

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

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

**КЕРІВНА НАСТАНОВА ІЗ
ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
Версія 1.1.**

Київ 2018

Розроблено: Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України

Автори:

Піняжко О.Б., канд. фарм. наук (керівник розробки);

науково-технічне редагування:

Дудлей М.А.

Малишевська Ю.Є.

Матвєєва О.В., канд. мед. наук

Олещук О.М., доктор мед. наук

Подаваленко А.П., доктор мед. наук

Романенко І.М.

Топачевський О.А.

Яковлева Л.В., доктор фарм. наук.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
Розділ 1	10
Вступ до оцінки технологій охорони здоров'я	10
Аналіз рішення проблеми та використання оцінюваної технології в медичній допомозі	12
Розділ 2	16
Аналіз ефективності та безпеки	16
2.1. Дані для оцінки	16
2.1.1. Джерела даних	17
2.1.2. Стратегія пошуку даних	19
2.1.3. Відбір інформації	20
2.1.4. Оцінка якості даних	22
2.1.5. Презентація результатів включення досліджень	22
2.1.6. Синтез даних щодо ефективності	23
2.2. Аналіз безпеки	24
2.3. Представлення результатів	25
2.4. Обмеження дослідження	26
2.5. Висновки	27
Розділ 3	28
Фармакоекономічний аналіз	28
3.1. Методологія фармакоекономічного аналізу	28
3.2. Вибір технології порівняння (компаратора)	30
3.3. Перспектива	31
3.4. Часовий горизонт	31
3.4. Методи фармакоекономічного аналізу	32
3.4.1. Аналіз мінімізація вартості	33
3.4.2. Аналіз вартість-ефективність	33
3.4.3. Аналіз вартість-користь	33
3.5. Моделювання	34
3.6. Оцінка показників ефективності	37
3.7. Оцінка витрат (локальні дані в Україні)	37
3.7.1. Категорії витрат	38
3.7.2. Ідентифікація та вимірювання використаних ресурсів	38
3.7.3. Визначення собівартості одиниці	39
3.8. Дисконтування	40
3.9. Представлення даних	40

3.10. Аналіз чутливості	41
3.11. Обмеження аналізу та обговорення	42
3.12. Висновки	42
Розділ 4	43
Аналіз впливу на бюджет системи охорони здоров'я	43
4.1. Перспектива	43
4.2. Часовий горизонт	43
4.3. Складові елементи аналізу впливу на бюджет	44
4.4. Джерела даних	44
4.5. Цільова популяція населення	46
4.6. Порівняння сценаріїв	47
4.7. Аналіз витрат	48
4.8. Аналіз чутливості	49
4.9. Представлення результатів	49
4.10. Обмеження та обговорення	49
4.11. Висновки	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ТА РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АЕ** – аналіз ефективності
- ВВП** – валовий внутрішній продукт
- ВООЗ** – Всесвітня організація охорони здоров'я (англ. WHO)
- ДРЛЗ** – Державний реєстр лікарських засобів
- ДФЛЗ** – Державний формуляр лікарських засобів України
- КД** – клінічні дослідження
- ЛЗ** – лікарські засоби
- МКАР** – мультикритеріальний аналіз рішень (англ. multiple criteria decision analysis, MCDA)
- МОЗ** – Міністерство охорони здоров'я
- НПОЛЗ** – Національний перелік основних лікарських засобів
- ОЕСР** – Організація економічного співробітництва та розвитку (англ. Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)
- ОЗ** – охорона здоров'я
- ОТОЗ** – оцінка технологій охорони здоров'я (англ. health technology assessment, HTA)
- РД** – реальні дані (англ. real world evidence, RWE)
- РКД** – рандомізовані клінічні дослідження
- СО** – систематичний огляд
- ТОЗ** – технологія охорони здоров'я
- ФЕА** – фармакоекономічний аналіз
- ЄС** – Європейський Союз
- ЯЖ** – якість життя
- DALY** – роки життя, скориговані за інвалідністю (англ. disability adjusted life years)
- EUnetHTA** – Європейська мережа агентств із оцінки технологій охорони здоров'я (англ. European network for Health Technology Assessment)
- ICER** – інкрементальний показник ефективності витрат (англ. incremental cost-effectiveness ratio) або показник економічної ефективності.
- ISPOR** – Міжнародне товариство фармакоекономічних досліджень та досліджень результатів (англ. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)
- LYG** – додані роки життя (англ. life-years gained)
- NICE** – Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги (англ. National Institute for Health and Care Excellence)
- QALY** – роки життя, скориговані за якістю (англ. quality adjusted life years)

ГЛОСАРІЙ

Альтернативна вартість (*opportunity cost*). Вартість інвестування в технологію ОЗ є альтернативою іншим програмам ОЗ, які були усунуті після її впровадження. Це найкраще можна оцінити за рахунок користі для здоров'я, яка могла б бути досягнутою, якщо гроші були витрачені на наступну найкращу альтернативну технологію.

Аналіз економічної ефективності (*cost-effectiveness analysis*) – це дизайн економічного дослідження, в якому порівнюються як витрати так і результати використання альтернативних технологій ОЗ, які вимірюються за допомогою одного показника, як правило, в натуральних одиницях (наприклад, додані роки життя, запобігання смерті, уникнення інфаркту або виявлені випадки).

Аналіз рішень (*decision analysis*) – це кількісний підхід у прийнятті рішень в умовах невизначеності, де всі релевантні елементи рішення – альтернативні дії, ймовірність подій і фінальні наслідки, є явно представлені у моделі.

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

Багатофакторний аналіз чутливості (*multi-way simple sensitivity analysis, scenario analysis*). Два та більше параметрів змінюються одночасно, і оцінюється загальний ефект впливу на результати.

Викривлення результатів (*confounding*). Фактор, який викривляє (спотворює) результати є змінною, яка впливає як на залежну змінну, так і на незалежну змінну, що викликає невірний зв'язок. Викривляючі фактори є причинно-наслідковим поняттям, і тому не можуть бути описані в термінах кореляцій або зв'язків. Наприклад, у дослідженні викривлення (спотворення) результатів виникає тоді, коли спотворюється ефект ЛЗ на результат через зв'язок між когортою населення або ЛЗ, або результатом та іншим чинником (змінна величина викривлення результатів), який може вплинути на результат незалежно від досліджуваної технології.

Дисконтування (*discounting*). Витрати і результати лікування, що понесені сьогодні є зазвичай більш цінними, ніж у майбутньому. Дисконтування – це процес надання меншої ваги витратам і результатам лікування, які мають місце відбуватися у майбутніх періодах. Дисконтування дозволяє оцінити теперішні витрати, керуючись принципом, що люди віддають більшу перевагу результату або грошам сьогодні у порівнянні із майбутніми періодами.

Діаграма «forest plot» – це 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 дослідженні. З цієї діаграми можна отримати дані про розподіл оцінок ефекту лікування у всіх включених дослідженнях.

Довірчий інтервал (*confidence interval, CI*) – діапазон значень для невідомого параметра (наприклад, значення артеріального тиску), що визначає, що існує певна ймовірність того, що в ньому знаходиться значення параметра.

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

Ефективність клінічна (*efficacy*) – це ступінь оцінки ефекту лікування, в якій технологія є ефективною у контрольованих умовах дослідження (клінічне дослідження третьої фази).

Ефективність практична (результативність) (*effectiveness*) – це ступінь оцінки ефекту лікування, за якою технологія (втручання) дає загальну користь для здоров'я, беручи до уваги користь лікування та побічні явища у звичайній клінічній практиці. (постмаркетингове дослідження четвертої фази).

Ймовірнісний аналіз чутливості (*probabilistic sensitivity analysis*). Розподіл ймовірностей присвоюється неточним параметрам і включається до моделей оцінки на основі аналітичних методів аналізу рішень (наприклад, метод Монте-Карло).

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

Кінцева точка (*endpoint*) – подія або результат у дослідженні, який можна виміряти та становить одне із цільових результатів дослідження. Детальний опис та визначення кінцевих точок знаходиться у протоколі дослідження.

Компаратор (*comparator*) – це стандартна технологія (поточна практика), з якою порівнюється нова досліджувана технологія.

Корисність (*utility*) – це міра переваги людини до певного стану здоров'я у порівнянні з іншими станами здоров'я. Шкала корисності призначає числові значення від 0 (смерть) до 1 («ідеальне» здоров'я). Стан здоров'я можна вважати гіршим за смерть і таким чином мати негативне значення.

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

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

Мультикритеріальний аналіз рішень (*multiple criteria decision analysis*) – це комплексний процес, який дає методичну можливість враховувати інші важливі критерії: наприклад, поширеність захворювання, аспекти інноваційності ЛЗ, соціоекономічні наслідки водночас з базовими показниками витрат та ефективності, що є важливим для прийняття рішень в сфері забезпечення та фінансування ЛЗ.

Однофакторний аналіз чутливості (*one-way simple sensitivity analysis, univariate analysis*). Кожен параметр змінюється індивідуально у заданих межах, щоб оцінити вплив одного параметра на результати дослідження.

Оцінка технологій охорони здоров'я (*health technology assessment*) – це міждисциплінарний процес, який узагальнює інформацію про медичні, економічні, соціальні, етичні та правові аспекти щодо використання ТОЗ в систематичний, неупереджений та прозорий спосіб для системного і прозорого процесу прийняття управлінських рішень, враховуючи інтереси пацієнтів та для досягнення найвищої користі для здоров'я.

Показники результатів лікування (*outcomes*) – це показники вимірювання можливих результатів лікування із використанням профілактики або технологій ОЗ.

Рішення проблеми (*decision problem*) – це детальний опис інтервенції, популяції пацієнтів, вимірювання показників результатів лікування та перспективи, адаптованої у ОТОЗ, пов'язаної із тими рішеннями, для інформування яких розроблена дана оцінка.

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

Систематичний огляд (*systematic review*) – це 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, а також для вилучення, збору та звітування про їх результати. Статистичний мета-аналіз може бути використаний у систематичному огляді, але це не є обов'язковим.

Технологія охорони здоров'я (*health technology*) – це будь-який метод, що використовується тими, хто працює в закладах ОЗ, для сприяння здоров'ю, запобіганню та лікуванню захворювань, а також поліпшення реабілітації та довгострокового догляду. Наприклад, це лікарські засоби, вакцини, медичні вироби, методи хірургічного втручання, діагностики та громадського здоров'я.

Розділ 1

Вступ до оцінки технологій охорони здоров'я

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

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

У країнах Європейського Союзу (ЄС) застосування ОТОЗ забезпечує оцінку додаткової цінності досліджуваної (нової) технології поряд з діючою практикою, а також допомагає перерозподілити фінансування на ефективніші ТОЗ. ОТОЗ має на меті надати інформацію для прийняття рішень на основі обґрунтованих даних в контексті політики в ОЗ. Ці рішення є пацієнт-орієнтовані, які спрямовані на досягнення лікування із найкращою ефективністю та оптимального використання фінансових ресурсів.

