



СТАНДАРТ
НАСТАНОВА

**Державна оцінка медичних технологій
для лікарських засобів**

СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2026

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2026

ЗАТВЕРДЖЕНО

наказ Міністерства охорони
здоров'я України від 29 березня
2021 року № 593 (у редакції наказу
Міністерства охорони здоров'я
України від 23.07.2026 № 1011)

**Настанова «Державна оцінка медичних технологій
для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2026**

ПЕРЕДМОВА

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

АВТОРИ УКЛАДАЧІ: Адаманов Е.Б.; Ішкова Є.В., канд. фарм. наук; Піняжко О.Б., канд. фарм. наук; Малишевська Ю.Є.; Середюк В.В.; Хмельовська М.О.; Мусієнко І.В., Романенко І.М.; Іолтуховський І.С.; Олещук О.М., доктор мед. наук; Топачевський О.А.

ПОДЯКА: Ляшко В.К.; Гончар Є.В.; Бик В.І.; Гріценко О.В.; SAFEMed USAID Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги - NICE International, Департамент бізнесу та торгівлі Великої Британії; університетська клініка Радбодського Університету; Заліська О.М., доктор фарм. наук; Косяченко К.Л., доктор фарм. наук; Бабенко М.М., доктор фарм. наук; Лобас М.В., канд. мед. наук; Експертний комітет з ОМТ ДЕЦ МОЗ.

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

2. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2026 року № 1011.

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

Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення»;

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

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

EUnetHTA JA2 – HTA Core Model 3.0 (Базова модель Європейської мережі з оцінки медичних технологій 3.0);

NICE health technology evaluations: The manual, 2022 (Посібник з оцінки медичних технологій Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2022);

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

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

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

Zorginstituut Nederland (ZIN). Guideline for economic evaluations in healthcare, 2016 (Інститут охорони здоров'я Нідерландів (ZIN). Настанова з проведення оцінки економічної доцільності в сфері охорони здоров'я, 2016);

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3 (update February 2022), 2022. (Довідник Кокрана для проведення систематичних оглядів інтервенцій, версія 6.3, 2022).

4. ВВЕДЕНО ВТРЕТЄ.

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	2
ВСТУП	7
СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ	11
НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ	112
ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ	14
ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ	20
1. ВСТУП	21
2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ	23
3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА	23
4. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ	24
4.1. Етапи проведення оцінки медичної технології відповідно до міжнародної практики	24
4.1.1. Визначення потреби охорони здоров'я в досліджуваному лікарському засобі	27
4.1.2. Досліджувана популяція населення (Р – population)	28
4.1.3. Опис лікарського засобу, що вивчається (І – intervention)	29
4.1.4. Вибір лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора) (С – comparator)	30
4.1.5. Показники результатів лікування (О – outcomes)	332
4.2. Аналіз ефективності та безпеки	36
4.2.1. Дані для оцінки, стратегія пошуку даних, відбір інформації	37
4.2.2. Джерела даних	41
4.2.3. Оцінка якості даних	45
4.2.4. Презентація результатів включених досліджень	46
4.2.5. Синтез даних щодо ефективності	47
4.2.6. Аналіз даних безпеки	48
4.2.7. Представлення результатів	49
4.2.8. Обмеження дослідження	50

4.2.9. Висновки	51
4.2.10. Визначення рівня доданої клінічної користі	51
4.3. Фармакоєкономічний аналіз	56
4.3.1. Методологія фармакоєкономічного аналізу	56
4.3.2. Вибір лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора)	58
4.3.3. Перспектива	58
4.3.4. Часовий горизонт	59
4.3.5. Методи фармакоєкономічного аналізу	59
4.3.6. Моделювання	66
4.3.7. Оцінка показників ефективності	71
4.3.8. Оцінка витрат (локальні дані в Україні)	71
4.3.9. Ідентифікація та вимірювання використаних ресурсів	71
4.3.10. Визначення вартості одиниці	72
4.3.11. Витрати на лікування побічних реакцій	73
4.3.12. Дисконтування	74
4.3.13. Представлення результатів	74
4.3.14. Детерміністичний аналіз чутливості	75
4.3.15. Імовірнісний аналіз чутливості	75
4.3.16. Обмеження аналізу	76
4.3.17. Висновки	76
4.4. Аналіз впливу на показники бюджету системи охорони здоров'я	78
4.4.1. Перспектива	79
4.4.2. Часовий горизонт	79
4.4.3. Складові елементи аналізу впливу на показники бюджету	80
4.4.4. Джерела даних	80
4.4.5. Цільова популяція	81
4.4.6. Порівняння сценаріїв	84
4.4.7. Аналіз витрат	84
4.4.8. Аналіз чутливості	88

4.4.9. Представлення результатів	88
4.4.10. Обмеження та обговорення	90
4.4.11. Висновки	90
4.5. Розгляд проєктів висновків та надання рекомендацій	90
4.6. Договори керованого доступу	90
4.7. Інші питання	92
4.8. Визначення та залученість зацікавлених сторін в ОМТ	92
5. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАПОВНЕННЯ ДОСЬЄ НА ПРОВЕДЕННЯ ДЕРЖАВНОЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	94
БІБЛІОГРАФІЯ	119

ВСТУП

Оцінка медичних технологій (health technology assessment) (далі – ОМТ) відповідно до оновленої редакції терміну міжнародними експертами профільних організацій – міждисциплінарний процес, який використовує точні методи для визначення цінності медичної технології на різних етапах її життєвого циклу з метою надання інформації для процесу ухвалення рішень для сприяння справедливій, ефективній та високоякісній системі охорони здоров'я. Цінність медичної технології може бути визначена шляхом вивчення передбачуваних та непередбачуваних наслідків її використання порівняно з існуючими альтернативами. Ці виміри включають клінічну ефективність, безпеку, витрати та економічні наслідки, етичні, соціальні, культурні та правові питання, організаційні та екологічні аспекти, а також більш широкі наслідки для пацієнта, родичів, опікунів та населення. Загальна цінність може змінюватися залежно від обраної перспективи оцінки, зацікавлених сторін та контексту ухвалення рішень [1-3].

Аналізуючи проблеми та виклики, пов'язані із задоволенням потреб населення у ефективних, безпечних та доступних лікарських засобах, Всесвітня організація охорони здоров'я (далі – ВООЗ) розробила дорожню карту щодо доступу до лікарських засобів та вакцин на 2019 – 2023 роки [4]. Одним із стратегічних завдань дорожньої карти є процес закупівлі та відшкодування вартості (реімбурсації) лікарських засобів, який має здійснюватися на основі доказових даних, за результатами проведення ОМТ. Формування або розширення регуляторних переліків лікарських засобів вимагає спроможності та компетентності для впровадження на національному рівні результатів ОМТ у локальний контекст та їх використання для ухвалення рішень. ОМТ – сучасний та необхідний інструмент для інформування рішень щодо раціонального розподілу та використання фінансових ресурсів у сфері охорони здоров'я, який застосовується після етапу реєстрації на ринку лікарських засобів.

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

З 2005 року в Європі працює Європейська мережа з оцінки медичних технологій (European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA) з метою оптимізації використання ресурсів систем і забезпечення співпраці у сфері ОМТ шляхом розробки, впровадження та використання загального набору інструментів, методів, документів, онлайн-ресурсів, своєчасної й ефективної реалізації загальної стратегії та бізнес-моделей для економії фінансових ресурсів на регіональних, національних та європейському рівнях. EUnetHTA створила такі проекти: Базова модель HTA Core Model® та базу даних, яка містить заплановані та діючі проекти (Planned and Ongoing Projects), керуючись директивою Європарламенту 2011/24/EU щодо співпраці у сфері ОМТ та обміну

науково-практичною інформацією між країнами Європейського Союзу (далі – ЄС). EUnetHTA налічувала понад 80 організацій-партнерів із 30 країн Європи, в тому числі уповноважений орган з державної ОМТ в Україні та Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України (втратив чинність у 2022 р.), які стали асоційованими членами у 2018 – 2019 рр [2].

Новий Регламент ЄС 2021/2282 щодо ОМТ набув чинності 11 січня 2022 року та застосовується з 12 січня 2025 року з метою сприяння покращенню доступності для пацієнтів ЄС інноваційних технологій у сфері охорони здоров'я, таких як лікарські засоби та певні медичні вироби, забезпечуватиме ефективне використання ресурсів і покращить якість ОМТ у всіх країнах ЄС. Новий Регламент забезпечує прозору та інклюзивну структуру шляхом створення Координаційної групи національних або регіональних органів влади, мережі зацікавлених сторін та встановлення правил участі пацієнтів, клінічних експертів та інших відповідних експертів у спільних клінічних оцінках та спільних наукових консультаціях. Застосування даного регламенту також зменшить дублювання зусиль для національних органів з ОМТ та індустрії, сприятиме передбачуваності бізнесу та забезпечить довгострокову стійкість співпраці ЄС з ОМТ. Новий Регламент замінює поточну систему, засновану на добровільній мережі національних органів влади (HTA Network), і проектне співробітництво, що фінансується ЄС (Joint Actions EUnetHTA) із постійною основою для спільної роботи. Нова структура охоплює спільні клінічні оцінки, спільні наукові консультації, ідентифікацію нових медичних технологій та добровільну співпрацю [5].

Для методичного забезпечення проведення спільної клінічної оцінки Координаційною групою з оцінки медичних технологій (HTA Coordination Group, HTA CG) відповідно до Регламенту ЄС 2021/2282 розроблено такі документи, зокрема:

Guidance on the scoring process (Настанова щодо процесу визначення обсягу спільної клінічної оцінки), 2024 [6];

Guidance on the validity of clinical studies for joint clinical assessments (Настанова щодо оцінки валідності клінічних досліджень для спільної клінічної оцінки), 2024 [7];

Guidance on outcomes for joint clinical assessments (Настанова щодо кінцевих точок для спільної клінічної оцінки), 2024 [8];

Guidance on reporting requirements for multiplicity issues and subgroup, sensitivity and post hoc analyses in joint clinical assessments (Настанова щодо вимог до представлення результатів аналізів множинності, аналізів підгруп, аналізів чутливості та post hoc аналізів під час спільної клінічної оцінки), 2024 [9];

Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons (Методологічна настанова щодо кількісного синтезу доказів: прямі та непрямі порівняння), 2024 [10];

Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons (Практична настанова щодо кількісного синтезу доказів: прямі та непрямі порівняння), 2024 [11];

Додатковим джерелом методичної інформації є ресурс SUSTAIN-HTA (Support Utilisation of Sustainable and TAilored INnovative methods for HTA) — європейська платформа, створена в межах програми Horizon Europe для підтримки впровадження сучасних методів оцінки медичних технологій [12]. Ресурс містить методичні документи, практичні рекомендації, інструменти, матеріали для навчання та інші інформаційні матеріали з питань проведення ОМТ і спільної клінічної оцінки.

Серед 33 керівних настанов з фармакоекономічних досліджень у базі даних «Фармакоекономічні рекомендації у всьому світі» («Pharmacoeconomic Guidelines Around the World») Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень та результатів лікування (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research, ISPOR) є зокрема 12 настанов (наприклад, у Англії, Шотландії, Іспанії, Польщі та ін.) щодо правил подання заяв/досьє з метою закупівлі або відшкодування вартості лікарських засобів. Ці настанови є специфічними для країни та є офіційними керівними принципами щодо вимог до заяв/досьє із розділом фармакоекономічної оцінки і використовуються відповідно до законодавства країни усіма зацікавленими сторонами процесу ОМТ [13].

В Україні термін ОМТ застосовується у значенні, наведеному у Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я». Процедура державної оцінки медичних технологій визначено Порядком проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 [14].

З огляду на вищевикладене, доцільним є впровадження та динамічне оновлення даної настанови в Україні, що містить гармонізовані з положенням відповідних міжнародних настанов, в тому числі ЄС, настанов інших країн та актуалізовані рекомендації щодо планування і проведення ОМТ, в тому числі для представлення отриманих результатів дослідження у заяві і досьє на включення лікарського засобу до регуляторних переліків, які використовуються для закупівель за державні кошти, підготовки висновків і рекомендацій уповноваженим органом з державної ОМТ в Україні за результатами експертизи заяв і досьє, оцінки за зверненням МОЗ та використання результатів ОМТ для ухвалення рішень та реальної клінічної практики.

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

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

Methods for health economic evaluations. Guideline EUnetHTA, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Методи економічних оцінок в системі охорони здоров’я”) [15];

Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA). AOTMiT. Version 3.0. Warsaw, 2016 (Настанова з проведення оцінки медичних технологій. Агентство з оцінки медичних технологій і тарифів Польщі. Версія 3.0. Варшава, 2016) [16];

NICE health technology evaluations: The manual, 2022 (Посібник з оцінки медичних технологій Національного інституту охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2022) [17];

Guide to the processes of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2018 (Настанова щодо процесів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2018) [18];

Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (Настанова щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2013) [19];

Addendum to the Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2017 (Додаток до настанови щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2017) [20];

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020-2023 Value Assessment Framework. 31 January 2020 (Інститут клінічних та економічних досліджень (ICER). Система оцінки цінності на 2020-2023 роки) [21];

Zorginstituut Nederland (ZIN). Guideline for economic evaluations in healthcare, 2016 (Інститут охорони здоров’я Нідерландів (ZIN). Настанова з проведення оцінки економічної доцільності в сфері охорони здоров’я, 2016) [22].

Організація, відповідальна за цю настанову, – МОЗ.

Ця настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» настанова з державної ОМТ для лікарських засобів є нормативним документом, який містить рекомендації щодо проведення державної ОМТ з урахуванням випадків, підстав для її проведення та (або) виду

заявленої медичної технології тощо. Дана настанова містить методологічну інформацію для використання усіма зацікавленими сторонами процесу ОМТ в Україні, а саме – для виконавців та користувачів ОМТ: заявників, суб'єктів господарювання, які готують заяви і досьє для включення лікарських засобів до регуляторних переліків лікарських засобів; осіб, які приймають рішення, управлінців, платників; уповноваженого органу з державної ОМТ в Україні, структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій; науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти, лікарів, фармацевтичних працівників, пацієнтських організацій тощо.

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

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідних законодавчих актів та інших керівних документів ЄС, зокрема Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2011/24/EU “Щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці з охорони здоров'я” (Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare), з якими гармонізовано розроблену настанову [23]. Такий міжнародний підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2009» (Процедура щодо настанов та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2009), який враховує позицію Європейської Комісії щодо категоризації нормативних документів, а також інших керівних документів ЄС з їх розроблення [24].

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

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

Ця настанова розроблена з метою виконання постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» та застосовується для ОМТ лікарських засобів. Базові положення настанови з державної ОМТ для лікарських засобів можуть бути застосовними до процесу, етапів, базових методологічних підходів проведення ОМТ і для інших медичних технологій, що не є лікарськими засобами.

Настанова рекомендується всім зацікавленим сторонам, а саме виконавцям та користувачам ОМТ: заявникам, суб'єктам господарювання, які готують заяви і досьє для включення лікарських засобів до регуляторних переліків; керівникам у сфері охорони здоров'я та державного управління, управлінцям, платникам; уповноваженому органу з державної ОМТ в Україні, що проводить експертизу заяв і досьє з ОМТ, оцінку за зверненням МОЗ; структурним підрозділам з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій; науково-педагогічним працівникам закладів вищої освіти, лікарям, фармацевтичним працівникам, інститутам громадянського суспільства, тощо.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

Ця настанова містить нормативно-правові та нормативні посилання на:

1. Закон України від 19 жовтня 2017 року № 2168-VIII «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [14];
2. Постанова Кабінету Міністрів України від 5 грудня 2018 року № 1022 «Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року» [25];
3. Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» [26];
4. Guideline European network for Health Technology Assessment. Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій «Методи економічних оцінок в системі охорони здоров'я – настанова заснована на поточній практиці в Європі», 2015) [15];
5. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research (Доступ до нових лікарських засобів у Європі: технічний огляд ініціатив щодо політик та можливостей для співпраці та досліджень, Всесвітня організація охорони здоров'я). WHO. – 2015. 184 p. [27];
6. European network for Health Technology Assessment Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model version 3.0 (Базова модель Європейської мережі з оцінки медичних технологій 3.0) [2];

7. Guideline European network for Health Technology Assessment Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: клінічні кінцеві точки”, 2015) [28];

8. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Version 5.0 September 2016. (Настанова з підготовки заяв до Консультативного комітету із фармацевтичних переваг Австралії. Версія 5, вересень 2016) [29];

9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials, 2014 (Європейське агентство з лікарських засобів. Настанова з дослідження підгруп у підтверджуючих клінічних випробуваннях, 2014) [30];

10. Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA). AOTMiT. Version 3.0. Warsaw 2016 (Настанова з проведення оцінки медичних технологій. Агентство з оцінки медичних технологій і тарифів Польщі. Версія 3.0. Варшава, 2016) [16];

11. Inception Impact Assessment «Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment (HTA)» (Початкова оцінка впливу «Посилення співпраці у ЄС з оцінки медичних технологій», 2016) [31];

12. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (update February 2022), 2022. (Довідник Кокрана для проведення систематичних оглядів інтервенцій, версія 6.3, 2022) [32];

13. A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). (Посібник для розробників настанов) [33];

14. EUnetHTA Guideline: comparators and comparisons: Direct and indirect comparisons. Adapted version, 2015 (Настанова Європейської мережі з оцінки медичних технологій: компаратори та порівняння: пряме та непряме порівняння. Адаптована версія, 2015) [34];

15. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. // Value Health - 2022. №25(1):10-31 (Стандарти консолідованої звітності з фармакоекономічного аналізу) [35];

16. ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012» (Спеціалізована робоча група ISPOR «Аналіз впливу на бюджет – принципи належної практики: звіт ISPOR, 2012) [36];

17. NICE health technology evaluations: The manual, 2022 (Посібник з оцінки медичних технологій Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2022) [17];

18. Guide to the processes of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2018 (Настанова щодо процесів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2018) [18];

19. Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (Настанова щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги, 2013) [19];

20. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020 – 2023 Value Assessment Framework. 31 January 2020 (Інститут клінічних та економічних досліджень (ICER). Система оцінки цінності на 2020 – 2023 роки) [21];

21. Resolutions on Health Technology Assessment WHA67.23. – WHO. – 2014. (Резолюція з оцінки медичних технологій, ВООЗ, 2014) [37];

22. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare (Директива Європейського Парламенту та Ради ЄС 2011/24/EU Щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці з охорони здоров'я) [23];

23. Selection of essential medicines at country level: Using the WHO Model List of Essential Medicines to update a national essential medicines list in the era of universal health coverage. – WHO. – 2020. (Вибір основних лікарських засобів на рівні країни: Використання Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для оновлення національного переліку основних лікарських засобів в епоху універсального охоплення послугами охорони здоров'я, ВООЗ, 2020) [38];

24. Health Information and Quality Authority (HIQA). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland, 2020 (Настанови з економічної оцінки медичних технологій в Ірландії, 2020) [39].

25. Zorginstituut Nederland (ZIN). Guideline for economic evaluations in healthcare, 2016 (Інститут охорони здоров'я Нідерландів (ZIN). Настанова з проведення оцінки економічної доцільності в сфері охорони здоров'я, 2016) [22].

26. Doctrine de la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS). Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement, Adopté par la CT le 15 février 2023. Доктрина Комісії з питань прозорості вищого органу з питань охорони здоров'я у Франції. Принципи оцінки лікарських засобів Комісією з питань прозорості з метою їх включення до переліку препаратів, що підлягають відшкодуванню, прийняті 15 лютого 2023 року [40].

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ

У цій настанові терміни вживаються у такому значенні:

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

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

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

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

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

Валідність - здатність результату вимірювання або дослідження бути точним і вільним від упередженості (систематичних помилок).

Внутрішня валідність (англ. internal validity) - здатність дизайну дослідження відображати справжній причинно-наслідковий зв'язок між втручанням і ефектом при конкретних обставинах дослідження. Якщо внутрішня організація дослідження призводить до викривлення оцінки вимірювання, це означає, що такому вимірюванню бракує внутрішньої валідності.

Викривлення результатів (англ. confounding factor) – фактор, що викривляє (спотворює) результати і впливає як на залежну, так і на незалежну від нього змінну величину, що викликає невірний зв'язок. Наприклад, викривлення (спотворення) результатів у дослідженні виникає тоді, коли спотворюється ефект лікарського засобу на результат лікування через його зв'язок з певною групою населення або іншим лікарським засобом, або іншим чинником, який може вплинути на результат, незалежно від досліджуваної технології.

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

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

Довірчий інтервал (англ. confidence interval, CI) – інтервальна оцінка значень певного параметра (наприклад, артеріального тиску) із визначеним рівнем надійності (зазвичай 95%). Довірчий інтервал характеризує діапазон значень, в межах якого знаходиться значення параметра з ймовірністю, наприклад, у 95%.

Додана клінічна користь медичної технології – ступінь покращення результатів для здоров'я та/або профілю безпеки заявленої медичної технології порівняно з відповідною медичною технологією порівняння (компаратором) у визначеній цільовій популяції та за показанням, за яким подано заяву.

Додані роки життя (англ. life-years gained, LYG) – роки життя, додатково отримані в результаті медичного втручання.

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

Зниження користі (зниження корисності) (англ. disutility) – показник зниження якості здоров'я внаслідок виникнення певних симптомів, побічних реакцій, проявів захворювання та інших явищ. Показник зазвичай має від'ємне значення, що характеризує негативний вплив симптома чи ускладнення на стан здоров'я пацієнта.

Зовнішня валідність (англ. external validity) – здатність результатів дослідження, проведеного за певних обставин, бути узагальненими для інших пацієнтів, груп населення або інших обставин. Якщо обставини конкретного дослідження (наприклад, характеристики пацієнта або спосіб проведення лікування) відрізняються від досліджуваних обставин, що становлять інтерес, зовнішня валідність результатів цього дослідження може бути поставлена під сумнів.

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

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

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

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

Імовірнісний аналіз чутливості (англ. probabilistic sensitivity analysis) – аналіз чутливості що дозволяє оцінити вплив на невизначеність результатів моделювання (наприклад, ICER) параметрів моделі, значення яких варіюються відповідно до визначених розподілів ймовірностей, шляхом виконання численних ітерацій. Імовірнісний аналіз чутливості виконується з використанням симуляції Монте-Карло, де значення параметрів змінюються стохастично для оцінки розподілу результатів моделювання.

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

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

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

Користь (корисність) (англ. utility) – показник якості здоров'я в окремий проміжок часу. Значення показника користі визначається числовими значеннями в межах від 0 (смерть) до 1 («ідеальне» здоров'я). Стан здоров'я (за певних обставин) може вважатися гіршим за смерть, тому значення показника якості здоров'я може відповідати від'ємному значенню.

Медична технологія (англ. health technology) – метод, процедура, система або засіб для профілактики, діагностики, лікування або медичної реабілітації, включаючи лікарські засоби (в тому числі медичні імунобіологічні препарати), медичні вироби (у тому числі допоміжні засоби до них), процедури та організаційні системи, що застосовуються у сфері охорони здоров'я.

Метааналіз – це статистичний інструмент для об'єднання даних незалежних досліджень з метою отримання єдиної оцінки ефекту та пов'язаної з ним невизначеності навколо цієї оцінки.

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

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

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

Площина ефективності витрат (англ. cost-effectiveness plane) – графічне відображення різниці між витратами та показниками результатів лікування внаслідок застосування двох порівнюваних медичних технологій. Різниця між витратами зазвичай зображується за віссю ординат, показники результатів лікування – за віссю абсцис.

Показники результатів лікування (англ. health outcomes) – показники, що кількісно характеризують можливі результати лікування з використанням профілактичних або лікувальних медичних технологій.

Поріг платоспроможності, або поріг ефективності-витрат (англ. willingness-to-pay threshold) – поріг, що встановлюється для ідентифікації медичних технологій, що характеризуються ефективним або дуже ефективним використанням фінансових ресурсів (належним рівнем ефективності витрат) для підвищення здоров'я на рівні всього населення держави.

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

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

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

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

Рідкісне (орфанне) захворювання (англ. rare (orphan) diseases) – захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1:2000.

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

Систематичний огляд (англ. systematic review) – дослідження, що узагальнює доказові дані щодо чітко сформульованого питання дослідження відповідно до заздалегідь визначеного протоколу. Використовуються систематичні та явні методи ідентифікації, вибору та оцінки відповідних досліджень. Мета-аналіз може бути використаний у систематичному огляді літератури, проте це не є обов'язковим.

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

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

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

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

Договори керованого доступу (англ. managed entry agreements, MEA) – домовленість між виробником та платником/постачальником для забезпечення доступу до медичної технології за рахунок її фінансування/реімбурсації, враховуючи невизначеність щодо її фінансового впливу та/або клінічної ефективності. Відповідно до Порядку укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 27 січня 2021 року № 61, договір керованого доступу є таким, що передбачає умови постачання оригінального (інноваційного) лікарського засобу, в тому числі оригінального біологічного лікарського засобу чи медичного імунобіологічного препарату, за кошти державного бюджету з метою забезпечення доступності такого лікарського засобу для пацієнтів.

ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ

ВВП	– валовий внутрішній продукт
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я (англ. WHO)
ДКД	– договори керованого доступу (англ. managed entry agreements, MEA)
КМУ	– Кабінет Міністрів України
МНН	– міжнародна непатентована назва лікарського засобу (англ. INN)
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я України
ОМТ	– оцінка медичних технологій (англ. health technology assessment, HTA)
ЄС	– Європейський Союз
DALY	– роки життя, скориговані на непрацездатність (англ. disability adjusted life years)
ЕМА	– Європейське агентство з лікарських засобів (англ. European Medicines Agency)

FDA	–	Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів Сполучених Штатів Америки (англ. U.S. Food and Drug Administration)
EUnetHTA	–	Європейська мережа з оцінки медичних технологій (англ. European network for Health Technology Assessment)
ICER	–	інкрементальний показник ефективності витрат (англ. incremental cost-effectiveness ratio) або показник ефективності витрат
ISPOR	–	Міжнародне товариство фармакоекономічних досліджень та досліджень результатів (англ. The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research)
LYG	–	додані роки життя (англ. life years gained)
NICE	–	Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги (англ. National Institute for Health and Care Excellence)
RWD	–	дані з реальної клінічної практики (англ. real world data)
RWE	–	докази з реальної клінічної практики (англ. real world evidence)
QALY	–	роки життя, скориговані на якість (англ. quality adjusted life years)

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. ВСТУП

Глобальні виклики, такі як старіння населення, збільшення кількості хронічних захворювань та поява нових медичних технологій призводять до щорічного зростання витрат на охорону здоров'я в світі, що складає близько 10% від ВВП. Водночас зростають бюджетні обмеження, що потребує оптимізації та раціоналізації використання державних ресурсів на охорону здоров'я, тобто зосередження уваги на ефективних технологіях і збереження при цьому стимулів для інновацій. Сьогодні виникає розуміння необхідності більш гнучких та динамічних підходів до ухвалення рішень на основі доказових даних та ОМТ [14].

За визначенням EUnetHTA, ОМТ – міждисциплінарний процес, який в систематичний, неупереджений та прозорий спосіб узагальнює інформацію про

медичні, економічні, соціальні, етичні та правові аспекти використання медичної технології для системного і прозорого процесу прийняття управлінських рішень, враховуючи інтереси пацієнтів та досягнення найвищої користі для здоров'я. В міжнародній практиці у контексті медичних технологій розглядаються лікарські засоби, вакцини, медичні вироби, методи хірургічного втручання та діагностики, програми громадського здоров'я, тобто всі заходи, що стосуються профілактики та лікувального процесу.

У країнах ЄС застосування ОМТ забезпечує визначення додаткової цінності досліджуваної (нової) медичної технології у порівнянні з діючою практикою, а також допомагає перерозподілити фінансування на ефективніші медичні технології. ОМТ має на меті надати інформацію для ухвалення рішень на основі обґрунтованих даних в контексті політики в галузі охорони здоров'я. Ці рішення є пацієнтоорієнтовані, спрямовані на досягнення лікування з найкращою ефективністю та оптимальним використанням фінансових ресурсів [27].

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

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

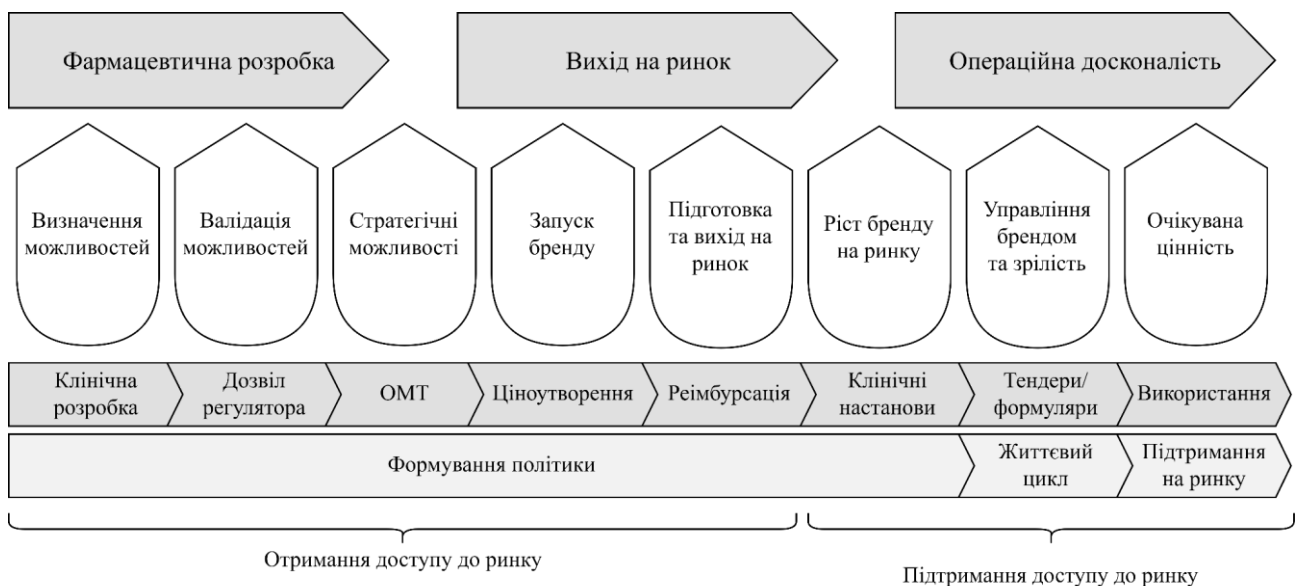


Рисунок 1. Роль ОМТ у схемі доступу до ринку лікарських засобів

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає методологію проведення ОМТ для лікарських засобів, а саме порівняльного аналізу клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності лікарських засобів, експертизи та оцінки таких результатів аналізу і потреб населення у них, підготовки відповідних висновків з метою прийняття інформованих рішень щодо фінансування і закупівель лікарських засобів за кошти державного та місцевих бюджетів, їх включення до регуляторних переліків.

3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА

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

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

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

Наразі відповідно до чинної законодавчої бази експертиза із державної ОМТ проводиться для усіх поданих заяв та досьє заявників до уповноваженого органу із державної ОМТ, без попереднього вибору пріоритетних тем (topic selection).

Державна ОМТ проводиться відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій», послідовність процесу представлено на рисунку 2.

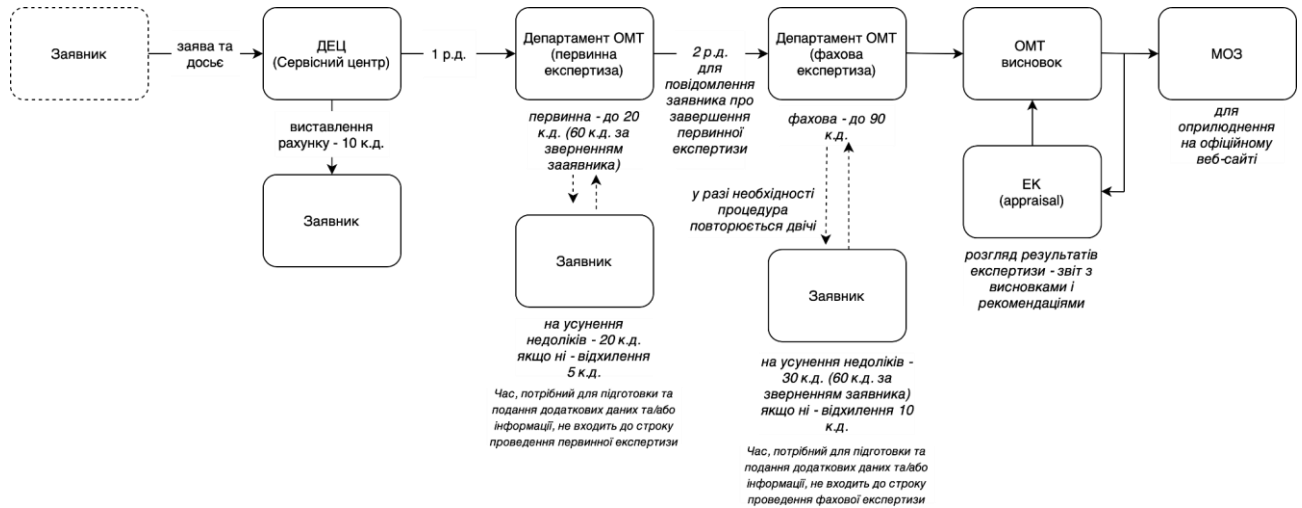


Рисунок 2. Послідовність процесу ОМТ в Україні

Первинна експертиза передбачає встановлення відповідності або невідповідності поданих заявником до уповноваженого органу із державної ОМТ заяви і дос'є, зокрема за їх змістом та оформленням та проводиться відповідно до листа оцінки для проведення первинної експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 1). Під час фахової експертизи проводиться детальний аналіз результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, а також аналіз та визначення рівня доданої клінічної користі і економічної доцільності медичної технології відповідно до листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій (Додаток 2).

4. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

4.1. Етапи проведення оцінки медичної технології відповідно до міжнародної практики

ОМТ включає такі основні інформаційні блоки:

- 1) аналіз вирішення проблеми;
- 2) аналіз ефективності та безпеки;
- 3) фармакоекономічний аналіз;
- 4) аналіз впливу на бюджет системи охорони здоров'я.

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

EUnetHTA розробила Базову модель з ОМТ (англ. HTA Core Model®), керуючись директивою Європейського Парламенту та Ради ЄС 2011/24/EU щодо

співпраці в сфері ОМТ та обміну науково-практичною інформацією між країнами ЄС (версія 3.0) [2].

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

Таблиця 1. Структура Базової моделі оцінки медичних технологій EUnetHTA

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

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

визначення мети і завдання дослідження відповідно до проблематики питання;

визначення користувачів результатів дослідження;

перспективи платника (держава, страхова компанія, пацієнт);
 часові обмеження;
 аналіз сучасного рівня використання медичної технології;
 опис захворювання та підходи до його лікування або профілактики;
 епідеміологічні показники;
 опис цільової популяції пацієнтів;
 медичне і фармацевтичне забезпечення пацієнтів в Україні;

регуляторний статус технології, приналежність до галузевих стандартів (стандарт медичної допомоги, уніфіковані клінічні протоколи, формуляри), до клінічних настанов, переліків лікарських засобів, вартість яких відшкодовується за бюджетні кошти в Україні;

тягар хвороби для пацієнта і суспільства.

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

У подальшому при проведенні ОМТ необхідно провести аналіз порівняльної клінічної ефективності, результативності та безпеки досліджуваної та альтернативної медичної технології. Для цього формулюється досліджуване клінічне питання. Подальший інформаційний пошук та огляд доказових даних буде мати на меті знайти відповідь на визначене клінічне питання, яка буде використана у прийнятті рішення. Досліджуване клінічне питання необхідно сформулювати із використанням основних елементів схеми PICO. Рекомендації відносно побудови стратегії пошуку подані в керівництвах Кокрана, де описана концепція схеми PICO, яка відображає ключові елементи пошуку, які слід застосовувати:

P – population – досліджувана популяція (пацієнти),

I – intervention – технологія, яка вивчається,

C – comparator – альтернативна технологія,

O – outcomes – результати лікування.

У практиці рекомендується використовувати 2-3 найбільш важливі елементи PICO-схеми з метою уникнення втрати даних під час пошуку з використанням операторів «Boolean» (AND, OR, NOT) та пошуку інформації у наукових базах даних.

Важливими для такого пошуку є чітка документальна фіксація баз даних, часу і періоду проведення, використовуваних стратегій та джерел, загального числа результатів, отриманих після кожного пошуку в кожній базі даних і

кількості результатів після видалення дублікатів, а також експорт, завантаження відповідних даних та їх збереження [1].

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

Попередня оцінка потреби системи охорони здоров'я в досліджуваному лікарському засобі має бути проведена з використанням статистичних даних Міністерства охорони здоров'я України та/або Державної служби статистики України та з урахуванням вимог чинного законодавства України у сфері охорони здоров'я. Можуть вказуватись й інші джерела, що містять відповідну інформацію щодо України (дані електронної системи охорони здоров'я, ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий Банк тощо), з обґрунтуванням необхідності використання цих джерел та посиланням на них. Важливим є точне визначення кількості хворих, які будуть потребувати застосування досліджуваного лікарського засобу за показанням, що вивчається. Додатково можуть бути використані дані за результатами літературного огляду міжнародних джерел та дані, надані клінічними фахівцями в Україні [25].

У міжнародній практиці застосовують такі методичні підходи до оцінки здоров'я населення. Визначення «тягаря хвороб» (burden of disease) – втрачених років здорового життя, які вимірюються показником DALY – роки життя, скориговані на непрацездатність (disability-adjusted life years). Розраховується як сума показників кількості років життя, втрачених через передчасну смерть від хвороби (YLL – years of life lost) та років життя, прожитих з непрацездатністю (YLD – years lived with disability). Таким чином, DALY дозволяє виміряти смертність та захворюваність в одній одиниці виміру та представити у вигляді єдиного показника. Показник DALY використовується для обґрунтування пріоритетності заходів у сфері охорони здоров'я [41].

Часто, слідом за Culyer and Wagstaff (1993) економісти в сфері охорони здоров'я визначають потребу як витрати, необхідні для реалізації корисного потенціалу пацієнта (англ. resources required to exhaust a patient's capacity to benefit) [42]. Іншими словами, скільки має бути витрачено для відновлення пацієнта до максимально досяжного рівня здоров'я. Таке визначення потреби має декілька важливих наслідків. Потреба і погане здоров'я – не тотожні поняття. Єдиний вид медичної допомоги, який може бути потрібний – той, що покращує здоров'я або сповільнює погіршення його стану. Такий погляд суттєво відрізняється від погляду, за яким потреба визначається на базі поточного або поганого здоров'я.

З юридичної точки зору (стаття 4, пункт 2 Регламенту ЄС № 507/2006), незадоволена потреба означає стан, для якого не існує задовільного дозволеного методу діагностики, профілактики або лікування, або, навіть якщо такий метод існує, то відповідний лікарський засіб матиме більшу терапевтичну перевагу для пацієнтів [43].

4.1.2. Досліджувана популяція населення (P – population)

Для багатьох медичних технологій може бути декілька досліджуваних популяцій населення. Оскільки ресурси для оцінки обмежені, досліджувана популяція населення має бути ретельно відібрана, щоб отримати максимальну користь від оцінки, та має бути послідовною з показанням відповідно до інструкції для медичного застосування [17].

Необхідно представити огляд схем лікування захворювання та для якої цільової популяції населення використовується нова досліджувана медична технологія. Слід включити конкретну інформацію стосовно постановки діагнозу, симптомів, прогнозу та інших пов'язаних з цим питань. Важливим є опис цільової популяції в Україні, що буде потребувати лікування запропонованою медичною технологією та яким чином оцінювана медична технологія буде використовуватись під час надання медичної допомоги саме для визначеної у досьє цільової популяції.

Для деяких медичних технологій користь для пацієнтів буде відрізнятися в залежності від деяких характеристик пацієнта. Цільовою популяцією на етапі визначення проблеми та використання досліджуваної технології може бути обрана підгрупа пацієнтів, в такому випадку клінічна ефективність та економічна доцільність нової досліджуваної технології повинна бути досліджена для підгрупи пацієнтів.

Необхідно узагальнити поширеність та захворюваність в Україні, використовуючи дані надійного джерела (офіційної статистики МОЗ та/або Державної служби статистики України, дані електронної системи охорони здоров'я, ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світового Банку тощо) [44].

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

базові демографічні характеристики (вік, стать);

характеристики хвороби (стадія або тяжкість, наявність супутніх захворювань, фактори ризику);

лікування (наприклад, амбулаторна або стаціонарна медична допомога тощо);

терапія в контексті попереднього лікування (наприклад, кількість випадків відсутності терапевтичного ефекту, рецидив лікування, неприхильність, погана переносимість) [16,18].

Щодо вибору досліджуваної популяції населення для деяких вакцин, певні групи населення можуть мати вищий ризик захворювання, ніж інші, наприклад, споживачі ін'єкційних наркотиків, наявність супутнього гепатиту В. Однак перед визначенням субпопуляції для застосування вакцини за етнічним, географічним, поведінковим або соціально-економічним статусом, необхідно розглянути такі питання, як ідентифікація, справедливість і потенційна стигма.

Також необхідно зауважити, що деякі вакцини діють лише проти однієї або кількох «варіацій» збудника (тобто серотипів, серогруп, генотипів). Наприклад, семивалентна пневмококова кон'югована вакцина знижує назофарингеальне носійство семи з понад дев'яноста відомих пневмококових серотипів. Географічний розподіл циркулюючих «варіацій» і супутніх клінічних захворювань неоднорідний. Тобто люди інфікуються «варіаціями» одного і того ж збудника в різних частинах світу, а пов'язане з цим клінічне захворювання та надання медичної допомоги залежить не лише від контекстуальних характеристик, таких як організація системи охорони здоров'я, але й біологічних властивостей.

При проведенні ОМТ можна внести пропорційні коригування на основі епідеміологічних даних, тобто використовуючи поширеність циркулюючих «варіацій» як у країнах/місцях проведення досліджень, так і в Україні. Екстраполяція результатів досліджень на інші умови повинна проводитися обережно, а можливі наслідки екстраполяції повинні бути ретельно описані [45].

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

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

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

механізм дії, фармакотерапевтична група, код АТС;

умови, за яких лікарський засіб, що вивчається, має бути доступним або відшкодованим (наприклад, Національний перелік основних лікарських засобів, переліки, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, регіональні закупівлі, тощо);

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

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

Крім того, виходячи з чинних галузевих стандартів у системі охорони здоров'я України, слід посилатися на місце лікарського засобу, що вивчається, в терапії або діагностиці: лінія лікування, лікарський засіб, що використовується самостійно або додається до чинного стандарту лікування (доповнення). Також зазначити, чи слід, згідно з галузевими стандартами в системі охороні здоров'я,

застосовувати лікування необмежено чи обмежено (у цьому випадку тривалість терапії лікарським засобом, що вивчається, повинна бути чітко зазначена) [16].

Клінічний маршрут пацієнта (англ. care pathway), який вказує на контекст запропонованого використання лікарського засобу, є важливим для оцінки клінічної ефективності, безпеки, ефективності витрат технології та є корисним для повної оцінки цінності медичної технології. Він включає етапи під час та після діагностики або лікування та містить всю послідовність виконання діагностичних тестів і процедур, консультацій лікарів, додатково може також включати медичні технології, які використовуються для усунення будь-яких несприятливих наслідків/побічних реакцій. Клінічний маршрут пацієнта може змінюватися залежно від стану пацієнта, характеристик пацієнта або супутніх захворювань [17].

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

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

Компаратором має бути лікарський засіб або інша медична технологія порівняння, що є доступним, широко призначається та використовується при лікуванні пацієнтів визначеної досліджуваної популяції населення в клінічній практиці України, тобто є поточною практикою застосування у найбільшій кількості пацієнтів, з перспективи системи охорони здоров'я (платника) в контексті відповідного дослідження. В тому числі – включені до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, та в установленому порядку зареєстровані в Україні для відповідного показання та лінії лікування. Компаратором може бути будь-яка медична технологія – лікарський засіб, медичні вироби, медичні процедури або психологічні втручання, променева терапія, фізіотерапія, хірургічні процедури, поради (наприклад, щодо припинення куріння) та поєднання медичних втручань, що проводяться одночасно або послідовно, а також природний перебіг захворювання (без активного лікування).

У випадках, коли відсутні затверджені клінічні протоколи в Україні або вони є застарілими (тобто чинні клінічні протоколи, але розроблені до 2012 року та/або не оновлювались протягом останніх 5-10 років), потрібно надати докази того, що обраний компаратор регулярно застосовується в клінічній практиці в Україні, має відповідне показання до застосування для відповідної категорії населення.

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

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

стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, клінічні настанови;

консультації з клінічними експертами (наприклад, публікації, інтерв'ю, листи від закладів охорони здоров'я);

дані електронної системи охорони здоров'я;

маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів (інших медичних технологій).

Як частина додаткового аналізу можливе порівняння з декількома додатковими компараторами та уповноважений орган з державної ОМТ приймає такий підхід заявника. Наприклад, у випадках, коли розглядаються субпопуляції пацієнтів: за ступенем тяжкості захворювання, напрямом лікування, стадіями захворювання або генетичними характеристиками тощо, можливим є включення додаткових компараторів, які повинні бути чітко визначені та обґрунтовані [46]. Додаткові компаратори також мають бути частиною поточної практики лікування в Україні.

Якщо запропонований лікарський засіб призначений для категорії пацієнтів, для якої немає медикаментозного лікування, що в даний час використовується, тоді порівняльною технологією буде вважатись найкраща підтримуюча терапія (далі - НПТ) (англ. best supportive care) даного захворювання, що використовується в Україні відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я (наприклад, лікування без застосування лікарських засобів, хірургічне втручання).

Якщо вже існує фармакотерапевтичний аналог досліджуваного лікарського засобу тоді компаратором буде цей фармакотерапевтичний аналог, що призначається найбільшій кількості пацієнтів у цільовій популяції на даний час в Україні. У випадку якщо фармакотерапевтичний аналог не призначається найбільшій кількості пацієнтів, то з перспективи системи охорони здоров'я (платника) компаратор обирається серед доступних лікарських засобів або інших медичних технологій порівняння, що широко призначається та використовується при лікуванні пацієнтів визначеної досліджуваної популяції населення в клінічній практиці України, а фармакотерапевтичний аналог залишається компаратором додаткового аналізу.

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

Щодо вибору компаратора для вакцин, то рішення про те, які вакцини та медичні послуги в цілому надавати, приймаються в контексті того, що зараз відбувається, тому найбільш релевантним порівнянням для нових вакцин, як правило, є поточна практика. Якщо метою осіб, уповноважених приймати рішення, є розробка пакету заходів проти певного захворювання, заходи, не пов'язані з вакцинацією, такі як скринінг і лікування, також повинні розглядатися як компаратори, коли це можливо. Наприклад, покращення санітарних умов та доступу до пероральної регідратації може зменшити тягар кишкових захворювань більш ефективно, ніж вакцинація. Якщо нова стратегія вакцинації може бути реалізована з різною мірою інтенсивності, наприклад, цільовою або загальною вакцинацією, різним рівнем охоплення або різною кількістю доз, ці альтернативи слід додати до потенційного кола компараторів [45].

4.1.5. Показники результатів лікування (O – outcomes)

Вибір показників результатів лікування та відповідних клінічних кінцевих точок залежить від мети дослідження, для якого вони вимірюються. Оцінка переваг для здоров'я в ОМТ має бути здійснена на основі аналізу клінічно значущих кінцевих точок і результатів, які є важливими при цьому захворюванні. Нижче представлені три основні категорії клінічно значущих результатів:

кінцеві точки, пов'язані зі смертністю;

кінцеві точки, пов'язані із захворюваністю;

кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя (наприклад, якість життя, пов'язана зі здоров'ям (англ. health-related quality of life, HRQoL) [28].

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

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

Сурогатна кінцева точка (англ. surrogate endpoint) – кінцева точка, яка має на меті замінити клінічну кінцеву точку, що не може бути виміряна під час клінічного дослідження. Це змінна, яка забезпечує непряме вимірювання ефекту лікування, коли прямі вимірювання клінічної ефективності не є можливі за

об'єктивних причин (у разі дуже повільно прогресуючих та/або рідкісних захворювань). Сурогатні кінцеві точки можуть корелювати з клінічними кінцевими точками, але між ними не завжди є доведений взаємозв'язок. Для використання сурогатних точок в якості критерію ефективності треба провести процедуру їх валідації – довести зв'язок як між сурогатною і клінічною кінцевою точкою, так і між їх зміною в результаті медичного втручання [28,47]. Ці докази бажано отримувати з метааналізу доказів рівня 1 (тобто рандомізованих клінічних досліджень), який повідомляє як про сурогатні, так і про кінцеві результати. Перевірку та валідацію сурогатних кінцевих точок слід проводити з огляду на досліджувану проблему та актуальність прийняття рішень щодо медичної технології з урахуванням досліджуваної популяції населення та інтервенції. Можлива екстраполяція на іншу популяцію чи медичну технологію іншого класу чи з іншим механізмом дії, однак екстраполяція має проводитися з використанням рекомендованих метааналітичних методів, з використанням існуючих відповідних метааналітичних моделей або з розробкою нової моделі. Це може включати мережевий метааналіз або ієрархічні методи. У всіх випадках невизначеність, пов'язану зі зв'язком між сурогатними кінцевими точками та кінцевими результатами, слід визначити кількісно та представити. Це також слід включати до імовірнісного аналізу чутливості та може бути додатково досліджено в аналізі сценаріїв [17].

Прикладом бази даних валідованих сурогатних точок є «Таблиці сурогатних кінцевих точок, що були основою затвердження або ліцензування лікарських засобів» FDA [48], що включають 106 валідованих сурогатних точок для дорослих пацієнтів та 61 – для дітей.

До сурогатних кінцевих точок належать біомаркери та проміжні кінцеві точки.

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

Проміжні кінцеві точки (англ. intermediate endpoints) є мірою життєвих функцій організму або симптомів захворювання. Проміжні кінцеві точки не є клінічними кінцевими точками захворювання, такими як виживаність, або частота незворотних патологічних подій (інсульт, інфаркт). Поліпшення проміжної кінцевої точки завдяки лікуванню може бути корисним для пацієнта, навіть якщо це не призводить до покращення показників виживаності або смертності. Прикладами проміжної кінцевої точки є обсяг форсованого видиху або піковий експіраторний потік.

Результати, про які повідомляється в аналізі, мають:

бути найбільш актуальними, доступними та релевантними на дату проведення аналізу [5];

бути визначеними та обґрунтованими в описі вирішення проблеми;

відповідати досліджуваному захворюванню;

відображувати найважливіші аспекти проблеми і в той же час дозволяти виявити можливі відмінності між порівнюваними технологіями;

бути основними для прийняття клінічних рішень щодо клінічної ефективності.

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

При хронічних захворюваннях результати, отримані протягом більш тривалого періоду спостереження, мають вищу цінність (наприклад, онкологічні захворювання, діабет). Проте в деяких ситуаціях оцінка ефективності лікування, обумовлена тривалішою виживаністю, має бути зроблена на підставі результатів, отриманих за більш короткий період спостереження. В аналізі виживаності рекомендується повідомити про показник загальної виживаності (англ. overall survival) та виживаності без прогресування (англ. progression-free survival). Якщо оцінка клінічної ефективності базується на результатах сурогатних кінцевих точок, тоді аналіз має достовірно продемонструвати їх зв'язок з клінічно значущими кінцевими результатами (наприклад, для оцінки лікарських засобів для рідкісних (орфанних) захворювань).

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

справжні клінічні кінцеві точки (рівень 1);

валідовані сурогатні кінцеві точки (рівень 2);

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

корельовані показники біологічної активності (рівень 4) [28].

Хоча для медичної технології результат за сурогатними кінцевими точками, можуть використовувати і для прийняття рішення щодо реєстрації на ринку, і для прийняття рішення щодо реімбурсації (відшкодування), однак існує важлива різниця в процесі прийняття таких рішень. Регуляторні органи, такі як Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) у Сполучених Штатах, Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) і Агентство з регулювання лікарських засобів і товарів медичного призначення (MHRA) у Великій Британії, приймають рішення щодо реєстрації/ліцензування та виходу на ринок лікарського засобу з метою використання в клінічній практиці з урахуванням трьох критеріїв: якість, ефективність, безпека. При прийнятті рішення щодо реімбурсації

(відшкодування) враховуються критерії: порівняльна клінічна ефективність і безпека та економічна доцільність [49].

Композитні (комбіновані) результати (англ. composite outcomes) – результати, в яких два або більше прийнятних окремих результатів клінічного втручання поєднуються в одну кінцеву точку, що показує узагальнений ефект лікування. Якщо один або кілька повідомлених результатів є композитними, необхідно обговорити та порівняти клінічну значимість кожного з компонентів композиту. Необхідно повідомити, чи було чітко зазначено визначення комбінованого результату. Обґрунтувати включення компонентів у комбінований результат і виключення будь-яких компонентів, що були розглянуті, але згодом відхилені. Розділити комбінований результат і представити показники (наприклад, порівняльне співвідношення) кожного компонента як вторинний результат. Комбіновані результати мають бути належним чином оброблені при розподілі результатів, щоб було зафіксовано справжню оцінку результату кожного компонента [50].

Композитні кінцеві точки використовуються у випадках, коли:

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

жоден окремий результат не є релевантною первинною кінцевою точкою (деякі події при даному захворюванні мають рівну клінічну важливість). Прикладом такого композитного результату є кінцева точка “серйозні серцево-судинні події”, що включає ішемічний інсульт, інфаркт міокарда, інші великі ішемічні події, інтрацеребральні крововиливи, великі екстрацеребральні крововиливи) протягом запланованого періоду спостереження;

оцінюється профіль безпеки.

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

За рекомендацією EUnetHTA композитні кінцеві точки, як правило, не повинні використовуватися, якщо є відповідна єдина первинна клінічна кінцева точка [50].

Результати, що повідомляються пацієнтами (англ. patient-reported outcomes) – це результати, що базуються на їх безпосередньому суб'єктивному сприйнятті впливу хвороби та медичного втручання на фізичні, психологічні та соціальні аспекти їхнього повсякденного життя. Результати, що повідомляються пацієнтами, визначають якість життя, пов'язану зі здоров'ям (англ. health-related quality of life, HRQoL). Якість життя відображує не тяжкість перебігу захворювання, а те, як переносить його пацієнт. Дані отримують за допомогою стандартизованих (наприклад, EQ-5D, SF-6D) та/або специфічних (наприклад, SGRQ, EORTC-8D) опитувальників, що заповнюються самими пацієнтами або

шляхом інтерв'ю. Клінічну значимість результатів, що повідомляються пацієнтами, важко визначити, за винятком випадків, коли вони є первинною кінцевою точкою ефективності для даного захворювання (наприклад, біль, що є первинною кінцевою точкою для оцінки ефективності лікарських засобів для лікування болю) [28].

Таким чином, найбільш релевантними для проведення експертизи з державної ОМТ уповноважений орган з державної ОМТ вважає клінічні кінцеві точки (кінцеві точки, пов'язані зі смертністю; кінцеві точки, пов'язані із захворюваністю; кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя), які отримані за найдовший період спостереження, є найбільш актуальними, та доступними на дату проведення ОМТ.

4.2. Аналіз ефективності та безпеки

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

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

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

ефективність практична (англ. effectiveness) показує, якою мірою медична технологія приносить більше користі, ніж шкоди, за звичайних умов реальної практики лікування (оцінка лікарем у стаціонарі чи амбулаторних умовах).

Аналіз клінічної ефективності та безпеки включає такі основні інформаційні блоки:

формування клінічного питання з використанням схеми PICO;

вибір та обґрунтування технології порівняння;

опис методу пошукової стратегії: визначення критеріїв відбору релевантних досліджень, враховуючи типи публікацій, особливостей пацієнтів, медичних втручань та результатів лікування;

систематичний пошук та огляд літератури;

збір даних: опис включених публікацій (у таблиці та з представленням блок-схеми PRISMA), оцінка їх методологічної якості;

аналіз та інтерпретація результатів кожного включеного дослідження, зазначаючи оцінку величини ефекту лікування, пов'язаної з використанням

досліджуваного лікарського засобу по відношенню до лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння; визначення факторів, що можуть вплинути на оцінку достовірності (внутрішньої та зовнішньої валідності) отриманих результатів;

синтез та інтерпретація результатів у відповідності до визначених кінцевих точок, тобто до цільових клінічних результатів;

оцінка застосовності представлених доказів до місцевих умов в Україні;

представлення додаткових аналізів, коли застосування оцінки порівняльної ефективності досліджуваної технології неможливо отримати з усієї сукупності досліджень [1].

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

4.2.1. Дані для оцінки, стратегія пошуку даних, відбір інформації

На всіх етапах процес відбору даних для систематичного огляду має бути виконаний принаймні двома експертами, які працюють незалежно та самостійно. Слід повідомляти про ступінь згоди між експертами. Кращим методом усунення невідповідностей є отримання консенсусу.

Доказові дані, представлені в аналізі ефективності, стосуються не тільки ефективності за умов клінічних випробувань, але також і за умовами реальної клінічної практики.

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

Має бути детально описано методи пошуку, які гарантують, що всі відповідні рандомізовані клінічні дослідження або контрольовані дослідження було включено в аналіз ефективності. Основною метою є визначення всіх рандомізованих клінічних досліджень, які порівнюють досліджуваний лікарський засіб із лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння. У разі відсутності прямих порівнянь (англ. head-to-head trials), слід провести пошук рандомізованих клінічних досліджень, за допомогою яких можна буде здійснити непряме порівняння. Якщо неможливо провести непряме порівняння, слід провести пошук контрольованих досліджень [1,15].

У випадку застосування лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, необхідно врахувати весь спектр клінічних досліджень, тобто всі наявні доказові дані, включаючи систематичні огляди

та/або мета-аналізи, рандомізовані клінічні дослідження (які закінчились та які тривають), дослідження без порівняння (англ. single arm study), спостережні дослідження та додатково будь-які якісні доказові дані, пов'язані з досвідом пацієнтів, та клінічних експертів, які використовували оцінювану технологію або знайомі з відповідним захворюванням [51].

За відсутності відповідних досліджень, які безпосередньо порівнюють лікарський засіб, що вивчається та компаратор (прямі дослідження), рекомендується непряме порівняння. Вибір між прямим та непрямим порівнянням є специфічним для конкретного контексту і залежить від поставленого питання, а також наявних доступних доказів. У разі наявності прямих досліджень (англ. head-to-head studies) високої методологічної якості, прямі порівняння є кращими, оскільки містять високий рівень доказовості.

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

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

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

порівняння результатів дослідження після коригування відмінностей в характеристиках категорій пацієнтів (англ. matching-adjusted indirect comparison) [16].

Стратегія пошуку інформації має бути розроблена на основі визначеної проблеми і відповідати рекомендаціям довідника “Cochrane handbook for systematic reviews of interventions” щодо належного проведення систематичного огляду [32].

Якщо аналіз ефективності ґрунтується на когортних дослідженнях, необхідно надати також стратегію пошуку для рандомізованих клінічних досліджень, для підтвердження їх відсутності. Критерії пошуку мають містити елементи схеми PICO, представленої в розділі 4.1.

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

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

Презентація результатів пошуку містить таку інформацію:

ключові пошукові слова та дескриптори;

оператори “Boolean” (AND, OR, NOT);

фільтри;

часовий проміжок пошуку / дата останнього пошуку;

кількість ідентифікованих записів окремо для кожного запиту, використаного в стратегії пошуку.

Алгоритм відбору та включення дослідження в аналіз клінічної та практичної ефективності представлений на рисунку 3.

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

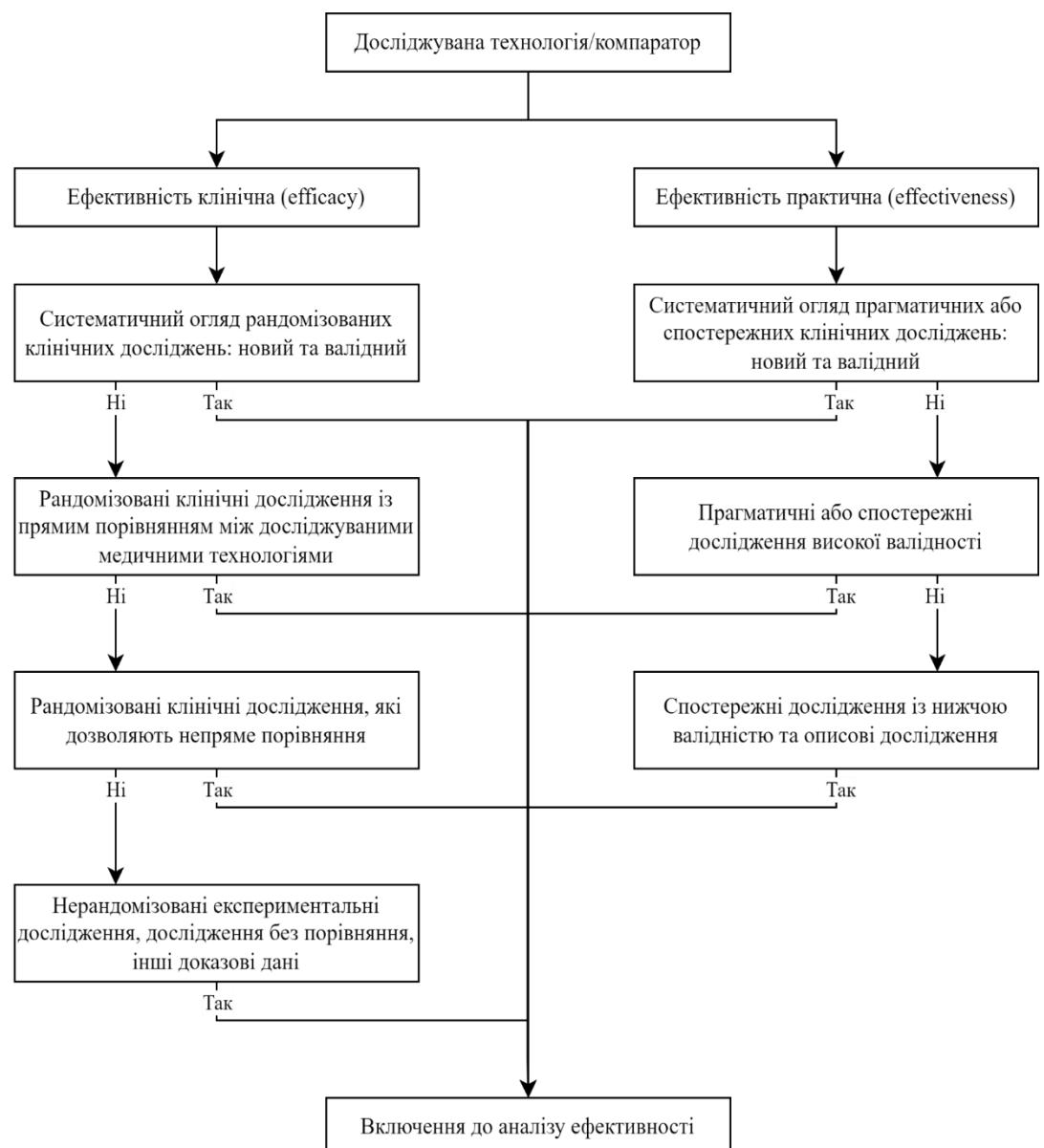


Рисунок 3. Схема алгоритму вибору даних для аналізу ефективності

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

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

Мають бути зазначені причини виключення досліджень на кожній стадії відбору та обґрунтовані причини виключення (для повнотекстових публікацій).

Наприклад, дані досліджень можуть бути виключені на основі таких підстав:

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

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

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

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

Необхідним є представлення переліку досліджень, виявлених під час пошуку, із зазначенням включених/виключених досліджень та причин виключення. Для цього потрібно перелічити ідентифіковані дослідження (наприклад, в таблиці), а також зазначити, які з них були виключені та з якої причини. У разі непрямого порівняння додатково надати мережеву діаграму (англ. network diagram) і представити всі посилання. Слід вивчити неоднорідність (англ. heterogeneity) в основних та перехресних досліджуваних даних, обґрунтувати виключення досліджень з різницею у факторах, які можуть вплинути на запозичення і використання досліджень при непрямому порівнянні [1].

Таким чином, в результаті проведеного пошуку та відбору інформації відповідно до визначеної схеми PICO, може бути знайдено (рисунок 4):

вже опублікований систематичний огляд та метааналіз. Для оцінки систематичних оглядів рекомендується використовувати діючу шкалу AMSTAR 2;

декілька клінічних досліджень з подальшим проведенням систематичного огляду/мета-аналізу (оцінку якості детально описано в розділі 4.2.3);

одне клінічне дослідження.

