляється на чотири квадранти. Вісь абсцис відображує 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 [47].

Поріг платоспроможності (англ. 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.

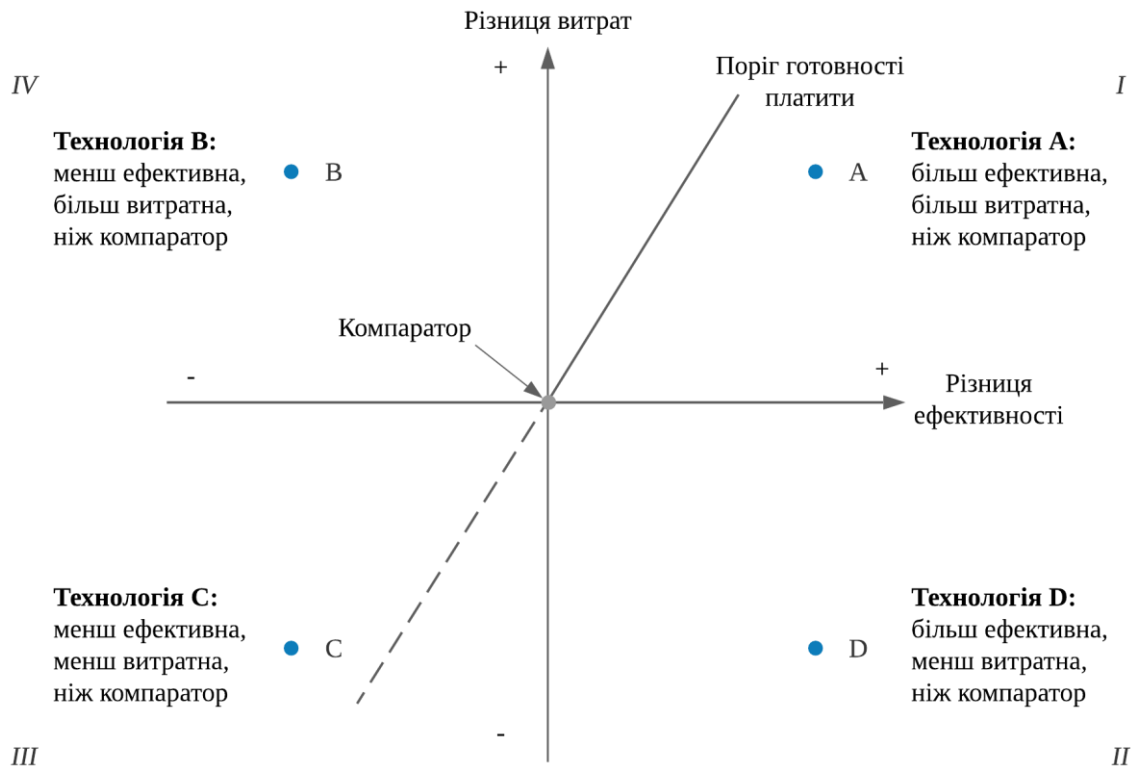


Рисунок 4. Площина ефективності витрат

Аналіз вартість-користь

Метод фармакоекономічного 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 значний вплив на результати такого аналізу.

Різні методи вимірювання користі можуть дати різні результати для тих самих станів здоров'я. Результати у фармакоекономічному аналізі визначають не самі значення користі, а відмінності між користю при різних станах здоров'я, що використовуються в моделі. З цієї причини доцільно вживати 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) [49,50]. Зміни в якості життя повинні повідомлятися безпосередньо пацієнтами (заповнення анкети EQ-5D), в той час як користь, пов'язана з цією

змінною, 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.

Для інтерпретації розрахованого показника ICER рекомендовано застосовувати шкалу порогових значень в аналізі ефективності витрат 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)
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 [51]. Такий діапазон ефективності витрат також застосовується в інших країнах з розвинутими ОМТ-інституціями і країнах, що є близькими за організацією сфери охорони здоров'я до України (наприклад, Польща, Словаччина) [52]. Варто зазначити, що згідно з оцінками експертів з дослідницького центру Університету Йорку (University of York), в 2015 році альтернативна вартість створення якісного року життя в Україні становила 185 – 552 доларів США за QALY, що складає приблизно 0,5 – 0,16 від номінального ВВП на душу населення [53].

ВВП на душу населення розраховується на базі номінального ВВП останнього року за даними Держстату [<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, наявність генеричної конкуренції та інфраструктури для забезпечення належного моніторингу також

впливають на рішення щодо реімбурсації та закупівлі. Порогове значення ICER не є статичним показником, а змінюється з часом [48].

Значення порогу ефективності витрат та його використання при прийнятті рішень щодо розподілу ресурсів охорони здоров'я є предметом широких дискусій в установах охорони здоров'я. Їх можна узагальнити, поділивши на три основні теми [29].

Альтернативна вартість (opportunity cost): з урахуванням фіксованого бюджету для системи охорони здоров'я, що фінансується державою, справжню альтернативну вартість медичної технології можна оцінити з точки зору того, від яких технологій потрібно відмовитись або витіснити (зменшити фінансування) з метою фінансування нових, потенційно більш дорогих технологій. Через зміну бюджету на сферу охорону здоров'я, справжню альтернативну вартість нової медичної технології слід досліджувати з точки зору того, якими секторами охорони здоров'я, що фінансуються державою, потрібно поступитись. Насправді, вартість та користь всіх конкуруючих медичних технологій в межах принципів економічної оцінки медичних технологій навряд чи будуть відомі особам, що ухвалюють рішення. Слід також зазначити, що може існувати невідповідність між технологіями, які на практиці витісняються для фінансування нових технологій, та тими, які слід витіснити на підставі показників ефективності витрат. Чистий ефект такого витіснення може полягати в тому, що рішення про впровадження нової технології може погіршити, а не покращити загальний стан здоров'я населення.

2. Готовність платити (willingness-to-pay): порогове значення ICER, нижче якого медична технологія буде відшкодовуватися, може бути оцінена в ході досліджень, що вивчають цінність, яку суспільство надає набуттю здоров'ю і те, як ця величина змінюється залежно від визначеної категорії пацієнтів. Однак, в теорії, негласну величину цінності здоров'я можна інтерпретувати, виходячи з частки державних витрат, що виділяються на охорону здоров'я, порівняно з іншими секторами економіки.

3. Минулі рішення: ICER нової технології можна порівняти з ICER інших технологій, які фінансуються на даний час. Такі порівняння можуть бути корисними, коли розрахований ICER виявляється значно нижчим, ніж для інших технологій, які були визнані ефективно витратними та рекомендованими до відшкодування, або коли ICER є значно вищим, ніж для технологій, які були раніше відхилені як неефективні. Інші фактори, такі як рівність у доступі, фінансова доступність, обмеженість фінансових ресурсів та невизначеність, пов'язана з прийнятими рішеннями мають враховуватися при оцінці ефективності витрат. Таким чином, методологічно важко однозначно оцінити єдиний фіксований поріг ефективності витрат, вище або нижче якого технології гарантовано відхилятимуть або прийматимуть до відшкодування.

Різні фактори можуть впливати на ухвалення рішень про відшкодування технології, і будь-які висновки щодо ефективності витрат мають підтверджуватися достовірністю доказів (наприклад, клінічна ефективність, витрати, достовірність даних та припущень у моделі) та оцінкою невизначеності навколо результатів (наприклад, валідність даних, діапазон та достовірність ICER, ймовірність помилки).

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 з 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 застосовується тоді, коли доступних даних недостатньо для визначення ефективності витрат та для екстраполяції і прогнозування показників захворювання поза часовими межами клінічного дослідження. Структура моделі та метод моделювання мають відповідати поставленому в дослідженні питанню. 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 [2,7,33,48].

Розрізняють такі основні типи моделей: модель «дерево рішень» та модель «переходу між станами» (модель Маркова).

Моделі «дерево рішень» (англ. 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 (рис. 5). 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 недоліком такого типу моделі є те, що вони не підходять для визначення та моделювання подій захворювань, які повторюються, хронічних захворювань.