Керівна настанова з оцінки технологій охорони здоров'я розроблена з метою встановлення основних принципів та методології ОТОЗ (підготовки заяви) в Україні (аналізу клінічної ефективності та безпеки, фармакоеконічного аналізу ТОЗ) на основі огляду кращих міжнародних практик з ОТОЗ та їх адаптації до локальних умов. Користувачами керівної настанови є всі зацікавлені сторони із ОТОЗ в Україні – виконавці звітів з ОТОЗ та їх користувачі: співробітники фармацевтичних компаній, клініцисти, провізори, пацієнти, управлінці.

Повний звіт з ОТОЗ включає такі інформаційні блоки:

- аналіз рішення проблеми;
- аналіз ефективності (АЕ) та безпеки;
- фармакоеконічний аналіз (ФЕА);
- аналіз впливу на бюджет системи охорони здоров'я.

На першому етапі оцінки технології слід провести аналіз вирішення проблеми, який є основою для АЕ і безпеки, ФЕА та впливу на бюджет.

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

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

Таблиця 1. Структура Базової моделі оцінки технологій охорони здоров'я EUnetHTA

№	Інформаційний блок для Базової моделі ОТОЗ
1.	Визначення проблеми та використання ТОЗ на час дослідження (групи пацієнтів, епідеміологія, доступність, протоколи лікування даного захворювання)
2.	Детальний опис і коротка характеристика ТОЗ, що порівнюються
3.	Аналіз ефективності
4.	Безпека (побічні реакції, токсичність, толерантність, дані фармаконагляду)
5.	Фармакоеконічний аналіз
6.	Етичні аспекти
7.	Організаційні аспекти
8.	Соціальні аспекти
9.	Правові аспекти

Заява до Експертного комітету повинна складатися з короткого огляду, головного тексту заяви та додаткової інформації (додатки та технічна документація).

Аналіз рішення проблеми та використання оцінюваної технології в медичній допомозі

Даний інформаційний блок охоплює дослідження та огляд основної інформації, що необхідна для підготовки якісного та повного звіту з ОТОЗ, а саме:

- визначення мети і завдання дослідження відповідно до проблематики питання,
- зазначення користувачів результатів дослідження,
- перспективи платника (держава, страхова компанія, пацієнт),
- часові обмеження,
- аналіз сучасного рівня використання ТОЗ,
- опис захворювання та методи його лікування,
- опис популяції пацієнтів,
- епідеміологія,
- медичне і фармацевтичне забезпечення пацієнтів в Україні,
- регуляторний статус технології, включення ЛЗ у галузеві стандарти в Україні з клінічного управління захворювання, що вивчається (клінічні настанови, уніфіковані клінічні протоколи, формуляри)
- тягар хвороби для пацієнта і суспільства.

Наступним етапом проводиться опис досліджуваної та альтернативної ТОЗ його відповідності до міжнародних стандартів надання медичної допомоги, порівняння зі світовою практикою та діючими уніфікованими протоколами лікування в Україні.

Інформаційний пошук та огляд проводять із використанням схеми PICO. Рекомендації відносно побудови стратегії пошуку подані в керівництвах Cochrane (The Cochrane Handbook, Chapter 10, Version 5.1.0), де описана концепція схеми PICO, яка відображає ключові елементи пошуку, які слід застосовувати:

P – population – досліджувана популяція населення (пацієнти),

I – intervention – технологія, яка вивчається,

C – comparator – альтернативна технологія,

O – outcomes – результати лікування.

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

Важливими під час проведення пошуку є чітка документальна фіксація баз даних, часу і періоду проведення, використовуваних стратегій та джерел, загальне число результатів, отриманих після кожного пошуку в кожній базі даних і кількість результатів після видалення дублікатів, експорт, завантаження відповідних даних та їх збереження.

Визначення потреби охорони здоров'я в досліджуваному ЛЗ

Попередня оцінка потреби охорони здоров'я в досліджуваному ЛЗ повинна бути проведена за даними статистики Міністерства охорони здоров'я України та/або Державної служби статистики України та з використанням нормативно-правової бази України з цього питання. Можуть вказуватись й інші джерела (з посиланнями), що містять відповідну інформацію щодо України (ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий Банк тощо), з обґрунтуванням необхідності використання цих джерел. Важливим є визначення частки хворих за показанням, що вивчається, які будуть потребувати застосування досліджуваного ЛЗ в Україні.

Досліджувана популяція населення (P – population)

Слід представити огляд схем лікування захворювання та для якої цільової популяції населення використовується новий досліджуваний ЛЗ. Слід включити достатньо деталей стосовно постановки діагнозу, симптомів, прогнозу та інших пов'язаних з цим питань. Важливим є опис цільової популяції в Україні, що буде потребувати лікування запропонованим ЛЗ (наприклад, вік, стать, важливі супутні захворювання та характеристики, пов'язані з хворобою або станом). Необхідно узагальнити поширеність та захворюваність в Україні, використовуючи дані надійного джерела (дані офіційної статистики МОЗ України та/або Державної служби статистики України, ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світового Банку тощо).

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

Слід зазначити анатомо-терапевтично-хімічну класифікацію та опис фармакологічної дії запропонованого ЛЗ та ТОЗ порівняння. Слід обрати ТОЗ порівняння у контексті цільової популяції в Україні, визначити діючі альтернативні методи лікування в Україні та ТОЗ, що, найімовірніше, будуть замінені в клінічній практиці. Слід обрати один компаратор для аналізу.

Компаратори – це технології, в яких ефективність, безпека та витрати є орієнтиром у оцінці нової технології. Порівняння полягає в тому, щоб перевірити, чи має оцінювана нова технологія додаткову клінічну чи економічну ефективність.

Найчастіше компаратором буде стандартна практика лікування, найбільш призначувана терапія в Україні. Якщо запропонований ЛЗ є призначений для цільової популяції, для якої немає медикаментозного лікування, що в даний час використовується, тоді порівняльною технологією буде вважатись краща підтримуюча терапія (*best supportive care*) даного захворювання, що використовується в Україні згідно чинних медико-нормативних документів на момент подачі Заяви (наприклад, лікування без застосування ЛЗ, хірургічне втручання). Технологією порівняння може бути ЛЗ, що не включено до НПОЛЗ.

Якщо на досліджуваній ЛЗ вже існує фармакологічний аналог, тоді компаратором буде ЛЗ, що є аналогом та призначається найбільшій кількості пацієнтів у цільовій популяції на даний час в Україні. Якщо досліджуваний ЛЗ є новим терапевтичним класом, але буде використовуватися для цільової популяції, для якої вже існують інші широко вживані ЛЗ, основним компаратором, як правило, буде ЛЗ, що найчастіше застосовується у діючій практиці для даної цільової популяції в Україні.

Показники результатів лікування (O-outcomes)

Оцінка переваг для здоров'я у ОТОЗ повинна бути здійснена на основі аналізу клінічно значущих кінцевих результатів, які є важливими при цьому захворюванні. Нижче представлені три основні категорії клінічно значущих результатів:

- кінцеві точки, пов'язані із смертю;
- кінцеві точки, пов'язані з захворюваністю;
- кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя (HRQoL).

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

Сурогатна кінцева точка або “маркер” (*surrogate endpoint*) – це кінцева точка, яка має на меті замінити клінічну кінцеву точку, що не може спостерігатися у випробуванні. Це змінна, яка забезпечує непряме вимірювання ефекту лікування, коли прямі вимірювання клінічної ефективності не є можливі за обґрунтованих причин. Прикладами сурогатних кінцевих точок є артеріальний тиск, рівень холестерину. У Сурогатні кінцеві точки можуть корелювати з клінічними кінцевими

точками, але між ними не завжди є гарантований взаємозв'язок. Клінічно значущі результати включають також побічні реакції на ЛЗ (класифіковані як серйозні та несерйозні) та побічні явища.

Результати, про які повідомляється в аналізі, повинні:

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

Результати лікування слід аналізувати в найдовший доступний період спостереження. Результати лікування в короткочасному періоді спостереження є достатніми для гострого перебігу захворювання (наприклад, інфекційні хвороби), яке не має довгострокових наслідків.

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

Композитні (комбіновані) результати (*composite outcomes*) – це результати, в яких поєднуються дві або більше кінцевих точок. 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 розглянуто, але згодом було відхилено. Розбити комбінований результат і представити результати (наприклад, порівняльне співвідношення) кожного компонента як вторинний результат. Комбіновані результати повинні бути належним чином оброблені при розподілі результатів, щоб було зафіксовано справжню оцінку результатів кожного компоненту.

Розділ 2

Аналіз ефективності та безпеки

Аналіз ефективності (АЕ) полягає у представленні результатів лікування із використанням досліджуваної технології (ЛЗ). Даний аналіз повинен містити інформацію про ефективність та безпеку застосування технології у визначеній популяції пацієнтів за визначеним показанням порівняно із відповідними компараторами (аналіз відносної клінічної ефективності).

Інформація щодо ефективності враховує основні два запитання: чи може ТОЗ працювати і чи ТОЗ таки працює у практиці? Тобто, оцінка ефективності зазвичай охоплює два поняття:

- 1) ефективність клінічна (*efficacy*) визначає до якої міри ТОЗ спричиняє більше користі, ніж шкоди в ідеальних умовах: протокол рандомізованого контрольованого дослідження (РКД);
- 2) ефективність практична (*effectiveness*) показує до якої міри ТОЗ спричиняє більше користі, ніж шкоди в звичайних умовах реальної практики лікування (оцінка лікарем у стаціонарі чи амбулаторних умовах).

Розділ 2 охоплює такі основні інформаційні блоки:

- систематичний пошук та огляд літератури;
- аналіз та інтерпретація результатів кожного включеного дослідження, зазначаючи оцінку величини ефекту лікування, пов'язаної з використанням досліджуваного ЛЗ порівняно із компаратором; визначення факторів, що можуть вплинути на оцінку достовірності (внутрішньої та зовнішньої валідності) отриманих результатів;
- представлення додаткових аналізів, коли застосування оцінки порівняльної ефективності досліджуваного ЛЗ неможливо отримати з усієї сукупності досліджень;
- оцінка застосовності представлених доказів до локальних місцевих умов в Україні.

Представлений висновок щодо ефективності є основою для проведення ФЕА (Розділ 3).

2.1. Дані для оцінки

На всіх етапах процес відбору даних для СО повинен бути виконаний принаймні двома аналітиками, які працюють незалежно та самостійно.

Доказові дані, представлені в АЕ стосуються не тільки ефективності в умовах КД, а також і в реальних умовах клінічної практики.

Дані потрібно збирати за допомогою систематичного огляду (СО) РКД на основі протоколу, розробленого із зазначенням мети та використанням відповідних чітких та деталізованих критеріїв для включення/невключення даних до аналізу.

Повинно бути детально описано методи пошуку, які гарантують, що всі відповідні РКД або контрольовані дослідження було включено в АЕ. Основною метою є визначення всіх РКД, які порівнюють досліджуваній ЛЗ із компаратором. У разі відсутності прямих порівнянь, слід провести пошук РКД, за допомогою яких можна буде здійснити непряме порівняння. Якщо неможливо провести непряме порівняння, слід провести пошук контрольованих досліджень.

Проте якщо обрано підхід представлення непрямого порівняння або контрольованих досліджень за наявності прямих порівнянь у РКД, необхідно обґрунтувати вибір такого підходу.