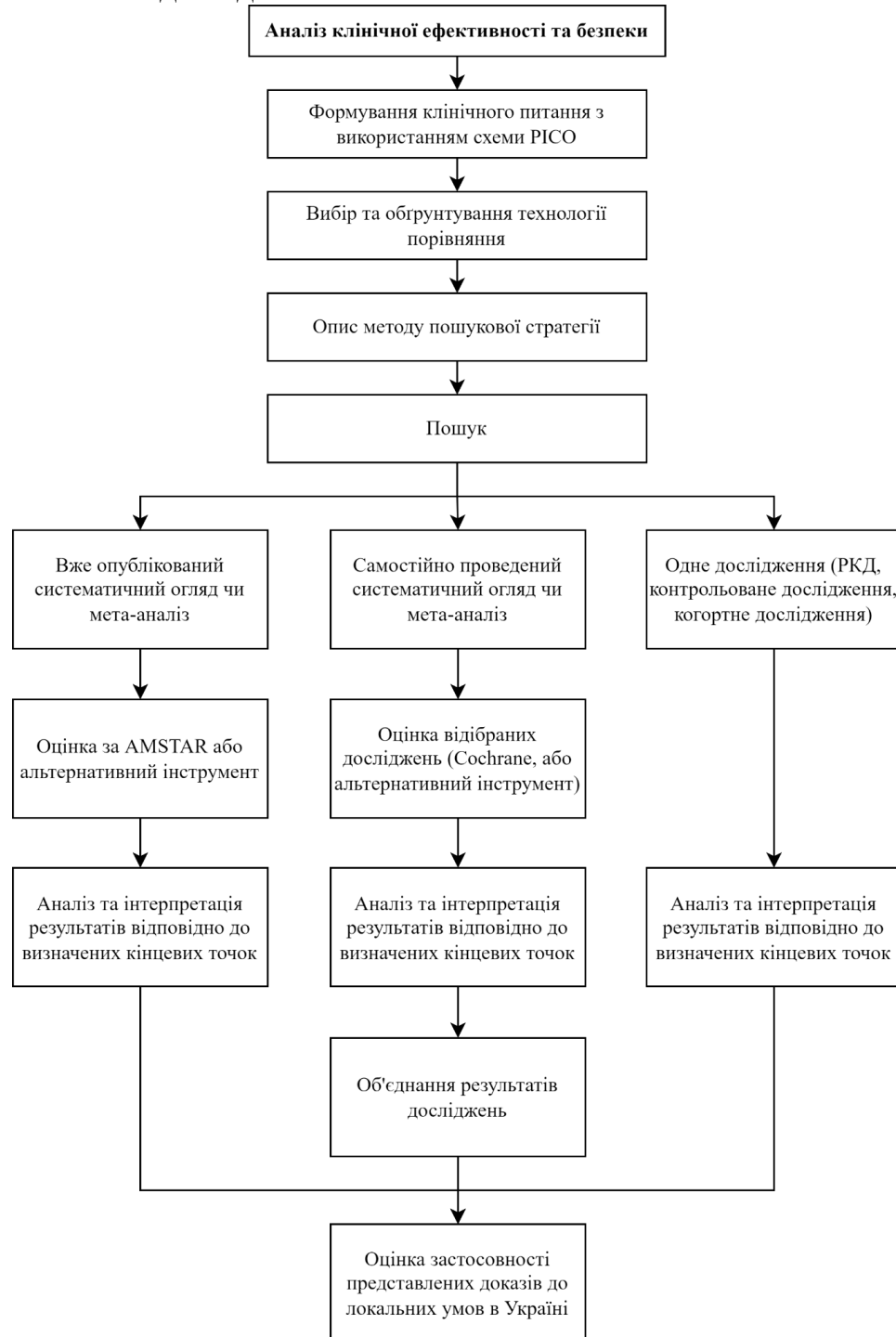


Рисунок 4. Інформаційні блоки, результати пошуку при проведенні аналізу клінічної ефективності та безпеки

4.2.2. Джерела даних

За походженням дані поділяються на первинні (ключові дослідження, на результатах яких базуються інші дослідження), вторинні (оцінка, об'єднання та

інтерпретація первинних джерел) та третинні (включення як первинних, так і вторинних ресурсів інформації).

По-перше, слід провести систематичний пошук доказових даних щодо аналізу ефективності досліджуваної медичної технології відповідно до мети дослідження. Слід відзначити, що відповідно до керівних рекомендацій Міжнародного товариства фармакоєкономічних досліджень та досліджень результатів лікування ISPOR щодо перенесення даних, дані ефективності та безпеки можуть бути перенесені (запозичені) з інших країн в разі відповідності досліджуваному питанню [52,53].

Необхідно виконати пошук наявних систематичних оглядів, метааналізів, первинних джерел за рекомендованими інформаційними ресурсами доказової медицини. В якості додаткової інформації надаються відомості про результати проходження заявленим лікарським засобом процедури оцінки медичних технологій в іноземних країнах (незалежні звіти, висновки, рекомендації з ОМТ) для досліджуваної цільової популяції в разі відповідності досліджуваному питанню.

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

Визначені дослідження також можуть бути використані як джерело аналітичної інформації при розв'язанні досліджуваної проблеми. В обґрунтованих випадках проведення аналізу ефективності здійснюється за результатами знайдених систематичних оглядів (за необхідності проведення такого аналізу за короткий час, якщо виявлені огляди є систематичними, оновленими, відповідають меті дослідження та їх методологія відповідає вимогам якості).

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

В окремих випадках рекомендується також шукати іншу медичну інформацію у базах даних відповідно до рекомендацій Базової моделі EUnetHTA. Основні бази даних для пошуку первинних джерел перераховані вище і застосовуються для пошуку систематичних оглядів, мета-аналізів, первинних джерел та додатково висновків/рекомендацій з ОМТ інших агентств.

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

посилання на літературу (публікацій про клінічну ефективність та результативність);

реєстри клінічних випробувань (clinicaltrials.gov і clinicaltrialsregister.eu), для пошуку досліджень, які є завершені, але ще не опубліковані.

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

консультації з клінічними експертами;

несистематичний пошук даних, опублікованих у спеціалізованих виданнях, але не індексовані в медичних інформаційних базах даних;

звернення до авторів клінічних досліджень, наприклад, для отримання спеціальних неопублікованих матеріалів і даних;

використання спеціалізованих пошукових систем;

консультації з виробниками, особливо стосовно інформації про побічні реакції на підставі періодичних звітів про безпеку (англ. periodic safety update reports, PSUR);

використання даних реєстраційного досьє препарату, доступного на веб-сайтах регуляторних органів (наприклад, ЕМА, FDA).

Однак, незважаючи на додатково знайдені вищеперераховані джерела, дані аналізу ефективності уповноваженим органом з державної ОМТ рекомендовано отримувати методом проведення систематичного огляду рандомізованих клінічних досліджень оцінюваного лікарського засобу порівняно з компаратором, як такі, що мають найвищий ступінь доказовості. Однак, якщо систематичний огляд первинних досліджень недоступний, то одне велике рандомізоване дослідження може розглядатися як другий найкращий варіант. Нерандомізовані дослідження можуть доповнювати рандомізовані клінічні дослідження, коли докази обмежені, або можуть бути основним джерелом доказів, коли немає даних рандомізованих клінічних досліджень.

У разі наявності даних щодо практичної ефективності або результативності (англ. effectiveness) використання лікарського засобу їх доцільно брати з надійних досліджень реальних даних, проведених за умов реальної клінічної практики (реальні дані, RWD/RWE) в Україні та світі. Такі дані є додатковими джерелами інформації до рандомізованих або нерандомізованих клінічних досліджень та є прийнятними у досьє заявника.

За визначенням робочої групи експертів ISPOR термін «реальні дані» (англ. real world data) охоплює різноманітні типи інформації, які використовуються для прийняття рішень та отримані не із рандомізованих клінічних досліджень, а за даними реальної клінічної практики. Реальні дані відрізняються за типом результатів лікування (клінічні, економічні, отримані від пацієнтів), надійністю

і валідністю доказових даних для ухвалення рішень. За методологією та підходами до одержання реальних даних, їх класифікують на:

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

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

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

адміністративні на основі діючих баз даних;

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

знеособлені дані електронних медичних карток пацієнтів.

Отже, реальні дані, за наявності, можуть бути надані заявником як додаткова інформація для ухвалення рішень щодо фінансування та реімбурсації лікарських засобів, оскільки вони забезпечують і висвітлюють розуміння результатів лікування пацієнтів за реальних умов, відображуючи діючу практику системи охорони здоров'я. Реальні дані доповнюють і уточнюють інформацію з клінічної ефективності, отриману як «золотий стандарт» із рандомізованих клінічних досліджень, даними з реальної практичної ефективності, одержаними від ширшої популяції пацієнтів [54].

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

Таблиця 2. Класифікація даних за ступенями доказовості [16]

Тип дослідження	Категорія дослідження	Опис категорії
Систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень	IA	Метааналіз на основі результатів систематичного огляду рандомізованих клінічних досліджень
	IB	Систематичний огляд на основі рандомізованих клінічних досліджень без мета-аналізу

Експериментальні дослідження	IIA	Рандомізовані клінічні дослідження, включаючи прагматичні рандомізовані клінічні дослідження
	IIB	Псевдорандомізовані клінічні дослідження
	IIC	Нерандомізовані контрольовані клінічні дослідження
	IID	Дослідження без порівняння (англ. single arm study)
Контрольовані спостережні дослідження	IIIA	Систематичний огляд спостережних досліджень
	IIIB	Проспективні когортні дослідження з паралельною контрольною групою
	IIIC	Проспективні когортні дослідження з історичною контрольною групою
	IIID	Ретроспективні когортні дослідження з паралельною контрольною групою
	IIIE	Дослідження випадок-контроль (англ. case-control) (ретроспективні)
Описові дослідження	IVIA	Дослідження серій випадків з результатами перед або після тесту (англ. case series-pretest, post test study)
	IVIB	Дослідження серій випадків з результатами після тесту (англ. case series-post test study)
	IVIC	Інші дослідження в групі пацієнтів
	IVID	Опис клінічного випадку (англ. case report)
Експертна думка	V	Експертна думка на основі клінічного досвіду та звітів опитування експертів

4.2.3. Оцінка якості даних

Оцінка якості даних дозволяє визначити їх внутрішню та зовнішню валідність. Оцінка якості даних досліджень, включених до аналізу, вимагає врахування кількох факторів:

методологію кожного дослідження;

ризик систематичної помилки (англ. risk of bias);

послідовність результатів окремих досліджень, включених в огляд;

безпосереднє застосування результатів цього дослідження до цільової групи пацієнтів.

Підхід до вибору інструментів для оцінки якості включених у самостійно проведений систематичний огляд клінічних досліджень представлений у довіднику «Cochrane handbook for systematic reviews of interventions» [32]. Для оцінки ризику систематичної помилки рандомізованих досліджень рекомендовано застосовувати інструмент «Risk Of Bias – 2 (RoB 2)», для оцінки нерандомізованих досліджень – інструмент «The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions» (ROBINS-I), розроблений членами Cochrane Bias Methods Group and the Cochrane Non-Randomised Studies of Interventions Methods Group [32]. Прийнятним є використання інших інструментів з оцінки методологічної якості, включених нерандомізованих досліджень, наприклад, листи оцінки [33].

У проведеному систематичному огляді мають бути представлені судження про ризик систематичної помилки щодо важливих результатів як окремих досліджень, так і в рамках кількох досліджень. Інструменти, рекомендовані у довіднику «Cochrane handbook for systematic reviews of interventions» в даний час для оцінки ризику систематичної помилки в рамках включених досліджень (RoB 2 та ROBINS-I), дають загальне судження про ризик для оцінюваного результату. Щоб узагальнити ризик систематичної помилки результатів дослідження під час синтезу, для оцінки та звітності про достовірність доказів (тобто впевненості в коректності оцінки ефекту) для кожного попередньо визначеного, клінічно важливого результату у систематичному огляді необхідно застосовувати підхід GRADE [32]. Можна використовувати онлайн-інструмент GRADEpro [<https://www.gradeworkinggroup.org/>].

4.2.4. Презентація результатів включених досліджень

Для представлення досліджень усі дані, що стосуються конкретної клінічної проблеми, мають бути зведені в таблиці. Необхідно вказати кількість та тип включених досліджень, характеристики кожного дослідження: рандомізацію, метод приховування, «засліплення» учасників дослідження, період проведення дослідження, кількість місць проведення дослідження, список спонсорів, розмір вибірки дослідження (вказати чи були пацієнти, які достроково завершили дослідження та з яких причин), характеристику пацієнта (із зазначенням будь-яких відмінностей щодо статі, віку, стадії захворювання (при необхідності), соціального та етнічного походження, супутніх захворювань), деталі втручання та повідомлення про результати (критерії оцінки мають бути чітко зазначені в дослідженні). У випадках, коли виміри результату вимагають деякого ступеня суб'єктивності, слід передбачити відповідні докази того, що використані виміри є надійними і були перевірені перед їх використанням, а також передбачити іншу

інформацію, що має відношення до зовнішньої валідності.

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

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

4.2.5. Синтез даних щодо ефективності

Узагальнення результатів спрямоване на зведення ідентифікованих даних та встановлення рівня невизначеності оцінки. За умови відсутності значної клінічної, методологічної або статистичної неоднорідності досліджень рекомендовано узагальнити результати за допомогою метааналізу. Метааналіз використовують тоді, коли існує більше одного дослідження, в якому оцінюється ефект втручання (або фактора ризику) з використанням одного і того ж показника результату, а первинні дослідження достатньо схожі за складом учасників, інтервенціями, що порівнюються, умовами, тривалістю, а також визначенням і вимірюванням показника результату, щоб було доцільно об'єднати результати цих досліджень. Результати мета-аналізів, як правило, повідомляються на основі моделювання фіксованих і випадкових ефектів, а результати відображаються графічно за допомогою діаграми «forest-plot».

Якщо кількісний аналіз результатів неможливий, слід провести якісний аналіз та представити його ґрунтовним оглядом даних (рекомендовано у формі таблиці) з проведеною оцінкою якості цих даних.

Слід представити такі результати з кожного випробування:

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

При виконанні систематичних оглядів також рекомендується вказати всі потенційно важливі для пацієнта результати. У довіднику GRADE визначають, відповідно до їх важливості, три категорії результатів при прийнятті рішень:

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

Огляд етапів розгляду відносної важливості результатів описаний в GRADE довіднику [55].

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

дослідження.

Необхідно узагальнити розрахунок статистичної сили результатів для виявлення змін та вказати, як враховуються відсутні дані (англ. missing data).

4.2.6. Аналіз даних безпеки

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

Аналіз безпеки проводиться для оцінки ризику використання досліджуваного лікарського засобу та враховує його побічні реакції та інші побічні явища, відмінності між якими слід диференціювати [56].

Метою аналізу безпеки є: ідентифікація побічних реакцій на лікарський засіб та інших побічних явищ, оцінка їх щодо частоти та клінічної значущості, порівняння профілів безпеки досліджуваного лікарського засобу та компаратора.

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

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

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

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

Якщо визначено багато різних несприятливих побічних реакцій, допускається звужити оцінку безпеки до аналізу найважливіших реакцій на лікарські засоби (найбільш поширені та серйозні) [57].

Наприклад, для клінічних досліджень онкологічного профілю стандартом звітності про тяжкість побічних явищ є загальна термінологія критеріїв побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), що представлена в таблиці 3 [58].

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

Ступінь 1	Легкий; відсутність симптомів або легкі симптоми; лікування не показано; лише клінічні або діагностичні спостереження.
Ступінь 2	Помірний; обмеження щоденної побутової активності відповідно до віку (приготування їжі, використання телефону, вихід в магазин за продуктами чи одягом тощо); показано мінімальне локальне або неінвазивне лікування.
Ступінь 3	Тяжкі або клінічно значущі, проте не негайно загрозливі для життя побічні явища; показано госпіталізацію або продовження її терміну; інвалідизація; обмеження щоденної побутової активності, пов'язаної із самообслуговуванням (одягання, прийом їжі, лікарських засобів, проте без прикутості до ліжка).
Ступінь 4	Загрозливі для життя наслідки; показане невідкладне медичне втручання.
Ступінь 5	Смерть, пов'язана із побічним явищем.

4.2.7. Представлення результатів

Результати клінічних досліджень мають бути представлені за допомогою значень параметрів, що фіксують відмінності у показнику ефективності та безпеки оцінюваного лікарського засобу у порівнянні з компаратором (наприклад, співвідношення шансів (англ. odds ratio), різниця ризиків (англ. risk difference), відношення ризиків (англ. risk ratio), співвідношення/коефіцієнт ризиків (англ. hazard ratio), стандартизована середня різниця (англ. standardized mean difference), зважена середня різниця (англ. weighted mean difference), кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (англ. number needed to treat) [28]. Результати для бінарних змінних (англ. dichotomous outcome variables) презентуються у вигляді відносних і абсолютних значень параметрів.

Якщо провести порівняльну оцінку аналізу ефективності досліджуваного лікарського засобу неможливо (наприклад, дослідження без порівнянь (англ. single arm study), аналіз даних щодо безпеки, результати досліджень, включених до аналізу, мають бути представлені в порівняльних таблицях.

Результати метааналізу слід представити за допомогою відповідних числових значень та діаграми «forest-plot». Необхідно представити окремо результати кожного дослідження, включеного до метааналізу (якщо можливо, надати інформацію про статистичне значення параметрів результатів (р-значення, довірчий інтервал). Для кожного метааналізу результати тесту неоднорідності слід представити відповідно до довідника «Cochrane handbook for systematic reviews of interventions» (наприклад, χ^2 -квадрат тест, I² статистика) [32]. Результати для окремих кінцевих точок, що мають вирішальне значення для висновку про ефективність та безпеку, повинні бути представлені у вигляді таблиці числових даних, що показують розмір ефекту оцінюваного втручання та достовірність даних (англ. summary of findings table).

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

Визначення досліджень для непрямого порівняння має базуватися на систематичному огляді. Рекомендується ретельний аналіз методології дослідження та оцінка відмінностей у популяції, контрольному втручанні та кінцевих точках. Виявлені відмінності слід подавати у вигляді таблиці.

Непряме порівняння слід проводити лише в тих випадках, коли основні дані досліджень, що порівнюються, є однорідними та узгодженими, інакше результати не будуть достовірними. Якщо є прямі та непрямі докази, їх можна оцінити окремо, а непрямі докази подати як додатковий аналіз. Слід спробувати пояснити будь-які розбіжності між результатами, отриманими з огляду на характеристики дослідження [1].

4.2.8. Обмеження дослідження

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

У частині, що стосується обмежень аналізу, слід зазначити:

обмеження щодо використовуваних аналітичних методів;

ризик представлення неповних висновків.

У частині, що стосується обмежень наявних даних, слід зазначити обмеження внаслідок неповних, неоднозначних даних у контексті певної проблеми, включаючи:

обмеження методології збору даних;

вид включених клінічних досліджень;

ризик систематичної помилки (англ. risk of bias);

розбіжності в результатах;

відсутність оцінки клінічно значущих кінцевих точок;
 значні втрати даних для продовження подальшого спостереження;
 відсутність інформації про перевірку кінцевих точок.

4.2.9. Висновки

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

4.2.10. Визначення рівня доданої клінічної користі

Мета оцінки доданої клінічної користі полягає у забезпеченні прозорості, відтворюваності та справедливої оцінки з урахуванням клінічної значущості результатів для здоров'я, величини відносного ефекту, профілю безпеки та оцінки якості доказових даних.

Підхід до визначення рівня доданої клінічної користі та відповідна класифікація рівнів адаптовані на основі принципів оцінки та прийняття рішень щодо лікарських засобів з метою відшкодування витрат Національного органу охорони здоров'я Франції (HAS, Haute Autorité de Santé) [40].

Для визначення доданої клінічної користі оцінюваного лікарського засобу важливим є релевантність обраного компаратора. Підходи до вибору компаратора представлені у п.4.1.4 Настанови. У разі представлення порівняння з нерелевантним компаратором додана клінічна користь досліджуваної технології не визначається.

Основними критеріями визначення рівнів доданої клінічної користі є:

якість представлених доказових даних, яка включає відповідність між популяцією в дослідженні та оцінюваною цільовою популяцією, методологічну якість дослідження, тощо;

клінічна значущість результатів для здоров'я;

величина відносного ефекту порівняно з релевантним компаратором;

профіль безпеки оцінюваного лікарського засобу порівняно з релевантним компаратором.

Наявність незадоволеної або недостатньо задоволеної медичної потреби також є важливим фактором при визначенні рівня доданої клінічної користі, що впливає на інтерпретацію клінічних результатів, зокрема з урахуванням

наявності альтернативних методів лікування, їх клінічної ефективності, безпеки та доступності в умовах системи охорони здоров'я України.

Рівень доданої клінічної користі не є сталим та може змінюватись з часом залежно від появи нових клінічних доказів щодо клінічної та практичної ефективності, профілю безпеки, оновлення галузевих стандартів медичної допомоги, зміни доступності релевантних альтернативних технологій в регуляторних переліках та умов застосування медичної технології.

Якість представлених даних

Пряме порівняння з клінічно релевантним компаратором у рамках рандомізованого подвійно засліпленого дослідження має проводитись у всіх випадках, де це можливо. У випадку наявності кількох рандомізованих подвійно засліплених досліджень, які прямо порівнюють оцінюваний лікарський засіб та компаратор, оцінка доданої клінічної користі має проводитись з урахуванням результатів систематичного огляду/мета-аналізу цих досліджень. Відсутність представлення заявником даних прямого порівняння, за його наявності, може призвести до невизначеного рівня доданої клінічної користі. Випадки відсутності рандомізованого контрольованого дослідження оцінюються з урахуванням конкретного контексту – зокрема, у ситуаціях обмежених можливостей лікування, для окремих груп пацієнтів, а також у випадку рідкісних захворювань.

Методи непрямого порівняння можуть бути використані для оцінки додаткової клінічної користі оцінюваного лікарського засобу у разі відсутності прямих доказів. При цьому методологічна якість непрямого порівняння впливає на визначення рівня доданої клінічної користі та може призвести до зниження у випадках низької якості та наявності методологічних обмежень. Підходи до відбору даних та ступені їх доказовості наведено у п.4.2.1 та 4.2.2 Настанови.

Методологічна якість дослідження також впливає на оцінку рівня доданої клінічної користі та може призводити до його зниження або підвищення. Рекомендації щодо оцінки якості даних викладені у п.4.2.3 Настанови.

Клінічна значущість результатів для здоров'я та величина відносного ефекту

Для визначення вищого рівня доданої клінічної користі важливим є оцінка клінічно значущих кінцевих результатів (клінічні кінцеві точки пов'язані зі смертністю, із захворюваністю та якістю життя) та результатів, які є важливими при конкретному захворюванні. Використання сурогатної кінцевої точки вважається релевантним за умови, що доведено її зв'язок із клінічними показниками захворюваності та смертності для відповідного захворювання. Використання проміжної кінцевої точки (без доведеного зв'язку з клінічною кінцевою точкою) може бути враховане при оцінці доданої клінічної користі.

Детальна інформація щодо показників результатів лікування представлені у п.4.1.5 Настанови.

До прикладу в онкології виживаність без прогресування може братись до уваги в ситуаціях, коли загальна виживаність не може бути задокументована в короткостроковій або середньостроковій перспективі (тривала очікувана тривалість життя, численні наступні терапевтичні варіанти, тощо) або коли доведено її зв'язок із виживаністю. У випадку окремих рідкісних захворюваннях, зокрема при вроджених порушеннях метаболізму, допускається використання біомаркера, який достовірно корелює з перебігом відповідного клінічного критерію, оскільки це забезпечує більш швидку оцінку з огляду на повільний характер змін зазначеного критерію.

Величина відносного ефекту також відображає значущість впливу оцінюваного лікарського засобу порівняно з релевантним компаратором, зазвичай за такими показниками, як захворюваність, смертність, якість життя та безпека. Клінічна значущість визначається тим, наскільки ефект є суттєвим і відчутним для пацієнтів, оскільки статистично значуща різниця сама по собі не обов'язково має клінічну цінність. Величина додаткового ефекту оцінюється у кожному випадку окремо залежно від медичного контексту.

Найбільш релевантним при оцінці доданої клінічної користі оцінюваного лікарського засобу є клінічні кінцеві результати, які отримані за найдовший період спостереження, є найбільш актуальними, та доступними на дату проведення ОМТ. Наявність незрілих доказових даних або аналіз проміжних результатів, що отримані за короткий період спостереження, може призвести до зниження рівня доданої клінічної користі.

Профіль безпеки

При визначенні рівня доданої клінічної користі також оцінюється профіль безпеки в комплексі з оцінкою клінічно значущих результатів та медичної потреби. Таким чином, профіль безпеки впливає на кінцевий результат оцінки доданої клінічної користі.

Наприклад, незначна величина відносного ефекту щодо клінічної ефективності за умови значущого покращення за оцінкою профілю безпеки порівняно з релевантним компаратором та наявності незадоволеної або недостатньо задоволеної потреби може призвести до вищого рівня доданої клінічної користі. І навпаки, виявлення несприятливого профілю безпеки зумовлює зниження рівня доданої клінічної користі.

Рівень доданої клінічної користі заявленого лікарського засобу відображається за такою класифікацією: істотна, значна, помірна, незначна, відсутня, негативна, невизначена. Визначення рівня доданої клінічної користі проводиться відповідно до алгоритму, що представлено на рисунку 5. Водночас

даний алгоритм не є фіксованим та може змінюватись з урахуванням особливостей кожної оцінки.

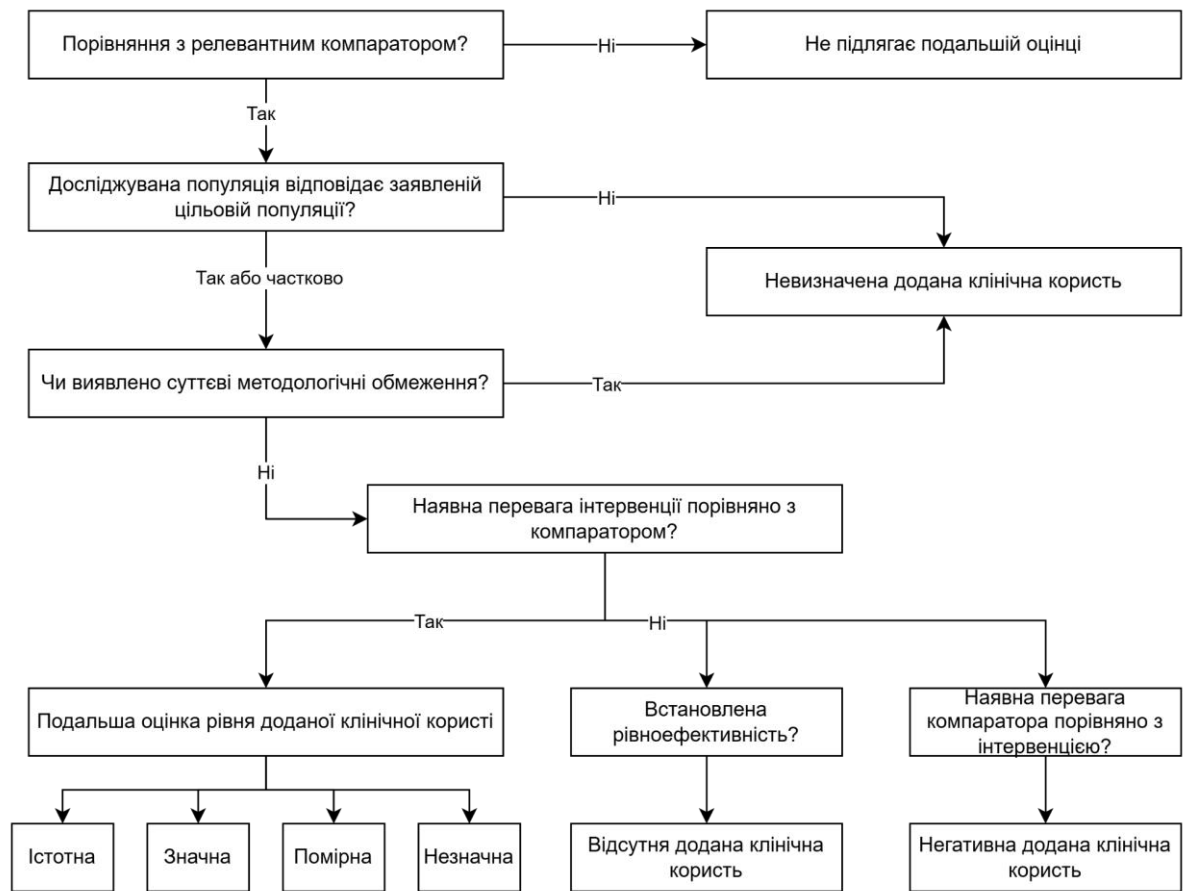


Рисунок 5. Схема алгоритму визначення рівня доданої клінічної користі

Основні характеристики кожного рівня доданої клінічної користі наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Рівні доданої клінічної користі та їх інтерпретація

Істотна (рівень I)	Лікарський засіб має новий механізм дії та продемонстрував перевагу порівняно з релевантним компаратором за даними високого рівня доказовості, з клінічно значущим ефектом щодо смертності або захворюваності, у разі незадоволеної медичної потреби при тяжкому захворюванні. Такий рівень відповідає ситуаціям терапевтичного прориву (лікування, що рятує життя, або суттєво змінює його перебіг у пацієнтів із тяжким захворюванням), для яких усі визначені критерії доданої клінічної користі оцінені як високі.
Значна (рівень II) та Помірна (рівень III)	Лікарський засіб забезпечує значну або помірну додану клінічну користь, якщо він продемонстрував перевагу за оцінкою порівняльної клінічної ефективності щодо смертності або

	захворюваності у разі недостатньо задоволеної медичної потреби. Оцінка рівня може бути позитивно скоригована за рахунок значного покращення якості життя та/або профілю безпеки. Помірна або значна додана клінічна користь лікарського засобу визначається залежно від розміру ефекту з точки зору клінічної ефективності, якості життя та безпеки, якості доказовості та тяжкості захворювання чи симптомів. Таким чином, оцінка доданої користі зростає пропорційно величині ефекту, якості доказових даних та тяжкості захворювання.
Незначна (рівень IV)	Відображає обмежену додану клінічну користь лікарського засобу порівняно з наявними альтернативами. Присвоюється у випадках, коли встановлено один або кілька з наведених критеріїв: - доказові дані низької якості, що обмежують впевненість у наявності клінічно значущої переваги; - невелика величина клінічного ефекту щодо ефективності, безпеки та якості життя; - виявлено клінічний ефект, який супроводжується лише незначним покращенням якості життя або профілю безпеки; - незначний відносний ефект щодо клінічної ефективності, що компенсується покращенням профілю безпеки або якості життя; - покращення умов надання медичної допомоги без суттєвого впливу на клінічні результати.
Відсутня (рівень V)	Відображає відсутність доданої клінічної користі лікарського засобу порівняно з компаратором. Присвоюється у випадках, коли: - не виявлено різниці за клінічно значущими кінцевими точками ефективності, безпеки, якості життя; - результати ґрунтуються на дослідженнях не меншої ефективності (non-inferiority) без демонстрації додаткових переваг.
Негативна	Заявлений лікарський засіб порівняно зі стандартом лікування демонструє нижчу ефективність, менш сприятливий профіль безпеки або несприятливий баланс користі та ризику, що призводить до клінічно значущого погіршення результатів лікування для пацієнтів.
Невизначена	У випадку неможливості достовірно визначити наявність або відсутність доданої клінічної користі заявленого лікарського засобу порівняно з компаратором за результатами наданих доказових даних щодо ефективності та безпеки. Наприклад, у випадках, коли популяція в наданих доказових даних не відповідає оцінюваній цільовій популяції, в разі виявлення суттєвих методологічних обмежень наданих доказових даних, тощо.

4.3. Фармакоекономічний аналіз

Фармакоекономічний аналіз – економічна оцінка досліджуваного лікарського засобу порівняно з відповідним компаратором, ідентифікованим під час аналізу проблеми [59]. Вимірюють і порівнюють як витрати, так і ефективність (результативність) лікування, щоб інтерпретувати для прийняття рішень їх співвідношення.

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

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

ISPOR (<https://www.ispor.org/>);

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

база фармакоекономічних публікацій, у яких досліджувалась дитяча популяція (Paediatric Economic Database Evaluation (PEDE): <http://pede.ccb.sickkids.ca/pede/index.jsp>);

база фармакоекономічних публікацій (RePEc (Research Papers in Economics): <http://repec.org/>);

реєстр публікацій щодо ефективності витрат (Cost-Effectiveness Analysis Registry: <https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>);

глобальний реєстр публікацій щодо ефективності витрат у сфері охорони здоров'я (Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry: <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/gh-cea-registry>).