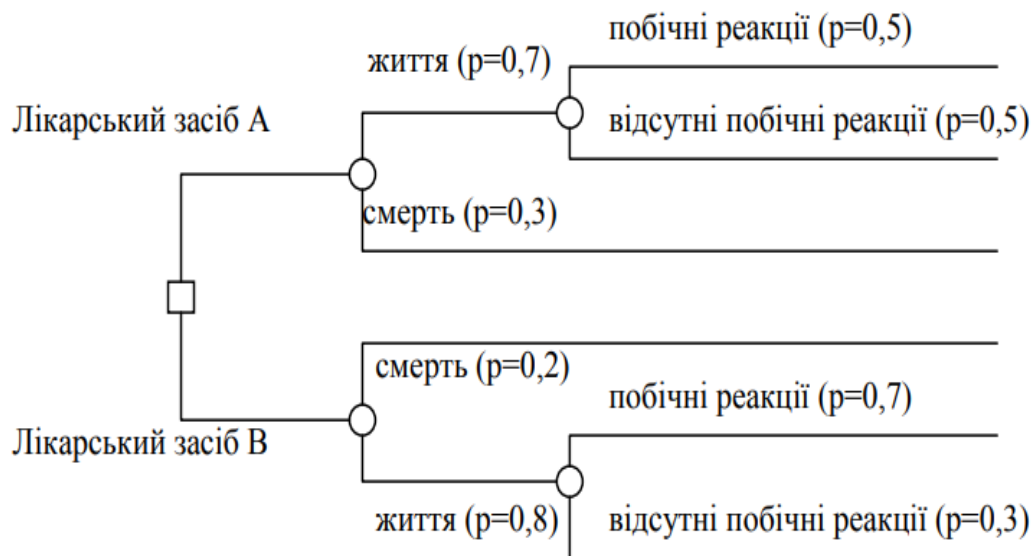


Рисунок 5. Модель «дерево рішень» з ймовірнісним вибором напрямів і вузлів рішень

У моделях «переходи між станами» (англ. state-transition models) або моделях Маркова виділяють і згодом перерозподіляють пацієнтів моделі на декілька груп, що представляють різні стани здоров'я, події або витрати, які трапляються з пацієнтом (рис. 6). 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 відображує період, достатній для того, щоб зафіксувати всі відповідні витрати та наслідки лікування. Особливістю моделі Маркова є те, що ймовірність переходу залежить лише від поточного стану, а не від попередньої історії пацієнта.

Алгоритм моделювання, що застосовується у аналізі ефективності витрат, описано у таблиці 6.

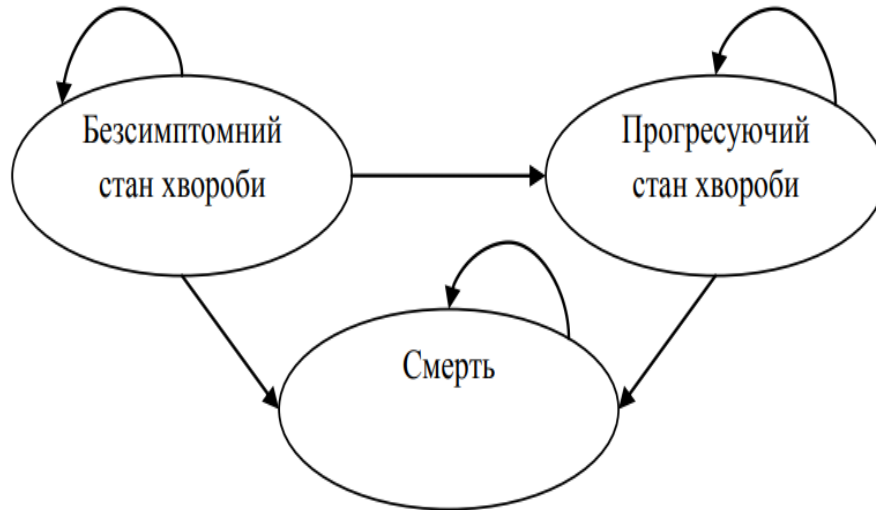


Рисунок 6. Простий Марківський процес із включенням трьох станів

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 прийнятим 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	Моделі має враховувати компаратор, вибраний відповідно до критеріїв, визначених в аналізі розв'язання проблеми. Вибір компаратора має бути узгоджений з тим, що був використаний для клінічного аналізу.
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 локальних умов України. Для отримання ключових вхідних даних моделі слід провести огляд літератури. Ключові дані:

	дані щодо ефективності та безпеки; дані щодо користі при обраних станах; змінні, для яких навіть невелика зміна значення призводить до значної зміни результатів аналізу. Усі припущення моделі мають бути чітко визначені та обґрунтовані.
Моделювання даних	Моделювання даних слід проводити на основі загальноприйнятих статистичних методів. У випадках, коли тривалість циклу становить 6 місяців або більше, та якщо кількість циклів моделі менше ніж 200, слід використовувати корекцію напівциклу (half-cycle correction). Корекція напівциклу використовується для компенсації того факту, що в дискретних моделях Маркова переходи між станами, як правило, моделюються на початку або в кінці циклу, тоді як насправді переходи та події відбуваються в будь-який проміжок часу всередині кожного циклу. Корекція напівциклу присвоює лише 1/2 значення витрат та корисності в першому циклі.
Одиниці виміру покращення здоров'я	Одиницями виміру покращення здоров'я, що використовуються в моделюванні є QALY та LYG. QALY (quality-adjusted life year) є золотим стандартом для вимірювання того, наскільки належне медичне втручання покращує та продовжує життя пацієнтів. QALY поєднує як кількісну, так і якісну оцінку життя. Показник LYG (додані роки життя) оцінює ефект від медичного втручання на збільшення років життя пацієнта. LYG часто 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 (cost per QALY), та/або витрат, необхідних для збереження одного року життя (cost per LYG), витрат, необхідних для попередження одного випадку захворювання, однієї госпіталізації, для одного випадку ускладнення або побічної реакції.
Аналіз чутливості	Кожна модель має включати аналіз чутливості ключових параметрів та обґрунтування їх вибору, проаналізований діапазон варіабельності (англ. variability) для цих параметрів. Аналіз чутливості має включати однофакторний аналіз чутливості ключових параметрів (англ. one-way sensitivity analysis) та бажано ймовірнісний аналіз (англ. probabilistic sensitivity analysis, Monte-Carlo simulation).
Внутрішня валідація моделі	Для виявлення помилок, пов'язаних з введенням даних та структурою моделі, вона повинна бути ретельно перевірена. Наприклад, слід перевірити, чи відповідатимуть результати очікуваним базовим значенням при екстремальних значеннях вхідних параметрів. Внутрішня валідація визначає, наскільки математичні розрахунки виконуються правильно та відповідають специфікації моделі.

	Формули моделі в MS Excel програмного забезпечення мають бути проаналізовані для виявлення синтаксичних помилок, а відтворюваність результатів протестована за допомогою введення еквівалентних 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 з реальними даними (англ. real world data).
Зовнішня валідація моделі	Зовнішня валідація фокусується на сумісності результатів моделювання з прямими емпіричними доказами. Моделі має бути валідована таким чином, щоб давати змогу порівнювати результати, отримані з моделювання з інформацією з реальної клінічної практики. Зовнішня валідність визначається, коли модель використовується для симуляції реального сценарію, такого як клінічне дослідження або спостережне дослідження, а прогнозовані результати моделі порівнюються з результатами реальної клінічної практики. Зовнішня валідація застосовується до моделі в цілому або до окремих її компонентів, таких як цільова популяція, захворюваність, прогресування хвороби, поява клінічних результатів, а також медична інтервенція та її наслідки.

4.3.7. Оцінка показників ефективності

Дані показників ефективності, що включені до фармакоеконічного аналізу, мають бути отримані з кращих доступних ресурсів і бути узгодженими з даними про клінічну ефективність та безпеку.