2.1.1. Джерела даних

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

По-перше, слід провести систематичний пошук доказових даних щодо АЕ досліджуваної ТОЗ відповідно до поставленого питання дослідження. Слід відмітити, що відповідно до міжнародних керівних рекомендацій ISPOR щодо перенесення даних, дані щодо ефективності та безпеки підлягають перенесенню між країнами в разі відповідності досліджуваному питанню.

Слід знайти існуючі систематичні огляди та незалежні звіти з ОТОЗ у таких інформаційних ресурсах із доказової медицини:

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

На наступному етапі АЕ, слід представити висновки з виявлених вторинних джерел доказової медицини та обговорити їх обмеження, зокрема в контексті мети та виконання даного аналізу. Слід відзначити, що

Визначені дослідження також можуть бути використані як джерело аналітичної інформації при рішенні заданої проблеми. У виправданих та обґрунтованих випадках допускається проводити АЕ, виходячи виключно з результатів знайдених СО (необхідність проведення АЕ за короткий час, виявлені СО є систематичними, оновленими, відповідають на питання дослідження та їх методологія відповідає вимогам щодо якості).

Якість СО слід оцінювати, використовуючи актуальну версію шкали AMSTAR https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php.

Метою проведення СО 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 вибраним компаратором (*head to head trials*). Основними базами даних для пошуку первинних досліджень є:

- PubMed
- EMBASE
- Кокрейнівська бібліотека
- NICE Evidence search

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

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

- посилання на літературу, що містяться в публікаціях про клінічну ефективність та практичну ефективність;
- реєстри клінічних випробувань (clinicaltrials.gov і clinicaltrialsregister.eu), щоб знайти дослідження, які є завершені, але ще не опубліковані.

Також для пошуку додаткової інформації для вирішення мети звіту з ОТОЗ можна використовувати нижченаведені методи:

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

Отже, дані з АЕ в основному отримуються методом проведення систематичного огляду РКД.

У випадку рідкісних захворювань та/або етичних проблем, пов'язаних з проведенням КД, виправдано оцінити ефективність, виходячи з непорівняльних досліджень (*single arm study*), особливо коли такого типу дослідження рекомендовано регуляторними органами з суворою регуляторною політикою.

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

За визначенням робочої групи експертів Міжнародного товариства фармакоеконімічних досліджень (ISPOR) термін реальні дані (англ. *real world evidence*) охоплює різноманітні типи інформації, які використовуються для прийняття рішень та отримані не із РКД, а за даними реальної практики. РД відрізняються за типом результатів лікування (клінічні, економічні, отримані від пацієнтів), надійністю і валідністю доказових даних для прийняття рішень. За методологією та підходами до одержання РД класифікуються на:

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

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

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

4) адміністративні дані на основі діючих баз даних;

5) опитування та інтерв'ювання фахівців охорони здоров'я, фармацевтичного сектору, пацієнтів;

6) електронні медичні карти пацієнтів.

Як результат РД є невід'ємною складовою у прийнятті рішень щодо фінансування та реімбурсації ТОЗ, оскільки вони забезпечують і висвітлюють розуміння результатів лікування пацієнтів в реальних умовах, відображаючи діючу практику системи ОЗ. РД доповнюють і уточнюють інформацію з клінічної ефективності, отриману як «золотий стандарт» із РКД, даними із реальної практичної ефективності, одержаними від ширшої популяції пацієнтів.

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

2.1.2. Стратегія пошуку даних

Стратегія пошуку інформації повинна бути розроблена на основі визначеної проблеми рішення і відповідати рекомендаціям Кокрейнівського посібника, зазначених EUnetHTA щодо належного проведення систематичного огляду (<http://handbook-5-1.cochrane.org/>).

Якщо аналіз ефективності ґрунтується на КД, необхідно надати також стратегію пошуку для РКД, щоб підтвердити їх відсутність.

Критерії пошуку повинні містити елементи схеми PICO, представленої в розділі 1.

Рекомендовано, щоб кінцевим результатом пошуку був перелік усіх доступних досліджень та даних, необхідних для надійної оцінки ефективності та безпеки оцінюваної ТОЗ.

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

Презентація результатів пошуку повинна містити таку інформацію:

- ключові пошукові слова та дескриптори, використовувані для пошуку;
- використані оператори «Boolean» (AND, OR, NOT);
- використані фільтри;
- проміжок часу пошуку / дата останнього пошуку;
- кількість ідентифікованих записів окремо для кожного запиту, використаного в стратегії пошуку.

2.1.3. Відбір інформації

Процес відбору даних для систематичного огляду повинен бути виконаний принаймні двома незалежними експертами.

Перевірку відповідності ідентифікованих доказових даних у аналізі до критеріїв включення слід виконувати поетапно. Перший етап передбачає вибір на основі назв і тез, а згодом – на основі повних текстів публікацій.

Вибір дослідження повинен здійснюватися на основі критеріїв включення та виключення, обраних перед початком пошуку, відповідно до визначеної PICO схеми (протокол CO).

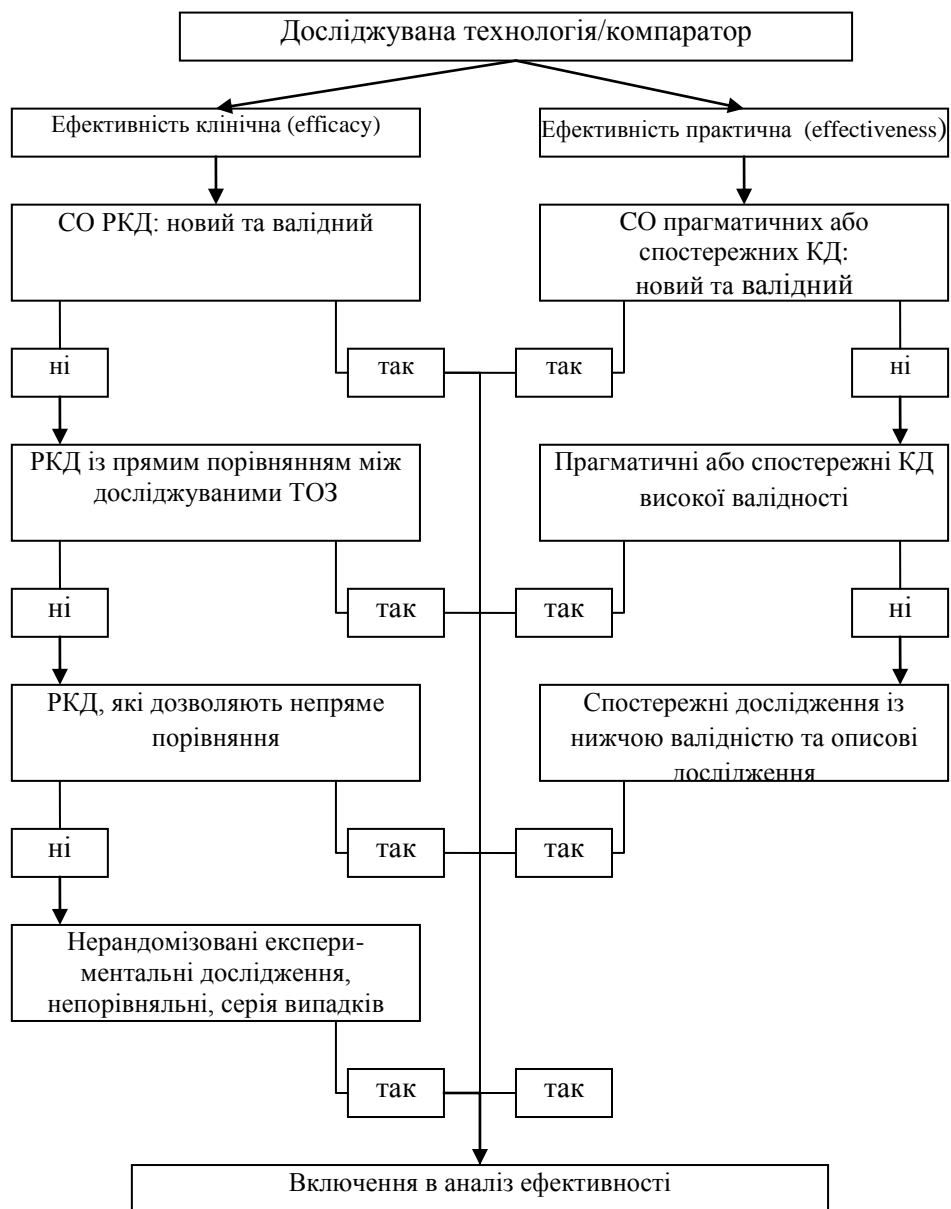
Представлення результатів пошуку за допомогою блок-схеми PRISMA

Остаточний вибір даних повинен бути представлений у формі діаграми у відповідності до правил PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>). Повинні бути зазначені причини виключення досліджень на кожній стадії відбору та докладні причини виключення для повнотекстових публікацій.

Дані досліджень можуть бути виключені на основі таких підстав:

- 1) нерандомізоване дослідження (даний критерій не є релевантним, коли пошук повторюється для визначення нерандомізованих досліджень);
- 2) некоректне втручання (наприклад, коли ТОЗ використовується в комбінації з іншою, що виходить за межі досліджуваного показання для застосування);
- 3) не включає ту когорту пацієнтів, які будуть потребувати даного ЛЗ за визначеними у Заяві показаннями;
- 4) не порівнюється з основним ЛЗ порівняння (не стосується Заяв, що складені на основі непрямого порівняння РКД).

Рис.1. Схема алгоритму вибору даних для аналізу ефективності



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

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

2.1.4. Оцінка якості даних

Оцінка якості даних дозволяє визначити їх внутрішню та зовнішню валідність.

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

- методологія кожного дослідження;
- ризик похибки;
- послідовність результатів окремих досліджень, включених в огляд;
- чи результати цього дослідження безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

2.1.5. Презентація результатів включення досліджень

У цьому резюме необхідно вказати кількість та тип включених досліджень, характеристики кожного дослідження: рандомізацію, метод приховування, «засліплення» учасників дослідження, період проведення дослідження, кількість місць проведення дослідження, список спонсорів, розмір вибірки дослідження (вказати чи були пацієнти, які достроково завершили дослідження та з яких причин), характеристика пацієнта (з зазначенням будь-яких відмінностей щодо гендерного складу, віку, стадії захворювання (при необхідності), соціального походження, етнічного походження, або супутніх захворювань), деталі втручання та повідомлення про результати (критерії оцінки мають бути чітко зазначені в дослідженні). У випадках, коли виміри результату вимагають деякого ступеня суб'єктивності, повинні бути передбачені відповідні докази того, що виміри, які використані, є надійними і були перевірені перед їх

використанням у дослідженні), а також іншу інформацію, що має відношення до зовнішньої валідації.

Таблиця 2. Класифікація даних за ієрархією доказовості

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

СО РКД (із мета-аналізом даних окремого пацієнта, мета-аналізом результатів включених первинних досліджень або без мета-аналізу), які відображають клінічну проблему з точки зору цільової популяції, релевантного компаратора та кінцевих точок мають найвищий рівень доказовості.