Слід вказувати посилання на ідентифіковані публікації результатів аналізів та досліджень.

4.3.1. Методологія фармакоекономічного аналізу

Показники ефективності (виживаність, якість життя тощо), включені до фармакоекономічного аналізу для досліджуваного лікарського засобу та компаратора, мають бути визначені на основі даних клінічної ефективності та безпеки. Фармакоекономічний аналіз має бути послідовним щодо вибору компаратора з аналізом розв'язання проблеми, аналізом ефективності та безпеки [15,60].

Економічна модель має бути подана з використанням програмного забезпечення (MS Excel) та дозволяти редагування вхідних даних і формул з метою її перевірки. Розробник моделі має уникати використання проміжних і не названих параметрів у формулах моделі. Всі дані в моделі мають бути логічно структурованими і поєднаними в єдиний розрахунковий ланцюг. Необхідно зазначати посилання на джерела даних для вхідних параметрів моделі.

Рекомендовані підходи до проведення фармакоекономічного аналізу:

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

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

Рекомендовано провести адаптацію базової (глобальної) моделі фармакоекономічного аналізу за її наявності у формі, що релевантна до українських локальних умов (даних) згідно з керівними рекомендаціями ISPOR щодо перенесення (запозичення) даних в економічних оцінках [52,53].

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

Дані щодо показників тягаря захворювання (популяція пацієнтів, показники прогресування захворювання, підгрупи пацієнтів), незадоволеної медичної потреби, користі для здоров'я (базовий ризик, ефективність), витрат, цін та тарифів, споживання різних супутніх медичних технологій та впливу на бюджет, потребують адаптації та пристосування до локальних умов проведення оцінки. Використання параметрів клінічної ефективності є менш обмеженим.

З огляду на різницю в обсягах бюджетних коштів, що виділяються на фінансування сфери охорони здоров'я в різних державах, рівнях економічного розвитку та організації системи охорони здоров'я в Україні та світі, перенесення (запозичення) даних про витрати є дуже обмеженим. Виникає потреба насамперед у локальних даних – ціни, тарифи, вартісні показники, спожиті ресурси, тому при адаптації аналізу до поточних умов необхідно враховувати локальні українські дані щодо витрат та використання ресурсів.

Початкова ціна – вхідний параметр для аналізу ефективності витрат досліджуваного лікарського засобу рекомендовано обирати з офіційно опублікованих даних, наприклад, Національного каталогу цін, наказів МОЗ про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами, електронної системи публічних закупівель, або представити обґрунтовану цінову пропозицію заявника – фармацевтичної компанії.

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

4.3.2. Вибір лікарського засобу або іншої медичної технології порівняння (компаратора)

Вибір компаратора для фармакоекономічного аналізу має бути узгоджений з тим, що був використаний для клінічного аналізу. Як частина додаткового аналізу можливе порівняння з декількома компараторами.

Якщо компаратор представлений генеричними лікарськими засобами, тоді слід обрати для порівняння торговельну назву того лікарського засобу, яка має найбільшу питому вагу на ринку за кількістю DDD (або у разі відсутності даних щодо DDD – за кількістю упаковок). У разі однакового обсягу продажів – той лікарський засіб, що має нижчу ціну за одиницю лікарської форми.

Дані щодо ціни на компаратор можна отримати з наступних джерел:

наказів МОЗ України про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами;

реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення МОЗ України (а саме – розмір реімбурсації);

електронної системи публічних закупівель (наприклад, Prozorro);

баз даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України (госпітальний сегмент);

Національного каталогу цін (гранична оптово-відпускна ціна з додаванням граничної постачальницько-збутової надбавки).

Для вибору ціни на компаратор рекомендовано надавати перевагу реальній закупівельній ціні з перспективи системи охорони здоров'я (платника).

4.3.3. Перспектива

Обрана перспектива економічної оцінки є ключовим елементом у визначенні витрат та результатів лікування, які мають бути включеними до аналізу [60].

Аналіз має проводитися з урахуванням можливостей та повноважень закупівельника щодо фінансування медичних технологій та послуг із державного та місцевого бюджетів, а також можливостей закладу охорони здоров'я, який зобов'язаний фінансувати медичні послуги за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів, а також пацієнтів, з урахуванням наявності механізмів співоплати за медичні послуги та лікарські засоби, наприклад, в рамках програм

реімбурсації (спільна перспектива державного бюджету та пацієнтів). Якщо співоплата пацієнтами відсутня або незначна в порівнянні з витратами державного та місцевого бюджетів, можна скористатися лише перспективою платника - державного та місцевого бюджетів.

При проведенні аналізу ефективності витрат рекомендовано надавати перевагу перспективі системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).

4.3.4. Часовий горизонт

Важливим етапом є вибір часового горизонту, тобто проміжку часу, за який витрати та результати лікування мають бути виміряні та оцінені. Тривалість часового горизонту залежить від перспективи економічної оцінки [15,60].

Часовий горизонт фармакоеконічного аналізу має бути достатньо тривалим, щоб провести оцінку відмінностей між результатами та витратами на оцінюваний лікарський засіб та компаратор. Часовий горизонт має бути однаковим для вимірювання як вартості, так і результатів для здоров'я. Обрана довжина часового горизонту має відповідати характеру перебігу захворювання (гострий чи хронічний) та фіксувати зміни в стані здоров'я пацієнта протягом часу, достатнього для оцінки таких змін в повному обсязі. У випадку застосування медичних технологій, при застосуванні яких виникають результати та різні витрати протягом усього життя пацієнта, слід використовувати часовий горизонт тривалістю до кінця життя (англ. lifetime horizon). Часовий горизонт, що є коротшим за тривалість життя пацієнта, може бути застосований у випадку якщо відсутня доведена різниця щодо смертності під час застосування порівнюваних технологій, а відмінності між результатами та витратами виникають протягом короткого часового періоду.

Якщо економічний аналіз спрямований на мінімізацію витрат, а витрати на використання порівнюваних медичних технологій є постійними у часі, в такому випадку тривалість часового горизонту можна прийняти 1 рік.

4.3.5. Методи фармакоеконічного аналізу

У світовій практиці застосовуються основні методи фармакоеконічного аналізу (таблиця 5), які відрізняються за метою, способом проведення, рівнем ухвалення рішень у системі охорони здоров'я (центральний, регіональний) [2,15,27,59], а саме:

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

Таблиця 5. Методи фармакоеконічного аналізу

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

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

Аналіз мінімізації витрат

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

Аналіз ефективності витрат

Мета аналізу ефективності витрат полягає у визначенні співвідношення різниці вартості до різниці ефективності порівнюваних медичних технологій. Цей метод дозволяє визначити вартість одиниці ефективності та

порівняти додаткові витрати з додатковою користю (ефективністю). Результати мають бути виражені в однакових натуральних одиницях.

В аналізі ефективності витрат розраховується інкрементальний показник ефективності витрат ICER (англ. incremental cost-effectiveness ratio) – співвідношення різниці витрат до різниці показників ефективності для порівнюваних медичних технологій, яке відображає додаткові витрати на додаткову одиницю ефективності.

Для відображення різниці між витратами та показниками результату застосування двох порівнюваних медичних технологій використовується «площина ефективності витрат» (англ. cost-effectiveness plane), що зображена на рисунку 6. Площина розподіляється на чотири квадранти. Вісь абсцис відображає різницю показників ефективності між досліджуваною медичною технологією та технологією порівняння, вісь ординат – різницю витрат. Результат застосування технології порівняння (компаратора) знаходиться в точці початку координат.

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

Якщо розрахований результат ICER знаходиться в квадрантах I або III (точка A або C), вибір залежить від результатів порівняння з шкалою граничних значень ICER, що є порогом платоспроможності, який представлений на графіку діагональною лінією [55].

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

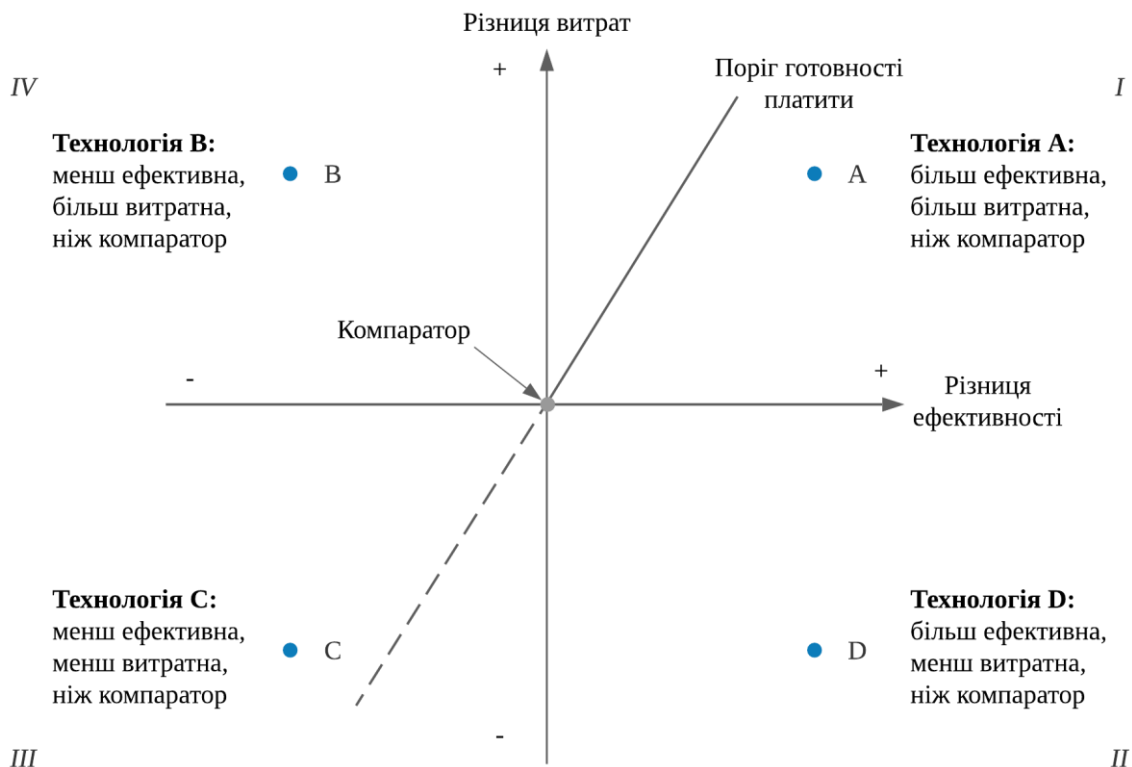


Рисунок 6. Площина ефективності витрат

Аналіз витрати-користь

Метод фармакоекономічного аналізу витрати-користь розглядається як окремий вид аналізу витрати-ефективність, в якому результати лікування представлені як роки життя, скориговані на якість (англ. quality adjusted life years, QALY).

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

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

Якщо показники корисності відповідають корисності перебування в певному стані здоров'я, необхідно враховувати вплив лікування, що застосовує пацієнт, шляхом врахування показників зниження корисності (англ. disutility).

При виборі джерел вхідних даних щодо показників корисності та показників зниження корисності перевага надається даним, що збиралися у пацієнтів дослідження, або досліджень, з яких були отримані дані щодо порівняльної клінічної ефективності заявленої медичної технології та медичної технології порівняння (рис.7) [17].

Інструментом для вимірювання якості життя дорослих переважно є опитувальник EQ-5D (версія EQ-5D-3L або EQ-5D-5L) [61,62]. 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 корисності, отриманого шляхом вимірювання переваг різних станів здоров'я серед усього населення. Норми показників користі, засновані на вимірюванні з використанням візуальної аналогової шкали (visual analogue scale), не відповідають цій вимозі.

Додатково для пошуку даних показників корисності можливо скористатися базою публікацій показників корисності Школи досліджень охорони здоров'я та суміжних сфер (School of Health and Related Research (ScHARR) Health Utilities Database (HUD): <https://www.scharrhud.org/>).

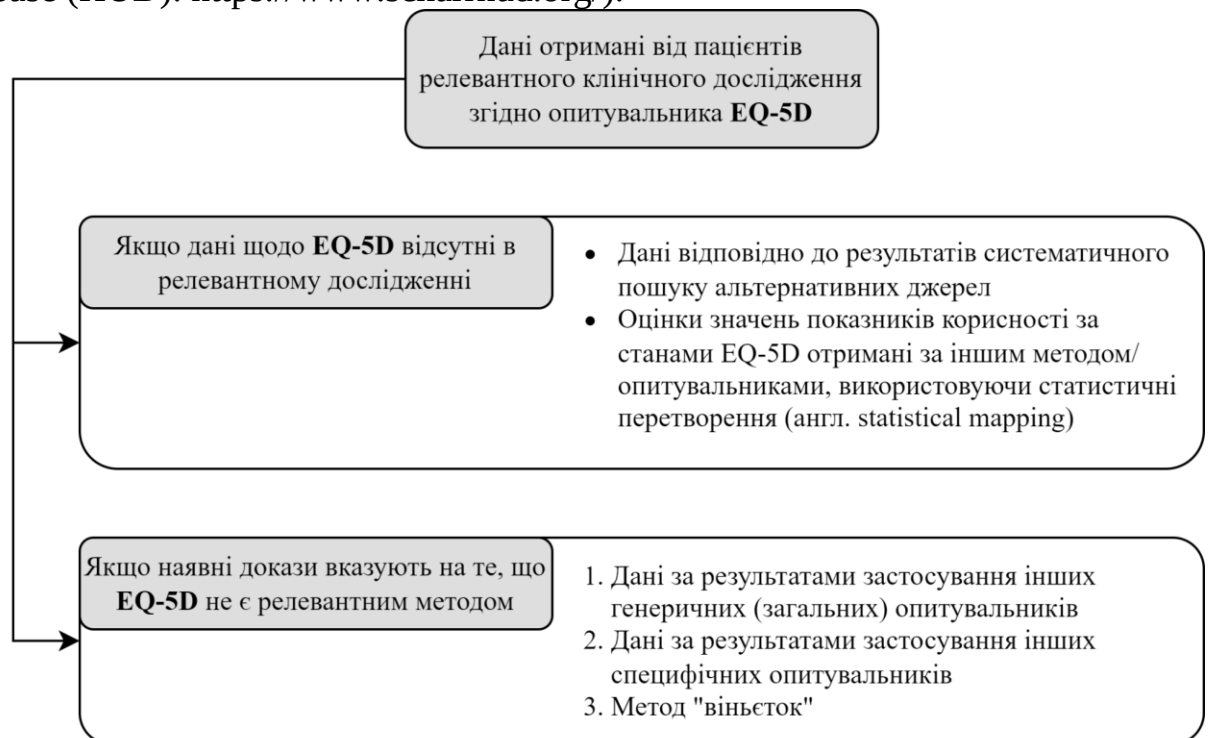


Рисунок 7. Ієрархія застосування методів оцінки якості життя, пов'язаних зі здоров'ям

Для інтерпретації розрахованого показника ICER рекомендовано застосовувати шкалу порогових значень в аналізі ефективності витрат в Україні, представлена в таблиці 6.

Таблиця 6. Шкала рекомендованих граничних значень ICER в Україні

Характеристика рівня ефективності витрат технології	Показник ефективності витрат (додаткові витрати на рік доданого життя або рік доданого життя, скоригованого на якість)
Технологія, що однозначно домінує (домінуюча технологія)	Менші витрати, вища користь
Дуже ефективні витрати	менше 1 ВВП на душу населення
Ефективні витрати	1 – 3 ВВП на душу населення
Малоефективні витрати	3 – 5 ВВП на душу населення
Неефективні витрати	понад 5 ВВП на душу населення

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, витрати вважаються ефективними за умови якщо показник ефективності витрат (ICER) за один рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY) знаходиться в межах від 1 до 3 ВВП на душу населення [63]. Такий діапазон ефективності витрат також застосовується в інших країнах з розвинутими ОМТ інституціями і країнах, що є близькими за організацією сфери охорони здоров'я до України (наприклад, Польща, Словаччина) [64].

ВВП на душу населення розраховується на базі номінального ВВП останнього доступного року за даними Державної служби статистики України.

Ефективність витрат не є єдиним критерієм для прийняття рішень. Якщо медична технологія має прийнятний ICER, вона не обов'язково буде підлягати державному фінансуванню (реімбурсації) і навпаки. Інші елементи, такі як невизначеність значень вхідних параметрів, впливу на бюджет, ступінь незадоволеної медичної потреби в інших сферах тощо, наявність генеричної конкуренції та інфраструктури для забезпечення належного моніторингу також впливають на рішення щодо реімбурсації та закупівлі. Порогове значення ICER може змінюватися з часом [60].

Значення порогу ефективності витрат та його використання при прийнятті рішень щодо розподілу ресурсів охорони здоров'я є предметом широких дискусій в установах охорони здоров'я. Їх можна узагальнити, поділивши на три основні теми [39].

1) Альтернативна вартість (opportunity cost): з урахуванням фіксованого бюджету для системи охорони здоров'я, що фінансується державою, справжню альтернативну вартість медичної технології можна оцінити з точки зору того, від яких технологій потрібно відмовитись або витіснити (зменшити фінансування) з метою фінансування нових, потенційно більш дорогих технологій. Через зміну

бюджету на сферу охорону здоров'я, справжню альтернативну вартість нової медичної технології слід досліджувати з точки зору того, рівень забезпечення яких секторів охорони здоров'я, що фінансуються державою, треба знизити. Насправді, вартість та користь всіх конкуруючих медичних технологій в межах принципів економічного аналізу в ОМТ навряд чи будуть відомі особам, що ухвалюють рішення. Слід також зазначити, що може існувати невідповідність між технологіями, які на практиці витісняються для фінансування нових технологій, та тими, які слід витіснити на підставі показників ефективності витрат. Чистий ефект такого витіснення може полягати в тому, що рішення про впровадження нової технології може погіршити, а не покращити загальний стан здоров'я населення.

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

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

Таким чином, методологічно важко однозначно оцінити єдиний фіксований поріг ефективності витрат, вище або нижче якого технології гарантовано відхилятимуть або прийматимуть до відшкодування. Різні фактори можуть впливати на ухвалення рішень про відшкодування технології, і будь-які висновки щодо ефективності витрат мають підтверджуватися достовірністю доказів (наприклад, клінічна ефективність, витрати, достовірність даних та припущень у моделі) та оцінкою невизначеності результатів (наприклад, валідність даних, діапазон та достовірність ICER, ймовірність помилки).

Аналіз витрати-вигода

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

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

4.3.6. Моделювання

Фармакоекономічна модель використовується для визначення ефективності витрат та для екстраполяції і прогнозування показників захворювання поза часовими межами клінічного дослідження. Структура моделі та метод моделювання мають відповідати поставленому в дослідженні питанню. Рекомендується, щоб модель була максимально простою та прозорою. Однак, вона має зберігати рівень деталізації, необхідний для коректного визначення ефективності витрат порівнюваних медичних технологій.

Припущення моделі мають бути чіткими, обґрунтованими та перевіреними в аналізі чутливості. Моделі розробляються з використанням загальноприйнятих доступних інструментів та програмного забезпечення, наприклад MS Excel. Має бути технічно можливо перевірити розроблену модель [2,15,44,60].

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

Моделі «дерево рішень» (англ. decision tree models) визначають клінічні результати та/або витрати, пов'язані з кожним з варіантів лікування, з урахуванням ймовірностей виникнення захворювання та переходу у різні стани здоров'я (рис. 8). Модель «дерево рішень» використовується у випадках, коли захворювання має короткий часовий горизонт (наприклад, гострі захворювання, що тривають до 1-го року), а події захворювання є взаємовиключними (ускладнення або ремісія). Оскільки горизонт моделювання не перевищує 1 рік, дисконтування показників ефективності та витрат не проводиться. Цей тип моделі не застосовується для визначення та моделювання подій захворювань, які повторюються, зокрема хронічних захворювань.

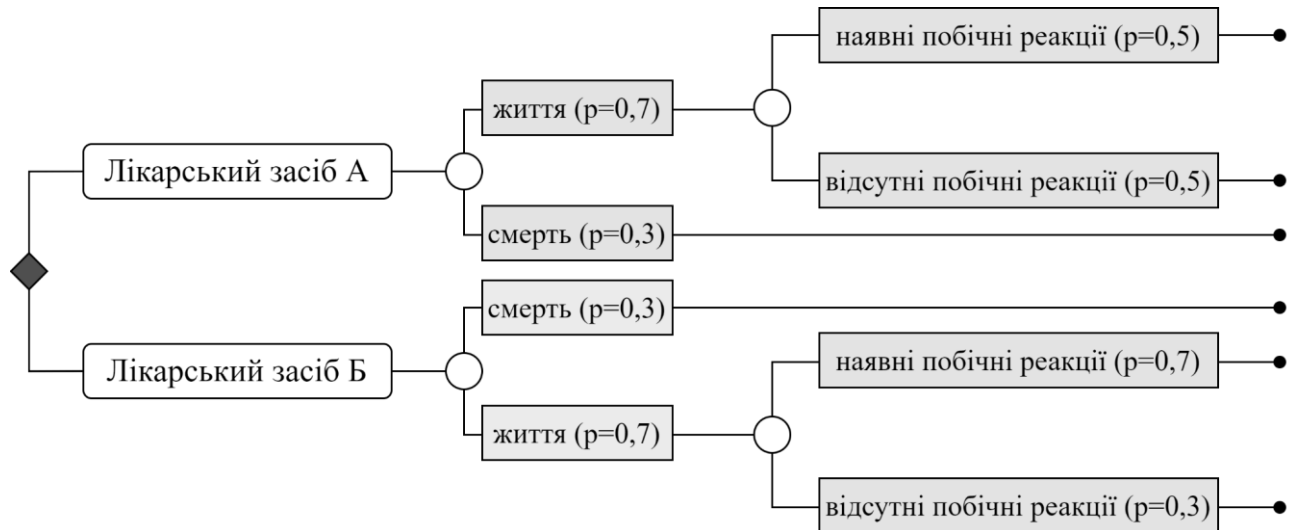


Рисунок 8. Модель «дерево рішень» з ймовірнісним вибором напрямів і вузлів рішень

У моделях «переходи між станами» (англ. state-transition models) або моделях Маркова виділяють і згодом перерозподіляють пацієнтів моделі на декілька груп, що представляють різні стани здоров'я, події або витрати, які трапляються з пацієнтом (рис. 8). Переходи відбуваються з одного стану в інший за визначеними клінічно значущими часовими інтервалами (визначається як тривалість довжини циклу). Це часто 1 рік, але може бути коротшим для швидко прогресуючих захворювань. Сукупність часових інтервалів вказує на часовий горизонт, протягом якого моделюється перебіг захворювання. Це зазвичай відображає період, достатній для того, щоб зафіксувати всі відповідні витрати та наслідки лікування. Особливістю моделі Маркова є те, що ймовірність переходу залежить лише від поточного стану, а не від попередньої історії пацієнта.

Для проведення економічної оцінки вакцин необхідно чітко визначити та обґрунтувати метод фармакоекономічного аналізу. Аналіз витрати-користь є найкращим методом аналізу (з використанням DALY або QALY як міри результату), хоча аналіз витрати-ефективність також може застосовуватися для оцінки вакцин.

При проведенні ОМТ вакцин рекомендовано враховувати положення керівництва ВООЗ щодо стандартизації економічної оцінки програм імунізації, яке містить, зокрема, лист оцінки для оцінки якості економічної оцінки програм імунізації [<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329389/WHO-IVB-19.10-eng.pdf>]. Також можливо скористатися документом ВООЗ, що містить приклади оцінки ефективності витрат для вакцин [https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/292865/Cost-effectiveness-case-studies.pdf] та Звітом робочої групи ISPOR щодо економічного аналізу програм вакцинації [<https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/article/economic-analysis-of-vaccination-programs>].

Алгоритм моделювання, що застосовується у аналізі ефективності витрат, описано у таблиці 7.

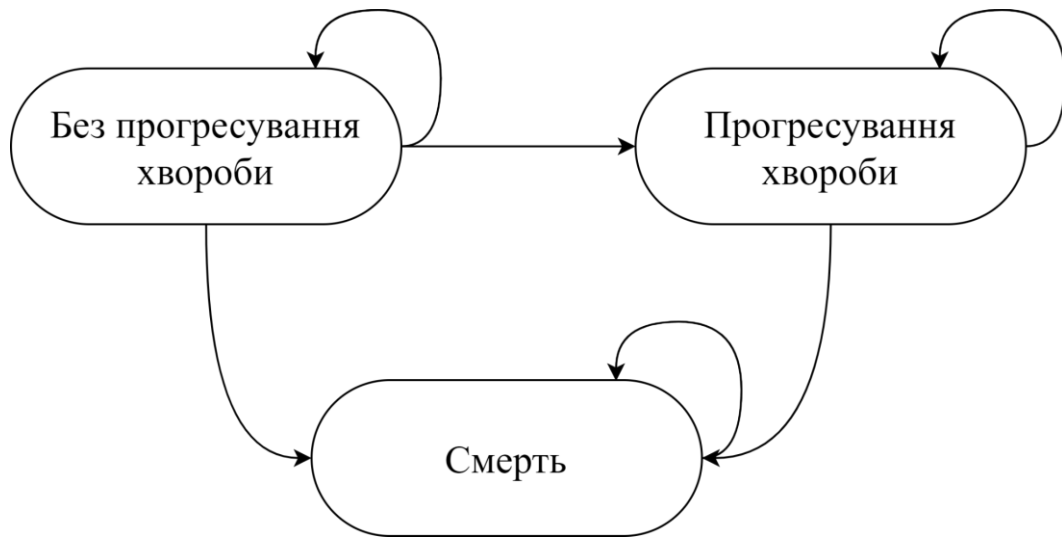


Рисунок 9. Простий Марківський процес із включенням трьох станів

Таблиця 7. Алгоритм моделювання у аналізі ефективності витрат

Об'єкт оцінки	Опис
Стани здоров'я	Структура моделі має бути простою, в той же час відповідати поставленій проблемі, загально прийнятим знанням щодо моделювання захворювань, а також відображувати причинно-наслідковий зв'язок між змінними величинами. Недостатність даних не завжди виправдовує видалення певних станів чи спрощення моделі.
Компаратор	Моделі має враховувати компаратор, вибраний відповідно до критеріїв, визначених в аналізі розв'язання проблеми. Вибір компаратора має бути узгоджений з тим, що був використаний для клінічного аналізу.
Часовий горизонт	Часовий горизонт моделі має бути достатнім, щоб зафіксувати відмінності у витратах та результатах лікування порівнюваних медичних технологій.
Довжина циклів в моделі	Цикл має відповідати періоду, в якому є зміни розглянутих параметрів, що відповідають типовому процесу захворювання.
Ідентифікація вхідних параметрів та	У модель слід включити кращі доступні дані (епідеміологічні, клінічні, пов'язані з витратами)

формулювання припущень моделі	відповідно до локальних умов України. Для отримання ключових вхідних даних моделі слід провести огляд літератури. Ключові дані: - дані щодо ефективності та безпеки; - дані щодо користі при обраних станах; - змінні, для яких навіть невелика зміна значення призводить до значної зміни результатів аналізу. Усі припущення моделі мають бути чітко визначені та обґрунтовані.
Моделювання даних	Моделювання даних слід проводити на основі загальноприйнятих статистичних методів. Важливо, щоб ймовірності переходу були приведені до тривалості циклу, якщо вони ґрунтуються на ймовірностях, оцінених за інтервал, відмінний від тривалості циклу. Наприклад, річна вірогідність смерті має бути приведена до місячної, якщо довжиною циклу обрано місяць. Для компенсації того факту, що в дискретних моделях Маркова переходи між станами, як правило, моделюються на початку або в кінці циклу, тоді як насправді переходи та події відбуваються в будь-який проміжок часу всередині кожного циклу, використовується корекція напівциклу (англ. half-cycle correction). Необхідність застосування корекції напівциклу є істотною у моделях, в яких тривалість циклу становить 6 місяців або більше, та якщо кількість циклів моделі менше ніж 200.
Одиниці виміру покращення здоров'я	Одиницями виміру покращення здоров'я, що використовуються в моделюванні є QALY та LYG. QALY є "золотим стандартом" для вимірювання того, наскільки належне медичне втручання покращує та продовжує життя пацієнтів. QALY поєднує як кількісну, так і якісну оцінку життя. Показник LYG оцінює ефект від медичного втручання на збільшення років життя пацієнта. LYG часто застосовується як додатковий показник.
Представлення результатів	Метою економічної оцінки є визначення інкрементального показника ефективності витрат (ICER), а саме – витрат, необхідних для створення одного року життя, скоригованого на якість (cost per

	QALY), та/або витрат, необхідних для збереження одного року життя (cost per LYG), витрат, необхідних для попередження одного випадку захворювання, однієї госпіталізації, для одного випадку ускладнення або побічної реакції.
Аналіз чутливості	Кожна модель має включати аналіз чутливості вхідних параметрів моделі, проаналізований діапазон варіабельності (англ. variability) для цих параметрів. Аналіз чутливості має включати однофакторний аналіз чутливості вхідних параметрів моделі, що мають ознаки невизначеності (англ. one-way sensitivity analysis). Рекомендується також проводити ймовірнісний аналіз чутливості.
Внутрішня валідація моделі	Для виявлення помилок, пов'язаних з введенням даних та структурою моделі, вона повинна бути ретельно перевірена. Наприклад, слід перевірити, чи відповідатимуть результати очікуваним базовим значенням при екстремальних значеннях вхідних параметрів. Внутрішня валідація визначає, наскільки математичні розрахунки виконуються правильно та відповідають специфікації моделі. Формули моделі надані з використанням програмного забезпечення (MS Excel) мають бути проаналізовані для виявлення синтаксичних помилок, а відтворюваність результатів протестована за допомогою введення еквівалентних значень. Якщо є зовнішні джерела вхідних та вихідних даних (незалежно від тих, що використовуються в моделі), слід переглянути та порівняти змодельовані результати з реальними даними (англ. real world data).
Зовнішня валідація моделі	Зовнішня валідація фокусується на сумісності результатів моделювання з прямими емпіричними доказами. Модель має бути валідована таким чином, щоб давати змогу порівнювати результати, отримані з моделювання з інформацією з реальної клінічної практики. Зовнішня валідність визначається, коли модель використовується для симуляції реального сценарію, такого як клінічне дослідження або спостережне дослідження, а прогнозовані результати моделі порівнюються з результатами реальної клінічної практики. Зовнішня валідація застосовується до моделі

	в цілому або до окремих її компонентів, таких як цільова популяція, захворюваність, прогресування хвороби, поява клінічних результатів, а також медична інтервенція та її наслідки.
--	---

4.3.7. Оцінка показників ефективності

Дані показників ефективності (в тому числі і показники якості життя), що включені до фармакоекономічного аналізу, мають бути узгодженими з даними про клінічну ефективність та безпеку.

4.3.8. Оцінка витрат (локальні дані в Україні)

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

Залежно від перспективи платника, усі витрати класифікують:

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

2) прямі немедичні витрати – витрати, що напяму не стосуються надання медичної допомоги, до яких належать: витрати на транспортування пацієнта до закладів охорони здоров'я, дієтичне харчування, оплата праці немедичного персоналу (витрати на догляд за пацієнтом), інші витрати на управління закладами охорони здоров'я;

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

Модель фармакоекономічного аналізу має включати прямі медичні витрати, а у разі доцільності сценарій із включенням витрат, що несуть інші сектори суспільства, наприклад, непрямі витрати, рекомендується представляти як додатковий аналіз [15].

4.3.9. Ідентифікація та вимірювання використаних ресурсів

Ідентифікація використання ресурсів забезпечує потребу визначення, чи ресурси стосуються досліджуваної проблеми. Використання ресурсів можна виміряти двома основними методами: збір первинних даних відповідно до дизайну дослідження або збір вторинних даних з існуючих баз даних чи доступних публікацій у профільних джерелах. Вибір джерел даних має

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

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

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

4.3.10. Визначення вартості одиниці

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

- 1) визначення ресурсів, що використовуються для забезпечення послуги (англ. resource utilization);
- 2) вимірювання ресурсу в натуральних одиницях;
- 3) вимірювання грошової вартості одиниці ресурсу (англ. unit cost);
- 4) поєднання грошової вартості з оцінкою використаних ресурсів.