4.3.8. Оцінка витрат (локальні дані в Україні)

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

Залежно від перспективи платника, усі витрати класифікують:

1) прямі медичні витрати – витрати на забезпечення медичною допомогою та підтримку процесу її проведення. До них належать: витрати на діагностику захворювання, витрати на лікарські засоби та медичні вироби, витрати на моніторинг стану хворого під час лікування, на перебування в стаціонарі, вартість медичних процедур (хірургічні операції, реабілітаційні маніпуляції), оплата праці медичних працівників;

2) прямі немедичні витрати – витрати, що напряду не стосуються надання медичної допомоги. До них належать: витрати на транспортування пацієнта до закладів охорони здоров'я, дієтичне харчування, оплата праці немедичного персоналу (витрати на догляд пацієнт), інші витрати на управління закладами охорони здоров'я.

3) непрямі витрати, визначені як витрати в масштабах соціуму, пов'язані із захворюванням та його наслідками, до яких належать витрати на компенсацію продуктивності праці пацієнтів та членів їх домогосподарств..

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 – 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» (англ. micro-costing method, bottom-up approach), так і методом розрахунків валової вартості підходом «зверху-вниз» (англ. 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 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:

1) визначення ресурсів, що використовуються для забезпечення послуги (англ. resource utilization);

2) вимірювання ресурсу в натуральних одиницях;

3) вимірювання грошової вартості одиниці ресурсу (англ. unit cost);

4) поєднання грошової вартості з оцінкою використаних ресурсів.

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

1) перелік тарифів на медичні послуги (стандартних витрат);

2) раніше опубліковані дослідження вартості лікування;

3) вартість медичних послуг для конкретних процедур в окремих закладах охорони здоров'я;

4) інформація про вартість товарів з даних електронної системи публічних закупівель;

5) реєстри оптово-відпускних цін;

6) накази МОЗ про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами;

7) бази даних експертно-аналітичних досліджень госпітального та роздрібного сегментів фармацевтичного ринку України.

Використання місцевих тарифів рекомендується, коли оцінювана медична технологія доступна лише в закладах 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 значенням.

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 [2,33]. Приклади ідентифікації одиниць медичних послуг наведені у таблиці 7.

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 побічних реакцій протягом визначеного періоду;

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 серйозних побічних реакцій (наприклад, для онкологічних захворювань 3-го та 4-го ступеню згідно таблиці 3, що мають частоту виникнення більше 1% та визначаються як «поширені/часті») [48,54].

При проведенні розрахунків вартості лікування побічних реакцій рекомендовано використовувати єдине джерело вхідних даних щодо ціни на лікарські засоби.

4.3.12. Дисконтування

Дисконтування – метод визначення теперішньої цінності грошових потоків і ефектів від лікування, які відносяться до майбутніх періодів. Рекомендована ставка дисконтування в базовому фармакоекономічному аналізі становить 3% для витрат та результатів лікування (відповідно до рекомендацій BOOЗ) [33].

4.3.13. Представлення результатів

У міжнародній практиці для представлення результатів фармакоекономічного аналізу рекомендовано використовувати алгоритм стандарту консолідованої звітності з

фармакоекономічного аналізу – CHEERS (англ. The consolidated Health Economics evaluation Reporting Standards), розроблений ISPOR [25]. Цей стандарт складається із 24 інформаційних блоків, що охоплюють базові теми при підготовці звіту з результатами фармакоекономічного аналізу. У таблиці 8 представлено адаптовану форму такої звітності

Таблиця 8. Приклад представлення інформаційних блоків фармакоекономічного 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, цінових показників, моделі аналізу витрат
5	Результати	Представлення результатів аналізу: 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 можлива внаслідок: пропущення даних, параметричної невизначеності (англ. parametric uncertainty), методологічних припущень щодо структури моделі. Аналіз чутливості дозволяє оцінити рівень неточності і похибки у результатах фармакоекономічного аналізу [2,7,33].

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

У фармакоєкономічному аналізі необхідно провести щонайменше однофакторний аналіз чутливості (англ. one-way sensitivity analysis). Ймовірнісний аналіз чутливості (англ. probabilistic) проводиться за запитом.

Проведення аналізу чутливості має на меті ідентифікувати найвпливовіші параметри, визначити та аргументувати обсяг мінливості цих параметрів (англ. 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 («діаграма торнадо»).

4.3.15. 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 (як аналіз у системі координат вартість-користь) у вигляді діаграми “scatterplot”. На основі розподілу слід встановити середнє значення і довірчі інтервали результатів або представити їх у іншій формі, наприклад – «крива прийнятності» (англ. cost-effectiveness acceptability curve).. Вибір методів оцінки неточності результатів слід описати та обґрунтувати [2,7,33,48]. Для демонстрації невизначеності результатів ефективності витрат при проведенні багатофакторного аналізу чутливості та побудові графіку використовують площину ефективності витрат (англ. cost-effectiveness plane), що представлена на рисунку 4.

4.3.16. Обмеження аналізу

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

4.3.16. Висновки

Висновки мають відповідати меті фармакоєкономічного 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 (рис. 7). 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.

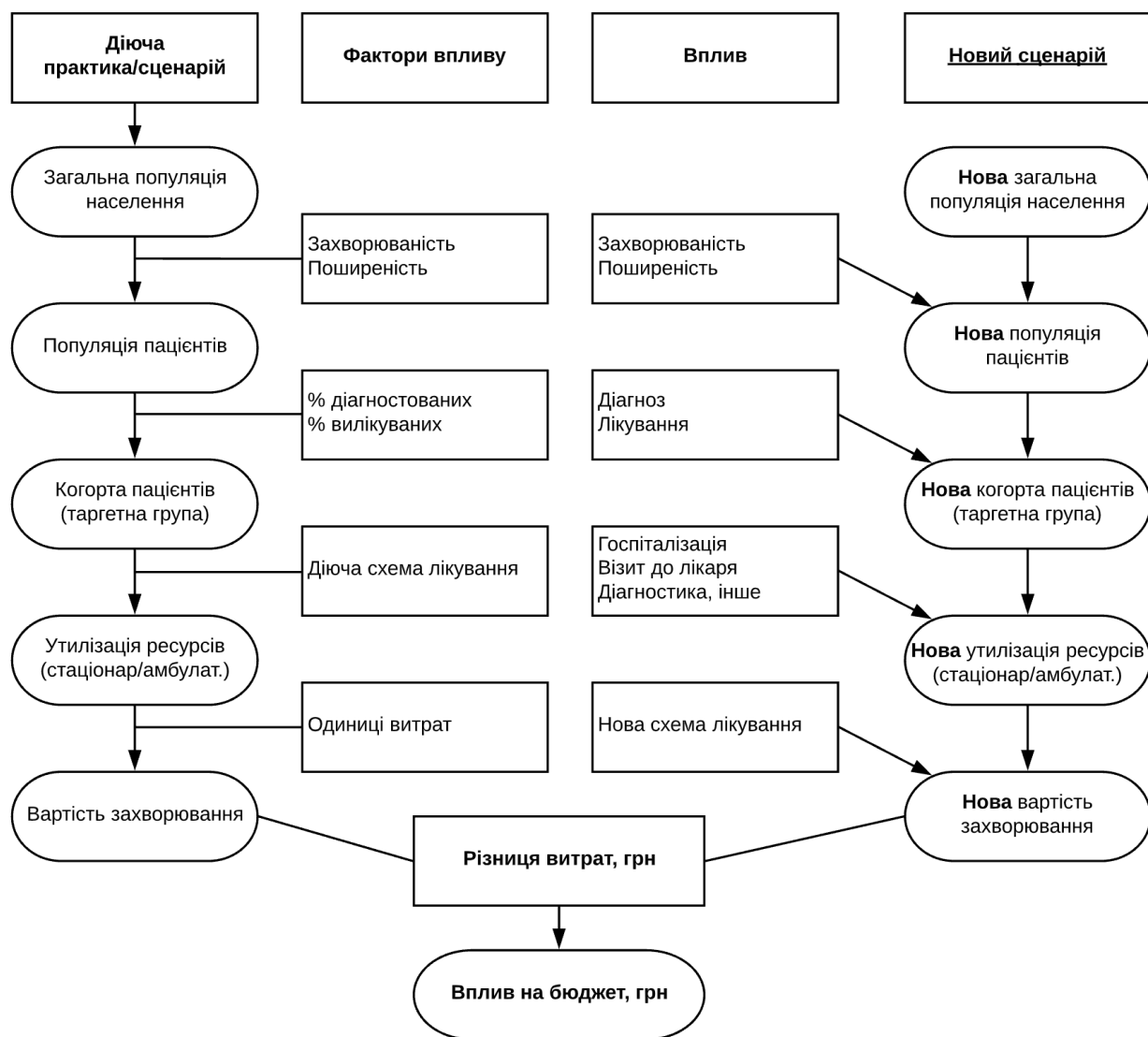


Рисунок 7. Діаграма аналізу впливу на бюджет

4.4.1. Перспектива

Аналіз впливу на бюджет слід проводити з перспективи закладу охорони здоров'я/органу державної влади, яка зобов'язана фінансувати послуги за кошти державного/місцевих бюджетів, а у випадку спільного фінансування – зі спільної перспективи платників: державний бюджет 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.