2.1.6. Синтез даних щодо ефективності

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

Слід представити такі результати з кожного випробування:

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

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

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

2.2. Аналіз безпеки

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

Побічна реакція ЛЗ (*adverse drug reaction*) – це будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає при застосуванні ЛЗ. Реакція у цьому контексті означає, що причинно-наслідковий зв'язок між ЛЗ та побічним явищем є принаймні обґрунтованою (резонною) можливістю. Побічна реакція може виникнути при застосуванні ЛЗ відповідно чи невідповідно до інструкції для медичного застосування або при впливі ЛЗ, пов'язаному з професійною діяльністю. Застосування невідповідно до інструкції для медичного застосування включає застосування не за показаннями, передозування, неправильне застосування, зловживання та помилки, пов'язані із застосуванням ЛЗ.

Побічне явище (*adverse event*) – це будь-який несприятливий медичний прояв у досліджуваного, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням ЛЗ. Побічним явищем може бути будь-який небажаний та непередбачений прояв (у тому числі зміни лабораторних даних), симптом або захворювання, які збігаються за часом із застосуванням (досліджуваного) ЛЗ, незалежно від того, пов'язано це з прийомом (досліджуваного) ЛЗ чи ні.

Метою аналізу безпеки є:

- ідентифікація побічних реакцій ЛЗ та побічних явищ;
- оцінка цих подій щодо частоти та клінічної значущості;
- порівняння профілів безпеки досліджуваного ЛЗ та компаратора.

Огляд аналізу безпеки повинен бути адаптований до визначеної проблеми рішення і особливостей досліджуваної технології. У деяких випадках алгоритм проведення дослідження з безпеки може бути аналогічним до АЕ. Однак, це часто має бути розширена оцінка, зокрема, у випадку дослідження інноваційної технології, технології, які часто мають побічні реакції і викликають серйозні або важкі побічні реакції.

Якщо даних досліджень, включених до АЕ, недостатньо для оцінки профілю безпеки, слід розглянути питання про включення додаткових критеріїв до СО, як з точки зору кількості пацієнтів, в яких технологія може бути використана, втручання (інший режим дозування, спосіб введення і т. д.), а також методології включених досліджень.

Якщо стратегія пошуку доказових даних, що стосуються оцінки безпеки та критерії включення та виключення відрізняються від критеріїв АЕ, тоді слід представити окрему стратегію пошуку.

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

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

Якщо визначено безліч різних несприятливих побічних реакцій, тоді допускається звузити оцінку безпеки до аналізу найважливіших реакцій на ліки (найбільш поширені, серйозні та важкі побічні явища).

2.3. Представлення результатів

Результати КД повинні бути представлені за допомогою значень параметрів, що показують відмінності у показнику ефективності та безпеки оцінюваної ТОЗ у порівнянні з компараторами (результати для дихотомічних змінних (*dichotomous outcome variables*) повинні бути представлені в формах відносних і абсолютних значень параметрів).

Якщо провести порівняльну оцінку АЕ досліджуваної ТОЗ неможливо (наприклад, непорівняльні дослідження *single arm study*, аналіз даних щодо безпеки), результати досліджень, включених до аналізу повинні бути представлені в таблицях.

Результати мета-аналізу слід представити за допомогою відповідних числових значень та діаграми «forest plot». Необхідно представити окремо результати кожного дослідження, включених в мета-аналіз (якщо це можливо надати інформацією про статистичне значення параметрів результатів (р-значення, довірчий інтервал). Для кожного мета-аналізу, результати тесту неоднорідності слід представити відповідно до Кокрейнівського посібника.

Дослідження, які суттєво відрізняються за однією чи кількома ключовими характеристиками (наприклад, учасники, втручання, вимірювані результати), не повинні об'єднуватися. Вибір між прямим та непрямим порівнянням є специфічним для конкретного контексту і залежить від поставленого питання, а також наявних доступних доказів. У разі наявності прямих досліджень “head-to-head studies” високої методологічної якості, прямі порівняння є кращими, оскільки рівень доказів є високим. Непряме порівняння слід проводити лише тоді, коли основні дані з досліджень, що порівнюються є однорідними та узгодженими, інакше результати не будуть достовірними. Якщо є прямі та непрямі докази, їх можна оцінити окремо. Слід зробити спроби пояснити будь-які розбіжності між результатами, отриманими з огляду на характеристики дослідження.

2.4. Обмеження дослідження

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

- 1) у частині, що стосується обмежень аналізу, слід зазначити:
 - обмеження щодо використовуваних аналітичних методів;
 - ризик представлення неповних висновків.
- 2) у частині, що стосується обмежень наявних даних, слід зазначити обмеження в результаті неповних, неоднозначних даних у контексті певної проблеми, включаючи:
 - обмеження методології;
 - вид включених КД;
 - ризик зміщення;
 - розбіжності в результатах;
 - відсутність оцінки клінічно значущих кінцевих точок;
 - значні втрати для подальшого спостереження;
 - відсутність інформації про перевірку кінцевих точок.

2.5. Висновки

Слід представити висновки, сформульовані на основі аналізу ефективності та безпеки досліджуваного ЛЗ. У висновках необхідно зазначити результати порівняння клінічної ефективності та практичної ефективності.

Розділ 3

Фармакоєкономічний аналіз

Фармакоєкономічний аналіз (ФЕА) – це економічна оцінка досліджуваної порівняно із відповідним компаратором (ідентифікованим під час аналізу рішень проблеми), коли вимірюють і порівнюють як витрати, так і ефективність (результати) лікування, щоб інтерпретувати їх для прийняття рішень.

Для ФЕА рекомендовано провести огляд літератури для ідентифікації уже проведених аналізів оцінюваної технології, що використовується за показанням, що є предметом цього аналізу. Як частина огляду рекомендується здійснити пошук у базах даних: PubMed, Кокрейнівська бібліотека, 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 (Міжнародне товариство фармакоєкономічних досліджень, <https://www.ispor.org/>),

Слід вказувати посилання на ідентифіковані публікації результатів аналізів та досліджень.

3.1. Методологія фармакоєкономічного аналізу

Показники ефективності (виживаність, якість життя тощо), включені у ФЕА для досліджуваної ТОЗ та компараторів повинні бути визначені на основі аналізу ефективності (АЕ). ФЕА повинен бути послідовним щодо вибору компараторів із аналізом рішення проблеми та АЕ.

Економічна модель має бути подана у програмі MS Excel та мати можливість редагування вхідних даних.

Рекомендовані підходити до проведення ФЕА:

- фармакоєкономічний аналіз *de novo* на підставі висновків від попередньо проведеного пошуку та результатів АЕ;
- адаптація проведеного ФЕА, якщо такий аналіз представлено в контексті тієї ж проблематики. Слід провести адаптацію базової (глобальної) моделі ФЕА у формі, що релевантна до українських локальних умов (даних) відповідно до керівних рекомендацій ISPOR щодо перенесення даних у економічних оцінках.

Відповідно до міжнародної практики перенесення даних із високоякісних закордонних звітів ОТОЗ в локальні умови є можливим та рекомендованим. Слід відзначити, що лише окремі складові елементи звіту з ОТОЗ є можливими до переносу, тому узгодження з локальними даними є абсолютно необхідним. Копіювання рекомендацій без узгодження з локальними даними може принести більше шкоди, ніж користі для системи ОЗ. Відповідно до експертної думки фахівців, ті ТОЗ, які є економічно ефективними в Західній Європі зазвичай не ефективні в Центральній та Східній.

Рекомендації найбільш авторитетного агентства з ОТОЗ в ЄС – NICE показують, що неможливим є повний перенос звіту без узгодження із локальними даними. ТОЗ із позитивними рекомендаціями і схваленням NICE можуть бути не схвалені в країнах із низьким рівнем доходів відповідно до цінкових розбіжностей та обмеженості місцевих бюджетів, а ТОЗ з негативними рекомендаціями можуть бути все таки економічно ефективними в Центральній і Східній Європі відповідно до гірших показників стану здоров'я і більше того вищого потенціалу користі для здоров'я цільової популяції.

Економічна частина звіту з ОТОЗ піддається найбільшій критиці стосовно переносу даних. Перенесення параметрів ефективності, особливо відносної ефективності є менш обмеженим. Узагальненість даних клінічних випробувань є прийнятним для реєстраційних процедур Європейським агентством з лікарських засобів (EMA).

Дані, що стосуються показників тягаря захворювання (популяція пацієнтів, показники прогресування захворювання, підгрупи пацієнтів), незадоволених медичних потреб, користі для здоров'я (базовий ризик, ефективність), витрат, цін та тарифи, споживання ТОЗ та впливу на бюджет, потребують врегулювання та пристосування до локальних умов проведення оцінки.

Оскільки перенесення даних щодо витрат у фінансових показниках є дуже обмеженим і виникає потреба насамперед у локальних даних – ціни, тарифи, вартісні показники, тому при адаптації аналізу до поточних умов, необхідно враховувати локальні українські дані щодо витрат та використання ресурсів.

Початкову ціну – вхідний параметр для аналізу економічної ефективності досліджуваної технології та компараторів рекомендовано обирати із офіційно опублікованих даних, наприклад, реєстру задекларованих оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ України, а у разі відсутності – представити обґрунтовану цінову пропозицію фармацевтичної компанії.

Структуру та параметри моделі щодо ймовірності захворюваності, прогресу діагностичних та терапевтичних процедур, навантаження на

первинну та вторинну ланку також слід адаптувати до українських умов (наприклад, ймовірність проведення трансплантації органів залежно не тільки від стану пацієнта, а й від можливостей і умов системи ОЗ).

3.2. Вибір технології порівняння (компаратора)

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

Компаратори – це технології, в яких ефективність, безпека та витрати є орієнтиром у оцінці нової технології. Порівняння полягає в тому, щоб перевірити, чи має оцінювана нова технологія додаткову клінічну чи економічну ефективність.

Вибірковою технологією може бути будь-яка ТОЗ – ЛЗ, медичні прилади, медичні процедури або психологічні втручання, променева терапія, фізіотерапія, хірургічні процедури, поради (наприклад, при припиненні куріння) та поєднання медичних втручань, що проводяться одночасно або послідовно, а також природний перебіг захворювання (без активного лікування). У випадку з медичною технологією, яка застосовується вперше при певному показанні з підтвердженою ефективністю застосування, компаратором є найкраща підтримуюча терапія (*best supportive care*) або технології з ефективністю плацебо.

На початковому етапі вибору компаратора слід розглянути всі можливості втручання, які можуть бути використані в оцінюваному показанні, особливо ті, що фінансуються за кошти держаного та місцевих бюджетів в Україні. Слід перш за все брати до уваги технології з даної терапевтичної групи, а також інші технології, які використовуються в оціненому показанні до застосування для досягнення подібного терапевтичного ефекту.

У більшості випадків компаратор для досліджуваного втручання повинен бути діючою (поточною) медичною практикою, або процедурою, яка в медичній практиці ймовірно, буде замінена досліджуваною технологією.

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

- перелік гарантованих ЛЗ, послуг, що фінансуються за кошти державного бюджету;
- маркетинговий аналіз ринку ЛЗ;
- клінічні протоколи, керівні настанови для клінічної практики та консультації з клінічними експертами;

➤ реєстри.