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

- 1) перелік тарифів на медичні послуги (стандартних витрат);
- 2) раніше опубліковані дослідження вартості лікування;
- 3) вартість медичних послуг для конкретних процедур в окремих закладах охорони здоров'я;
- 4) інформація про вартість товарів з даних електронної системи публічних закупівель;
- 5) Національний каталог цін;
- 6) накази МОЗ про розподіл лікарських засобів за бюджетними програмами;
- 7) бази даних експертно-аналітичних досліджень госпітального та роздрібного сегментів фармацевтичного ринку України.

Використання місцевих тарифів рекомендується, коли оцінювана медична технологія доступна лише в закладах охорони здоров'я певного типу. Такі тарифи включають широкий спектр процедур та медичних послуг, а дані – доступні для дослідника без додаткової роботи та витрат на їх пошук. Часто це найкращий і єдиний доступний спосіб оцінки вартості, але витрати розраховані таким чином, не завжди відповідають реальним значенням.

В окремих випадках може бути виправданою корекція вартості виходячи з співвідношення між тарифами та фактичними витратами в лікарні. Використовуючи перелік стандартних тарифів або вартості для оцінки одиниць використаних ресурсів значної питомої ваги у загальній або доданій вартості, слід використовувати більш точні методи оцінки – наприклад прямий розрахунок собівартості одиниці ресурсу [2,44]. Приклади ідентифікації одиниць медичних послуг наведені у таблиці 8.

Таблиця 8. Приклади ідентифікації одиниць медичних послуг

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

4.3.11. Витрати на лікування побічних реакцій

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

ймовірність або частота побічних реакцій протягом визначеного періоду;

витрати на епізод медичної допомоги, призначеної для лікування побічної реакції.

Джерелом даних про частоту побічних реакцій є результати клінічних досліджень або інструкція для медичного застосування лікарського засобу [36].

Витрати на усунення побічної реакції одного пацієнта розраховуються як добуток (множення) частоти виникнення побічної реакції на вартість її лікування.

Побічні реакції класифікують за частотою, ступенем серйозності та пов'язаністю із лікуванням. Включення до розрахунку витрат на всі побічні реакції вимагає додаткових даних і припущень та додає складності. Практичним підходом є включення до розрахунків лише серйозних побічних реакцій (наприклад, для онкологічних захворювань 3-го та 4-го ступеню згідно таблиці 3, що мають частоту виникнення більше 1% хоча б у одній із досліджуваних груп та визначаються як «поширені/часті») [60,65].

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

4.3.12. Дисконтування

Дисконтування – метод визначення теперішньої цінності грошових потоків і ефектів від лікування, які відносяться до майбутніх періодів. Рекомендована ставка дисконтування в базовому фармакоекономічному аналізі становить 3% для витрат та результатів лікування (відповідно до рекомендацій BOO3) [44].

4.3.13. Представлення результатів

У міжнародній практиці для представлення результатів фармакоекономічного аналізу рекомендовано використовувати алгоритм стандарту консолідованої звітності з фармакоекономічного аналізу – CHEERS (англ. The consolidated Health Economics evaluation Reporting Standards), розроблений ISPOR [35]. Цей стандарт складається із 28 інформаційних блоків для підготовки звіту за результатами фармакоекономічного аналізу. У таблиці 9 представлено адаптовану форму такої звітності.

Таблиця 9. Приклад представлення інформаційних блоків фармакоекономічного аналізу

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Назва фармакоекономічного аналізу, опис порівнюваних технологій
2	Резюме	Обґрунтування мети дослідження, перспективи аналізу, методів (вхідні параметри та дизайн), висновки
3	Контекст дослідження	Характеристика досліджуваної популяції, підгрупи пацієнтів
		Опис умов системи, де потрібно прийняти рішення
		Перспектива дослідження стосовно оцінювання витрат
		Опис технології порівняння (компаратора)

		Часовий горизонт
		Вибір ставки дисконтування
		Вибір показників ефективності (результатів лікування)
4	Розрахунок витрат	Оцінка витрат на лікування
5	Результати	Представлення результатів аналізу: інкрементальні витрати та результати; інкрементальний показник ефективності витрат; аналіз чутливості.
6	Висновки	Дискусія, обговорення основних результатів, узагальнення, обмеження, методологічні недоліки

4.3.14. Детерміністичний аналіз чутливості

Невизначеність результатів у фармакоекономічному аналізі можлива внаслідок: пропущення даних (англ. missing data), параметричної невизначеності (англ. parametric uncertainty), методологічних припущень щодо структури моделі та інших видів варіабельності та невизначеності. Аналіз чутливості дозволяє оцінити рівень невизначеності і похибки у результатах фармакоекономічного аналізу [2,15,44].

Існує декілька видів детерміністичного аналізу чутливості: однофакторний (англ. one-way sensitivity analysis, OWSA), багатофакторний (англ. multi-way sensitivity analysis, MWSA), сценарний (англ. scenario analysis), пороговий (англ. threshold analysis). У фармакоекономічному аналізі необхідно здійснити однофакторний аналіз чутливості. Рекомендовано додатково проводити ймовірнісний аналіз чутливості.

Проведення аналізу чутливості має на меті ідентифікувати параметри, що мають найбільший вплив на результати фармакоекономічного аналізу (наприклад, ICER) серед всіх вхідних параметрів, що мають ознаки невизначеності, визначити та аргументувати обсяг мінливості цих параметрів (англ. the scope of variability of uncertain parameters), розрахувати основні результати аналізу (результати лікування та їх різницю, загальні витрати та різницю у них, ICER), припускаючи специфічну мінливість неточних параметрів (межі варіабельності).

Результати аналізу чутливості слід презентувати в таблиці і у графічній формі («діаграма торнадо»). В «діаграмі торнадо» параметри сортуються від тих, що мають найвищий ступінь невизначеності, тобто мають найбільший вплив на результат фармакоекономічного аналізу, до більш стабільних змінних [66].

4.3.15. Імовірнісний аналіз чутливості

Імовірнісний аналіз чутливості характеризується тим, що варіабельність кожного вхідного параметру описується певним вибіркоvim розподілом (англ.

sampling distribution). Вибір розподілу залежить від типу параметра (наприклад, вірогідності переходів між станами, значення показників корисності, витрати), виду параметра (дискретна або безперервна величина) та інших факторів, що впливають на невизначеність параметра. Ймовірнісний аналіз чутливості може бути здійснений за допомогою симуляції Монте-Карло. Результатом ймовірнісного аналізу чутливості є емпіричний розподіл значень ICER. Розподіл можливих результатів моделі при проведенні ймовірнісного аналізу слід представити графічно (як аналіз у системі координат витрати-користь) у вигляді діаграми розсіювання (англ. scatterplot). На основі розподілу слід встановити середнє значення і довірчі інтервали результатів або представити їх у іншій формі, наприклад – «крива прийнятності» (англ. cost-effectiveness acceptability curve). Вибір методів оцінки невизначеності результатів слід описати та обґрунтувати [2,15,44,60]. Для демонстрації невизначеності результатів ефективності витрат при проведенні ймовірнісного аналізу чутливості та побудові графіку використовують площину ефективності витрат (англ. cost-effectiveness plane), що представлена на рисунку 5.

4.3.16. Обмеження аналізу

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

4.3.17. Висновки

Висновки мають відповідати меті фармакоеконічного аналізу і бути сформульовані на основі отриманих результатів щодо ефективності витрат досліджуваної медичної технології в порівнянні з компаратором та результатів аналізу чутливості [15].

У таблиці 10 представлено резюме базових рекомендацій щодо проведення фармакоеконічного аналізу. У разі наявності обґрунтованої необхідності можливе застосування інших методів аналізу, відмінних від базових рекомендацій.

Таблиця 10. Короткий опис базових рекомендацій (reference case)

Елемент	Базова рекомендація	Пункт Настанови
Проблема, яка потребує	Визначити проблему дослідження та можливі шляхи її розв'язання	4.1

прийняття рішення		
Компаратор (-и)	Має бути узгоджений з тим, що був використаний для клінічного аналізу. Як частина додаткового аналізу можливе порівняння з декількома компараторами, послідовно із клінічним аналізом	4.1, 4.1.4, 4.3.2
Перспектива дослідження	Перспектива системи охорони здоров'я (платник у сфері охорони здоров'я)	4.1, 4.1.4, 4.3.2, 4.3.3, 4.3.8, 4.3.9, 4.3.10
Тип економічної оцінки	Аналіз витрати-користь	4.3.5, 4.3.6
Часовий горизонт	Має бути достатнім, щоб зафіксувати відмінності у витратах та результатах лікування порівнюваних медичних технологій	4.3.4, 4.3.6
Синтез доказів щодо ефектів лікування	Мають бути послідовними з аналізом розв'язання проблеми, аналізом ефективності та безпеки	4.3.1
Ефекти для здоров'я*	Виражені у показниках QALY	4.3.5
Джерело даних показників корисності*	Дані, отримані у результаті опитування пацієнтів релевантного клінічного дослідження	4.3.5
Популяція пацієнтів, на основі якої визначаються показники корисності*	Прийнятними є дані із інших країн, у разі відсутності даних з локальних умов України	4.3.5
Дані щодо використаних ресурсів та їх вартості	Прямі медичні витрати. У разі доцільності можливе представлення додаткового аналізу із включенням витрат, що несуть інші сектори суспільства, наприклад, непрямі витрати.	4.3.8, 4.3.9, 4.3.10, 4.3.11

	Вибір джерел даних має ґрунтуватися на критеріях: перспектива аналізу, доступність і валідність даних, питома вага кожного компоненту витрат у загальних або додаткових витратах	
Дисконтування	3% як для витрат, так і результатів лікування	4.3.12

*не є релевантним у разі використання аналізу витрати-ефективність

4.4. Аналіз впливу на показники бюджету системи охорони здоров'я

Цей аналіз дозволяє всебічно оцінити наслідки ухвалення рішення про фінансування медичних технологій за державні кошти (рисунок 10). Він включає аналіз впливу на показники бюджету, який може бути доповнений аналізом правових та організаційних наслідків прийняття рішення про фінансування оцінюваної медичної технології за державні кошти [16,36].

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



Рисунок 10. Діаграма аналізу впливу на бюджет

4.4.1. Перспектива

Аналіз впливу на показники бюджету потрібно проводити з перспективи платника (органу державної влади, закладу охорони здоров'я), який зобов'язаний фінансувати послуги за кошти державного/місцевих бюджетів, а у випадку спільного фінансування – зі спільної перспективи платників: державного платника і пацієнтів.

Крім того, у випадку спільної оплати рекомендується представити витрати понесені пацієнтом, їх середні значення, а в деяких випадках – також діапазон витрат. Якщо немає співоплати, або вона незначна від пацієнта, тоді доцільно використовувати лише перспективу системи охорони здоров'я – державного платника. Аналіз має включати прямі медичні витрати, а у разі доцільності сценарій із включенням витрат, що несуть інші сектори суспільства, наприклад, непрямі витрати, рекомендується представляти як додатковий аналіз.

4.4.2. Часовий горизонт

Аналіз впливу на показники бюджету передбачає оцінку впливу заявленої медичної технології на щорічний бюджет охорони здоров'я протягом 5-ти років після впровадження нової технології або вилучення з програм фінансування раніше використовуваної технології.

4.4.3. Складові елементи аналізу впливу на показники бюджету

Аналіз впливу на показники бюджету має включати такі елементи:

розмір та характеристики досліджуваної популяції населення;

сценарій, що відповідає поточній практиці лікування («діючий сценарій»);

сценарій, що очікується після впровадження нової медичної технології/вилучення поточної медичної технології, яка відшкодовується («новий сценарій»);

витрати на реалізацію цих сценаріїв;

частки ринку досліджуваних технологій та їх прогнозовані значення на наступні 5 років;

додаткові результати (користь від лікування, кількість попереджених випадків захворювання);

аналіз чутливості.

4.4.4. Джерела даних

Дані повинні бути отримані з найкращих доступних джерел, і всі припущення, зроблені для аналізу впливу на показники бюджету, мають бути обґрунтовані.

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

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

Базовим підходом для визначення розміру цільової популяції для аналізу впливу на показники бюджету є використання епідеміологічних даних України (епідеміологічний підхід). Використання епідеміологічних даних інших країн мають бути обґрунтовані. У випадку відсутності епідеміологічних даних, маркетингові дані про продажі/реімбурсацію також можуть бути використані для оцінки цільової популяції населення (підхід на основі історичного споживання).

В деяких випадках можливе поєднання обох підходів, оскільки епідеміологічний підхід оцінює кількість осіб, які мають потенційну потребу в забезпеченні лікарськими засобами (потенційні бенефіціари), в той час як підхід на основі історичного споживання дозволяє оцінити кількість осіб, що отримували відповідне лікування за попередній період (активні бенефіціари) [67].

Якщо новий лікарський засіб або компаратор має декілька показань відповідно до інструкції для медичного застосування, підхід на основі історичного споживання недоцільно використовувати.

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

Джерела даних для моделі аналізу впливу на показники бюджету:

реальні дані та дані щодо витрат із реєстрів, баз даних в Україні, релевантних до перспективи платника;

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

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

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

експертна думка та опитування щодо даних реальної клінічної практики.

4.4.5. Цільова популяція

В аналізі впливу на показники бюджету в досліджувану популяцію населення включаються всі пацієнти, щодо яких дана технологія може бути використана згідно з досліджуваними показаннями до застосування.

Для визначення групи населення, в якій оцінювана технологія буде реімбурсована, слід врахувати ступінь впровадження (частки ринку) нової медичної технології в розглянутому часовому горизонті (таблиця 11). Якщо передбачається поступове впровадження, частки ринку нової технології впродовж часового горизонту аналізу мають бути обґрунтованими для локальних умов України. Важливо розглянути сценарії можливого збільшення групи населення, зумовлене доступністю нової технології на ринку або використання за іншими показаннями.

Розрізняють основні три типи впровадження нової медичної технології [36]:

заміщення (англ. substitution) – нова медична технологія замінює одну медичну технологію порівняння в поточній схемі лікування або декілька;

комбінація (англ. combination) – нова медична технологія додається до медичних технологій (англ. add-on), що застосовуються в поточній схемі лікування;

розширення (англ. expansion) – нова медична технологія пропонується пацієнтам, які раніше не отримували альтернативного активного лікування (лише підтримуюча терапія) або для пацієнтів, які припинили лікування через непереносимість, незручність, втрату ефективності або будь-які інші причини.

Таблиця 11. Приклад представлення часток ринку досліджуваної медичної технології та компаратора за сценарієм заміщення

Параметр/ показники	Діюча практика	Період прогнозування				
		Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Цільова популяція	100	110	120	140	160	180
Нова медична технологія	0%	30%	50%	70%	80%	100%
Компаратор	100%	70%	50%	30%	20%	0%

На відміну від аналізу ефективності та фармакоекономічного аналізу, де досліджувана популяція населення **закрита** (когорта хворих визначається на початку і всі включені пацієнти залишаються у досліджуваній популяції протягом визначеного часового горизонту), кількість населення, яка включена до аналізу впливу на бюджет, є **відкритою**, тобто може змінюватися з часом. Це означає, що окремі пацієнти вводяться або покидають популяцію протягом часового горизонту, коли вони відповідають або не відповідають визначеним критеріям включення в даний момент часу. Це має значення, коли очікується, що доступність нової медичної технології вплине на загальну кількість пацієнтів, що отримують лікування. Наприклад, зниження смертності внаслідок лікування може призвести до того, що більше пацієнтів мають продовжувати отримувати розпочатий курс лікування; прогресування захворювання на фоні лікування може призвести до відміни або зміни розпочатого лікування; повне виліковування може призвести до зменшення кількості пацієнтів, які потребують лікування.

У деяких випадках, коли нова медична технологія застосовується до чітко визначеної групи пацієнтів, зміни кількості якої з часом не очікується (наприклад, пацієнти з рідкісними генетичними захворюваннями), використання закритої популяції може бути більш релевантним для аналізу впливу на показники бюджету.

Таким чином, оцінка зростання частки ринку нової медичної технології повинна ґрунтуватися на прогнозованому зростанні цільової популяції внаслідок збільшення показників захворюваності та поширеності, а також на зростанні через доступність нової медичної технології, яка безпосередньо впливає на смертність, захворюваність/поширеність або зміну лікування [67].

Розмір групи пацієнтів має бути оцінений з такою послідовністю:

визначити поширеність даної хвороби;

оцінити кількість осіб, які мали б показання для застосування технології;

оцінити ринкову позицію технології за кожним показанням для тієї групи населення, яка очікує використання відповідної технології, порівняно до групи, яка буде використовувати альтернативні технології для цього показання.

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

Рекомендовано представлення цільової популяції для закритої та відкритої когорт як в прикладах у таблицях 12, 13.

Таблиця 12. Приклад представлення цільової популяції для закритої когорти

Назва параметра	Частка населення	Кількість пацієнтів
Населення України	100%	42 000 000
Поширеність захворювання	2%	840 000
Діагностовані пацієнти	90%	756 000
Пацієнти, яким показаний заявлений лікарський засіб	50%	378 000

Таблиця 13. Приклад представлення результатів розрахунку кількості пацієнтів для відкритої когорти, які потребуватимуть лікування новою медичною технологією

Назва параметра	Значення параметра	Рік 1 (факт.)	Рік 2 (прогноз)	Рік 3 (прогноз)	Рік 4 (прогноз)	Рік 5 (прогноз)
Населення України	дані Держстату	41 700 000				
Поширеність захворювання	2%	834 000	825 600	819 540	813 586	809 227
Захворюваність	дані з	75 000	76 500	76 000	77 000	77 200

	реєстру*					
Смертність**	10%	83 400	82 560	81 954	81 359	80 923
Всього пацієнтів		825 600	819 540	813 586	809 227	805 504

* можуть бути використані дані МОЗ та/або Центру громадського здоров'я МОЗ та/або національного канцер-реєстру України та/або електронної системи охорони здоров'я

**за умови використання змодельованих витрат при проведенні аналізу впливу на бюджет, використання показників смертності є недоцільним, оскільки вони вже враховані на етапі моделювання

4.4.6. Порівняння сценаріїв

Аналіз впливу на показники бюджету базується на поняттях «діючого сценарію» та «нового сценарію». «Діючий сценарій» враховує медичні технології, що в даний час використовуються в певній групі населення (включаючи стани «без втручання» або медичні технології, що використовуються в різних умовах – наприклад, в рамках діагностично-споріднених груп (англ. diagnosis-related group, DRG). «Діючий сценарій» має співпадати з поточною практикою лікування цільової когорти пацієнтів з перспективи системи охорони здоров'я.

«Новий сценарій» відображає ринок після впровадження нової технології (яка може бути додана до існуючих медичних технологій або частково замінити всі медичні технології чи деякі з них) або вилучення технології. Припущення щодо «діючого сценарію» та «нового сценарію» слід описати та обґрунтувати із вказанням джерел, з яких отримані дані.

4.4.7. Аналіз витрат

Аналіз витрат при оцінці впливу на показники бюджету має відповідати перспективі даного дослідження (перспектива платника). Необхідно чітко описати та обґрунтувати методи оцінки витрат, з усіма їх припущеннями, а також ті, які прийняті в аналізі чутливості.

Витрати бюджету мають оцінюватися таким чином, щоб забезпечити відповідність фактичним платежам та заощадженням, досягнутим платником. Аналіз впливу на показники бюджету має зосереджуватися, перш за все, на визначенні розрахованих заощаджень або додаткових витрат, та чи вони будуть значними в реальній практиці.

Аналіз впливу на показники бюджету поділяють на два типи: статичний та динамічний. Статичний аналіз доцільно використовувати для гострих станів, коли вплив заявленої медичної технології є короткостроковим, або для хронічних захворювань у разі короткого досліджуваного часового горизонту. Динамічний аналіз доцільно використовувати для хронічних захворювань, коли заявлена медична технологія уповільнює прогресування захворювання та/або

знижує рівень передчасної смертності, і оцінки/результати необхідні як для короткого, так і для довгострокового періоду [68].

Розрахунок витрат за використанням статичного підходу передбачає множення прямих медичних витрат на одного пацієнта на очікувану кількість пацієнтів, що потребуватимуть застосування заявленої медичної технології (цільова когорта пацієнтів). Розрахунок витрат за використанням динамічного підходу передбачає застосування змодельованих даних з фармакоекономічного аналізу, що будуть описувати динаміку витрат, переходу пацієнтів між станами, розміру цільової когорти пацієнтів, тощо.

В аналіз впливу на бюджет мають бути включені витрати, що пов'язані з лікуванням, зокрема витрати на лікування побічних реакцій та витрати на інші короткострокові або довгострокові наслідки (наприклад, наступні лінії терапії) [69]. Для прозорості аналізу впливу на показники бюджету витрати на супутні лікарські засоби слід виокремити як інші прямі медичні витрати, що пов'язані із лікуванням.

Непрямі витрати в аналіз впливу на бюджет не включають, оскільки вони, як правило, не мають відношення до розпорядника бюджетних коштів в системі охорони здоров'я. Якщо непрямі витрати мають значний вплив, вони можуть бути додатково представлені в описі до аналізу впливу на бюджет.

Витрати на лікарські засоби, що застосовуються як комбінована терапія, повинні оцінюватися як одна схема лікування. При цьому витрати на кожен лікарський засіб мають бути зазначені окремо для прозорості в моделі аналізу впливу на показники бюджету [69].

При розрахунку витрат на лікування розраховують на кількість одиниць лікарських засобів, які закупаються, а не споживаються, тобто з округленням кількості упаковок до цілого числа (англ. vial sharing).

Якісна характеристика впливу на показники бюджету оцінюється через порівняння з середнім значенням витрат бюджетних коштів на лікарські засоби з однаковим міжнародним непатентованим найменуванням в сфері охорони здоров'я [70,71].

Рекомендовано в кількісному вираженні показати вплив технології на зміну в обсягах надання медичних послуг, тому що впровадження нової технології може мати практичні наслідки для організації та функціонування заінтересованих сторін в сфері охорони здоров'я.

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

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

витрати, пов'язані з оцінюваною технологією;

додаткові витрати у сфері охорони здоров'я, пов'язаних із впровадженням досліджуваної технології;

скорочення видатків, пов'язаних зі зменшенням використання поточних технологій, у випадку, якщо інша технологія визнана прийнятною;

скорочення витрат, пов'язаних із заощадженнями в сфері інших послуг (наприклад, зменшення випадків госпіталізації).

Згідно з міжнародними рекомендаціями ISPOR щодо аналізу впливу на бюджет, цей аналіз не передбачає дисконтування (надання меншої цінності майбутнім грошовим потокам) витрат відповідно до ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012» [36].

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

Базуючись на міжнародній практиці проведення аналізу впливу на показники бюджету, експертами з ОМТ в Україні розроблено рекомендації стосовно шкали впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб.

Шкала впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб – це шкала оцінки витрат, що надає якісну характеристику (незначний, помірний, середній, великий) необхідного фінансування для закупівлі лікарського засобу. Ця шкала застосовується при проведенні ОМТ – оцінки впливу на бюджет та включає градацію за чотирма рівнями витрат, відповідно до опрацьованої методики [70,71,72].

Для аналізу рекомендованих порогових значень фінансової доступності закупівлі лікарських засобів та визначення шкали впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб оцінюються витрати з перспективи державного платника на всі ЛЗ відповідно до чинних регуляторних переліків (наприклад, за даними 2020 року – 416 міжнародних непатентованих найменувань вартістю приблизно 15 млрд грн). Це включає напрями:

переліки централізованих закупівель,

регіональні закупівлі лікарських засобів, що включені до Національного переліку основних лікарських засобів,

реімбурсація лікарських засобів.

Застосовуючи ABC аналіз (ранжування всіх міжнародних непатентованих найменувань за витратами), визначено категорію С (55% міжнародних непатентованих найменувань, що складають 5% витрат за даними 2020 року), яка була виключена з вибірки. Для аналізу були застосовані методи описової

статистики та обрахунків квантилів, що в свою чергу стали основою для якісної класифікації шкали впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб.

На підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2020 році було встановлено, що при закупівлі за кошти державного та місцевого бюджетів лікарських засобів, які включені до регуляторних переліків лікарських засобів, витрати є “великими” при вартості більше 80 млн грн, “середніми” – за умови, якщо вартість знаходиться в діапазоні від 37 млн грн до 80 млн грн, “помірними” – у діапазоні від 22 млн грн до 37 млн грн та “незначними”, якщо вартість не перевищує 22 млн грн (рис. 11).

Додатково були розраховані: середнє – 76 млн грн, медіана – 37 млн грн, міжквартильний діапазон – 21-80 млн грн, а також рекомендоване порогове значення для оцінки ступеню фінансової доступності, що розраховується як середнє значення витрат, помножене на 2 (76 млн грн x 2 = 152 млн грн).

Оновлена шкала впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб та відповідні порогові значення публікуються у відкритому доступі на підставі аналізу даних витрат за попередній календарний рік.

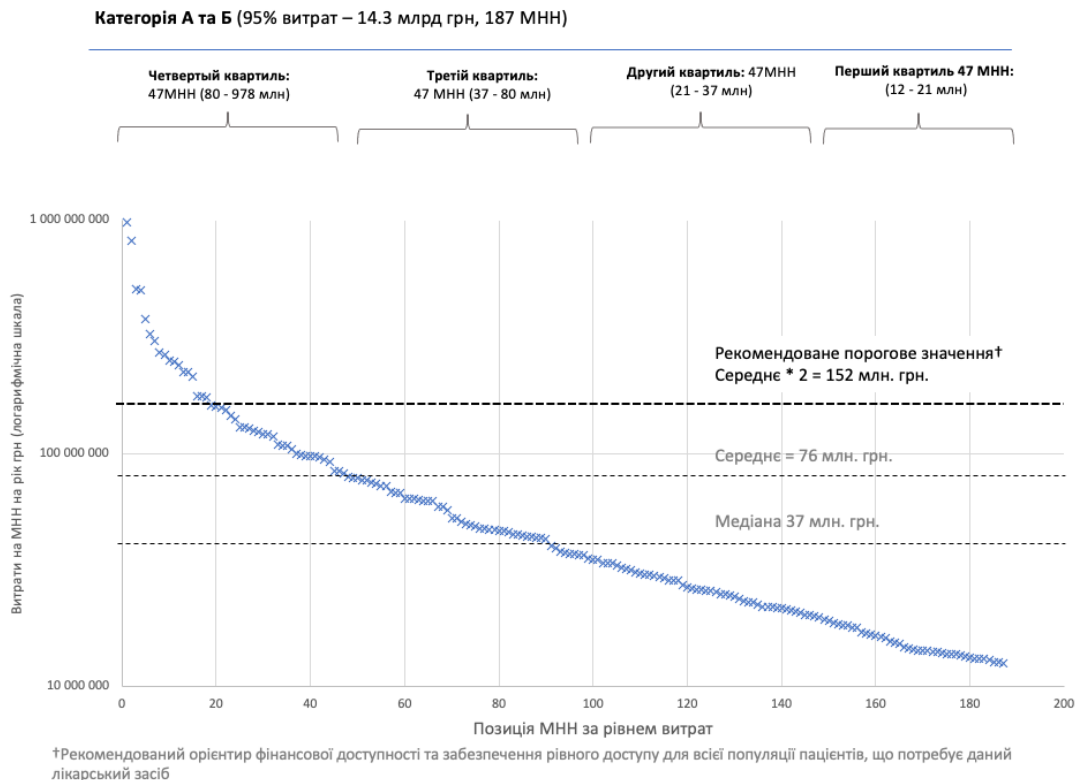


Рисунок 11. Критерії включення і описова статистика всіх державних витрат за 2020 рік

Шкала впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб використовується при проведенні ОМТ з метою оцінки потенційного фінансового впливу та є застосовною виключно до витрат на новий лікарський

засіб (нове міжнародне непатентоване найменування), що є кандидатом для включення до регуляторних переліків. Використання такого інструменту дозволяє порівняти необхідні витрати для фінансування лікарського засобу із поточною практикою закупівель і охарактеризувати рівень їх відхилення від середніх та екстремальних значень витрат на одне міжнародне непатентоване найменування. Порівняння витрат на досліджуваній лікарський засіб зі шкалою вказує на потенційні фінансові ризики для платників, а також мінімізує нерівність пацієнтів у доступі до медичних технологій, адже він демонструє річну вартість лікування всіх наявних пацієнтів за досліджуваним показанням. Якщо вартість забезпечення всіх пацієнтів перевищує рекомендовані порогові значення, то можуть існувати ризики нерівного доступу для пацієнтів, адже можливим буде задоволення потреб тільки незначної частини кількості пацієнтів, які претендують на заявлений лікарський засіб. Такий аналіз вказує, що системі охорони здоров'я буде важко абсорбувати значне збільшення додаткових витрат для забезпечення всіх пацієнтів. У такій ситуації фінансування інших необхідних програм (лікарських засобів) має бути скорочене, або загальне додаткове фінансування програм – збільшене.

Із шкалою впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб порівнюються витрати на новий лікарський засіб на кожний окремий рік досліджуваного часового горизонту.

4.4.8. Аналіз чутливості

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

4.4.9. Представлення результатів

За кожен рік протягом розглянутого періоду часу як загальний вплив нового сценарію, так і додатковий вплив на бюджет має бути представлений. Споживання ресурсів та витрат слід представити в окремих таблицях, щоб показати зміни витрат кожного року в межах часового горизонту [16,36].

Таблиця 14. Приклад представлення результатів аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм заміщення

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	110	120	140	160	180

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (медичну технологію порівняння)	110	120	140	160	180
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати нову медичну технологію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (медичну технологію порівняння)	80	60	50	40	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати нову медичну технологію	30	60	90	120	180
з них – застосовують технологію у поточному році					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати на медичну технологію порівняння у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	1100	1200	1400	1600	1800
з них – витрати на лікарський засіб порівняння (в складі схеми лікування, якщо доцільно), грн	900	960	1120	1280	1440
з них – інші прямі медичні витрати пов'язані із застосуванням медичної технології порівняння, грн	200	240	280	320	360
Новий сценарій – витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом та медичну технологію порівняння, грн	1600	2200	2900	3700	4800
з них – витрати на новий лікарський засіб, грн	630	1260	1890	2520	3780
з них – інші прямі медичні витрати пов'язані із застосуванням нової медичної технології, грн	170	340	510	780	1020

з них – витрати на медичну технологію порівняння	800	600	500	400	0
Додатковий вплив на бюджет, грн	500	1000	1500	2100	3000

4.4.10. Обмеження та обговорення

Представлені результати мають супроводжуватись їх обговоренням (описом) та зазначенням обмежень аналізу [16].

4.4.11. Висновки

Висновки мають бути зроблені на основі отриманих результатів аналізу впливу на показники бюджету у відповідності до завдань дослідження [44,71]. Слід вказати також обмеження щодо ключових питань дослідження, наприклад аспекти використання лікарських засобів, припущення щодо прихильності пацієнтів до лікування, якості вхідних параметрів та джерел інформації.

4.5. Розгляд проєктів висновків та надання рекомендацій

За результатами експертизи (функція «assessment») проєкти висновків уповноваженого органу з державної ОМТ розглядаються Експертним комітетом з оцінки медичних технологій (функція «appraisal»), який є консультативно-дорадчим органом уповноваженого органу з державної ОМТ. Експертний комітет з оцінки медичних технологій за результатами розгляду проєктів висновків щодо включення (виключення) лікарських засобів до (з) регуляторних переліків готує звіт з висновками та рекомендаціями.

4.6. Договори керованого доступу

На основі результатів ОМТ у провідних країнах світу з метою забезпечення доступу до оригінального (інноваційного) лікарського засобу (оригінального біологічного лікарського засобу) та гарантування їх доступності (наявності фінансового забезпечення з державних, страхових коштів) активно розвиваються і впроваджуються договори керованого доступу (англ. managed entry agreements, MEA) [73].

Договори керованого доступу (далі – ДКД) з міжнародного досвіду їх застосування є угодами між виробником і закупівельником та включають різноманітні інструменти для зменшення невизначеності, яка виникає через неповну інформацію про вплив на бюджет, клінічну ефективність, ефективність витрат, використання в реальній практиці та доступ до нових медичних технологій. Використання таких договорів, особливо фінансового типу, було швидко впроваджено у багатьох державах-членах ЄС та за його межами.

Використання ДКД підкреслює їх значення, зменшуючи ризик та обмеження в існуючих підходах до ухвалення рішень щодо фінансування медичних технологій, включаючи ОМТ, для забезпечення прозорого та

обґрунтованого ціноутворення, прогнозування та оцінки фінансових ризиків, усунення невизначеностей щодо терапевтичного ефекту в реальній практиці.

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

Широко застосовувана класифікація поділяє ДКД на два основні типи: фінансові угоди, що не стосуються результатів лікування, та угоди на основі результатів впливу на здоров'я, що представлено на рисунку 12.