4.4.2. Часовий горизонт

Аналіз впливу на бюджет передбачає оцінку впливу даної медичної технології на щорічний бюджет охорони здоров'я протягом 5-ти років після впровадження нової технології або вилучення з 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/вилучення поточної медичної технології, яка відшкодовується («новий сценарій»);
- витрати на реалізацію цих сценаріїв;
- 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 мають 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 обґрунтовані. У випадку відсутності епідеміологічних даних, маркетингові дані про продажі/реімбурсацію також 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 авторів.

Джерела даних для моделі аналізу впливу на бюджет:

реальні дані та дані щодо витрат із реєстрів, баз даних та інших електронних або паперових медичних записів в Україні, релевантних до перспективи платника;

дані щодо витрат та задіяних ресурсів з клінічних досліджень, проведених в Україні, що специфічні до досліджуваної когорти пацієнтів у аналізі впливу на бюджет чи екстрапольовані дані;

дані про споживання, використання та прихильність до лікування (англ. compliance) з міжнародних джерел із подібною популяцією пацієнтів та практикою призначень лікарських засобів;

дані маркетингового аналізу ринку для ідентифікації розподілу компараторів за питомою вагою призначень;

експертна думка та опитування щодо даних реальної клінічної 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 досліджуваними показаннями 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 (табл. 9). 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 фармакоекономічного 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 аналізу 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.

Група населення, яка цю медичну технологію буде використовувати у випадку позитивного рішення про закупівлю, реімбурсацію (відшкодування), має бути оцінена шляхом побудови альтернативних сценаріїв використання, на основі факторів, що найбільше впливають на попит на цю технологію і різних оцінок 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 (англ. DRG). «Діючий сценарій» має співпадати з поточною практикою, як зазначено в аналізі рішення проблеми.

«Новий сценарій» відображає ринок після впровадження нової технології (яка 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 оцінці впливу на бюджет має відповідати перспективі даного дослідження (перспектива платника). 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 лікарські засоби з однаковим міжнародним непатентованим найменування в сфері охорони здоров'я [55,56].

Рекомендовано в кількісному вираженні показати вплив технології на зміну в обсягах надання медичних послуг, тому що впровадження нової технології може мати практичні наслідки для організації та функціонування заінтересованих сторін в сфері 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 сфері 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 (надання меншої цінності майбутнім грошовим потокам) витрат (відповідно до ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012») [26]. Для базового аналізу рекомендовано застосовувати стратегію поступового переходу на заявлений лікарський засіб протягом п'яти років (долі ринку заявленого лікарського засобу 20%, 40%, 60%, 80%, 100% для років 1 – 5).

Таблиця 10. Результати аналізу впливу на бюджет

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	100	100	100	100	100
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	100	100	100	100	100
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	80	60	40	20	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	20	40	60	80	100
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	1000	1000	1000	1000	1000
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн	1200	1400	1600	1800	2000
Вплив на бюджет, грн	200	400	600	800	1000

Рекомендовано представлення цільової популяції як в прикладі у таблиці 11.

Таблиця 11. Цільова популяція

Параметри	% населення	Кількість пацієнтів
-----------	-------------	---------------------

Населення України	100%	42 000 000
Поширеність захворювання	2%	840 000
Діагностовані пацієнти	90%	756 000
Пацієнти, яким показаний заявлений лікарський засіб	50%	378 000

Також допускається розробка додаткових сценаріїв впливу на бюджет, що засновані на інших релевантних для аналізу та ухвалення рішення припущеннях (зміні кількості пацієнтів, звуженню популяції до підгрупи пацієнтів, що отримують найвищу клінічну вигоду внаслідок лікування, відображення змін в клінічній ефективності, довготривалості ефекту, цінах на лікарські засоби, тарифах на медичні послуги, тощо).

В Україні опрацьовано методику і розроблено експертами з ОМТ рекомендації з визначення шкали оцінки впливу на бюджет, яка включає градацію за чотирма рівнями [57].

Для аналізу рекомендованих порогових значень фінансової доступності та визначення шкали впливу на бюджет мають оцінюватися дані витрат на всі лікарські засоби з чинних регуляторних переліків (наприклад, за даними 2020 року – 416 міжнародних непатентованих найменувань або приблизно 15 млрд грн). Це включає 4 напрями: номенклатура (переліки) централізованих закупівель, регіональні закупівлі по Національному переліку основних лікарських засобів, реімбурсація лікарських засобів. Застосовуючи ABC аналіз (ранжування всіх міжнародних непатентованих найменувань за витратами), була визначена категорія С (55% міжнародних непатентованих найменувань, що складають 5% витрат за даними 2020 р.), яка була виключена з вибірки. Для аналізу були застосовані методи описової статистики та обрахунків кватилів, що в свою чергу лягли в основу якісної класифікації для шкали впливу на бюджет.

На підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2020 року було встановлено, що вплив на бюджет при закупівлі за кошти державного та місцевого бюджетів лікарських засобів, які включені до регуляторних переліків лікарських засобів, є “великим” при вартості більше 80 млн грн, “середнім” – за умови, якщо вартість знаходиться в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн, “помірним” – у діапазоні від 22 млн грн до 37 млн грн та “незначним”, якщо вартість не перевищує 22 млн грн (рис. 8).

Додатково були рапортовані: середнє – 76 млн грн, медіана – 37 млн грн, міжквартильний діапазон – 21-80 млн грн, а також рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що розраховується як середнє, помножене на 2 ($76 \text{ млн грн} \times 2 = 152$

млн грн). Оновлення шкали оцінки впливу на бюджет та відповідних порогових значень має відбуватися щорічно на підставі аналізу даних за попередній календарний рік.