Якщо є суттєві причини, тоді рекомендується провести порівняння з іншими компараторами, наприклад – найдешевше втручання або те, що вважається найефективнішим (наприклад, відповідно до поточних рекомендацій з клінічної практики, систематичні огляди або експертні думки клініцистів). Якщо компаратор представлений генеричними ЛЗ, тоді слід обрати для порівняння торговельну назву ЛЗ, яка має найбільшу долю (частку) ринку, або найдешевший генерик.

Слід зберігати послідовність у виборі компараторів для клінічного та економічного аналізів.

Отже, на основі проведеного систематичного огляду та рекомендацій EUnetHTA, рекомендовано обирати такий компаратор, щоб відобразити найвідповідніше альтернативне втручання, що використовується у вітчизняній клінічній практиці. Вибір компаратора слід представити чітко та обґрунтовано.

3.3. Перспектива

Аналіз повинен проводитися з перспективи повноважень органу щодо фінансування ТОЗ та медичних послуг із державних коштів (з точки зору державного платника), а також можливий від спільної перспективи влади, яка зобов'язана фінансувати медичні послуги з державних фондів та бенефіціарів, з урахуванням співоплати за ТОЗ (спільна перспектива державного/публічного платника та бенефіціарів). Якщо співплата бенефіціарами відсутня або незначна в порівнянні з витратами, понесеними державним платником, можна скористатися лише перспективою державного платника.

Вищезгадані перспективи не виключають проведення (у виправданих випадках) додаткового аналізу з інших точок зору, такої як соціальна перспектива (з урахуванням непрямих витрат), провайдера чи перспективи державних фінансів (беручи до уваги перерахування таких пільг, як пенсії чи надбавки).

3.4. Часовий горизонт

Часовий горизонт ФЕА повинен бути достатньо довгим, щоб провести оцінку відмінностей між результатами та витратами на оцінювану ТОЗ і компараторами. Часовий горизонт має бути однаковим для вимірювання як вартості так і результатів для здоров'я. Вибрана довжина часового горизонту має бути обґрунтованою.

У випадку застосування технологій охорони здоров'я, для яких виникають результати та різні витрати протягом усього життя пацієнта, слід використовувати часовий горизонт тривалістю до кінця життя (*lifetime horizon*). Ефект від припущення щодо тривалості часового горизонту слід перевірити в аналізі чутливості (розроблена модель повинна дозволити модифікувати довжину часового горизонту).

Якщо економічний аналіз спрямований на мінімізацію витрат, а витрати на використання порівнюваних ТОЗ є постійними у часі, в такому випадку одиницю довжини часу можна використати 1 рік.

3.4. Методи фармакоеконічного аналізу

У світовій практиці застосовуються такі основні методи ФЕА, які відрізняються за метою, способом проведення, ступенем використання для прийняття рішень у системі охорони здоров'я, а саме:

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

Таблиця 3. Методи фармакоеконічного аналізу

Метод фармакоеконічного аналізу	Англ. термін	Одиниці вимірювання витрат	Одиниці вимірювання ефективності
Мінімізація вартості	<i>cost minimization analysis (CMA)</i>	грошові одиниці	аналогічні показники ефективності
Вартість-ефективність	<i>cost-effectiveness analysis (CEA)</i>	грошові одиниці	натуральні одиниці: рівень тиску крові, глюкози, роки життя
Вартість-користь	<i>cost-utility analysis (CUA)</i>	грошові одиниці	роки життя, скориговані за якістю (QALY)

Аналітичний метод завжди вибирається відповідно до виявленого та вимірюваного результату для здоров'я, і вибір завжди повинен бути обґрунтований.

Практично ФЕА повинен включати аналіз вартість-користь або вартість-ефективність.

За відсутності відповідних даних для виконання аналізу вартість-користь, аналіз вартість-ефективність повинен бути виконаний таким чином, що в результатах для здоров'я слід серед інших показників ефективності представити додані роки життя LYG (*life years gained*)

3.4.1. Аналіз мінімізація вартості

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

3.4.2. Аналіз вартість-ефективність

Мета аналізу вартість-ефективність полягає у визначенні різниці у вартості та ефективності порівнюваних ТОЗ. Результати повинні бути виражені однаково у натуральних одиницях. Наприклад, одиниці ефективності для технологій порівняння: кількість уникнутих небажаних явищ, період захворювання без симптомів, роки життя. Надається перевага такому показнику ефективності як додані роки життя LYG.

У аналізі економічної ефективності розраховується інкрементальний показник ефективності витрат ICER (англ. *incremental cost-effectiveness ratio*) – це співвідношення різниці вартості до різниці показників ефективності для порівнюваних ТОЗ, яке показує додаткові витрати на одиницю ефективності.

3.4.3. Аналіз вартість-користь

Метод ФЕА вартість-користь розглядається як окремий вид аналізу вартість-ефективність, в якому результати лікування представлені як роки життя, що 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 (ЯЖ) пацієнта. При цьому ЯЖ змінюється від 0 (стан смерті) до 1 (гіпотетичний стан максимального здоров'я). Вибір значень користі станів здоров'я має ключовий вплив на результати даного методу аналізу.

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

Переважно інструментом для вимірювання якості життя дорослих є опитувальник EQ-5D (версія EQ-5D-3L або EQ-5D-5L, <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>). Зміни в якості життя повинні повідомлятися безпосередньо пацієнтами (заповнення анкети EQ-

5D), в той час як користь, пов'язана з цією зміною, повинна виходити з набору значень користі, отриманого шляхом вимірювання переваг різних станів здоров'я в загальному населенні з використанням одного з методів вибору.

Норми користі, засновані на вимірюванні, використовуючи візуальну аналогову шкалу (VAS), не виконують цю вимогу.

Результатом ФЕА вартість-користь є інкрементальний коефіцієнт корисності витрат (англ. *incremental cost-utility ratio*, ICUR), який є співвідношенням різниці витрат та різниці в показниках ефективності - QALY для порівнюваних технологій охорони здоров'я.

3.5. Моделювання

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

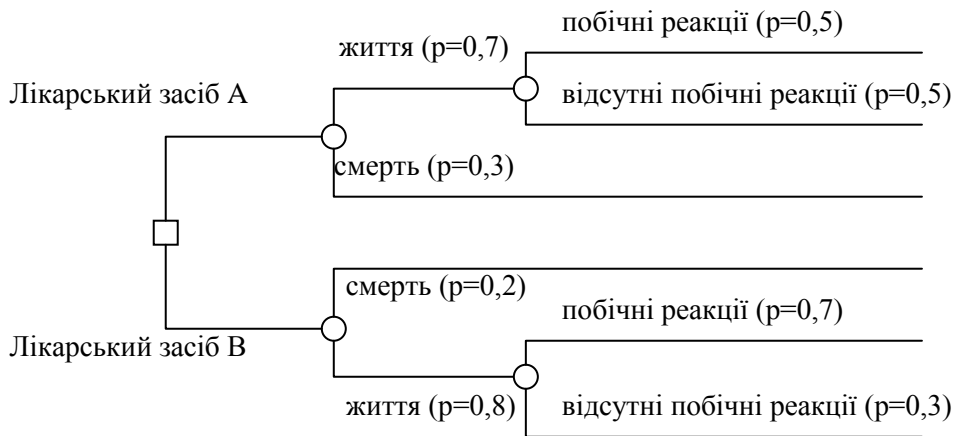
Рекомендується, щоб модель була максимально простою та прозорою, однак, зберігаючи рівень деталізації, необхідний для правильного визначення економічної ефективності порівнюваних ТОЗ.

Припущення моделі повинні бути чіткими, добре обґрунтованими та перевіреними в аналізі чутливості. Моделі повинні розроблятися з використанням загальноприйнятих доступних інструментів з використанням програмного забезпечення MS Excel. Повинно бути технічно можливо перевірити розроблену модель.

Основні типи моделей

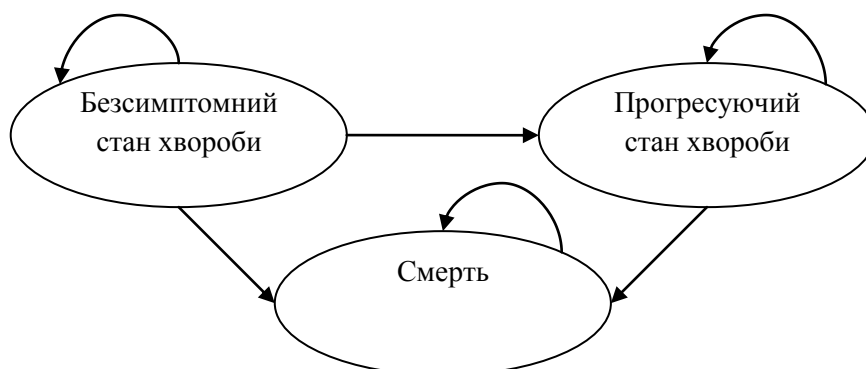
Моделі «дерево рішень» (*decision tree models*) визначають клінічні результати та/або витрати, пов'язані з кожним з різних варіантів лікування, з урахуванням ймовірностей виникнення захворювання та переходу у різні стани здоров'я (*health states*). Основним обмеженням такого типу моделі є те, що вони не підходять для визначення та моделювання численних подій, які повторюються з часом.

Рис. 2. Блок-схема моделі «дерево рішень» із ймовірністю вибору вузлів і вузлів рішень



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

Рис.3. Простий Марківський процес із включенням трьох станів



Принципи передового досвіду моделювання представлені в табл.4.

Таблиця 4. Алгоритм моделювання у аналізі економічної ефективності

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 причинно-наслідковим зв'язкам між змінними величинами. Недостатність даних не завжди виправдовує видалення певних станів чи спрощення моделі.
Компаратори	Модель повинна враховувати компаратори, вибрані відповідно до критеріїв, визначених в аналізі рішення проблеми.
Часовий горизонт	Часовий горизонт моделі має бути достатнім, щоб продемонструвати тривалі відмінності у витратах та результатах лікування порівнюваних ТОЗ.
Довжина циклів в моделі	Цикл повинен бути найкоротшим періодом, в якому зміни розглянутих параметрів, що відповідають типовому процесу захворювання.
Ідентифікація вхідних параметрів	У модель слід включити кращі доступні дані (епідеміологічні, клінічні, пов'язані з витратами), відповідно до українських умов. Огляд літератури слід провести для отримання ключових вхідних даних моделі. Ключові дані: <ul style="list-style-type: none"> ● дані щодо ефективності та безпеки; ● дані щодо користі при обраних станах; ● змінні, для яких навіть невелика зміна значення призводить до значної зміни результатів аналізу. У СО слід включити пошук щонайменше у одній базі даних. Докази відсутності мають бути представлені. Якщо експертна думка є джерелом даних, тоді методи отримання даних слід надати і зазначити.
Моделювання даних	Моделювання даних слід проводити на основі загальноприйнятих статистичних методів
Включення даних в модель	Одиниці вимірювання, інтервали часу та характеристики населення повинні бути взаємно сумісні в цілому в моделі. З метою стандартизації та усунення ефекту залежності часу оцінки, напів-циклова корекція слід використовувати для довших циклів.
Аналіз чутливості	Кожна модель повинна включати в себе аналіз чутливості ключових параметрів та обґрунтування їх вибору, проаналізований діапазон варіабельності (variability) для цих параметрів. Аналіз чутливості повинен включати однофакторний аналіз чутливості ключових параметрів (one-way sensitivity analysis) і ймовірнісний аналіз (Monte-Carlo simulation), якщо буде потрібно на запит ЕК.