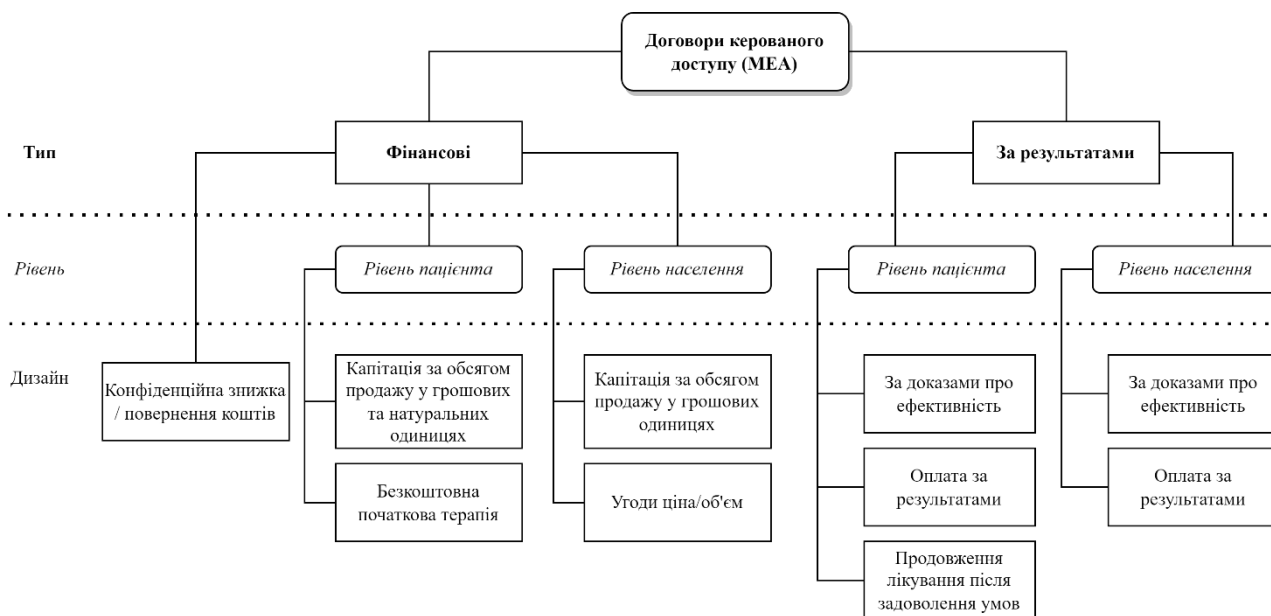


Рисунок 12. Таксономія договорів керованого доступу [74]

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

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

У випадках якщо за результатами державної ОМТ лікарського засобу встановлено невизначеність даних про його доведену ефективність, безпеку, вплив на зміни в якості життя пацієнтів на території України, економічну доцільність (в тому числі з метою забезпечення конфіденційності інформації щодо цінової пропозиції, заявленої заявником) та/або вплив на бюджет, у висновку уповноваженого органу з державної ОМТ зазначається інформація про доцільність застосування процедури ДКД до оцінюваного лікарського засобу. ДКД має слугувати інструментом для ефективного впровадження рекомендацій з ОМТ.

4.7. Інші питання

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

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

надання конкретної інформації пацієнту / опікуну;

забезпечення права пацієнта на гідність та конфіденційність його інформації;

необхідність враховувати індивідуальні переваги, після надання пацієнту / опікуну інформації, що вимагається законодавством.

Слід також проаналізувати, чи рішення стосовно відповідної технології:

відповідає вимогам законодавства;

потребує змін до законодавства;

має вплив на права людини (пацієнта).

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

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

4.8. Визначення та залученість зацікавлених сторін в ОМТ

Уповноважений орган з державної ОМТ в Україні з 2019 року плідно співпрацює із широким колом зацікавлених сторін в Україні - виконавцями та користувачами ОМТ, із науковцями та експертами міжнародних профільних

організацій з ОМТ. Базуючись на досвіді міжнародних організацій з ОМТ, ОМТ організацій інших країн - зокрема ЄС, Великої Британії побудована робоча модель експертних процедур ОМТ в Україні з урахуванням принципів взаємодії із зацікавленими сторонами.

Залучення зацікавлених сторін – це процес активного залучення знань, досвіду, суджень та цінностей осіб, обраних для представлення широкого спектру безпосередніх інтересів у певному питанні [75]. Плідна співпраці зацікавлених сторін ОМТ є основою для досягнення найкращих результатів в прийнятті рішень на основі доказових даних у системі охорони здоров'я. Метою залучення зацікавлених сторін є створення спільного розуміння та прийняття актуальних, прозорих та ефективних рішень.

Учасники ОМТ – це зацікавлені сторони, які безпосередньо мають інтерес, як до процесу та і до результатів ОМТ. Тобто, зацікавлені сторони це – фізичні або юридичні особи, або організації, які несуть відповідальність за підготовку заяв та досьє, висновків ОМТ, або використовують ОМТ у своїх процесах, але при цьому не обов'язково залучені в процес оцінювання.

Враховуючи зазначене вище зацікавленими сторонами ОМТ в Україні, які ідентифіковані у діючих нормативно-правових та нормативних документах щодо ОМТ є:

управлінці, особи, які приймають рішення - Міністерство охорони здоров'я України, Національна служба здоров'я України;

уповноважений орган з державної ОМТ в Україні;

Експертний комітет з оцінки медичних технологій;

Державне підприємство «Медичні закупівлі України»;

заявники;

суб'єкти господарювання, як готують заяви і досьє для проведення державної ОМТ;

структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій;

науково-педагогічні працівники закладів вищої освіти;

клінічні експерти та/або фахівці та науковці;

фармацевтичні працівники;

пацієнтські організації;

ОМТ організації інших країн.

Взаємодія із зацікавленими сторонами здійснюється на основі наступних принципів [76]:

інклюзивність – залучення широкого кола зацікавлених сторін (виконавці, користувачі та інші);

прозорість – наявність регламентованих, прозорих та детальних процедур у процесах проведення ОМТ, публікація результатів ОМТ - висновків у відкритому доступі на вебсайті уповноваженого органу з державної ОМТ;

відповідальність – проведення ОМТ передбачає системний методологічний підхід та встановлені терміни;

вдосконалення – вивчення досвіду та підвищення рівня знань під час співпраці з міжнародними партнерами, зокрема ОМТ організаціями інших країн, профільними експертами в сфері ОМТ.

Залучення та участь зацікавлених сторін відбувається відповідно до діючого нормативного поля в Україні згідно з кращими міжнародними практиками з орієнтацією на довгострокові партнерські відносини та як результат покращення доступу пацієнтів до клінічно ефективних та економічно доцільних лікарських засобів в Україні.

Наприклад, одним із напрямів залучення зацікавлених сторін під час проведення експертизи з державної ОМТ уповноважений орган з державної ОМТ в залежності від об'єкту дослідження може звертатися за експертною думкою до профільних клінічних фахівців, представників пацієнтських організацій щодо надання інформації про реальну клінічну практику в Україні.

Уповноважений орган з державної ОМТ в Україні активно співпрацює з міжнародними партнерами, беручи участь у міжнародних та національних заходах: Європейською мережею з ОМТ (European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA), Міжнародною організацією з оцінки медичних технологій (Health Technology Assessment International (HTAi)), Міжнародною мережею агентств ОМТ (International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INАHTA), Міжнародним товариством з фармакоекономічних досліджень (ISPOR), з проектом міжнародної технічної допомоги «Безпечні та доступні ліки для українців» (Safe, Affordable and Efficient Medicines – SAFEMed) Агентства США з міжнародного розвитку (USAID).

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

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

ЗАГАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

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

Інформація про виробника заявленого лікарського засобу.

2. У пункті 2 зазначаються такі дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) торговельна назва лікарського засобу;
- 2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування;
- 3) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини);
- 4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків;
- 5) інформація щодо наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні (у разі відсутності державної реєстрації – очікувана дата отримання реєстраційного посвідчення);
- 6) фармакологічна дія лікарського засобу;
- 7) фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією. Додатково можуть бути наведені дані ATC/DDD класифікації BOOЗ (ATC/DDD Index – WHOCC);
- 8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява та досьє;
- 9) показання до застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні;
- 10) спосіб застосування лікарського засобу відповідно до інструкції для медичного застосування (дані рекомендовано представити відповідно до таблиці 14);
- 11) наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при захворюваннях та станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

Таблиця 15. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу

Схема застосування	Заявлений лікарський засіб
Спосіб введення	
Доза	
Частота дозування	
Середня тривалість курсу лікування	
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування (за необхідності)	
Передбачувана кількість повторних курсів лікування (за необхідності)	

Якщо дані щодо застосування запропонованих форм випуску лікарського

засобу для певних груп населення (наприклад, дітей, вагітних жінок) відсутні, це повинно бути зазначено в досьє.

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

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

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

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

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

5) перелік, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб. Зазначити розділ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб.

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

4. У пункті 4 зазначаються дані щодо лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння:

1) торговельна назва лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння;

2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування;

3) склад лікарського засобу або опис іншої медичної технології порівняння;

4) форма випуску;

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

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

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

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

9) спосіб застосування лікарського засобу порівняння або іншої медичної технології порівняння (рекомендовано представити відповідно до таблиці 14).

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

Обов'язково надається обґрунтування щодо вибору лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння. Вибір компаратора для фармакоекономічного аналізу та аналізу впливу на показники бюджету має бути узгодженим з тим, що був використаний для клінічного аналізу.

5. У пункті 5 зазначаються відомості щодо:

1) реєстраційного статусу заявленого лікарського засобу за показанням, що зазначено у заяві та досьє, відповідно до таблиці 16.

Таблиця 16. Інформація про реєстраційний статус заявленого лікарського засобу

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

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

3) проходження заявленим лікарського засобу та лікарським засобом порівняння процедури оцінки медичних технологій в Україні;

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

Огляд даних щодо проходження заявленим лікарського засобу процедури оцінки медичних технологій у світі надати відповідно до таблиці 17.

Таблиця 17. Огляд даних щодо проходження заявленим лікарського засобу процедури оцінки медичних технологій (ОМТ) у світі

Параметр/агенції з ОМТ	NICE,	SMC,	HAS,	CADTH,	Nx (продовжити
------------------------	-------	------	------	--------	----------------

	рік	рік	рік	рік	за потреби)
Опис цільової популяції					
Втручання (опис заявленого лікарського засобу)					
Технологія порівняння (опис лікарського засобу порівняння)					
Критерії ефективності відповідно до висновку/звіту з ОМТ (перелік клінічних кінцевих точок)					
Метод та результати фармакоекономічного аналізу (за наявності)					
Висновок та рекомендації агенції з ОМТ					
Гіперпосилання на звіт з ОМТ					

Додатково можна представити огляд статусу реімбурсації/відшкодування заявленого лікарського засобу у інших державах і надати до матеріалів досє.

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

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

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

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

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

необхідності використання цих джерел. Додатково можуть бути використані дані за результатами літературного огляду міжнародних джерел та дані, надані клінічними спеціалістами, зокрема лікарями в Україні.

Зокрема зазначаються:

загальне число пацієнтів в Україні, які мають захворювання (поширеність захворювання);

загальне число пацієнтів в Україні, що мають зазначену в заяві стадію або тяжкість захворювання;

кількість нових пацієнтів в Україні, яким встановлюється заявлений діагноз щороку (захворюваність);

кількість нових пацієнтів в Україні, що мають зазначену в заяві стадію або тяжкість захворювання;

кількість пацієнтів в Україні, що померли внаслідок заявленого захворювання (смертність).

Прогнозування тенденцій захворюваності та поширеності на 5 років рекомендовано виконувати на підставі даних про захворюваність та поширеність методом регресійного аналізу з вибором оптимальної моделі. Під час підбору оптимальної моделі (регресійної моделі) потрібно враховувати коефіцієнт детермінації (R^2), що описує, наскільки отримані спостереження підтверджують модель. Динаміка прогнозованих значень повинна відповідати динаміці реального (натурального) перебігу хвороби. Допускається розрахунок, виходячи з показників країн Східної Європи.

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

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

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

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

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

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

Потребу охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі рекомендовано

розраховувати за формулою на підставі прогнозованих тенденцій захворюваності, поширеності та смертності:

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

КЛІНІЧНИЙ РОЗДІЛ

8. У пункті 8 зазначаються наукові дані щодо порівняльної клінічної ефективності (результативності) заявленого лікарського засобу та відповідного лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння, в тому числі підсумкові таблиці з наведенням відомостей щодо ключових випробувань та вихідних даних (копії документів щодо ключових випробувань) в електронній формі у форматі PDF. Якщо заявлений лікарський засіб включено до останньої актуальної версії оновленого Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за показанням, що зазначене у заяві, пункт 8 досьє може не заповнюватися. У свою чергу для більш повної та якісної оцінки заявнику рекомендовано представити клінічне питання відповідно до схеми PICO та результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки, які будуть використані при фармакоеконічному моделюванні у п.8 досьє.

1) У підпункті 1 пункту 8 формується клінічне питання, яке досліджується, та детально зазначається опис стратегії літературного пошуку.

Дані щодо клінічного питання, яке досліджується, а саме, цільової популяції, заявленого лікарського засобу, лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння та основних кінцевих результатів слід представити відповідно до таблиці 18.

Таблиця 18. Досліджуване клінічне питання за схемою PICO

Параметр	Опис
Цільова популяція	
Заявлений лікарського засобу (із зазначенням форми, дозування та способу застосування)	
Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння (із зазначенням форми випуску, дозування (не застосовується до іншої медичної технології не лікарського засобу) та	

способу застосування)	
Ключова (-і) клінічна (-і) кінцева (-і) точка (-и) ефективності (результат)	
Ключова (-і) клінічна (-і) кінцева (-і) точка (-и) ефективності (результат), яку (-і) буде (-уть) застосовано (-і) у подальшому у фармакоеконічному аналізі	

Детальний опис критеріїв включення та виключення досліджень до/з пошуку, з урахуванням вищезазначеного досліджуваного клінічного питання, рекомендовано надати у таблиці 19.

Таблиця 19. Опис критеріїв включення та виключення досліджень до/з пошуку

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

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

2) У підпункті 2 пункту 8 зазначається методологія відбору та остаточний перелік відповідних публікацій згідно з проведеною стратегією літературного пошуку.

Відбір даних має бути представлений у формі діаграми у відповідності до правил прозорості звітності систематичних оглядів та метааналізів PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses – кращі звітні

елементи для систематичних оглядів та метааналізів).

Перелік знайдених джерел та причини включення/виключення до/з пошуку публікацій досліджень на кожній стадії їх відбору необхідно представити у вигляді додатків до досьє, згідно з рекомендованою таблицею 20.

Таблиця 20. Перелік джерел

Джерело	Причина включення/ виключення

За результатами відбору у підпункті 2 пункту 8 формується перелік відповідних джерел, що підлягають аналізу.

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

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

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

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

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

Таким чином, у підпункті 3 пункту 8 необхідно зазначати сукупний результат та узагальнені дані щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння з публікацій випробувань, результати яких були включені до моделі фармакоеконічного аналізу. У разі представлення результатів додаткових досліджень, які не були включені в модель фармакоеконічного аналізу, але порівнюють заявлений лікарський засіб з компаратором для визначеної цільової популяції (порівняльна клінічна ефективність (результативність)), необхідно ці

дані представити у вигляді таблиці 21.

Таблиця 21. Перелік досліджень, результати яких не включені у модель фармакоеконічного аналізу, але представлені у клінічному розділі

Назва дослідження	
Дизайн клінічного дослідження	
Популяція	
Заявлений лікарський засіб	
Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння	
Обґрунтування не включення даного дослідження у модель фармакоеконічного аналізу	
Обґрунтування включення дослідження у клінічний розділ	

Перевага надається представленню клінічно значущих кінцевих результатів (кінцевих точок, пов'язаних зі смертністю, захворюваністю; кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя). У разі використання сурогатної кінцевої точки (змінної, що забезпечує непряме визначення результату лікування, наприклад, зниження артеріального тиску, зміна рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності тощо) необхідно надати обґрунтування щодо можливості її використання у відповідній ситуації та підтверджуючу інформацію, що згідно проведеного пошуку не існує метааналізів/систематичних оглядів чи первинних джерел за клінічно значущими кінцевими результатами для заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння станом на момент подання заяви.

Має бути представлена валідація сурогатних або проміжних точок, а також значення зв'язку між сурогатними або проміжними результатами та відповідними результатами лікування для пацієнтів.

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

При представленні результатів опублікованого метааналізу чи

систематичного огляду, до публікації мають увійти додатки, що згадуються в опублікованому метааналізі чи систематичному огляді, або відповідні посилання на повнотекстові публікації.

При проведенні метааналізу чи систематичного огляду, рекомендовано включати прямі рандомізовані клінічні випробування (дослідження) заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння. За відсутності такого типу досліджень до огляду можуть бути включені й інші типи досліджень (наприклад, контрольовані, когортні), але у такому випадку надається обґрунтування щодо можливості їх застосування.

При представленні результатів самостійно проведеного метааналізу чи систематичного огляду, перелік відповідних досліджень з узагальненими клінічними результатами має бути визначено згідно запропонованої підсумкової таблиці 22 із зазначенням: дизайну кожного включеного дослідження, місця їх проведення; критеріїв включення; досліджуваних лікарських засобів; кількості пацієнтів у різних групах цих досліджень; інформації про використання пацієнтами супутнього лікування (огляд додаткових лікарських засобів, що були дозволені та заборонені під час клінічного дослідження); кінцевих точок; об'єднаного клінічного результату за включеними дослідженнями, що увійде до фармакоекономічного аналізу. Може надаватись графічна презентація статистичних даних, яка доповнює текст та дані в таблиці, але не замінює їх.

Таблиця 22. Відповідні дослідження з узагальненими клінічними результатами, які включені у самостійно проведений метааналіз чи систематичний огляд

Параметр	Дослідження 1	Дослідження 2	Nx (за потреби)
Дизайн клінічного дослідження (надати опис)			
Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження (надати опис) та базові характеристики пацієнтів			
Місце проведення (стаціонар/амбулаторне лікування)			
Тривалість дослідження			
Досліджувані лікарські засоби (втручання для кожної групи з детальним описом форми випуску, дозування та способу застосування)			
Кількість пацієнтів у			

досліджуваних групах (n)			
Використання супутнього лікування у групах (надати опис)			
Первинна кінцева точка (первинний результат) із зазначенням одиниць вимірювання			
Вторинна кінцева точка із зазначенням одиниць вимірювання			
Тип аналізу у дослідженні (наприклад, intention to treat, per protocol)			
Опис виявленого основного результату та його статистична значимість (95% довірчий інтервал, р-значення)			
Дані статистично об'єднаного клінічного результату, що буде включено до фармакоекономічного аналізу з наданням обґрунтування вибору (оцінка гетерогенності, 95% довірчий інтервал, р-значення)			

Методологічна якість кожного включеного до мета-аналізу чи систематичного огляду дослідження має бути оцінена, оскільки це впливає на надійність та достовірність отриманих результатів. Інформацію щодо оцінки методологічної якості даних рекомендовано надавати у додатках до досьє (наприклад, заповнені листи оцінки).

Оцінка якості будь-якого дослідження повинна враховувати:

- 1) відповідність дизайну дослідження меті дослідження;
- 2) ризик систематичної помилки (внаслідок неналежним чином спланованого дизайну дослідження чи збору, аналізу, інтерпретації, публікації чи огляду даних);
- 3) інші питання, пов'язані з якістю дослідження;
- 4) вибір інструменту для виміру результату;

- 5) питання статистичного аналізу;
- 6) якість звітності первинних джерел;
- 7) якість втручання;
- 8) узагальненість.

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

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

Найбільш переконливим є пряме рандомізоване клінічне випробування (дослідження) заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння. За відсутності такого типу дослідження може бути представлено контрольоване чи когортне. При представленні даних щодо одного дослідження клінічні результати мають бути узагальнені відповідно до запропонованої підсумкової таблиці, що містить інформацію про дизайн представленої дослідження, критерії включення, місце проведення, досліджувані лікарські засоби, кількість пацієнтів у досліджуваних групах, використання пацієнтами супутнього лікування пацієнтами, кінцевих точок, що будуть включені до фармакоекономічного аналізу (таблиця 23).

При представленні результатів клінічного дослідження, до публікації мають увійти додатки, що згадуються в опублікованому клінічному дослідженні, або відповідні посилання на повнотекстові публікації.

Таблиця 23. Представлення результатів одного дослідження

Параметр	Опис дослідження
Назва публікації	
Дизайн дослідження	
Критерії включення пацієнтів та базові характеристики пацієнтів	
Місце проведення (стаціонар/ амбулаторне лікування)	
Тривалість дослідження	
Досліджуваний лікарський засіб (форма випуску, дозування та спосіб застосування)	

Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння (форма випуску, дозування та спосіб застосування лікарського засобу або відповідна інформація для іншої медичної технології)	
Кількість пацієнтів у досліджуваних групах (<i>n</i>)	
Використання супутнього лікування у групах	
Первинна кінцева точка (первинний результат) із зазначенням одиниць вимірювання	
Вторинна кінцева точка із зазначенням одиниць вимірювання	
Тип аналізу у дослідженні (intention to treat, per protocol)	
Опис виявленого основного результату та його статистична значимість	
Результат, що буде включено до фармакоекономічного аналізу з наданням обґрунтування вибору	

Висновки щодо порівняльної клінічної ефективності містять:

опис будь-яких обмежень методології та проведення випробування, що вплинули на якість даних, що розглядаються;

результати лікування, що безпосередньо визначались за кінцевими точками (кінцевих точок, пов'язаних зі смертністю, захворюваністю; кінцеві точки здоров'я, пов'язані з якістю життя) чи за сурогатними або проміжними точками (наприклад, зниження артеріального тиску, зміна рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності та інші);

актуальність оцінюваних результатів клінічних випробувань (досліджень) щодо клінічних результатів, очікуваних при медичному застосуванні;

можливі фактори впливу на генералізацію результатів клінічного випробування (дослідження) для лікування пацієнтів у щоденній клінічній практиці в Україні;

відмінності у показниках клінічної ефективності між популяціями досліджуваних пацієнтів та населенням України.

4) У підпункті 4 пункту 8 у випадку, якщо прямі порівняльні випробування із заявленим лікарським засобом та лікарським засобом/іншою медичною технологією порівняння відсутні, необхідно надати інформацію за результатами непрямого порівняльного дослідження. Для його проведення може бути використано набір плацебо-контрольованих клінічних випробувань (досліджень), або – клінічних випробувань (досліджень) з активним контролем

зі спільним лікарським засобом/медичною технологією порівняння.

При проведенні непрямих порівняльних досліджень надаються:

оцінка доцільності проведення непрямого порівняння та обґрунтування вибору джерел даних, що використані при непрямому порівнянні;

чіткий опис методології непрямого порівняння;

перелік випробувань, які відібрані для проведення непрямого порівняння (таблиця 21);

результати статистичної оцінки неоднорідності, опис ступеня неоднорідності та її причини;

якщо є сумніви щодо релевантності окремих включених у непряме порівняння випробувань, необхідно надати аналіз чутливості, при проведенні якого це випробування виключене;

оцінка якості включених у непряме порівняння досліджень;

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

Для цього вказуються відмінності у:

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

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

методології випробувань;

кінцевих точках та їх результатах;

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

інформації про будь-які інші переваги та недоліки, крім клінічних результатів та побічних реакцій, заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /іншої медичної технології порівняння.

9. У пункті 9 зазначаються дані щодо порівняльної безпеки заявленого лікарського засобу та відповідного лікарського засобу /медичної технології порівняння за заявленим у заяві показанням, в тому числі підсумкові таблиці з

наведенням відомостей щодо ключових випробувань, що включаються до матеріалів досьє та вихідних даних (копії документів щодо ключових випробувань) в електронній формі у форматі PDF.

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

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

Якщо даних досліджень, включених до аналізу клінічної ефективності, недостатньо для оцінки профілю безпеки, слід розглянути питання про включення додаткових критеріїв до систематичного огляду та представити у підпунктах 1 – 3 пункту 9 окремий опис стратегії пошуку, опис відбору відповідних публікацій, опис та узагальнення результатів з відібраних публікацій щодо безпеки застосування заявленого лікарського засобу та лікарського засобу /медичної технології порівняння. Окремий пошук необхідно представити згідно з підпунктами 1 – 3 пункту 8 з додаванням відповідних запропонованих таблиць.

Таблиця 24. Результати опису та узагальнення аналізу відібраних публікацій щодо безпеки застосування заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння

Опис	Дослідження №*			
	Заявлений лікарський засіб (n = x) n (%)	Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння (n = x) n (%)	Відносний ризик Relative Risk (95% CI)	Відмінність ризиків Risk difference (95% CI)
Загальна кількість побічних реакцій				
Загальна кількість серйозних побічних реакцій				
Загальна кількість смертей				
Загальна кількість побічних явищ, що призводять до				

тимчасової або постійної відміни лікування				
Загальна кількість пацієнтів, що відмовились від участі у дослідженні через несприятливі події				

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

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

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

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

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

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

Висновки щодо порівняльної безпеки повинні містити:

опис загальної кількості пацієнтів, яких стосуються дані щодо безпеки лікарського засобу;

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

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

У разі наявності оприлюдненого звіту спільної клінічної оцінки заявленого лікарського засобу порівняно з релевантним для умов України компаратором заявник подає копію такого звіту та за наявності матеріали, подані для проведення спільної клінічної оцінки, або їх витяг, достатній для перевірки відповідності ключових елементів оцінки (популяція, втручання, порівняння, результати) та їх узгодженості з досьє.

РОЗДІЛ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ

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

1) у підпункті 1 пункту 10 зазначаються фактичний або очікуваний рівень задекларованої граничної оптово-відпускної ціни в Національному каталозі цін на заявлений лікарський засіб та ціни (із зазначенням рівня ціни) у таких референтних країнах: Республіка Польща (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-refundowane>), Словацька Республіка (<https://www.health.gov.sk/?zoznamy-uradne-urcenych-cien>), Чеська Республіка (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/), Латвійська Республіка (<https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>), Угорщина (http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html) Республіка Молдова (<https://amdm.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>), Румунія (<https://ms.ro/ro/minister/organizare/directia-politica-medicamentului-si-a-dispozitivelor-medicale/preturi-medicamente/catalogul-public-national-al-preturilor-maximale-ale-medicamentelor-de-uz-uman>), Республіка Болгарія (<https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>)) та розрахована ціна за результатами зовнішнього реферування за одиницю лікарської форми лікарського засобу, що розраховується як середнє арифметичне значення серед найнижчих цін у трьох референтних країнах після виключення однієї найменшої ціни;

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

Заявлена цінова пропозиція (ціна виробника, ex-factory) не має перевищувати рівня задекларованої граничної оптово-відпускної ціни на лікарський засіб у Національному каталозі цін.

3) у підпункті 3 пункту 10 надаються опис методу фармакоекономічного аналізу з обґрунтуванням його вибору (на основі даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки), результати фармакоекономічного аналізу з обов'язковим представленням показників ефективності та категорій витрат, використаних у фармакоекономічному аналізі.

Дані щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння, що включені до фармакоекономічного аналізу, рекомендовано надати у формі таблиці 25 із наданням бібліографічного опису та гіперпосилань на джерела даних.

Показники клінічної ефективності (в тому числі і показники якості життя) та безпеки, що використані у фармакоекономічному аналізі, мають бути послідовними із клінічним розділом дос'є.

Таблиця 25. Дані щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння за показанням, зазначеним у заяві

№	Параметр	Опис
1	Цільова популяція	
2	Заявлений лікарський засіб (із зазначенням форми випуску, дозування та способу застосування)	
3	Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння (із зазначенням форми випуску, дозування (не застосовується для медичної технології) та способу застосування)	
4	Кількісні значення показників ефективності, що використані в фармакоекономічному аналізі	Заявлений лікарський засіб: _____ Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння: _____
5	Кількісні значення показників корисності/зниження корисності, що використані в аналізі «витрати-користь» (якщо доцільно)	Заявлений лікарський засіб: _____ Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння: _____

Перелік використаних джерел необхідно надати після заповненої таблиці 25.

Надається опис категорій витрат, що використані у фармакоеконічному аналізі. Дані щодо порівняльної вартості заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння, що включені до фармакоеконічного аналізу, із деталізованим розрахунком рекомендовано надати за формою таблиці 26 у додатках до досьє. Інформація щодо витрат зазначається в гривнях у розрахунку на одного пацієнта.

Таблиця 26. Дані щодо порівняльної вартості заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння за показанням, наданим у заяві

№	Опис	Заявлений лікарський засіб	Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння	Різниця, грн
1	Заявлена цінова пропозиція за упаковку, грн			
2	Ціна лікарського засобу одиниці лікарської форми, грн			
3	Середня тривалість курсу лікування			
4	Очікувана кількість повторюваних курсів лікування			
5	Кількість одиниць лікарської форми, що необхідні на повний курс лікування (в окремих випадках – на місячний та річний курс лікування)			
6	Витрати на додаткові/супутні лікарські засоби та/або медичні вироби (якщо доцільно)			
7	Витрати на введення лікарського засобу (робота медичного персоналу тощо) (якщо доцільно), грн			
8	Витрати на діагностику / лабораторні дослідження, що необхідні перед застосуванням лікарського засобу (наприклад, визначення експресії гену тощо) (якщо доцільно), грн			
9	Витрати на моніторинг стану хворого в процесі застосування лікарського			

	засобу (якщо доцільно), грн			
10	Витрати на лікування побічних реакцій, грн			
11	Витрати на запобігання клінічному випадку/смерті (за потреби), грн			
12	Інші витрати (якщо доцільно), грн			
13	Витрати на одне застосування лікарського засобу на одного пацієнта, грн			
14	Прямі медичні витрати на повний курс лікування на одного пацієнта (в окремих випадках – на місячний та річний курс лікування), грн			
15	Прямі немедичні витрати (якщо доцільно), грн			
16	Непрямі витрати (якщо доцільно), грн			
17	Сумарні витрати, що включають прямі медичні витрати на повний курс лікування на одного пацієнта, прямі немедичні та непрямі витрати, грн			

Бібліографічний опис та гіперпосилання на джерела даних щодо витрат рекомендовано надати під таблицею 26 у додатках до досьє.

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

Рекомендовано застосовувати моделювання аналізу рішень («дерево прийняття рішень» або модель Маркова). Активна модель надається з використанням програмного забезпечення (MS Excel) на електронному носії. Активна модель передбачає, що всі дані в моделі логічно структуровані та поєднані в єдиний розрахунковий ланцюг.

В описовій частині вказується така інформація:

- 1) тип моделі та обґрунтування поставленої у дослідженні мети;
- 2) дані щодо ціни на заявлений лікарський засіб та лікарський засіб/іншу медичну технологію порівняння;
- 3) діаграма структури моделі з поясненням, як це відповідає природному

перебігу захворювання, яке розглядається;

4) опис когорти пацієнтів, включених у модель;

5) короткий опис лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння, що застосовується в моделі, з обґрунтуванням її вибору;

6) часовий горизонт моделі з обґрунтуванням його вибору;

7) довжину циклів моделі з обґрунтуванням їх вибору (для моделі Маркова).

8) вхідні дані щодо ефективності, користі та безпеки заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння та припущення, що були використані в моделі із зазначенням джерел інформації щодо використаних вхідних даних (бібліографічний опис та гіперпосилання). Для моделі Маркова рекомендовано надати в формі таблиці дані щодо показників користі заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння для кожного з марківських станів;

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

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

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

12) стисле представлення та інтерпретація результатів із зазначенням розрахованого інкрементального показника ефективності витрат (ICER): витрат, необхідних для створення одного року життя, скоригованого на якість (QALY), або для створення одного року життя (LY/life-years), або для попередження одного випадку захворювання, однієї госпіталізації, одного випадку ускладнення чи побічної реакції (результати рекомендовано представити за формою таблиці 27);

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

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

Таблиця 27. Результати аналізу ефективності витрат заявленого лікарського

засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння

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

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

1) у підпункті 1 пункту 11 зазначаються кількісні показники цільової популяції, які потребуватимуть лікування заявленим лікарським засобом при проведенні аналізу впливу на бюджет. Необхідно надати інформацію щодо кількості пацієнтів за визначеним в заяві захворюванням/станом в Україні та очікуваної кількості пацієнтів, яким вірогідно призначать заявлений лікарський засіб, що було розраховано в пункті 7 досьє. Слід врахувати ступінь впровадження нового лікарського засобу в розглянутих часових рамках, зміни часток ринку лікарського засобу/інших медичних технологій порівняння. Дані щодо кількості пацієнтів та питомої ваги на ринку заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння рекомендовано представити у формі таблиці (наприклад, як показано у таблиці 10) із зазначенням посилання на джерела даних.