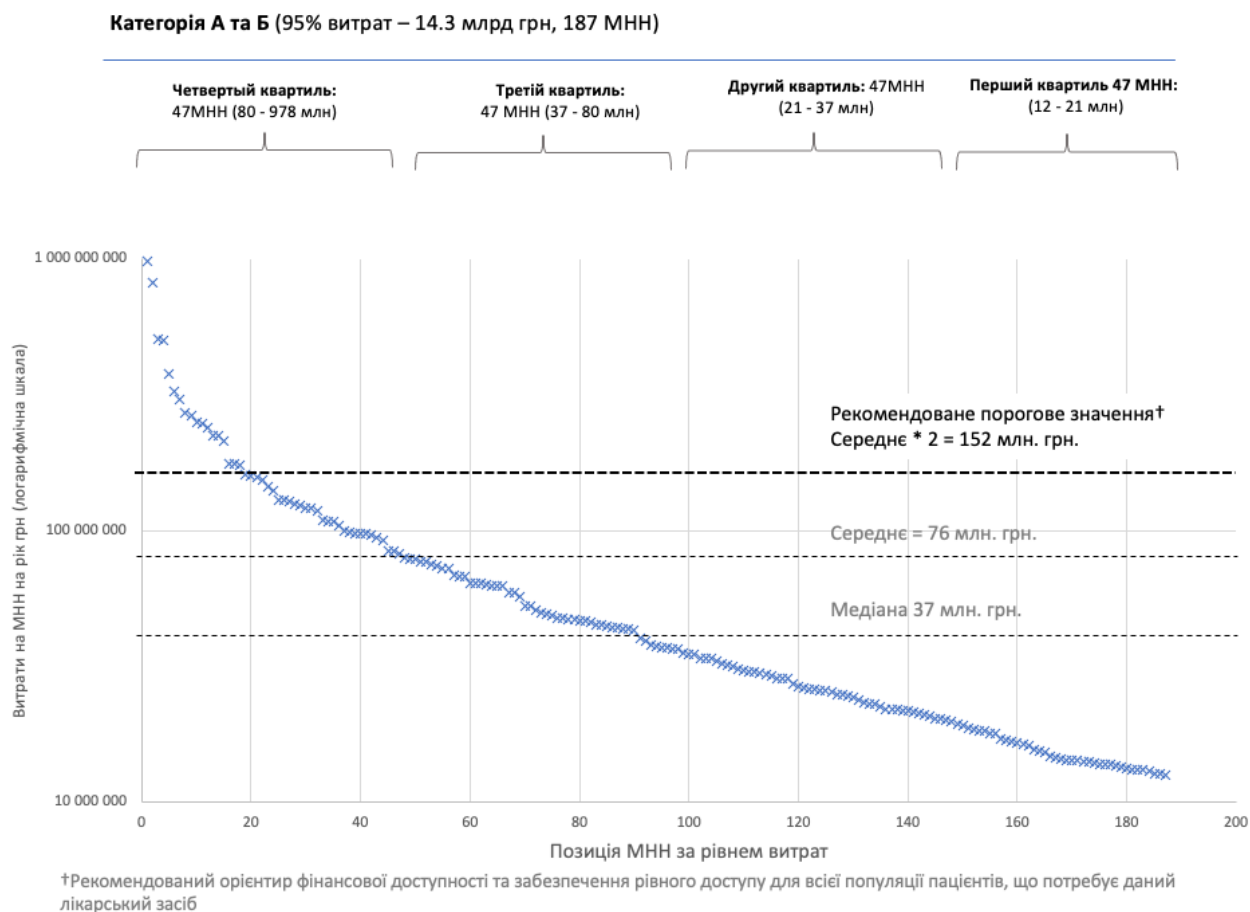


Рисунок 8. Критерії включення і описова статистика всіх державних витрат за 2020 рік

Перспективним є використання шкали впливу на бюджет при ОМТ з метою оцінки потенційного фінансового впливу нових лікарських засобів із щорічним оновленням порогових значень такого впливу на бюджет для нових міжнародних непатентованих найменувань, що є кандидатами для включення у регуляторні переліки. Використання такого інструменту дозволяє порівняти необхідний додатковий бюджет з поточною практикою закупівель і охарактеризувати рівень його відхилення від середніх та екстремальних значень витрат на одне міжнародне непатентоване найменування в минулому році. Такий аналіз вказує на потенційні фінансові ризики для платників, а також мінімізує нерівність пацієнтів у доступі до медичних технологій, адже він демонструє річну вартість лікування всіх наявних пацієнтів за даним показанням. Якщо вартість забезпечення всіх пацієнтів перевищує порогові значення впливу на бюджет, то можуть існувати ризики нерівного доступу для пацієнтів, адже можливим буде задоволення потреб тільки незначної частини можливої кількості пацієнтів,

які претендують на заявлений лікарський засіб. Такий аналіз вказує, що системі охорони здоров'я буде важко абсорбувати значне збільшення додаткових витрат для забезпечення всіх пацієнтів. В такій ситуації фінансування інших необхідних програм (лікарських засобів) має бути скорочене, або загальне додаткове фінансування програм – збільшене.

4.4.8. Аналіз чутливості

Додатково можливе 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.

4.4.9. Представлення результатів

За кожен рік протягом розглянутого періоду часу як загальний, так і додатковий вплив на бюджет має 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 супроводжуватись їх обговоренням (описом) та зазначенням обмежень аналізу [8].

4.4.11. Висновки

Висновки мають бути зроблені на основі отриманих результатів аналізу впливу на бюджет у відповідності до завдань дослідження [33,56]. Слід вказати також обмеження щодо ключових питань дослідження, наприклад аспекти використання лікарських засобів поза показанням відповідно до інструкції для медичного застосування (англ. «off-label»), припущення щодо прихильності пацієнтів до лікування, якості вхідних параметрів та джерел інформації.

4.5. Договори керованого доступу

На основі результатів ОМТ у провідних країнах світу з метою забезпечення доступу до оригінального (інноваційного) лікарського засобу (оригінального біологічного лікарського засобу) та гарантування їх доступності (наявності фінансового забезпечення з державних, страхових коштів) активно розвиваються і впроваджуються договори керованого доступу (англ. managed entry agreements, MEA) [58].

Договори керованого доступу (далі – ДКД) з міжнародного досвіду їх застосування є угодами між виробником і закупівельником 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 прозорого та обґрунтованого ціноутворення, прогнозування та оцінки фінансових ризиків, усунення невизначеностей щодо терапевтичного ефекту в реальній практиці.

Незважаючи на їх розповсюдження, ДКД не мають стати швидким рішенням для подолання ризиків та невизначеностей; натомість вони мають бути інтегровані в процес керованого впровадження нових медичних технологій (відшкодування вартості за певними умовами). Починаючи з «сканування горизонту» (систематична оцінка наявних та нових альтернатив лікування) та прогнозування, реєстрації на ринку, проведення ОМТ, продовження постмаркетингових досліджень та фармаконагляду, які стають основою для умов оплати за клінічні результати в рамках умов договорів керованого доступу та схеми розподілення ризиків між виробником і платником. Збір даних для потреб договорів керованого доступу має супроводжуватися спеціальним процесом моніторингу, що передбачає електронні способи збору даних (спеціалізовані реєстри пацієнтів, дані з системи електронного здоров'я, що також включають класифікатори хвороб та медичних інтервенцій та чітко визначені кінцеві точки, необхідні для оцінки стану здоров'я пацієнта протягом лікування, інші надійні джерела електронних даних).

Широко застосовувана класифікація поділяє ДКД на два основні типи: фінансові угоди, що не стосуються результатів лікування, та угоди на основі результатів впливу на здоров'я, що представлено на рис. 9.

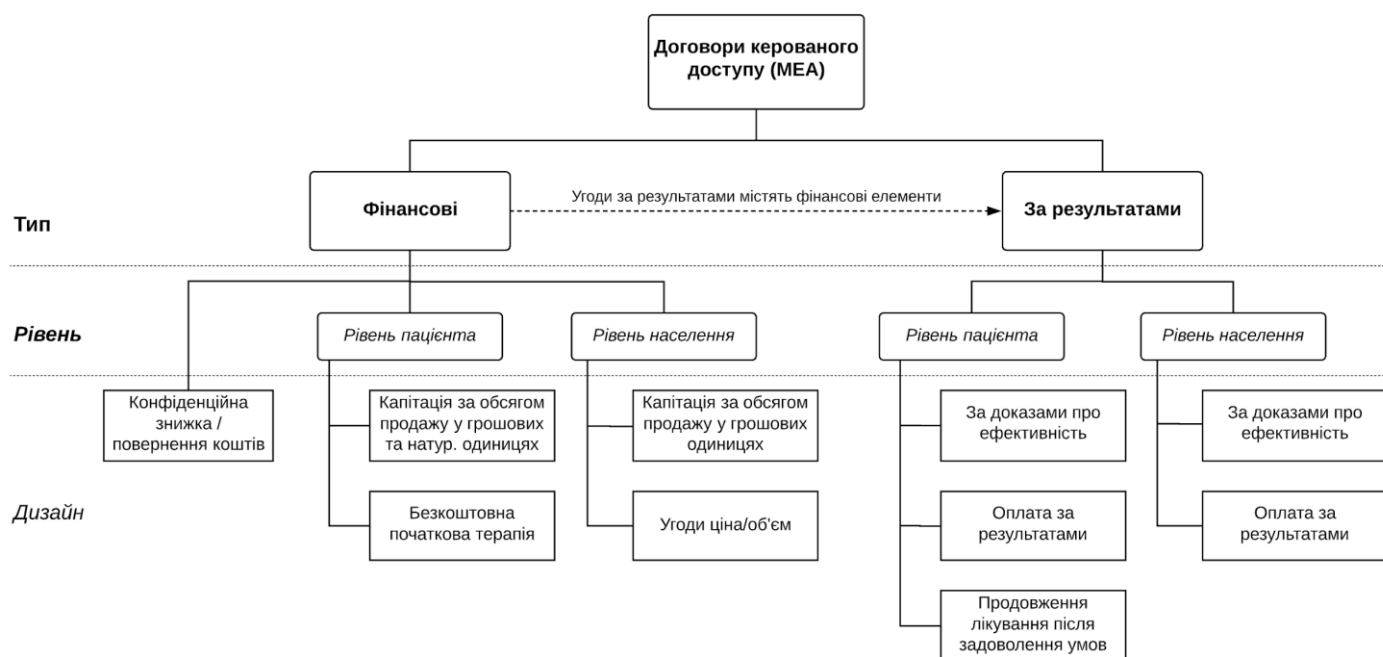


Рисунок 9. Таксономія договорів керованого доступу [59]