Внутрішня валідація моделі	<p>Для виявлення помилок, пов'язаних з введенням даних та структури моделі, модель повинна бути систематично перевірена. Наприклад, слід перевірити, чи очікувані результати отримуються, коли нуль або екстремальні вхідні значення використовуються.</p> <p>Код програмного забезпечення повинен бути проаналізований для виявлення синтаксичних помилок.</p> <p>Відтворюваність результатів повинна бути протестована за допомогою еквівалентного вводу значень.</p> <p>Якщо є зовнішні джерела вхідних та вихідних даних (незалежно від тих, що використовуються в моделі), модель слід відкалібрувати, таким чином щоб змодельований прогноз збігався із реальними даними (real world data).</p>
Зовнішня валідація	<p>Зовнішня перевірка фокусується на сумісності результатів моделювання з прямими емпіричними доказами. Вона полягає, наприклад, у порівнянні непрямих вихідних даних моделі з опублікованими результатами довгострокового дослідження (якщо наявні).</p> <p>Модель повинна бути перевірена таким чином, щоб давати змогу порівнювати результати, отримані в результаті моделювання (використання ресурсів, подій, що генерують витрати, або інших природних одиниць), з даними із баз даних платника чи інших джерел даних (фактична клінічна практика, медичні реєстри, реєстри витрат тощо).</p>

3.6. Оцінка показників ефективності

Дані, що включені у ФЕА щодо показників ефективності, повинні бути отримані із кращих доступних ресурсів. Дані про відносну ефективність порівнюваних ТОЗ мають бути отримані з проведених РКД. В разі доступності даних про ефективність (*effectiveness* та *efficacy*) валідність цих даних має бути подана окремо, і ефект впливу джерела даних на результат має бути проаналізовано.

Щоб оцінити результати лікування асоційовані з природнім перебігом захворювання, дані щодо ефективності мають бути враховані. Беручи дані з РКД для опису природнього перебігу захворювання слід навести аргументи їх валідності.

3.7. Оцінка витрат (локальні дані в Україні)

ФЕА має включати витрати щодо використання ресурсів в Україні, коли застосовують дану ТОЗ в щоденній клінічній практиці. Ідентифікація категорій витрат та визначення методу ФЕА мають бути пов'язані із перспективою та часовим горизонтом даного аналізу.

3.7.1. Категорії витрат

Залежно від перспективи аналізу слід включати такі види витрат:

- **прямі медичні** витрати, що припадають на використання ресурсів, необхідних для забезпечення медичною допомогою та підтримки процесу її проведення, що прямо стосується медичної допомоги, тобто витрати на закупівлю ЛЗ, діагностику, госпіталізацію, оплату праці медичних працівників.
- **прямі немедичні** витрати, що припадають на використання ресурсів, необхідних для забезпечення медичною допомогою та підтримки процесу її забезпечення, що на пряму не стосується медичної допомоги, тобто витрати на адміністрацію ЗОЗ (*hospital administration*), оплата немедичного персоналу, транспорт. З перспективи державних витрат, прямі немедичні витрати включають соціальні переваги – пенсії, реабілітаційні послуги, оплати при захворюванні, також і зменшення доходів держави від податків.
- **непрямі витрати**, визначені як витрати в масштабах держави на ресурси щодо захворювання та його наслідків. У звітах ОТОЗ це витрати на втрату продуктивності праці пацієнтів та їх неформальних опікунів;

3.7.2. Ідентифікація та вимірювання використаних ресурсів

Ідентифікація використання ресурсів забезпечує потребу визначення чи ресурси є відповідними до досліджуваної проблеми (хвороба, ТОЗ). Використання ресурсів можна виміряти двома методами: збір первинних даних відповідно до дизайну дослідження, або збір вторинних даних з існуючих баз даних чи доступних публікацій.

Вибір джерел даних має ґрунтуватися на критеріях: перспектива, доступність і валідність даних, питома вага 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 полягає в тому, що дані, зібрані під час клінічного випробування, також містять інформацію про ресурси, використання яких обумовлено протоколом дослідження. Вторинні дані, наприклад, з національних реєстрів, як правило, характеризуються високою зовнішньою

валідністю. Однак вони можуть виявитися неповними, оскільки такі бази даних не охоплюють всі типи ресурсів.

Вимірювання використаних ресурсів може бути здійснене як методом мікро-калькуляцій або так званий підхід «знизу-вверх» (*micro-costing method – bottom-up*), так і методом розрахунків валової вартості/повної калькуляції або підхід «зверху-вниз» (*gross-costing method – top-down*), який відрізняється точністю оцінки використовуваних ресурсів. Обидва методи можуть бути використані в одному аналізі. Чим вищий вплив даної вартості на загальні додаткові витрати, тим точнішим має бути даний аналіз.

3.7.3. Визначення собівартості одиниці

Визначення витрат починається із формування чітко визначеного питання, включаючи мету визначення вартості, перспективу і часовий горизонт, а також опис конкретного об'єкта аналізу витрат. Методології оцінки витрат складається із 3-х етапів:

- ідентифікація ресурсів, що використовуються для забезпечення послуги (*resource utilisation*);
- вимірювання ресурсу використання в натуральних одиницях;
- вимірювання грошової вартості одиниці ресурсу (*unit cost*);
- поєднання грошової вартості із використанням ресурсів.

Витрати на одиницю використаних ресурсів повинні визначатися відповідно до перспективи аналізу. Наступні методи оцінки вартості в грошовому вираженні використаних ресурсів можуть бути такими як:

- 1) перелік стандартних витрат;
- 2) раніше опубліковані дослідження;
- 3) місцеві тарифи на послуги для конкретних процедур;
- 4) прямий розрахунок;
- 5) дані тендерів (госпітальні закупівлі);
- 6) реєстр оптово-відпускних цін.

Вибір методу оцінки вартості одиниць використовуваних ресурсів в грошовому вираженні має базуватися на виборі методу вимірювання цих ресурсів.

Використання місцевих тарифів рекомендується, коли оцінювана ТОЗ доступна лише в установах охорони здоров'я певного типу, масштаб витрат включає 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, але таким чином розраховані витрати не завжди відповідають реальним витратам.

В інших випадках може бути виправданим визначення співвідношення між тарифами та фактичними витратами. Використовуючи перелік стандартних тарифів або вартості для одиниць використаних ресурсів із значною питомою вагою у загальній або доданій вартості, варто використовувати більш точні методи оцінки, наприклад прямий розрахунок собівартості одиниці ресурсу.

Таблиця 6. Приклади ідентифікації одиниць медичних послуг

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

3.8. Дисконтування

Дисконтування – це визначення теперішньої вартості грошових потоків і ефекту від лікування, які відносяться до майбутніх періодів

Рекомендована ставка дисконтування становить в базовому ФЕА 3% для витрат та результатів (відповідно до рекомендацій ВООЗ).

3.9. Представлення даних

У міжнародній практиці для представлення результатів ФЕА використовується алгоритм Стандарту консолідованої звітності з ФЕА – CHEERS (англ. The consolidated Health Economics evaluation Reporting Standards), який розроблений ISPOR. Цей стандарт складається із 24 інформаційних блоків, які охоплюють базові теми при підготовці звіту з ФЕА. У табл.7 представлено адаптовану форму такої звітності.

Таблиця 7. Розділи звіту із фармакоекономічного аналізу

Етап	Назва етапу	Опис
1	Вступ	Назва ФЕА, опис порівнюваних технологій
2	Резюме	Обґрунтуванням 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
4	Розрахунок витрат	Вибір показників ефективності (результатів лікування)
		Оцінка витрат на лікування: вибір методів аналізу, цінових показників, моделі аналізу витрат
5	Результати	Представлення результатів аналізу: <ul style="list-style-type: none"> > вихідні параметри дослідження, > інкрементальні витрати та результати, > інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат. Аналіз чутливості
6	Висновки	Обговорення основних результатів, узагальнення, обмеження, методологічні недоліки

3.10. Аналіз чутливості

Неточність результатів у ФЕА можливе внаслідок таких причин: пропущення даних, параметричної невизначеності (*parametric uncertainty*), методологічних припущень щодо структури моделі. Аналіз чутливості дозволяє оцінити рівень неточності і похибки у результатах ФЕА

Аналіз чутливості має фокусуватися на вхідних даних, що мають найвищий вплив на результат ФЕА.

У ФЕА необхідно провести щонайменше однофакторний аналіз чутливості (*one way sensitivity analysis*) і ймовірнісний аналіз чутливості (*probabilistic*) – за запитом.

Проведення аналізу чутливості має на меті ідентифікувати неточні параметри, визначити та аргументувати обсяг мінливості неточних параметрів (*the scope of variability of uncertain parameters*), розрахувати основні результати аналізу (результати та їх різницю, загальні витрати і різницю у них, ICER), припускаючи специфічну мінливість неточних параметрів (*variability of uncertain parameters*). Результати аналізу чутливості слід презентувати в таблиці і у графічній формі, торнадо діаграма, крива економічної ефективності (*cost-effectiveness acceptability curve, CEAC*).

Оцінка неточності результату

Ймовірнісний аналіз може бути здійснений з використанням аналітичних методів або методу Монте-Карло. Розподіл можливих результатів моделі при проведенні ймовірнісного аналізу, слід представити графічно (система координат аналіз вартість-користь).

На основі розподілу встановити середнє значення і довірчі інтервали результатів (95%) або представити їх у іншій формі, наприклад крива прийнятності чи чиста грошова вигода (*acceptability curve or net monetary benefit*). Вибір методів оцінки неточності результатів слід описати та обґрунтувати.

3.11. Обмеження аналізу та обговорення

Обмеження дослідження слід чітко представити. Слід описати фактори, які значно впливають на неточність отриманих результатів, валідність представленої аналізу. Зазначити, чи ФЕА був заснований на даних АЕ, що є статистично значимими.

У обговоренні слід критично описати отримані результати та висновки в контексті досліджуваної проблеми. Зокрема можна навести результати інших аналізів з цієї ж проблематики, проведені і інших країнах, знайдених під час огляду економічних досліджень. Обговорення може включати ймовірні відмінності в результатах та припущеннях аналізу.

3.12. Висновки

Висновки повинні відповідати меті ФЕА і бути сформульовані на основі отриманих результатів щодо економічної ефективності досліджуваної ТОЗ в порівнянні із альтернативною ТОЗ (компаратором).

Розділ 4

Аналіз впливу на бюджет системи охорони здоров'я

Аналіз впливу на бюджет системи ОЗ в Україні дозволяє всебічно оцінити наслідки прийняття рішення про фінансування ТОЗ за державні кошти. Даний аналіз включає аналіз впливу на бюджет, який може бути доповнений аналізом етичних, соціальних, правових та організаційних наслідків прийняття рішення про фінансування оцінюваної ТОЗ за державні кошти.