2) у підпункті 2 пункту 11 зазначаються витрати на закупівлю та застосування заявленого лікарського засобу та лікарського засобу/іншої медичної технології порівняння на одного пацієнта та на цільову популяцію пацієнтів. Для розрахунку прямих медичних витрат на цільову популяцію пацієнтів слід використовувати дані щодо витрат на одного пацієнта, що надані в таблиці 26 (пункт 14 таблиці 26). Дані щодо прямих медичних витрат для аналізу впливу на бюджет рекомендовано представити в формі таблиці 28.

Таблиця 28. Дані щодо прямих медичних витрат для аналізу впливу на бюджет

Медичні технології	Прямі медичні витрати на повний курс лікування на одного пацієнта (в окремих	Прямі медичні витрати на повний курс лікування на цільову популяцію пацієнтів (в
--------------------	--	--

	випадках – на місячний та річний курс лікування), грн	окремих випадках – на місячний та річний курс лікування), грн
Заявлений лікарський засіб		
Лікарський засіб/інша медична технологія порівняння		

Крім того, у підпункті 2 зазначається орієнтовний обсяг щорічної 100 відсотків потреби в лікарському засобі (в одиницях лікарської форми).

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

4) у підпункті 5 пункту 11 надати результати аналізу щодо впливу на показники бюджету закупівлі лікарського засобу для лікування пацієнтів за показанням для медичного застосування, за яким подано заяву, та надати результати порівняння із рекомендованою шкалою впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб. Дані рекомендовано представити в формі таблиці 13.

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

Аналіз впливу на бюджет надається з використанням програмного забезпечення (MS Excel) на електронному носії.

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

РОЗДІЛ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ

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

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

необхідність додаткового навчання персоналу закладу охорони здоров'я, пацієнтів або їх законних представників;

необхідність змін принципів діагностики;

необхідність застосування іншого лікарського засобу згідно з інструкцією для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ;

необхідність моніторингу стану хворого в процесі застосування медичної технології;

необхідність надання деталізованої інформації щодо медичного застосування заявленого лікарського засобу (наприклад, застережень з безпеки, особливостей застосування), що вимагається законодавством.

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

БІБЛІОГРАФІЯ

1. O'Rourke, B., Oortwijn, W., & Schuller, T., 2020. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 1-4. (Нове визначення оцінки медичних технологій: Етап міжнародної співпраці) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [doi:10.1017/S0266462320000215].
2. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model version 3.0 (Базова модель Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій 3.0) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://web.archive.org/web/20230703110554/https://www.htacoremodel.info/].
3. WHO Executive Board paper EB134/30 "Health intervention and technology assessment in support of universal health coverage", 2014 (Документ Виконавчої ради ВООЗ EB134/30 "Медичне втручання та оцінка технологій у підтримці універсального охоплення здоров'я", 2014 рік) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_30-en.pdf].
4. WHO Road map for access to medicines, vaccines and other health products, 2019–2023 (Дорожня карта ВООЗ з доступу до лікарських засобів, вакцин та інших медичних виробів на 2019 - 2023 роки) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/330145].
5. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU (Регламент 2021/2282 Європейського Парламенту та Ради від 15 грудня 2021 року щодо оцінки медичних технологій та внесення змін до Директиви 2011/24/ЄС) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj].
6. Guidance on the scoping process, V1.0. Adopted on 28 November 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. Настанова щодо процесу визначення обсягу оцінки, версія 1.0. Схвалена 28 листопада 2024 року Координаційною групою з оцінки медичних технологій (HTA CG) відповідно до пункту (d) частини сьомої статті 3 Регламенту (ЄС) 2021/2282. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-scoping-process_en].
7. Guidance on the validity of clinical studies for joint clinical assessments, V1.0. Adopted on 19 September 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. Настанова щодо оцінки валідності клінічних досліджень для спільної клінічної оцінки, версія 1.0. Схвалена 19 вересня 2024 року Координаційною групою з оцінки медичних технологій (HTA CG) відповідно до пункту (d) частини сьомої статті 3 Регламенту (ЄС) 2021/2282. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-validity-clinical-studies-joint-clinical-assessments_en].

8. Guidance on outcomes for joint clinical assessments. Adopted on 10 June 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. Настанова щодо кінцевих точок для спільної клінічної оцінки. Схвалена 10 червня 2024 року Координаційною групою з оцінки медичних технологій (HTA CG) відповідно до пункту (d) частини сьомої статті 3 Регламенту (ЄС) 2021/2282. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-outcomes-joint-clinical-assessments_en].

9. Guidance on reporting requirements for multiplicity issues and subgroup, sensitivity and post hoc analyses in joint clinical assessments. Adopted on 10 June 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. Настанова щодо вимог до представлення результатів аналізів множинності, аналізів підгруп, аналізів чутливості та post hoc аналізів під час спільної клінічної оцінки. Схвалена 10 червня 2024 року Координаційною групою з оцінки медичних технологій (HTA CG) відповідно до пункту (d) частини сьомої статті 3 Регламенту (ЄС) 2021/2282. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-reporting-requirements-multiplicity-issues-and-subgroup-sensitivity-and-post-hoc-analyses_en].

10. Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. Adopted on 8 March 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. Методологічна настанова щодо кількісного синтезу доказів: прямі та непрямі порівняння. Схвалена 10 червня 2024 року Координаційною групою з оцінки медичних технологій (HTA CG) відповідно до пункту (d) частини сьомої статті 3 Регламенту (ЄС) 2021/2282. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://health.ec.europa.eu/publications/methodological-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en].

11. Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. Adopted on 8 March 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. Практична настанова щодо кількісного синтезу доказів: прямі та непрямі порівняння), 2024. Схвалена 10 червня 2024 року Координаційною групою з оцінки медичних технологій (HTA CG) відповідно до пункту (d) частини сьомої статті 3 Регламенту (ЄС) 2021/2282. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://health.ec.europa.eu/publications/practical-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en].

12. SUSTAIN HTA Observatory. Methods and Tools for HTA. Обсерваторія SUSTAIN з оцінки медичних технологій. Методи та інструменти для оцінки медичних технологій SUSTAIN HTA) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://observatory.sustain-eu.org>].

13. Pharmacoeconomic Guidelines Around the World (Фармакоекономічні

настанови у всьому світі) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://tools.ispor.org/peguidelines/\]](https://tools.ispor.org/peguidelines/).

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

15. Guideline EUnetHTA. Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій “Методи оцінки економіки охорони здоров’я - настанова заснована на поточній практиці в Європі”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://web.archive.org/web/20231230215254/https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/methods_for_health_economic_evaluations.pdf\]](https://web.archive.org/web/20231230215254/https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/methods_for_health_economic_evaluations.pdf).

16. Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA). AOTMiT. Version 3.0. Warsaw 2016., 59 p. (Настанова з проведення оцінки медичних технологій) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20161104_HTA_Guidelines_AOTMiT.pdf\]](https://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20161104_HTA_Guidelines_AOTMiT.pdf).

17. NICE health technology evaluations: The manual, 2022 (Посібник з оцінки медичних технологій Національного інституту охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2022) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation\]](https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation)

18. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guide to the processes of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence, 2018 (Рекомендації для процесу технологічної оцінки. Лондон: Національний інститут клінічної досконалості NICE, 2018) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://www.nice.org.uk/process/pmg19/chapter/acknowledgements\]](https://www.nice.org.uk/process/pmg19/chapter/acknowledgements).

19. Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (Керівництво щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2013) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781\]](https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781).

20. Addendum to the Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2017 (Додаток до керівництва щодо методів оцінки медичних технологій. Національний інститут охорони здоров’я і досконалості медичної допомоги, 2017) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/methods-guide-addendum-cost-comparison.pdf\]](https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/methods-guide-addendum-cost-comparison.pdf).

21. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2020-2023 Value Assessment Framework. 31 January 2020 (Інститут клінічних та економічних

досліджень (ICER). Система оцінки цінності на 2020-2023 роки) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_2020_2023_VAF_102220.pdf\]](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_2020_2023_VAF_102220.pdf).

22. Zorginstituut Nederland (ZIN). Guideline for economic evaluations in healthcare, 2016 (Інститут охорони здоров'я Нідерландів (ZIN). Настанова з проведення оцінки економічної доцільності в сфері охорони здоров'я, 2016) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2016/06/16/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcare\]](https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2016/06/16/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcare)

23. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare (Директива Європейського парламенту та Ради ЄС 2011/24/EU Щодо прав пацієнтів у системі транскордонної співпраці з охорони здоров'я) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF\]](https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF).

24. Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2009» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2009) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/procedure-european-union-guidelines-related-documents-within-pharmaceutical-legislative-framework_en.pdf\]](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/procedure-european-union-guidelines-related-documents-within-pharmaceutical-legislative-framework_en.pdf).

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

26. Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-poryadku-provedennya-derzhavnoyi-ocinki-medichnih-tehnologij-1300-231220\]](https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-poryadku-provedennya-derzhavnoyi-ocinki-medichnih-tehnologij-1300-231220).

27. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research (Доступ до нових ліків у Європі: технічний огляд політики ініціатив та можливостей для співпраці та досліджень, ВООЗ). WHO. – 2015. 184 р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\[https://apps.who.int/iris/handle/10665/159405\]](https://apps.who.int/iris/handle/10665/159405).

28. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: клінічні кінцеві точки”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [\https://web.archive.org/web/20241206142457/https://www.eunethta.eu/wp-

content/uploads/2018/02/WP7-SG3-GL-clin_endpoints_amend2015.pdf].

29. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Version 5.0 September 2016. (Настанова з підготовки заявки до Консультативного комітету з фармацевтичних вигод, 2016) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://pbac.pbs.gov.au/>].

30. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials, 2014 (Настанова з дослідження підгруп у підтверджуючих клінічних випробуваннях) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf].

31. Inception Impact Assessment «Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment (HTA)» (Початкова оцінка впливу «Посилення співпраці ЄС з оцінки медичних технологій (ОМТ)», 2016. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016_sante_144_health_technology_assessments_en.pdf].

32. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (Довідник Кокрана для проведення систематичних оглядів, версія 6.3, 2022) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [www.training.cochrane.org/handbook].

33. A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). (Посібник для розробників настанов) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<http://www.sign.ac.uk>].

34. EUnetHTA Guideline: comparators and comparisons: Direct and indirect comparisons / Adapted version (2015) (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій: компаратори та порівняння: пряме та непряме порівняння / адаптована версія, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://web.archive.org/web/20221007165320/http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Direct_comparators_comparisons.pdf].

35. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. // Value Health - 2022. №25(1):10-31 (Стандарти консолідованої звітності з фармакоекономічного аналізу) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/article/consolidated-health-economic-evaluation-reporting-standards-2022-cheers-2022-statement-updated-reporting-guidance-for-health-economic-evaluations>]

36. ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012» (Спеціалізована робоча група ISPOR «Аналіз впливу бюджету – принципи належної практики: звіт ISPOR за 2012 рік). [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>]

37. Resolutions on Health Technology Assessment WHA67.23. – WHO. – 2014. (Резолюція з оцінки медичних технологій, ВООЗ, 2014) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R23-en.pdf?ua=1].

38. Selection of essential medicines at country level: Using the WHO Model List of Essential Medicines to update a national essential medicines list in the era of universal health coverage. – WHO. – 2020. (Вибір основних лікарських засобів на рівні країни: Використання Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для оновлення національного переліку основних лікарських засобів в епоху універсального охоплення послугами охорони здоров'я, ВООЗ, 2020) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330898/9789241515443-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y].

39. Health Information and Quality Authority (HIQA). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland, 2020 (Настанови з економічної оцінки медичних технологій в Ірландії) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-09/HTA-Economic-Guidelines-2020.pdf].

40. Doctrine de la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS). Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement, Adopté par la CT le 15 février 2023. Доктрина Комісії з питань прозорості вищого органу з питань охорони здоров'я у Франції. Принципи оцінки лікарських засобів Комісією з питань прозорості з метою їх включення до переліку препаратів, що підлягають відшкодуванню, прийняті 15 лютого 2023 року. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf].

41. Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications / edited by Christopher J. L. Murray. – Geneva : WHO, 2002. – 770 p (Всесвітня організація охорони здоров'я. Узагальнені виміри стану здоров'я населення: поняття, етика, вимірювання та застосування) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42439/9241545518.pdf?sequence=1&isAllowed=y].

42. Anthony Culyer, Adam Wagstaff, Equity and equality in health and health care, Journal of Health Economics, 1993, vol. 12, issue 4, 431-457 (Справедливість та рівність у системі охорони здоров'я).

43. Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council (Регламент Комісії (ЄС) № 507/2006 від 29 березня 2006 року про умовний дозвіл на продаж лікарських засобів для медичного застосування, що

входять в сферу застосування Регламенту (ЕС) № 726/2004 Європейського Парламенту та Ради) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_en.pdf].

44. World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis, 2003 (Всесвітня організація охорони здоров'я. Вибір в охороні здоров'я: посібник ВООЗ щодо аналізу економічної ефективності, 2003). [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf].

45. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Edition II, 2019 (Настанова ВООЗ щодо стандартизації економічних оцінок програм імунізації, 2019). [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329389/WHO-IVB-19.10-eng.pdf]

46. Guideline EUnetHTA. Comparators & comparisons. Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations, 2013 (Компаратори та порівняння. Критерії вибору найбільш релевантного компаратора(-ів). Підсумок поточної політики та рекомендацій щодо найкращої практики) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://web.archive.org/web/20240120062143/https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Criteria_WP7-SG3-GL-choice_of_comparator_amend2015.pdf].

47. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: сурогатні кінцеві точки”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://web.archive.org/web/20220403065536/https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/surrogate_endpoints.pdf].

48. U.S. Food and Drug Administration. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure (Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США. Таблиці сурогатних кінцевих точок, що були основою затвердження або ліцензування лікарських засобів) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure].

49. Weir, CJ, Taylor, RS. Informed decision-making: Statistical methodology for surrogacy evaluation and its role in licensing and reimbursement assessments. *Pharmaceutical Statistics*. 2022; 21(4): 740- 756. (Методологія статистичної оцінки сурогатних точок та її роль у оцінці ліцензування та відшкодування) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [doi:10.1002/pst.2219].

50. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness

Assessment: Composite endpoints, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: Композитні кінцеві точки”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу:

[https://web.archive.org/web/20220403065534/https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/composite_endpoints.pdf].

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

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

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

54. ISPOR. Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639372/>].

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

56. Стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2015 року № 299 зі змінами, затвердженими наказом МОЗ

України №620 від 05.04.2018 [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/0/4420-dn_20180405_620_dod.zip].

57. Guideline EUnetHTA Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Safety, 2015 (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій “Використання кінцевих точок для оцінки відносної ефективності: безпека”, 2015) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://web.archive.org/web/20221007173142/http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/WP7-SG3-GL-safety_amend2015.pdf].

58. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0., 2017 (Американський департамент охорони здоров'я та соціальних служб. Загальна термінологія критеріїв побічних реакцій (CTCAE), версія 5.0., 2017) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf].

59. Drummond, M, Sculpher, M, Claxton, K et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4th ed. 2015; Oxford: Oxford University Press (Методи економічної оцінки програм охорони здоров'я. Оксфорд, 2015).

60. Guideline EUnetHTA Practical considerations when critically assessing economic evaluations, 2020 (Настанова Європейської мережі агенцій з оцінки медичних технологій “Практичні міркування при критичній оцінці економічних оцінок”, 2020) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://web.archive.org/web/20231115225728/http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/EUnetHTA-JA3WP6B2-5-Guidance-Critical-Assessment-EE_v1-0.pdf].

61. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019 [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf].

62. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide, 2018 [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf].

63. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. Bulletin of the World Health Organization 2016; 94: 925-930. (Пороги економічної ефективності: плюси і мінуси. Вісник Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2016 рік) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/272010].

64. Tesar, Tomas & Obsitnik, Branislav & Kaló, Zoltán & Kristensen, Finn. (2019). How Changes in Reimbursement Practices Influence the Financial Sustainability of Medicine Policy: Lessons Learned from Slovakia. Frontiers in

Pharmacology. 10. 664. 10.3389/fphar.2019.00664.

65. ISPOR. Estimating the cost of adverse events in economic models. A discussion of guidelines-based and claims-based approaches (Оцінка вартості несприятливих подій в економічних моделях. Обговорення підходів, заснованих на керівних принципах та зверненнях) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/1454.pdf?sfvrsn=4855316c_1].

66. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. Med Decis Making. 2012 Sep-Oct;32(5):722-32. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [doi:10.1177/0272989X12458348].

67. Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analyses for Submission to Public Drug Plans in Canada, June 2020. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.canada.ca/en/patented-medicine-prices-review/services/reports-studies/budget-impact-analysis-guidelines.html]

68. Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2005 Feb;5(1):65-79. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [doi:10.1586/14737167.5.1.65].

69. Neyt M, Cleemput I, Sande SV, Thiry N. 2015. Belgian guidelines for budget impact analyses. Acta Clin Belg. 70(3):175-180. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [doi:10.1179/2295333714Y.0000000118].

70. ICER Updates to Methods and Public Meeting Procedures for Value Assessment Framework, 2020 (Оновлення ICER до методів та процедур громадських зустрічей для створення рамкової структури оцінки цінності, 2020 рік) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://icer-review.org/announcements/2020_vaf_update/].

71. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Budget impact test, 2017 (Рекомендації для процесу технологічної оцінки. Лондон: Національний інститут клінічної досконалості (NICE) Тест аналізу впливу на бюджет, 2017) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/budget-impact-test].

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

73. Kanavos, P, Ferrario, A, Tafuri, G. Managing risk and uncertainty in

health technology introduction: the role of managed entry agreements. *Glob Policy* 2017; 8(S2): 84–92. (Управління ризиком та невизначеністю у впровадженні медичних технологій: роль договорів керованого доступу) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1758-5899.12386>].

74. Wenzl, M. and Chapman, S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers*, No. 115, OECD Publishing, 2019 (Договори керованого доступу на основі результатів для нових лікарських засобів у країнах ОЕСР та державах-членах ЄС: як вони працюють та можливі шляхи вдосконалення в майбутньому) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/performance-based-managed-entry-agreements-for-new-medicines-in-oecd-countries-and-eu-member-states_6e5e4c0f-en].

75. Deverka PA, Lavalley DC, Desai PJ, Esmail LC, Ramsey SD, Veenstra DL, et al. Stakeholder participation in comparative effectiveness research: defining a framework for effective engagement. *J Comp Eff Res*. 2012; 1(2): pp.181-94. [Електронний ресурс]. Режим доступу: [doi:10.2217/ser.12.7]. Stakeholder involvement in HTA cooperation. MedTech Europe, 2017 [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2017/09/Stakeholder-involvement-in-HTA-cooperation-2-pager-final-11092017.pdf>].

76. Stakeholder involvement in HTA cooperation. MedTech Europe, 2017 [Електронний ресурс]. Режим доступу: [<https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2017/09/Stakeholder-involvement-in-HTA-cooperation-2-pager-final-11092017.pdf>].

Додаток 1 до Настанови

Лист оцінки для проведення первинної експертизи державної оцінки медичних технологій

Лист оцінки для проведення первинної експертизи державної оцінки медичних технологій розроблено на основі:

- Постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» (далі - Порядок);
- Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів»

Відповідно до п.13 Порядку первинна експертиза (експертиза за формальними ознаками) передбачає встановлення відповідності або невідповідності поданих заявником до уповноваженого органу з державної ОМТ заяви і досьє, зокрема за їх змістом та оформленням, вимогам, визначеним Порядком.

Матеріали досьє та заява приймаються Сервісним центром Державного експертного центру МОЗ України у паперовій та електронній формі.

Торговельна назва:

Міжнародна непатентована назва (МНН):

Лікарська форма, доза:

Заявник:

АТХ-код та фармакотерапевтична група:

Показання до застосування:

Питання	Відповідь експерта	Коментарі експерта
I. Загальний розділ		
Чи подана заява та матеріали досьє у паперовій та електронній формі у двох примірниках?	Так Ні	
1. Інформація про заявника		
1.1. Чи надана інформація в повному обсязі?	Так Ні	

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу (ЛЗ)

2.1. Чи надана інформація в повному обсязі?	Так Ні	
3. Короткий опис пропозиції щодо лікарського засобу		
3.1. Чи надано Заявником короткий опис захворювання/стану?	Так Ні	
3.2. Чи надано Заявником короткий опис цільової когорти пацієнтів?	Так Ні Інше	
3.3. Чи зазначено Заявником перелік або документ, до якого запропоновано включити заявлений лікарський засіб (далі - ЛЗ) із зазначенням розділу, до якого запропоновано включити?	Так Ні	
3.4. Чи надано Заявником обґрунтування доцільності включення заявленого ЛЗ до переліку, або документу?	Так Ні	
3.5. Чи належить заявлений ЛЗ до рідкісних (орфанних) за показаннями, зазначеними у Заяві?	Так Ні	
3.6. Чи надані джерела на паперовому та електронному носіях (або активні посилання на використані джерела даних), чи коректно вилучені та представлені дані?	Так Ні Інше	
4. Дані щодо ЛЗ або іншої медичної технології порівняння		
4.1. Чи зазначена наступна інформація: - назва ЛЗ: торговельна назва, міжнародна непатентована назва - синоніми, хімічна назва - повний склад ЛЗ - форма випуску - відомості про державну реєстрацію ЛЗ - фармакологічна дія - фармакотерапевтична група ЛЗ та код АТХ - показання для медичного застосування - спосіб застосування	Так Ні	

4.2. Чи надано заявником обґрунтування щодо вибору ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Інше	
5. Відомості щодо заявленого ЛЗ		
5.1. Чи зазначена інформація щодо реєстраційного статусу заявленого ЛЗ за показанням, що зазначене у заяві та досьє?	Так Ні	
5.2. Чи зазначена інформація щодо проходження заявленим ЛЗ процедури прекваліфікації ВООЗ та включення його до переліку ВООЗ прекваліфікованих ЛЗ, призначених для боротьби з ВІЛ/СНІД, туберкульозом, гепатитом С та іншими хворобами, а також чи призначається у сфері репродуктології та включений до Програми ВООЗ із прекваліфікації і вважається прийнятним для закупівлі ООН?	Так Ні	
5.3. Чи зазначена інформація про проходження заявленим ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння процедури оцінки медичних технологій в Україні за визначеним у заяві показанням?	Так Ні Інше	
5.4. Чи зазначена інформація про проходження заявленим ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння процедури оцінки медичних технологій в інших країнах за визначеним у заяві показанням?	Так Ні Інше	
6. Відомості щодо наявності заявленого ЛЗ за показанням, зазначеним у заяві, в міжнародних настановах/протоколах, у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України		

6.1. Чи включений заявлений ЛЗ до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) та Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ, рекомендованому для дітей?	Так Ні Інше	
6.2. Чи зазначена інформація щодо особливостей лікування показання, зазначеного у заяві за даними галузевих стандартів у системі охорони здоров'я України?	Так Ні Інше	
6.3. Чи зазначена інформація щодо особливостей лікування показання, зазначеного у заяві за міжнародними даними?	Так Ні Інше	
6.4. Чи коректно вилучений та представлений зміст міжнародних настанов/протоколів та галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України щодо заявленого лікарського засобу за визначеним показанням?	Так Ні Інше	
7. Відомості про потребу для системи охорони здоров'я в ЛЗ		
7.1. Чи зазначена інформація про потребу для системи охорони здоров'я в ЛЗ за показанням, що вивчається у заяві за показниками поширеності хвороби та захворюваності населення за даними статистики Міністерства охорони здоров'я України та/або Державної служби статистики України. Можуть вказуватись й інші джерела (з посиланнями), що містять відповідну інформацію щодо України (ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий Банк тощо), з обґрунтуванням необхідності використання цих джерел?	Так Ні Інше	
7.2. Чи зазначена інформація про ймовірний вплив ЛЗ на перебіг хвороби, захворювання та стан?	Так Ні Інше	
7.3. Чи використана відповідна інформація з джерел, чи коректно вилучений та представлений зміст джерел та використано показники для розрахунку потреби в	Так Ні Інше	

лікарському засобі?		
---------------------	--	--

II. Клінічний розділ

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

Примітка: за умови якщо пропонується ЛЗ включено до останньої актуальної версії оновленого Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованого ВООЗ, пункти 8 та 9 Досьє до Заяви можуть не заповнюватись Заявником

8.1. Чи зазначений опис пошукової стратегії?	Так Ні Інше	
8.2. Чи зазначений опис відбору релевантних публікацій?	Так Ні Інше	
8.3. Заявник надав самостійно проведений аналіз порівняльної ефективності чи використаний вже опублікований систематичний огляд?	Залишити коментар	
8.4. Який тип доказових даних включено до огляду порівняльної ефективності (результативності) у прив'язці до заявленого ЛЗ та відповідного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Прописати тип доказових даних	
8.5. Чи надані повнотекстові публікації та при наявності додатки до них?	Так Ні Інше	
8.6. Чи публікації, що містять інформацію щодо досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння релевантні показанню, визначеному у досьє та заяві?	Так Ні Інше	
8.7. Популяція, визначена у пункті 7 досьє (відомості про потребу), відповідає представлений популяції у частині ефективності (оцінка ефективності, пункт 8 досьє)?	Так Ні Інше	

8.8. Чи проведений опис та узагальнення результатів з відібраних релевантних публікацій?	Так Ні Інше Не застосовувалось	
8.9. Чи проведений опис та узагальнення клінічних результатів у разі, коли надаються результати непрямого порівняльного дослідження?	Так Ні Інше Не застосовувалось	
8.10. Чи визначені ключові кінцеві точки ефективності (результати), які будуть застосовані у подальшому у фармакоекономічному аналізі?	Так Ні Інше	
8.11. Чи надані джерела на паперовому та електронному носіях (або активні посилання на використані джерела даних в досьє), чи коректно вилучений та представлений їх зміст?	Так Ні Інше	
9. Опис порівняльної оцінки з безпеки щодо запропонованого показання до застосування		
9.1. Чи зазначений опис пошукової стратегії?	Так Ні Інше	
9.2. Чи зазначений опис відбору релевантних публікацій?	Так Ні Інше	
9.3. Заявник надав самостійно проведений аналіз порівняльної безпеки чи використаний вже опублікований систематичний огляд?	Залишити коментар	
9.4. Який тип доказових даних включено до огляду порівняльної безпеки у прив'язці до заявленого ЛЗ та відповідного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Прописати тип доказових даних	
9.5. Чи надані повнотекстові публікації та при наявності додатки до них?	Так Ні	

	Інше	
9.6. Чи надані публікації містять інформацію щодо досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння за показаннями визначеними у досьє та заяві, для популяції визначеної досьє та заявою?	Так Ні Інше	
9.7. Чи надані будь-які інші доказові дані з питань безпеки досліджуваного ЛЗ: інформація з повних опублікованих звітів на досліджуваний ЛЗ, інструкція для медичного застосування та подібне?	Так Ні Інше	
9.8. Популяція визначена у пункті 7 досьє (оцінка потреби) відповідає представлений популяції у частині безпеки (оцінка безпеки, пункт 9 досьє)?	Так Ні Інше	
9.9. Чи проведений опис та узагальнення результатів з відібраних релевантних публікацій?	Так Ні Інше Не застосовувалось	
9.10. Чи проведений опис та узагальнення клінічних результатів у разі, коли надаються результати непрямого порівняльного дослідження?	Так Ні Інше Не застосовувалось	
9.11. Чи надані джерела на паперовому та електронному носіях (або активні посилання на використані джерела даних в досьє), чи коректно вилучений та представлений їх зміст?	Так Ні Інше	
III. Розділ фармакоеконімічного аналізу		
10. Опис даних щодо порівняльної вартості та ефективності витрат заявленого ЛЗ стосовно відповідного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння в контексті показання, поданого у заяві		

10.1. Фактичний або очікуваний рівень оптово-відпускної ціни в Україні на заявлений лікарський засіб та ціни у референтних країнах (в Республіці Польща, Словацькій Республіці, Чеській Республіці, Латвійській Республіці, Угорщині, Республіці Молдова, Румунії, Республіці Болгарія)

10.1.1. Чи зазначено фактичний або очікуваний рівень оптово-відпускної ціни в Україні на заявлений ЛЗ?	Так Ні	
10.1.2. Чи зазначено ціни референтних країн?	Так Ні	
10.2. Заявлена цінова пропозиція		
10.2.1. Чи зазначено цінову пропозицію для проведення фармакоекономічного аналізу?	Так Ні	
10.2.2. Чи була використана при проведенні фармакоекономічного аналізу заявлена ціна?	Так Ні	
10.3. Результати фармакоекономічного аналізу з обґрунтуванням методу фармакоекономічного аналізу і показників клінічної ефективності, що використані у фармакоекономічному аналізі		
10.3.1. Чи надано обґрунтування вибору методу фармакоекономічного аналізу?	Так Ні	
10.3.2. Чи надано дані щодо клінічної ефективності заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, які були використано в фармакоекономічному аналізі?	Так Ні Інше (зазначається, якщо відсутні дані щодо компаратора)	

10.3.3. Чи надано дані щодо порівняльної вартості заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння та категорій витрат, які були використані у фармакоеконічному аналізі?	Так Ні Інше (зазначається, якщо відсутні дані щодо компаратора)	
10.4 Результати змодельованого аналізу з інформацією про інкрементальний показник ефективності витрат (співвідношення додаткових показників витрат та клінічної ефективності, ICER)		
10.4.1 Чи надано описову частину моделі?	Так Ні Інше (зазначається, якщо описова частина представлена не повністю із зазначенням пунктів, за якими не було надано опису)	
10.4.2 Чи надано результати моделювання ТА їх інтерпретацію?	Так Ні Інше (зазначається, якщо не надано інтерпретацію результатів)	
10.4.3 Чи надано результати аналізу чутливості?	Так Ні Інше (зазначається, якщо не надано або графічне представлення результатів, або їх описову частину)	
10.4.5 Чи надано модель з фармакоеконічного аналізу у форматі MS Excel разом із заявою та досьє в електронному вигляді?	Так Ні	
11. Результати аналізу впливу на показники бюджету		

11.1. Чи зазначено кількість пацієнтів (показники цільової популяції), які потребуватимуть лікування заявленим ЛЗ, для аналізу впливу на бюджет?	Так Ні Інше (зазначається, якщо не надано дані щодо кількості пацієнтів та питомої ваги на ринку заявленого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння як показано у таблицях 10-13)	
11.2. Чи представлено дані щодо середніх прямих медичних витрат на одного пацієнта ТА на цільову популяцію для аналізу впливу на бюджет?	Так Ні Інше (зазначається, якщо не надано дані щодо прямих медичних витрат як показано у таблиці 27)	
11.3 Чи зазначено середню тривалість курсу лікування, що була використана для аналізу впливу на бюджет?	Так Ні Не застосовується	
11.4 Чи зазначено очікувану кількість повторюваних курсів лікування, що була використана для аналізу впливу на бюджет?	Так Ні Не застосовується	
11.5 Чи зазначено передбачуваний щорічний вплив на показники бюджету?	Так Ні	
11.6 Чи надано результати аналізу чутливості?	Так Ні	
11.7 Чи надано модель аналізу впливу на бюджет у форматі MS Excel разом із заявою та досьє в електронному вигляді?	Так Ні	

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

бюджету		
Чи надано короткий опис результатів доказових даних щодо клінічної ефективності та ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету?	Так Ні Інше (опис представлено не по всім параметрам)	
13. Опис результатів проведеного аналізу впливу заявленого лікарського засобу на організацію надання медичних послуг		
Чи надано аналіз впливу заявленого ЛЗ на організацію надання медичних послуг?	Так Ні	
Примітки та висновок експерта після проведення первинної експертизи заяви та досьє	За результатами листа оцінки експерт повинен чітко розуміти наступні складові заяви/досьє: 1. Пацієнти, що потребуватимуть застосування даного ЛЗ. 2. Досліджуваний ЛЗ повинен бути визначений чітко (за наявності, лінія терапії повинна бути визначеною). 3. ЛЗ/інша медична технологія порівняння повинна бути визначена чітко з наданням обґрунтування його застосування у даному випадку (ЛЗ/інша медична технологія порівняння повинен бути ЛЗ/іншої медичною технологією, що є поточною практикою в Україні). 4. Представлені доказові дані повинні бути пов'язані з досліджуванним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння за визначеним заявником показанням, у визначеній когорті пацієнтів. 5. Результати лікування повинні бути представлені належним чином та бути зрозумілими, результати повинні бути пов'язані з досліджуванним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння. 6. Всі надані заявником посилення повинні бути активними. 7. У випадку обмеженого доступу до публікацій доказових даних надані повнотекстові публікації та при наявності додатки до них. 8. Наданий обґрунтований метод фармакоекономічного аналізу. 9. Проведене моделювання аналізу рішень (дерево прийняття рішень або модель Маркова), моделі активні і відповідають основним вимогам. 10. Наявність аналізу впливу на бюджет обов'язкова. 11. Фармакоекономічні моделі, аналіз впливу на бюджеті повинні бути надані на електронних носіях та бути активними 12. Чи наданих матеріалів достатньо для проведення фахової експертизи? У разі встановлення відсутності інформації надається запит заявнику для усунення виявлених недоліків. Відповідно до постанови КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 у разі встановлення невідповідності поданих заяви та (або) досьє уповноважений орган з державної ОМТ має право запитати один раз письмово додаткові дані та (або) інформацію у заявника, який протягом 20 календарних днів повинен подати їх для усунення виявлених недоліків. На обґрунтоване письмове прохання заявника зазначений строк може бути продовжено до 60	

	календарних днів. Строк проведення первинної експертизи не включає час, необхідний для підготовки та подання додаткових даних та (або) інформації. Якщо заявник не подав уповноваженому органу з державної ОМТ в установлені строки додаткові дані та (або) інформацію або подав їх в неповному обсязі, а також якщо подані заявником додаткові дані та (або) інформація не забезпечують відповідність заяви та (або) досьє установленим вимогам, заява залишається без розгляду, про що уповноважений орган з державної ОМТ повідомляє заявнику письмово протягом п'яти робочих днів з дня надходження додаткових даних та (або) інформації.
--	---

Додаток 2 до Настанови

Лист оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій

Лист оцінки досьє щодо проведення державної оцінки медичних технологій (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи, адаптований на основі:

- Постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 «Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій»;
- Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів»;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 50). A guideline developer's handbook, 2015, Scotland;
- Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), version 5.0, september 2016, Australia;
- Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report / Value Health. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004;
- Economic Evaluation Checklist Questions, Scientists of Syreon Research Institute, Hungary;
- Drummond M. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes, 4 th ed. Oxford. / Oxford University Press. 2015.