Тривалість дії ДКД, зазвичай, становить 1 – 5 років залежно від класу оригінального (інноваційного) лікарського засобу, обсягів закупівель та законодавчих вимог кожної держави. Після закінчення терміну ДКД вона підлягає повторному розгляду. Якщо ж угоду не поновлено, то фінансування оригінальний (інноваційних) лікарських засобів припиняється.

Впровадження та застосування ДКД в Україні визначається відповідно до умов законодавства. Порядком укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27 січня 2021 року № 61.

Інформація, зазначена у висновках і рекомендаціях наданих за результатами державної ОМТ (рекомендована цільова популяція, невизначеність щодо клінічного ефекту, інформація щодо ефективності витрат та впливу на бюджет) мають слугувати інструментом для ефективного впровадження МЕА.

4.6. Інші питання

Слід перевірити, чи вплине рішення про фінансування досліджуваного лікарського засобу на поточну організацію медичних послуг. Залежно від типу нової медичної технології, є важливим опис умов її введення – наприклад, необхідність навчання персоналу, пацієнтів або їх опікунів, щоб змінити принципи діагностики та пов'язані з цим витрати.

Слід визначити, чи застосовуються до досліджуваного лікарського засобу особливі вимоги, щодо прав пацієнтів, такі як:

- надання конкретної інформації пацієнту / опікуну;
- забезпечення права пацієнта на гідність та конфіденційність його інформації;
- необхідність враховувати індивідуальні переваги, після надання пацієнту / опікуну інформації, що вимагається законодавством.

Слід також проаналізувати, чи рішення стосовно відповідної технології:

- відповідає вимогам законодавства;
- потребує змін до законодавства;
- має вплив на права людини (пацієнта).

У обґрунтованих випадках ця частина аналізу впливу на систему охорони здоров'я може обговорювати додаткові аспекти, визначені в HTA Core Model® та не перелічені вище.

Підсумок впливу нової технології можна подавати у вигляді SWOT-аналізу.

5. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАПОВНЕННЯ ДОСЬЄ НА ПРОВЕДЕННЯ ДЕРЖАВНОЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

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:

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

6) фармакологічна дія лікарського засобу;

7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією. Додатково можуть бути наведені дані ATC/DDD класифікації ВООЗ (ATC/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 лікарського засобу відповідно до інструкції для медичного застосування. Дані рекомендовано представити наприклад відповідно до таблиці 12;

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 12. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу

Схема застосування	Заявлений лікарський засіб
Спосіб введення	
Доза	
Частота дозування	

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

Якщо дані щодо застосування запропонованих форм випуску лікарського засобу 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 зі станом/захворюванням. Якщо лікарський засіб пропонується використовувати у підгрупі популяції зі станом/захворюванням, необхідно зазначити, чи відрізняється перебіг захворювання в цій підгрупі від загальної популяції;

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

4) клінічний маршрут пацієнта, який вказує на контекст запропонованого використання лікарського засобу;

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

Якщо наступні 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 дані щодо лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння:

- 1) торговельна назва лікарського засобу /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 або 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 застосовується 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 іншої медичної технології порівняння. Рекомендовано представити відповідно до таблиці 12.
- 10) дані щодо включення лікарського засобу 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 лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння. Вибір компаратора для фармакоекономічного аналізу має бути узгодженим з тим, що був використаний для клінічного аналізу.

5. У пункті 5 зазначаються відомості щодо:

- 1) реєстраційного статусу заявленого лікарського засобу за показанням, що зазначено у заяві та досьє, відповідно до таблиці 13.

Таблиця 13. Інформація про реєстраційний статус заявленого лікарського засобу

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

- 2) проходження заявленим лікарським засобом 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 лікарським засобом та лікарським засобом/іншою медичною технологією порівняння процедури оцінки медичних технологій в Україні;

4) проходження заявленим лікарського засобу 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 лікарського засобу процедури оцінки медичних технологій у світі надати відповідно до таблиці 14.

Таблиця 14. Огляд даних щодо проходження заявленим лікарського засобу 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 лікарського засобу)					
Технологія порівняння (опис лікарського засобу порівняння)					
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 лікарського засобу у інших державах 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 лікарському засобі за даними МОЗ та/або Центру медичної статистики МОЗ та/або Центру

громадського здоров'я МОЗ та/або національного канцер-реєстру України із зазначенням кількості пацієнтів, що потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу 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. Додатково можуть бути використані дані за результатами літературного огляду міжнародних джерел та дані, надані клінічними спеціалістами, зокрема лікарями в Україні.

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 регресійного аналізу з вибором оптимальної моделі із зазначенням розрахованого середнього темпу приросту. 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 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 лікарському засобі рекомендовано розраховувати за формулою на підставі прогнозованих тенденцій захворюваності, поширеності та смертності:

$$\begin{array}{ccccccc}
 \text{Прогнозована} & & & & & & \\
 \text{кількість} & & & & & & \\
 \text{пацієнтів, що} & & & & & & \\
 \text{потребуватимуть} & = & \text{Загальне число} & & \text{Кількість нових} & & \text{Кількість} \\
 \text{заявленого} & & \text{пацієнтів в} & & \text{пацієнтів, яким} & & \text{пацієнтів, що} \\
 \text{лікарського} & & \text{Україні, які} & + & \text{встановлюється} & - & \text{померли} \\
 \text{засобу} & & \text{мають} & & \text{діагноз щороку} & & \text{внаслідок} \\
 & & \text{захворювання} & & \text{(захворюваність)} & & \text{захворювання} \\
 & & \text{(поширеність)} & & & & \text{(смертність)}
 \end{array}$$

КЛІНІЧНИЙ РОЗДІЛ

8. У пункті 8 зазначаються наукові дані щодо порівняльної клінічної ефективності (результативності) заявленого лікарського засобу та відповідного лікарського засобу/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 лікарський засіб 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, яке досліджується, а саме, цільової популяції, заявленого лікарського засобу, лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння та основних кінцевих результатів слід представити відповідно до таблиці 15.

Таблиця 15. Стратегія пошуку PICO

Параметр	Опис
Цільова популяція	
Заявлений лікарського засобу (із зазначенням форми, дозування та способу застосування)	
Лікарський засіб/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 фармакоекономічному аналізі	
---	--

Детальний опис критеріїв включення та виключення досліджень до/з пошуку рекомендовано надати у таблиці 16.

Таблиця 16. Опис критеріїв включення та виключення досліджень до/з пошуку

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

Стратегія пошуку має включати 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 з проведеною стратегією літературного пошуку.

Відбір даних має 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); необхідно зазначити причини включення/виключення до/з пошуку публікацій досліджень на кожній стадії їх відбору, згідно з рекомендованою таблицею 17. За результатами відбору формується перелік відповідних джерел, що підлягають аналізу.

Таблиця 17. Перелік джерел

Джерело	Причина включення/ виключення

3) У підпункті 3 пункту 8 зазначається сукупний результат та узагальнені дані щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/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 лікарського засобу (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 лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння за заявленим показанням.

Заявник може надати додаткові доказові дані, що надходять з даних реальної клінічної 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 фармакоекономічного 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 лікарського засобу та лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння станом на момент подання заяви.