Аналіз впливу на бюджет (англ. *budget impact analysis*) визначає фінансові наслідки виведення (впровадження), вилучення з програм закупівель/фінансування/реімбурсації оцінюваної ТОЗ в системі ОЗ в Україні. Це кількісний аналіз, результати якого представлені у грошових одиницях та розрахунки у програмі MS Excel.

4.1. Перспектива

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

Крім того, у випадку спільної оплати рекомендується представити витрати понесені пацієнтом, їх середні значення, а в належних випадках – також діапазон витрат.

Якщо немає співоплати, або вона незначна від пацієнта, тоді можна використовувати лише перспективу державного платника.

У виправданих випадках аналіз впливу на бюджет може бути додатково виконаний з соціальної чи іншої перспективи, наприклад постачальник медичних послуг, державні фінанси.

4.2. Часовий горизонт

Аналіз впливу на бюджет передбачає оцінку впливу даної ТОЗ на щорічний бюджет на охорону здоров'я в період протягом кількох років (5 років відповідно до Наказу МОЗ України від 07.10.2016 №1050 із змінами Наказ МОЗ від 01.08.2017 №885) після впровадження нової технології або вилучення від фінансування раніше відшкодованої технології. Рекомендується використовувати період часу, достатній для того, щоб досягти стану рівноваги (тобто досягти цільового стабільного продажу або

кількості вилікуваних пацієнтів) або, принаймні, перші 2 роки (24 місяці) від початку дати фінансування даної медичної технології з державних ресурсів.

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 ТОЗ/вилучення поточної відшкодованої ТОЗ («новий сценарій»);
- витрати на зазначені вище сценарії;
- додаткові результати;
- аналіз чутливості (рекомендовано).

4.4. Джерела даних

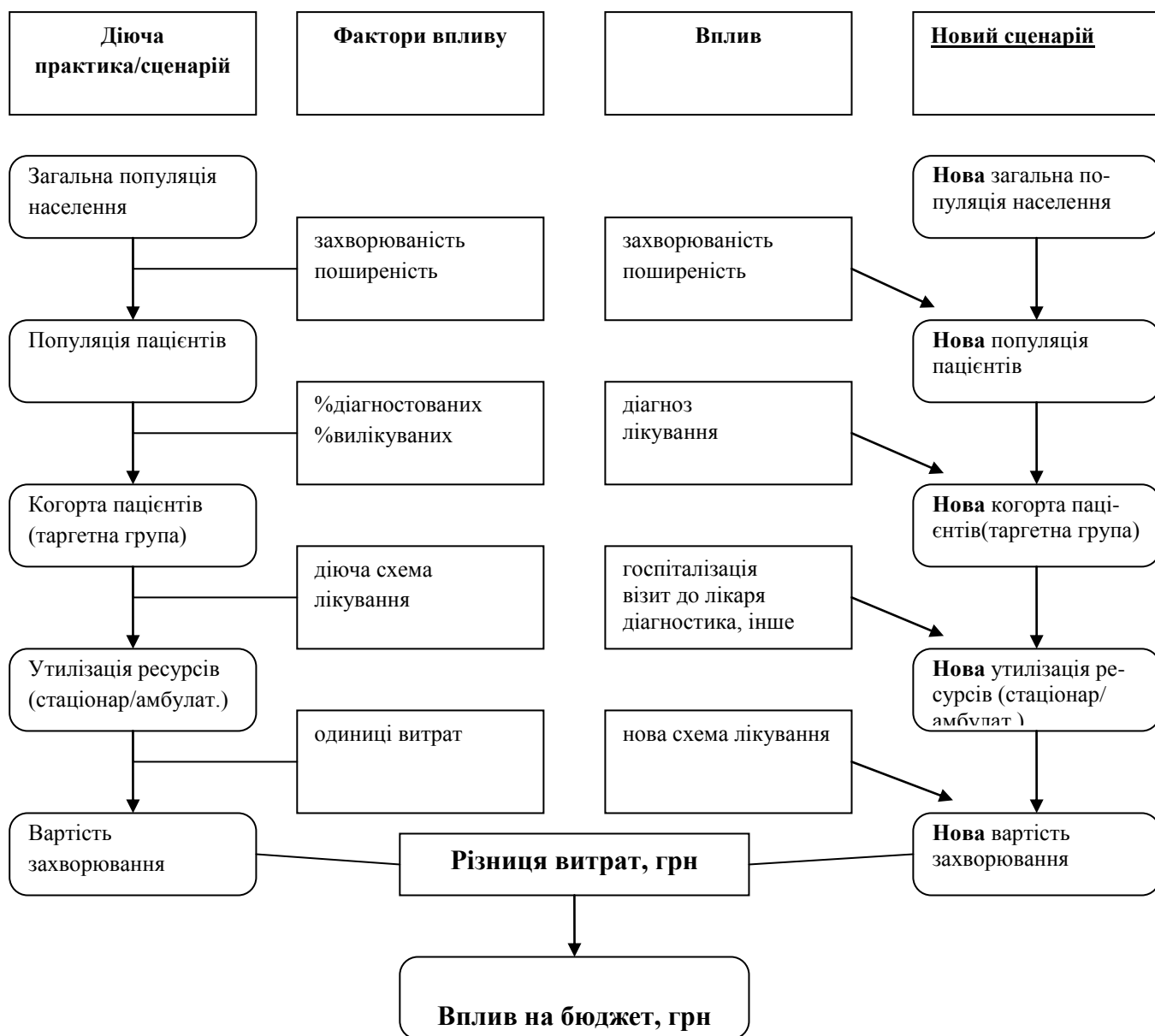
Можна використовувати такі джерела даних: опубліковані та неопубліковані епідеміологічні дослідження, дані медичної статистики, дослідження ринку, реєстри, експертні висновки орієнтованих на пацієнта неурядових організацій, інші бази даних (наприклад, локальні реальні дані).

Стратегія пошуку, критерії вибору джерела даних, сильні та слабкі сторони використаних джерел, критерії вибору даних та методи аналізу повинні бути представленими. В аналізі необхідно використовувати дані, які призведуть до найменш помилкової оцінки.

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

Використовуючи дані неопублікованих джерел (наприклад, позиція експертів, маркетингові дослідження, рекомендації орієнтованих на пацієнта неурядових організацій), важливо представити конфлікти інтересів та можливі джерела упередженості.

Рис.3. Діаграма аналізу впливу на бюджет



Таблиця 8. Джерела даних для моделі аналізу впливу на бюджет

●	Реальні дані та дані щодо витрат із реєстрів та баз даних релевантних до перспективи платника
●	Дані із КД, які є специфічні до досліджуваної когорти пацієнтів у аналізі впливу на бюджет чи які екстраполювали
●	Споживання, використання та прихильність до лікування із міжнародних джерел із подібною популяцією пацієнтів та практикою призначень
●	Дані маркетингового аналізу ринку для ідентифікації розподілу компараторів за долею призначень
●	Експертна думка та опитування щодо даних реальної практики

4.5. Цільова популяція населення

У аналізі впливу на бюджет у досліджувану популяцію населення включаються всі пацієнти, у яких дана технологія може бути використана відповідно до досліджуваного показання до застосування.

Для визначення населення, якому оцінювана технологія буде реімбурсована, слід врахувати ступінь впровадження нової ТОЗ в розглянутому часовому горизонті, зміни долі ринку попередніх ТОЗ. Важливо взяти до уваги можливе збільшення населення, зумовлене доступністю нової технології на ринку.

Таблиця 9. Представлення частки на ринку досліджуваної ТОЗ та компараторів протягом 5 років

Параметр /показники	Діюча практика	Наступні роки				
		Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Популяція населення	100	110	120	120	120	120
Досліджувана технологія	0%	10%	50%	50%	50%	100%
Компаратор 1	20%	15%	0%	0%	0%	0%
Компаратор 2	20%	15%	0%	0%	0%	0%
Компаратор 3	60%	60%	50%	50%	50%	0%

На відміну від аналізу ефективності та ФЕА, 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 в аналіз впливу на бюджет, є відкритою (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 популяцію населення.

Розмір популяції пацієнтів повинен бути оцінений такою послідовністю операцій (якщо це може бути застосоване до даної технології):

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

Когорта населення, яка цю технологію буде використовувати у випадку позитивного рішення про реімбурсацію (відшкодування), має бути оцінена шляхом побудови альтернативних варіантів на основі факторів, що найбільше впливають на використання цієї технології, і різної оцінки поширеності захворювання. Слід враховувати використання нової технології з огляду на те, як це змінить раніше відшкодовувані технології.

Слід враховувати дію чинного законодавства щодо відшкодування лікарських засобів.

4.6. Порівняння сценаріїв

Аналіз впливу на бюджет базується на поняттях «діючого сценарію» та «нового сценарію». «Діючий сценарій» враховує втручання, що в даний час використовується в певній популяції (включаючи стани «без втручання» або втручання, що використовуються в різних умовах, наприклад в рамках діагностично-споріднених груп (DRG)). «Діючий сценарій» повинен співпадати з «діючою практикою», як зазначено в аналізі рішення проблеми (поточна практика лікування).

«Новий сценарій» відображає ринок після впровадження нової технології (що може бути додана до існуючих ТОЗ або може замінити всі ТОЗ 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.

4.7. Аналіз витрат

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

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

Аналіз впливу на бюджет має зосереджуватися, перш за все, на визначенні розрахованих заощаджень та на тому чи вони будуть значимі в реальній практиці.

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

Залежно від типу оцінюваного втручання може бути важливим описати витрати на його впровадження, включаючи необхідність навчання персоналу або пацієнтів, або зміни діагностичних принципів.

Окремі оцінки повинні бути підготовлені для окремих видів витрат. Оцінка загальної додаткової зміни витрат повинна включати:

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

За принципом міжнародних рекомендацій ISPOR із аналіз впливу на бюджет цей аналіз не передбачає дисконтування витрат, оскільки аналіз представляє потік фінансових ресурсів у часі (відповідно до ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012»).

Таблиця 10. Очікуваний вплив на бюджет

Параметр	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Придатна популяція для лікування досліджуваною ТОЗ					
Популяція, яка очікує отримати досліджувану ТОЗ					
Витрати (заощадження) у схемі лікування без досліджуваної ТОЗ					
Витрати (заощадження) у схемі лікування з досліджуваною ТОЗ					
Вплив на бюджет					

4.8. Аналіз чутливості

Рекомендованим є 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 повинні бути обрані таким чином, щоб оцінювати мінімальні і максимальні додаткові зміни витрат, відповідно. Аналіз чутливості повинен перевірити будь-яку невизначеність щодо оцінки розміру населення (наприклад, ступінь можливого зловживання оціненими технологіями), поширеність використання кожної технології, а також витрати на використання та відшкодування розглянутих технологій. Аналіз чутливості повинен також перевіряти різні цінові пропозиції оцінюваного препарату.

4.9. Представлення результатів

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

4.10. Обмеження та обговорення

Представлені результати повинні бути підтримані дискусією, включаючи обговорення та обмеження аналізу.

4.11. Висновки

Висновки повинні бути зроблені на основі отриманих результатів аналізу впливу на бюджет у відповідності до поставлених завдань дослідження. Слід вказати також обмеження щодо ключових питань дослідження, наприклад аспекти використання ліків поза офіційним показанням («off label»), припущення щодо прихильності лікування, якість вхідних параметрів даних та джерел інформації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ТА РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Заліська О.М. Фармакоекономіка і раціональне використання ліків: Навч. посібник/МОЗ України/ За ред. Б.Л. Парновського. — Львів, Афіша, 2014. — 252 с.
2. Заліська О. М. Основи фармакоекономіки: Навч. Посібник /МОЗ України/ За ред. Б.Л. Парновського. — Львів, Афіша, 2002. — 360 с.
3. Мендрік О.А. Перспективи використання оцінки медичних технологій в Україні. Досвід провідних країн світу / О.А. Мендрік // Український медичний часопис. — 2010. — Т.80,№6. — С.15-17.
4. Немченко А.С. Дослідження міжнародного досвіду впровадження оцінки технологій в охороні здоров'я / А.С. Немченко, К.Л. Косяченко //Фармацевтичний журнал. — 2011. — №5. — С. 50-54.
5. Піняжко О.Б. Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів при поширених гінекологічних захворюваннях в Україні / О.Б. Піняжко // Фармацевтичний журнал. — 2016. — №3-4. — С. 29-41.
6. Піняжко О.Б. Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі / О.Б. Піняжко, О.М. Заліська // Соціальна фармація в охороні здоров'я. — 2015. — №2. — С. 44-54.
7. Піняжко О.Б., Заліська О.М. Методологія мультикритеріального аналізу рішень для проведення оцінки технологій охорони здоров'я (схем фармакотерапії) в Україні // Інформаційний лист №382-2015. — Укрмедпатентінформ МОЗ України. — К., 2015. — 3 с.
8. Слабкий Г.О. Від фармакоекономічних досліджень — до оцінки медичних технологій: досвід країн світу // Г.О. Слабкий, О.Ю. Марков, О.В. Горбенко// Україна. Здоров'я нації — 2011. — № 3(19). — С. 132-142.
9. Фармакоекономіка : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко, О. О. Герасимова [та ін.]; за ред. Л.В. Яковлевої. — Вінниця : Нова книга, 2009. — 208 с.
10. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research [Електронний ресурс]. WHO. — 2015. 184 p.
11. Angelis A. Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment / A. Angelis, P. Kanavos// Pharmacoconomics. — 2016 — P. 1-12.
12. Belloni A. Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges/ A. Belloni, D. Morgan, V. Paris //OECD Health Working Papers. — 2016. — № 87, OECD Publishing, Paris.
13. Briggs A. Decision modelling for health economic evaluation / A. Briggs, K. Claxton, M. Schulpher // Oxford: Oxford University Press; 2006.
14. Briggs et al. Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM Modeling good research practices task force-6, 2012
15. Caro et al. Modeling Good Research Practices - Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1, 2012
16. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. D. Husereau, M. Drummond, S. Petrou, C. Carswell et al. // Value Health. — 2013. —№16 (2). — P.231-250.

17. Developing Health Technology Assessment to Address Health Care System Needs/ M. Velasco Garrido, A. Gerhardus , J.A. Röttingen, R. Busse // *Health Policy*. – 2010. – V. 94. – P. 196–202.
18. Drummond, M. and McGuire, A. (2001) *Economic Evaluation in Health Care: Merging theory with practise*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
19. Eddy et al. Model transparency and validation: A report of the ISPOR-SMDM Modeling good research practices task force-7, 2012
20. EUnetHTA Guideline «Methods for health economic evaluations», 2015
21. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016. Available from www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.
22. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials, 2014
23. Facey K. HTAi Policy Forum 2015 Background Paper: Improving the effectiveness and efficiency of evidence production for HTA, in the light of current trends in drug and device development, health system funding, regulation and HTA / K. Facey// Edmonton: Health Technology Assessment International; 2015.
24. Guegan E. EUnetHTA: further steps towards European cooperation on health technology assessment / E. Guegan, M. Huić, C. Teljeur // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. – 2014. – № 30. – P.475-477.
25. Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA). AOTMiT. Version 3.0. [Електронний ресурс]. Warsaw 2016., 59 p.
26. Hjelmgren, J., Berggren, F., & Andersson, F. (2001). Health economic guidelines—similarities, differences and some implications. *Value in Health*, 4(3), 225-250.
27. HTA Implementation Roadmap in Central and Eastern European Countries /Z. Kaló, A. Gheorghe, M. Huic et al.// *Health Economics*. – 2016. – 25 (1). – P. 179-192.
28. Inception Impact Assessment «Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment (HTA)». [Електронний ресурс]. – 2016. – Режим доступу до інформації: http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016_sante_144_health_technology_assessments_en.pdf
29. ISPOR, Conducting indirect treatments comparisons and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2, 2011.
30. ISPOR, Interpreting indirect treatments comparisons and network meta-analysis for health-care decision-making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1, 2011.
31. Karnon et al. Modeling using discrete event simulation: A report of the ISPOR-SMDM Modeling good research practices task force-4, 2012 (26)
32. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions / M. Drummond, J. Schwartz, B. Jonsson et al. // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. – 2008. – №24. – P.244-258.
33. Knies, S., Severens, J. L., Ament, A. J., & Evers, S. M. The transferability of valuing lost productivity across jurisdictions. Differences between national pharmacoeconomic guidelines. – *Value in Health*. – 2010. – 13(5), 519-527.
34. Kristensen F. The Growing Importance of Health Technology Assessment/ F. Kristensen//*World Medical Journal*. – 2015. V.61. – P. 23-27.
35. Kristensen, F. B., Lampe, K., Chase, D. L., Lee-Robin, S. H., Wild, C., Moharra, M., & Bistrup, M. L. Practical tools and methods for health technology assessment in Europe: Structures, methodologies, and tools developed by the European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA. *International journal of technology assessment in health care*. – 2009. 25(S2). – P. 1-8.

36. Lopert R. Pharmacoeconomics as a Response to Market Failure: An International Perspective/ R. Lopert // Chapter in: Handbook of Pharmaceutical Public Policy, 2nd Ed. Edited by Fulda TR, Wertheimer AI. Haworth Press, 2015.
37. Marshall et al. Applying dynamic simulation modeling methods in health care delivery research – The SIMULATE checklist: An ISPOR simulation modeling emerging good practices task force report, 2015
38. Methods for the economic evaluation of health care programmes / M.F Drummond, M.J. Sculpher, K. Claxton et al.// Fourth edition. – Oxford: Oxford University Press, 2015.
39. Methods for systematic reviews of health economic evaluations: a systematic review, comparison, and synthesis of method literature / T. Mathes, M. Walgenbach, S.L. Antoine et al. // Med Decis Making. – 2014. – №34 (7). – P.826-840.
40. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6/ A. Briggs, M. Weinstein, E. Fenwick et al.// Value in health. – 2012. V. 15. – P. 835-842.
41. Mogyorosy Z., Smith P. The main methodological issues in costing health care services: A literature review/ Centre for Health Economics, University of York. – 2005.
42. National Institute for Clinical Excellence (NICE). (2001). Technical guidance for manufacturers and sponsors on making a submission to a technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence.
43. NICE, Guide to the methods of technology appraisal, 2013.
44. NICE, Single technology appraisal, 2015.
45. Optimizing the leveraging of real world data to improve the development and use of medicines / M.L. Berger, C. Lipset, A. Gutteridge et al. // Value in Health. – 2015. – V.18(1). – P. 127-30.
46. Paris V. Value in Pharmaceutical Pricing/ V. Paris, A. Belloni // OECD Health Working Papers. – 2013. – №63, OECD Publishing, Paris
47. Petrou et al. Economic evaluation using decision analytical modeling: design, conduct, analysis, and reporting, 2011
48. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Version 5.0, September 2016. Canberra: Department of Health; 2016.
49. Pharmaceuticals Pricing (P. P.) Board. (2013). Preparing a health economic evaluation to be attached to the application for reimbursement status and wholesale price for a medical product. Health MoSAa, ed.
50. Piniashko O. Development of Pharmacoeconomic Guidelines in Ukraine: Methodological Issues and Policy Implications / O. Piniashko, O. Zaliska, B. Nemeth // Value in Health. – 2017. – ISPOR 20th Annual European Congress Research Abstracts, November 4-8, 2017, Glasgow, Scotland – V. 20, №9. – P. 699.
51. Pitman et al. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5, 2012 (27)
52. Ramsey et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force Report, 2005
53. Resolutions on Health Technology Assessment WHA67.23. [Електронний ресурс]. – WHO. – 2014. – Режим доступу до інформації: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R23-en.pdf?ua=1
54. Roberts et al, Conceptualizing a Model: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-2, 2012
55. Role of health technology assessment in the process of implementation of the EU Transparency Directive: relevant experience from Central Eastern European countries/ K.

- Kolasa, Z. Kalo, V. Zah, T. Dolezal //Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. – 2012. – V.12. – P.283–287.
56. Scottish Medicines Consortium (SMC). (2013). Guidance to manufacturers for completion of New Product Assessment Form (NPAF). Glasgow: SMC.
57. Servei Català de la Salut (CatSalut). (2014) Guia y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, CatSalut.
58. Siebert et al. State-transition modelling: A report of the ISPOR-SMDM Modeling good research practices task force-3, 2012
59. Sorenson C. Ensuring value for money in health care: the role of health technology assessment in the European Union/ C. Sorenson, M. Drummond, P. Kanavos// The European Observatory on Health Systems and Policies, Observatory Studies Series. – 2008. – №.11. – P. 1-156.
60. State of Israel Ministry of Health. (2010). Instructions for Performing an Economic Assessment; (Appendix D in the Guidelines for the Submission of a Request to Include a Pharmaceutical Product in the National List of Health Services). Available from: http://www.ispor.org/PEguidelines/source/Israel-Guidelines-for-submission_2010.pdf
61. Teerawattananon, Y. (2011). Thai health technology assessment guideline development. Journal of the Medical Association of Thailand, 91(6), 11.
62. The HTA Core Model: A novel method for producing and reporting health technology assessments / K. Lampe, M. Makela, M. Velasco Garrido et al. // International Journal of Technology Assessment in Health Care. – 2009. – V.25. – P.9–20.
63. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. – [Электронный ресурс]. Режим доступа до сайту: <http://handbook.cochrane.org/>
64. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches /E. Marseille, B. Larson, D.S Kazi at al. //Bull World Health Organ. – 2015. – V 93. – P. 118–124.
65. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report / M. Drummond, M. Barbieri, J. Cook et al. // Value in Health. – 2009. – V.12 (4). – P.409–418.
66. Transferability of National Institute for Health and Clinical Excellence recommendations for pharmaceutical therapies in oncology to Central-Eastern European countries / Z. Kaló, K. Landa., T. Doležal, Z.Vokó // European Journal of Cancer Care. – 2012.
67. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report/ L.P. Garrison, P.J. Neumann, P. Erickson et al. // Value in Health. – 2007. – V. 10(5). – P. 326-338.
68. Wang S. Inclusion of real-world evidence in submission packages to health technology assessment bodies: What do current guidelines indicate?/ S. Wang, S.M. Goring, G. Lozano-Ortega // Value in Health. – 2016. – V.19 (3). – P. 287.