Має бути представлена валідація сурогатних або проміжних точок, а також значення 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 увійти додатки, що згадуються в опублікованому мета-аналізі чи систематичному огляді, або відповідні посилання.

При проведенні мета-аналізу чи систематичного огляду, рекомендовано включати прямі рандомізовані клінічні випробування (дослідження) заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /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 18 із зазначенням: дизайну кожного включеного дослідження, місця їх проведення; критеріїв включення; досліджуваних лікарських засобів; кількості пацієнтів у різних групах цих досліджень; інформації про використання пацієнтами супутнього лікування (огляд додаткових лікарських засобів, що були дозволені та заборонені під час клінічного дослідження); кінцевих точок; об'єднаного клінічного результату за включеними дослідженнями, що увійде до фармакоекономічного аналізу. Може надаватись графічна презентація статистичних даних, яка доповнює текст та дані в таблиці, але не замінює їх.

Таблиця 18. 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 лікарські засоби (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, intention to treat, per protocol)			
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:

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

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

Якщо лікарський засіб 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 лікарського засобу та лікарського засобу/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 відповідно до запропонованої підсумкової таблиці, що містить інформацію про дизайн представленого дослідження, критерії включення, місце проведення, досліджувані лікарські засоби, кількість пацієнтів у досліджуваних групах, використання пацієнтами супутнього лікування пацієнтами, кінцевих точок, що будуть включені до фармакоекономічного аналізу (таблиця 19).

Таблиця 19. Представлення результатів одного дослідження

Параметр	Опис дослідження
Назва публікації	
Дизайн дослідження	
Критерії включення пацієнтів	
Місце проведення (стаціонар/ амбулаторне лікування)	
Тривалість дослідження	
Досліджуваний лікарський засіб (форма випуску, дозування та спосіб застосування)	
Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння (форма випуску, дозування та спосіб застосування лікарського засобу 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 (intention to treat, per protocol)	
Опис виявленого основного результату та його статистична значимість	
Результат, що буде включено до фармакоекономічного	

аналізу з наданням обґрунтування вибору	
---	--

Висновки щодо порівняльної клінічної ефективності містять:

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 прямі порівняльні випробування із заявленим лікарським засобом та лікарським засобом/іншою медичною технологією порівняння відсутні, необхідно надати інформацію за результатами непрямого порівняльного дослідження. Для його проведення може бути використано набір плацебо-контрольованих клінічних випробувань (досліджень), або – клінічних випробувань (досліджень) з активним контролем зі спільним лікарським засобом/медичною технологією порівняння.

При проведенні непрямих порівняльних досліджень надаються:

відомості щодо двох клінічних досліджень з використанням одного й того самого лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння; таким лікарським засобом/іншою медичною технологією порівняння може бути плацебо або інша активна речовина (далі – спільний лікарський засіб/інша медична технологія порівняння); у такому випадку надається обґрунтування актуальності спільного лікарського засобу/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 лікарського засобу, який застосовується при заявлених показаннях, та тими джерелами даних, які надають інформацію про лікарський засіб/іншу медичну технологію порівняння, що

використовувалися при непрямому порівнянні.

Для цього вказуються відмінності у:

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

фармакотерапії шляхом порівняння режимів дозування заявленого лікарського засобу, лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння та додаткових лікарських засобів;

методології порівняння методології випробувань;

результатах 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, заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння.

9. У пункті 9 зазначаються дані щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу та відповідного лікарського засобу /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 лікарського засобу, співпадає з тією, що представлено у частині аналізу клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та відповідного лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння, тоді представляти додатково окрему стратегію пошуку для оцінки безпеки застосування лікарського засобу не потрібно.

Якщо даних досліджень, включених до аналізу клінічної ефективності, недостатньо для оцінки профілю безпеки, 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 лікарського засобу та лікарського засобу /медичної технології порівняння. Окремий пошук необхідно представити згідно з підпунктами

1 – 3 пункту 8 з додаванням відповідних запропонованих таблиць.

Таблиця 20. Результати опису та узагальнення аналізу відібраних публікацій щодо безпеки застосування заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння

Опис	Дослідження № _*			
	Заявлений лікарський засіб (n = x) n (%)	Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння (n = x) n (%)	Відносний ризик Relative Risk (95% CI)	Відмінність ризиків Risk difference (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 дослідженні через несприятливі події				

* для зручності використання до таблиці можуть додаватись колонки з додатковими дослідженнями.

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

З 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 лікарського засобу у порівнянні з лікарським засобом/іншою медичною технологією порівняння.

Оскільки систематичні огляди з вивчення побічних реакцій часто містять 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 лікарського засобу;

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

- інформацію щодо будь-яких додаткових питань безпеки заявленого лікарського засобу, які не були вказані у вищезазначених випробуваннях (наприклад, 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 лікарського засобу, але які спостерігаються при застосуванні лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння). Вказуються будь-які обмеження наявних даних для цих порівнянь.

РОЗДІЛ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ

10. У пункті 10 зазначаються дані щодо порівняльної вартості та ефективності витрат заявленого лікарського засобу відносно відповідного лікарського засобу 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 лікарський засіб 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 фармакоекономічного аналізу).

Така ціна не має перевищувати рівня задекларованих змін оптово-відпускних цін з урахуванням граничних постачальницько-збутових надбавок та податку на додану вартість. Якщо на такий лікарський засіб запроваджено державне цінове регулювання шляхом встановлення гранично оптово-відпускної ціни, очікувана вартість такого лікарського засобу 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 фармакоекономічного аналізу з обґрунтування вибору його методу, з обов'язковим представленням показників ефективності та категорій витрат, використаних у фармакоекономічному аналізі.

Дані щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння, що включені до фармакоекономічного аналізу, рекомендовано надати у формі таблиці 21 із наданням бібліографічного опису та гіперпосилань на джерела даних.

Таблиця 21. Дані щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння за показанням, зазначеним у заяві

№	Параметр	Опис
1	Цільова популяція	
2	Заявлений лікарський засіб (із зазначенням форми випуску, дозування та способу застосування)	
3	Лікарський засіб/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 фармакоекономічному аналізі	Заявлений лікарський засіб: _____ Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння: _____

Перелік використаних джерел необхідно надати після заповненої таблиці 20.

Надається опис категорій витрат, що використані у фармакоеконічному аналізі. Дані щодо порівняльної вартості заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння, що включені до фармакоеконічного аналізу, рекомендовано надати за формою таблиці 22. Інформація щодо витрат зазначається в гривнях у розрахунку на одного пацієнта.

Таблиця 22. Дані щодо порівняльної вартості заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння за показанням, наданим у заяві

№	Опис	Заявлений лікарський засіб	Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння	Різниця, грн
1	Заявлена цінова пропозиція за упаковку, грн			
2	Ціна лікарського засобу 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 лікарські засоби та/або медичні вироби (якщо доцільно)			
7	Витрати на введення лікарського засобу (робота медичного персоналу тощо) (якщо доцільно), грн			
8	Витрати на діагностику / лабораторні дослідження, що необхідні перед застосуванням лікарського засобу (наприклад, визначення експресії гену тощо) (якщо доцільно), грн			
9	Витрати на моніторинг стану хворого в процесі застосування лікарського засобу (якщо доцільно), грн			
10	Витрати на лікування побічних реакцій, грн			
11	Витрати на запобігання клінічному			

	випадку/смерті (за потреби), грн			
12	Інші витрати (якщо доцільно), грн			
13	Витрати на одне застосування лікарського засобу 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 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 22.

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:

- 1) тип моделі та обґрунтування поставленої у дослідженні меті;
- 2) дані щодо ціни на заявлений лікарський засіб та лікарський засіб/іншу медичну технологію порівняння;
- 3) діаграма структури моделі з поясненням, як це відповідає природному перебігу захворювання, яке розглядається;
- 4) опис когорти пацієнтів, включених у модель;
- 5) короткий опис лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння, що застосовується в моделі, з обґрунтуванням її вибору;
- 6) часовий горизонт моделі з обґрунтуванням його вибору;
- 7) довжину циклів моделі з обґрунтуванням їх вибору (для моделі Маркова).
- 8) вхідні дані щодо ефективності, користі та безпеки заявленого лікарського засобу та

лікарського засобу/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 лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння для кожного з марківських станів;

9) матриці вірогідностей переходу між станами із коротким описом методології їх розрахунку для заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння (для моделі Маркова);

10) опис категорій витрат, що були включені в модель, з зазначенням джерел даних (бібліографічний опис та гіперпосилання). Для моделі Маркова рекомендовано надати в формі таблиці вартість перебування в кожному з марківських станів;

11) ставка дисконтування для показників ефективності та витрат (для моделі Маркова). Рекомендована ставка дисконтування становить 3% (відповідно до рекомендацій BOO3);

12) стисле представлення та інтерпретація результатів із зазначенням розрахованого інкрементального показника ефективності витрат (ICER): витрат, необхідних для створення одного року життя, скоригованого на якість (QALY), або для створення одного року життя (life years), або для попередження одного випадку захворювання, однієї госпіталізації, одного випадку ускладнення чи побічної реакції (результати рекомендовано представити за формою таблиці 23);

13) короткий опис результатів проведеного аналізу чутливості, що описує вхідні дані, які мають найбільший вплив на результат. Проведення аналізу чутливості має на меті ідентифікувати неточні параметри, визначити та пояснити величину їх мінливості, розрахувати основні результати аналізу (загальна різниця у витратах та ICER). Результати аналізу чутливості рекомендовано представити в табличній та графічній формах (наприклад, діаграма торнадо, діаграма розкиду «scatterplot» тощо);

14) короткий опис підходу до валідації наданої моделі (рекомендовано).

Таблиця 23. Результати аналізу ефективності витрат заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/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							Витрати на

лікарський засіб							створення одного року життя (грн/LY):
Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння							Витрати на створення одного QALY (грн/QALY):

11. У пункті 11 зазначається інформація щодо впливу на бюджет закупівлі лікарського засобу для лікування пацієнтів з показанням для медичного застосування, за яким подано заяву, на кожний рік протягом п'яти років:

1) у підпункті 1 пункту 11 зазначаються кількісні показники цільової популяції, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом 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 лікарський засіб, що було розраховано в пункті 7 досьє. Слід врахувати ступінь впровадження нового лікарського засобу в розглянутих часових рамках, зміни долі ринку лікарського засобу/інших медичних технологій порівняння. Дані щодо кількості пацієнтів та питомої ваги на ринку заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння рекомендовано представити у формі таблиці (наприклад, як показано у таблиці 9) із зазначенням посилання на джерела даних.

2) у підпункті 2 пункту 11 зазначаються витрати на закупівлю та застосування заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/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 22 (пункт 14 таблиці 22). Дані щодо прямих медичних витрат для аналізу впливу на бюджет рекомендовано представити в формі таблиці 24.

Таблиця 24. 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 повний курс лікування на цільову популяцію пацієнтів (в окремих випадках – на місячний та річний курс лікування), грн
Заявлений лікарський засіб		
Лікарський		

засіб/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 лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння має 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 лікарського засобу 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 має перевірити будь-яку невизначеність щодо оцінки розміру населення, поширеності використання кожного лікарського засобу/медичної технології, витрат на використання та відшкодування розглянутих медичних технологій. Аналіз чутливості має 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 сфери охорони здоров'я України.

РОЗДІЛ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ

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

Якщо заявлений лікарський засіб є оригінальним (інноваційним), заявник зазначає умови його введення в клінічну 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 лікарського засобу 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 лікарського засобу (наприклад, застережень з безпеки, особливостей застосування), що вимагається законодавством.

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

БІБЛЮГРАФІЯ

1. 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].
2. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model version 3.0 (Базова модель Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій 3.0) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [www.htacoremodel.info].
3. 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].
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 агенцій 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 та Ради ЄС 2011/24/EU Щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці з охорони здоров'я) [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 р. [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 агенцій з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: клінічні кінцеві точки”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://eunetha.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 агенцій з оцінки медичних технологій: компаратори та порівняння: пряме та непряме порівняння / адаптована версія, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.eunetha.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. Health Information and Quality Authority (HIQA). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland, 2020 (Настанови з економічної оцінки медичних технологій в Ірландії) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-09/HTA-Economic-Guidelines-2020.pdf].

30. HTAi-INAHTA International Glossary of HTA terminology (Міжнародний глосарій термінології з ОМТ HTAi-INAHTA) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://htaglossary.net/].
31. Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications / edited by Christopher J. L. Murray. – Geneva : WHO, 2002. – 770 p (Всесвітня організація охорони здоров'я. Узагальнені виміри стану здоров'я населення: поняття, етика, вимірювання та застосування) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42439/9241545518.pdf?sequence=1&isAllowed=y].
32. Anthony Culyer, Adam Wagstaff, Equity and equality in health and health care, Journal of Health Economics, 1993, vol. 12, issue 4, 431-457 (Справедливість та рівність у системі охорони здоров'я).
33. 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_cea.pdf].
34. Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council (Регламент Комісії (ЄС) № 507/2006 від 29 березня 2006 року про умовний дозвіл на продаж лікарських засобів для медичного застосування, що входять в сферу застосування Регламенту (ЄС) № 726/2004 Європейського Парламенту та Ради) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_en.pdf].
35. Guideline EUnetHTA. Comparators & comparisons. Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations, 2013 (Компаратори та порівняння. Критерії вибору найбільш релевантного компаратора(-ів). Підсумок поточної політики та рекомендацій щодо найкращої практики) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Criteria_WP7-SG3-GL-choice_of_comparator_amend2015.pdf].
36. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій 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].
37. U.S. Food and Drug Administration. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure (Управління з питань харчових продуктів і лікарських засобів США. Таблиці сурогатних кінцевих точок, що були основою затвердження або ліцензування лікарських засобів) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure].
38. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment:

Composite endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій 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].

39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes, 2017 (Національний інститут клінічної досконалості. Тимчасове керівництво щодо процесів та методів програми оцінки високоспеціалізованих технологій, оновлене з урахуванням змін 2017 року) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf>].

40. Kaló Z, Landa K, Doležal T, Vokó Z. Transferability of National Institute for Health and Clinical Excellence recommendations for pharmaceutical therapies in oncology to Central-Eastern European countries. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012 Jul;21(4):442-9 (Перенесення рекомендацій Національного інституту клінічної досконалості щодо фармацевтичного лікування в онкології у країни Центральної та Східної Європи) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510226/>].

41. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):409-18 (Можливість перенесення економічних оцінок між юрисдикціями: Звіт групи належних дослідницьких практик ISPOR) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19900249/>].

42. ISPOR. 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/>].

43. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, eds. GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) Handbook, 2013 (Довідник GRADE - Класифікація рекомендацій, оцінки, розробки та аналізу) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>].

44. 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].

45. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Safety, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: безпека”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/WP7-SG3-GL-safety_amend2015.pdf].

46. 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].
47. 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).
48. Guideline EUnetHTA Practical considerations when critically assessing economic evaluations, 2020 (Настанова Європейської мережі агенцій 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].
49. 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].
50. 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].
51. 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/].
52. Tesar, Tomas & Obsitnik, Branislav & Kaló, Zoltán & Kristensen, Finn. (2019). How Changes in Reimbursement Practices Influence the Financial Sustainability of Medicine Policy: Lessons Learned from Slovakia. Frontiers in Pharmacology. 10. 664. 10.3389/fphar.2019.00664.
53. Ochalek J, Lomas J, Claxton K. Cost per DALY averted thresholds for low- and middle-income countries:evidence from cross country data. CHE Research Paper 122. University of York, 2015.
54. 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].
55. 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/].
56. 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].

57. Олещук О. М., Думенко Т. М., Піняжко О. Б., Романенко І. М., Клименко М. М., Топачевський О. А., Лелека М. В. Рекомендації щодо розробки шкали рівнів впливу на бюджет при оцінці закупівлі лікарських засобів в Україні. Фармацевтичний часопис, 2019 № 3, с. 92-101. DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10402> [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/10402/9958>].

58. 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>].

59. 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_oecd_en.pdf].