P – population (досліджувана популяція населення):

I – intervention (опис лікарського засобу, що вивчається):

C – comparator (лікарський засіб або інша медична технологія порівняння (компаратор)):

O – outcomes (показники результатів лікування):

Експерт, який заповнює лист оцінки:

Дата заповнення листа оцінки:

Питання	Відповідь експерта	Коментарі експерта	Примітки
I. ЗАГАЛЬНИЙ РОЗДІЛ			
1. Дані щодо заявленого лікарського засобу (ЛЗ)			

1.1. Чи зазначене одне показання до медичного застосування, за яким подається заява та досьє?	Так Ні		
1.2. Чи зазначене показання до медичного застосування відповідає інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ України?	Так Ні		
1.3. Чи наявне показання для медичного застосування ЛЗ, за яким подана заява та досьє, у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я під час надання медичної допомоги?	Так Ні		
1.4. Чи визначена інформація про існування та доступність в Україні та світі лікарської форми і сили дії заявленого ЛЗ (чи зазначені виробники і торговельні назви)?	Так Ні		
2. Умови, за яких ЛЗ, що вивчається має бути доступним або відшкодованим			
2.1. Чи зазначений перелік або документ, до якого запропоновано включити заявлений ЛЗ?	Так Ні		
3. Епідеміологічні дані та дані щодо цільової популяції			
3.1. Чи наданий опис захворювання/ стану розкриває питання етіології, патогенезу, діагностики, варіантів лікування/профілактики у світі та Україні?	Так Ні		
3.2. Чи опис цільової популяції в Україні містить інформацію про вік, стать, стадію, тяжкість стану/захворювання, важливі супутні захворювання та характеристики, пов'язані зі станом/захворюванням? (Якщо ЛЗ пропонується використовувати у підгрупі популяції)	Так Ні		

зі станом/захворюванням, необхідно зазначити, чи відрізняється перебіг захворювання в цій підгрупі від загальної популяції)?			
3.3. Чи надано обґрунтування доцільності включення ЛЗ до відповідного переліку, в тому числі прогалини у наданні медичної допомоги, що потенційно можуть бути ліквідовані шляхом включення заявленого ЛЗ; чи зазначена роль заявленого ЛЗ в процесі лікування?	Так Ні		
3.4. Якщо досліджуваний ЛЗ у відповідній формі застосовується у певних груп населення (наприклад, дітей, вагітних жінок), чи визначені вони у досьє?	Так Ні Не застосовувалось		
3.5. Чи наданий клінічний маршрут пацієнта із заявленим показанням, який вказує на контекст запропонованого використання ЛЗ (в Україні)?	Так Ні Не застосовувалось		
4. Дані щодо ЛЗ/іншої медичної технології порівняння			
4.1. Чи достатнє обґрунтування вибору ЛЗ/іншої медичної технології порівняння? <i>Вибір компаратора для фармакоеконімічного аналізу має бути узгодженим з тим, що був використаний для клінічного аналізу</i>	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
4.2. Чи має ЛЗ/інша медична технологія порівняння відповідні показання до застосування, що вивчаються у досьє?	Так Ні Не застосовувалось		

4.3. Чи однакові форми випуску та способи введення досліджуваного ЛЗ та ЛЗ порівняння? <i>Обов'язково зазначити примітку</i>	Так Ні Не застосовувалось		
4.4. Чи обрано ЛЗ/іншу медичну технологію порівняння з урахуванням цільової популяції України та альтернативних методів лікування в клінічній практиці в Україні?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
4.5. Чи призначається ЛЗ/інша медична технологія порівняння та чи використовується при лікуванні найбільшої кількості хворих в цільовій популяції в Україні?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
4.6. ЛЗ/інша медична технологія порівняння є фармакологічним аналогом досліджуваного ЛЗ для лікування цільового захворювання чи відноситься до іншого терапевтичного класу?	Так Ні Не застосовувалось		
4.7. Чи включений ЛЗ/інша медична технологія порівняння до регуляторних переліків (Національного переліку та/або до переліків, списків, реєстрів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я тощо)?	Так Ні		
5. Міжнародний статус			
5.1. Чи схвалений досліджуваний ЛЗ за показанням, що вивчається, регуляторними органами у інших країнах (країнах Європейського Союзу, Японії, США, Канаді, Швейцарії, Австралії та ін.)? <i>За наявності, у коментарі експерту уточнити місце, де саме</i>	Так Ні Не застосовувалось		
5.2. Чи ЛЗ пройшов процедуру прекваліфікації ВООЗ та включений до переліку ВООЗ прекваліфікованих ЛЗ, призначених для боротьби з ВІЛ/СНІД, туберкульозом, гепатитом С та іншими хворобами, а також чи призначається у	Так Ні Не застосовувалось		

сфері репродуктології та включений до Програми ВООЗ із прекваліфікації і вважається прийнятним для закупівлі Організацією Об'єднаних Націй?			
5.3. Чи проходив заявлений ЛЗ та ЛЗ/інша медична технологія порівняння процедуру оцінки медичних технологій в Україні за визначеним у досьє показанням?	Так Ні Не застосовувалось		
5.4. Чи проходив заявлений ЛЗ та ЛЗ/інша медична технологія порівняння процедуру оцінки медичних технологій в інших країнах за визначеним у досьє показанням? <i>За наявності, у коментарі експерту уточнити організацію, країну</i>	Так Ні Не застосовувалось		
5.5. Чи наявна інформація щодо статусу реімбурсації/відшкодування заявленого ЛЗ у інших державах?	Так Ні		
6. Інформація щодо наявності заявленого ЛЗ у третинних джерелах інформації за поданим показанням			
6.1. Чи наявний заявлений ЛЗ за показанням, зазначеним у Заяві, в - Базовому переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) та Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ, рекомендованому для дітей; - галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України; - міжнародних клінічних настановах та настановах гаукових товариств іноземних країн?	Зазначити, де саме		
7. Визначення потреби охорони здоров'я в досліджуваному ЛЗ			
7.1. Чи надана достовірна інформація щодо показників поширеності хвороби та захворюваності населення в Україні на зазначене показання (стан/ захворювання) у досьє?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо	Вказати числові показники	

7.2. Чи визначена заявником частка хворих за показанням, що вивчається у досє, які будуть потребувати застосування досліджуваного ЛЗ в Україні (визначення потреби охорони здоров'я ЛЗ)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо	Вказати числові показники	
7.3. Чи використані для визначення потреби надійні джерела інформації, для прикладу: дані офіційної статистики МОЗ України та/або Державної служби статистики України, та/або центру громадського здоров'я МОЗ та /або Національного канцер-реєстру України та /або електронної системи охорони здоров'я, ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світового Банку тощо?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо	Зазначити, які саме	
II. КЛІНІЧНИЙ РОЗДІЛ			
8. Аналіз порівняльної ефективності/результативності ПРИМІТКА: у разі надання заявником лише декількох контрольованих (або когортних) досліджень, а не мета-аналізу/систематичного огляду, у розділі II КЛІНІЧНИЙ РОЗДІЛ заповнити лише пункти 8.4. та 8.5 (в залежності від того, якого дизайну надане дослідження). Не заповнювати пункти: 8.2, 8.3, 8.6, 8.7. Проте, у таких випадках експерт, обов'язково повинен провести самостійний альтернативний пошук можливих джерел та упевнитися, що інших досліджень дійсно не існує та зазначити це у своєму заключенні з експертизи матеріалів.			
8.1. Чи сформульоване клінічне питання з використанням схеми PICO?	Так Ні		
8.2. Який тип представлених кінцевих результатів (точок)?	Зазначити		
8.3. Чи зазначена стратегія пошуку?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.4. Чи процес відбору та вилучення даних для систематичного огляду виконаний принаймні двома незалежними експертами?	Так Ні		

	Важко сказати/даних недостатньо		
8.5. Чи перераховані включені та виключені публікації за результатами пошуку?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6. Чи були такі дослідження, які підпадали під критерії включення аналізу, але навмисно не були включені до аналізу? <i>Даний критерій використовується для виключення такого факту, що передбачає включення у аналіз лише досліджень з «позитивними» результатами та не включення досліджень, які також підпадають під критерії включення, але можуть представити ЛЗ у негативному світлі. Перевіряється самостійним виконанням комплексного пошуку відповідних джерел</i>	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.7. Аналіз ефективності проведений за результатами: вже опублікованого систематичного огляду чи метааналізу; самостійно проведеного систематичного огляду чи метааналізу; одне дослідження: рандомізоване, контрольоване, когортне; даних реальної клінічної практики (RWD/RWE).	Зазначити тип		
8.8. Якщо запропонований ЛЗ використовується для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, чи надана інформація про клінічні дослідження, які ведуться на даний час та можуть розширити показання для більших популяцій пацієнтів?	Так Ні Не застосовувалось		
8.2. Опублікований метааналіз /систематичний огляд			
8.2.1. Чи PICO опублікованого метааналізу/систематичного огляду відповідає PICO, визначене у розділі 8 поданого досьє?	Так Ні		
8.2.2. Для критичної оцінки систематичних оглядів, які включають рандомізовані та/або нерандомізовані дослідження медичних технологій, використовувати інструмент AMSTAR 2.	Зазначити результат (наданий у досьє та результат альтернативно		

Для проведення оцінки необхідно пройти за посиланням: - https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php Резюме оцінки результатів: Висока – жодного або один некритичний недолік: систематичний огляд надає точне та вичерпне резюме результатів включених досліджень, присвячених питанню, що вивчається. Помірна – більше одного некритичного недоліку: систематичний огляд має більше одного недоліку, але немає критичних недоліків. В ньому представлено точне резюме результатів доступних досліджень, які були включені в огляд. Низька – один критичний недолік з некритичними недоліками або без них: огляд має критичний недолік та може не мати точне і вичерпне резюме досліджень, що включені. Критично низька – більше одного критичного недоліку з некритичними недоліками або без них: огляд має більше одного критичного недоліка, на нього не слід розраховувати для отримання точного та вичерпного резюме стосовно включених досліджень.	проведеної оцінки)		
8.2.3. Чи узагальнені та статистично об'єднані результати щодо клінічної ефективності в опублікованому метааналізі/систематичному огляді?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.2.4. Чи коректно інтерпретовані у досьє результаті щодо клінічної ефективності з опублікованого метааналізу/систематичного огляду?	Так Ні		

8.3. Самостійно проведений заявником метааналіз/систематичний огляд			
8.3.1. Чи була оцінена методологічна якість включених у мета-аналіз/систематичний огляд досліджень?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.3.2. Чи був дизайн обраних досліджень однаковим, включаючи первинні та вторинні кінцеві точки?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.3.3. Якщо представлені сурогатні точки, чи доведена їх релевантність/валідність до кінцевих?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.3.4. В рамках обраних досліджень ефективність/результативність вимірювалась у належних та однакових одиницях вимірювання?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.3.5. Чи відповідні статистичні методи використані для об'єднання окремих результатів досліджень?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.3.6. Чи представлений об'єднаний аналіз і інтерпретація отриманих результатів від кожного включеного дослідження з досліджуванним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		

8.3.7. Чи визначені для результатів довірчі інтервали?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.3.8. Чи коректно представлені результати ефективності застосування досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння у відповідності із заявленими кінцевими точками?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.3.9. Чи представлені додаткові результати ефективності (якщо вони застосовувались) по підгрупам пацієнтів (а не всієї частки хворих) для оцінки порівняльного ефекту між досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.3.10. Чи представлені у систематичному огляді та/чи метааналізі можливі відмінності між представленим дослідженням та умовами в Україні (фактори, пов'язані з відмінностями: популяції, захворювань, станів, обставин чи процесу лікування)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4. Контрольовані дослідження*. Даний блок запитань розглядається, якщо заявник надав лише 1 (або більше) рандомізоване контрольоване дослідження, з відсутністю можливості проведення мета-аналізу/систематичного огляду *запитання розроблені у вигляді уточнюючої інформації про рандомізовані контрольовані дослідження			
8.4.1. Чи дослідження вивчали чітко визначене клінічне питання (визначена цільова популяція, досліджуваний ЛЗ, ЛЗ/інша медична технологія порівняння та результати)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		

8.4.2. Чи був у обраних дослідженнях розподіл пацієнтів до груп лікування рандомізованим?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4.3. Чи у обраних дослідженнях до пацієнтів і дослідників застосовувався «сліпий метод»?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4.4. Чи у обраних дослідженнях пацієнти групи досліджуваного ЛЗ та групи ЛЗ//іншої медичної технології порівняння на початку дослідження були схожими (демографічні, клінічні дані та ін.)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4.5. Чи у обраних дослідженнях, детально визначені дозування, спосіб введення, частота введення, титрування доз (за необхідності) та тривалість лікування для досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4.6. У обраних дослідженнях, пацієнти у групах лікування отримували супутню терапію? Якщо так, то чи була вона однаковою?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4.7. У обраних дослідженнях розраховувалась статистична потужність досліджень, розмір вибірки?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		

8.4.8. У обраних дослідженнях, який відсоток від загальної кількості учасників або груп, включених в кожну групу лікування в дослідженні, вийшли з дослідження до його завершення?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4.9. У обраних дослідженнях результати представлені за всіма визначеними кінцевими точками?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4.10. Чи представлені додаткові результати з ефективності застосування (якщо вони застосовувались) по підгрупам пацієнтів (а не всієї частки хворих) для оцінки порівняльної ефективності між досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.4.11. Чи коректно інтерпретовані у досьє результаті щодо клінічної ефективності з контрольованого дослідження?	Так Ні		
8.5. Когортні дослідження*. Даний блок запитань розглядається, якщо заявник надав лише 1 (або більше) когортне дослідження, з відсутністю можливості проведення метааналізу/систематичного огляду *запитання розроблені у вигляді уточнюючої інформації про когортні дослідження			
8.5.1. Чи дослідження вивчали чітко визначене клінічне питання (визначена цільова популяція, досліджуваний ЛЗ, ЛЗ/інша медична технологія порівняння та результати)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.5.2. У обраних дослідженнях застосовувався «сліпий метод» оцінки результату щодо статусу втручання?	Так Ні		

<i>Якщо дослідження ретроспективне, то не застосовується.</i>	Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.5.3. Чи у обраних дослідженнях пацієнти групи досліджуваного ЛЗ та групи ЛЗ/інша медична технологія порівняння на початку дослідження були схожими (демографічні, клінічні дані та ін.)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.5.4. У обраних дослідженнях, пацієнти у групах лікування отримували супутню терапію? Якщо так, то чи була вона однаковою?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.5.5. Чи враховані основні спотворюючі фактори (confounding factor) при аналізі результатів?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.5.6. У обраних дослідженнях розраховувалась статистична потужність дослідження, розмір вибірки?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.5.7. У обраних дослідженнях, який відсоток пацієнтів або когорт, включених в кожену групу дослідження, вибули до завершення дослідження? <i>Якщо дослідження ретроспективне, то не застосовується.</i>	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.5.8. У обраних дослідженнях результати представлені за всіма визначеними кінцевими точками?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		

	Не застосовувалось		
8.5.9. Чи коректно інтерпретовані у досьє результати щодо клінічної ефективності з когортного дослідження?	Так Ні		
8.6. Непряме порівняння Даний блок запитань розглядається, якщо заявник надав непряме порівняння у випадку, якщо прямі порівняльні випробування із заявленим ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння відсутні, неприпустимі			
8.6.1. Чи непряме порівняння проведене за допомогою загальної контрольної групи. Якщо так, то чи обґрунтована актуальність спільного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.2. Чи непряме порівняння проведене з застосуванням методів: просте порівняння досліджень без втручання (англ. naïve comparison); порівняння з групою історичного контролю (англ. benchmarking with historical controls); порівняння результатів дослідження після коригування відмінностей в характеристиках категорій пацієнтів (англ. matching-adjusted indirect comparison).	Зазначити метод		
8.6.3. Чи виконано додатковий систематичний пошук досліджень для непрямого порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.4. Чи базувалось непряме порівняння (систематичний огляд/мета-аналіз) на порівняльних дослідженнях та чи	Так Ні		

включали ці дослідження таку ж саму ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.6.5. Чи були групи пацієнтів порівнювані у включених дослідженнях?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.6. Чи порівнювані характеристики досліджуваного ЛЗ у включених дослідженнях?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.7. Чи однакові кінцеві точки використовувались у обраних дослідженнях?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовувалось		
8.6.8. Чи намагалися дослідники виявити та включити всі відповідні рандомізовані клінічні дослідження (РКД)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.9. Чи була оцінена методологічна якість всіх включених досліджень?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.10. Чи існують систематичні відмінності в модификаторах ефекту лікування (тобто базових характеристиках пацієнта чи дослідженнях, які впливають на ефект лікування) у включених дослідженнях?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.11. Чи коректно виконане непряме порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		

8.6.12. Чи було надане графічне або табличне представлення мережі доказів, що містить інформацію про всі клінічні дослідження, включених в непряме порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.13. Чи наведено результати окремих клінічних досліджень, включених в непряме порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.14. Чи коректно представлені результати окремих клінічних досліджень, включених у непряме порівняння ?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.6.15. Чи справедливі та виважені висновки?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
8.7. Дані щодо практичної ефективності або результативності використання лікарського засобу			
8.7.1. Чи представлені дані щодо практичної ефективності або результативності використання ЛЗ?	Так Ні (відповідь “Ні” не є приводом для надання зауважень заявнику)		
8.8. ЗАГАЛЬНИЙ ВИСНОВОК АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ/РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ			
8.8.1. Чи надані висновки щодо порівняльної клінічної ефективності?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
9. Опис порівняльної безпеки ПРИМІТКА: якщо стратегія пошуку доказових даних, що стосується оцінки безпеки застосування ЛЗ, співпадає з тією, що представлено у частині аналізу клінічної ефективності заявленого ЛЗ та відповідного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння, тоді представляти додатково <u>окрем</u> у стратегію пошуку для оцінки безпеки застосування ЛЗ не потрібно і відповідно 9.1-9.5 наступних			

питань не заповнюються.			
9.1. Чи сформульоване клінічне питання з використанням схеми PICO?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
9.2. Чи зазначена стратегія пошуку?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
9.3. Чи процес відбору та вилучення даних для систематичного огляду виконаний принаймні двома незалежними експертами?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
9.4. Чи перераховані включені та виключені публікації за результатами пошуку?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
9.5. Чи були такі дослідження, які підпадали під критерії включення аналізу, але навмисно не були включені до аналізу? Даний критерій використовується для виключення такого факту, що передбачає включення у аналіз лише досліджень з «позитивними» результатами та не включення досліджень, які також підпадають під критерії включення, але можуть представити ЛЗ у негативному світлі. Перевіряється самостійним виконанням комплексного пошуку відповідних джерел	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.6. Аналіз безпеки проведений за результатами: вже опублікованого систематичного огляду чи метааналізу; самостійно проведеного систематичного огляду чи метааналізу; одне дослідження: рандомізоване, контрольоване, когортне;	Зазначити тип		

даних реальної клінічної практики (RWD/RWE).			
9.2. Опублікований метааналіз /систематичний огляд			
9.2.1. Чи PICO опублікованого метааналізу/систематичного огляду відповідає PICO, визначене у розділі 8 поданому досьє?	Так Ні		
9.2.2. Для критичної оцінки систематичних оглядів, які включають рандомізовані та/або нерандомізовані дослідження медичних технологій, використовувати інструмент AMSTAR 2. Для проведення оцінки необхідно пройти за посиланням - https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php Резюме оцінки результатів: Висока – жодного або один некритичний недолік: систематичний огляд надає точне та вичерпне резюме результатів включених досліджень, присвячених питанню, що вивчається. Помірна – більше одного некритичного недоліку: систематичний огляд має більше одного недоліку, але немає критичних недоліків. В ньому представлено точне резюме результатів доступних досліджень, які були включені в огляд. Низька – один критичний недолік з некритичними недоліками або без них: огляд має критичний недолік та може не мати точне і вичерпне резюме досліджень, що включені. Критично низька – більше одного критичного недоліку з некритичними недоліками або без них: огляд має більше одного критичного недоліка, на нього не слід розраховувати для отримання точного та вичерпного резюме стосовно включених досліджень.	Зазначити результат (наданий у досьє та результат альтернативно проведеної оцінки)		

9.2.3. Чи узагальнені та статистично об'єднані результати щодо безпеки в опублікованому метааналізі чи систематичному огляді?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.2.4. Чи коректно інтерпретовані у досьє результати щодо безпеки з опублікованого метааналізу/систематичного огляду?	Так Ні		
9.3. Самостійно проведений заявником метааналіз/систематичний огляд			
9.3.1. Чи була оцінена методологічна якість включених досліджень?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.3.2. Чи сформульовані кінцеві точки з безпеки застосування у мета-аналізі/систематичному огляді для досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння за цільовим показанням?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.3.3. Чи відповідні статистичні методи використані для об'єднання окремих результатів досліджень?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.3.4. Чи представлений об'єднаний аналіз і інтерпретація отриманих результатів з безпеки застосування (опис побічних реакцій, оцінка їх частоти, тяжкості) від кожного включеного дослідження з досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		

9.3.5. Чи визначені для результатів довірчі інтервали?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.3.6. Чи коректно представлені результати безпеки при застосуванні досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.3.7. Чи виявлені відмінності (відносний ризик) з безпеки між досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.3.8. Чи представлені додаткові результати з безпеки застосування (якщо вони застосовувались) по підгрупах пацієнтів (а не всієї частки хворих) для оцінки порівняльної безпеки між досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4. Контрольовані дослідження*. Даний блок запитань розглядається, якщо заявник надав лише 1 (або більше) рандомізоване контрольоване дослідження, з відсутністю можливості проведення метааналізу/систематичного огляду *запитання розроблені у вигляді уточнюючої інформації про рандомізовані контрольовані дослідження			
9.4.1. Чи дослідження вивчали чітко визначене клінічне питання (визначена цільова популяція, досліджуваний ЛЗ, ЛЗ/інша медична технологія порівняння та результати з безпеки застосування)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.2. Чи був у дослідженні розподіл пацієнтів до груп лікування рандомізованим?	Так Ні		

	Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.3. Чи у дослідженні до пацієнтів і дослідників застосовувався «сліпий метод»?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.4. Чи група досліджуваного ЛЗ та група ЛЗ/іншої медичної технології порівняння (демографічні, клінічні дані та ін.) були схожими на початку дослідження?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.5. Чи у обраних дослідженнях, детально визначені дозування, спосіб введення, частота введення, титрування доз (за необхідності) та тривалість лікування для досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.6. У дослідженні, пацієнти у групах лікування отримували супутню терапію? Якщо так, то чи була вона однаковою?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.7. У дослідженні розраховувалась статистична потужність дослідження, розмір вибірки?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.8. У дослідженні, який відсоток від загальної кількості учасників або груп, включених в кожну групу лікування в дослідженні, вийшли з дослідження до його завершення? Чи були такі, що не завершили дослідження через розвиток	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		

побічних ефектів, пов'язаних з прийомом досліджуваних ЛЗ?	Не застосовувалось		
9.4.9. Чи представлені отримані результати з безпеки застосування (опис побічних реакцій, оцінка їх частоти, тяжкості) для досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.10. Чи виявлені відмінності з безпеки застосування (відносний ризик) між досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.11. Чи представлені додаткові результати з безпеки застосування (якщо вони застосовувались) по підгрупах пацієнтів (а не всієї частки хворих) для оцінки порівняльної безпеки між досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.4.12. Чи коректно інтерпретовані у досьє результаті щодо безпеки з контрольованого дослідження?	Так Ні		
9.5. Когортні дослідження*. Даний блок запитань розглядається, якщо заявник надав лише 1 (або більше) когортне дослідження, з відсутністю можливості проведення мета-аналізу/систематичного огляду *запитання розроблені у вигляді уточнюючої інформації про когортні дослідження			
9.5.1. Чи дослідження вивчали чітко визначене клінічне питання (визначена цільова популяція, досліджуваний ЛЗ, ЛЗ/інша медична технологія порівняння та результати)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		

9.5.2. У обраних дослідженнях застосовувався «сліпий метод» оцінки результату щодо статусу втручання? <i>Якщо дослідження ретроспективне, то не застосовується</i>	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.5.3. Чи у обраних дослідженнях пацієнти групи досліджуваного ЛЗ та групи ЛЗ/інша медична технологія порівняння на початку дослідження були схожими (демографічні, клінічні дані та ін.)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.5.4. У обраних дослідженнях, пацієнти у групах лікування отримували супутню терапію? <i>Якщо так, то чи була вона однаковою?</i>	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.5.5. Чи враховані основні спотворюючі фактори (confounding factor) при аналізі результатів з безпеки застосування?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.5.6. У обраних дослідженнях розраховувалась статистична потужність дослідження, розмір вибірки?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.5.7. У обраних дослідженнях, який відсоток пацієнтів або когорт, включених в кожную групу дослідження, вибули до завершення дослідження? Чи були такі, що не завершили дослідження через розвиток побічних ефектів, пов'язаних з прийомом досліджуваних ЛЗ? <i>Якщо дослідження ретроспективне, то не застосовується.</i>	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		

9.5.8. Чи представлені отримані результати з безпеки застосування (опис побічних реакцій, оцінка їх частоти, тяжкості) для досліджуваного ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.5.9. Чи виявлені відмінності з безпеки застосування (відносний ризик) між досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.5.10. Чи представлені додаткові результати з безпеки застосування (якщо вони застосовувались) по підгрупам пацієнтів (а не всієї частки хворих) для оцінки порівняльної безпеки між досліджуваним ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.5.11. Чи коректно інтерпретовані у досьє результаті щодо безпеки з когортного дослідження?	Так Ні		
9.6. Непряме порівняння Даний блок запитань розглядається, якщо заявник надав непряме порівняння у випадку, якщо прямі порівняльні випробування із заявленим ЛЗ та ЛЗ/іншою медичною технологією порівняння відсутні, неприпустимі			
9.6.1. Чи непряме порівняння проведене за допомогою загальної контрольної групи. Якщо так, то чи обґрунтована актуальність спільного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо		
9.6.2. Чи непряме порівняння проведене з застосуванням методів:	Зазначити метод		

просте порівняння досліджень без втручання (англ. naïve comparison); порівняння з групою історичного контролю (англ. benchmarking with historical controls); порівняння результатів дослідження після коригування відмінностей в характеристиках категорій пацієнтів (англ. matching-adjusted indirect comparison).			
9.6.3. Чи виконано додатковий систематичний пошук досліджень для непрямого порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.4. Чи базувалось непряме порівняння (систематичний огляд/метааналіз) на порівняльних дослідженнях та чи включали ці дослідження таку ж саму ЛЗ/іншу медичну технологію порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.6.5. Чи були групи пацієнтів порівнювані у включених дослідженнях?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.6. Чи порівнювані характеристики досліджуваного ЛЗ у включених дослідженнях?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.7. Чи намагалися дослідники виявити та включити всі відповідні рандомізовані клінічні дослідження (РКД)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.8. Чи була оцінена методологічна якість всіх включених досліджень?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		

9.6.9. Чи існують систематичні відмінності в модифікаторах ефекту лікування (тобто базових характеристиках пацієнта чи дослідженнях, які впливають на ефект лікування) у включених дослідженнях?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.10. Чи коректно виконане непряме порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.11. Чи було надане графічне або табличне представлення мережі доказів, що містить інформацію про всі клінічні дослідження, включених в непряме порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.12. Чи наведено результати окремих клінічних досліджень, включених в непряме порівняння?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.13. Чи коректно представлені результати окремих клінічних досліджень, включених у непряме порівняння ?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.6.14. Чи справедливі та виважені висновки?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.7. Додаткова інформація з безпеки			
9.7.1. Чи надана інформація щодо типу та частоти побічних реакцій, що можуть очікуватися у клінічній практиці при застосуванні запропонованого ЛЗ та ЛЗ/іншої медичної технології порівняння при показанні, що розглядається?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		

9.7.2. надана інформація щодо будь-яких питань безпеки, виявлених регуляторними органами, що контролюють безпеку лікарського засобу (наприклад, ЕМА, FDA, Центр моніторингу ВООЗ м.Уппсала) та/або за власними результатами здійснення фармаконагляду ?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.7.3. Чи представляти дані зі звітів про побічні реакції лікарського засобу, інші побічні явища, підготовлені фармацевтичними компаніями у формі регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування (PSUR)?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої Не застосовувалось		
9.7.4. Чи представлена заявником оцінка співвідношення «користь/ризик» запропонованого ЛЗ, що підтверджує, що користь переважає над ризиками?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9.8. Дані щодо практичної ефективності або результативності використання лікарського засобу			
9.8.1. Чи представлені дані щодо практичної ефективності або результативності використання ЛЗ?	Так Ні (відповідь “Ні” не є приводом для надання зауважень заявнику)		
9.9. ЗАГАЛЬНИЙ ВИСНОВОК аналізу порівняльної безпеки			
9.9.1. Чи надані висновки щодо порівняльної безпеки?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньої		
9¹. РІВЕНЬ ДОДАНОЇ КЛІНІЧНОЇ КОРИСТІ			
Враховуючи якість наданих доказових даних, клінічну значущість результатів для здоров'я, величину відносного ефекту та профіль безпеки рівень доданої клінічної користі заявленого лікарського засобу порівняно з компаратором	Істотна (рівень I) Значна (рівень II) Помірна (рівень III) Незначна (рівень IV)		

визначено як?	Відсутня (рівень V) Негативна Невизначена		
III. Розділ фармакоекономічного аналізу			
10. Опис даних щодо порівняльної вартості та ефективності витрат заявленого ЛЗ стосовно відповідного ЛЗ/іншої медичної технології порівняння в контексті показання, поданого у заяві			
10.1 Фактичний або очікуваний рівень оптово-відпускної ціни в Україні на заявлений лікарський засіб та ціни у референтних країнах (в Республіці Польща, Словацькій Республіці, Чеській Республіці, Латвійській Республіці, Угорщині, Республіці Молдова, Румунії, Республіці Болгарія)			
10.1.1 Чи коректно зазначено фактичний або очікуваний рівень оптово-відпускної ціни в Україні на заявлений ЛЗ?	Так Ні		
10.1.2 Чи коректно зазначено ціни референтних країн?	Так Ні (відповідь "Ні" не є приводом для надання зауважень заявнику)		
10.1.3 Чи коректно розрахована ціна за результатами зовнішнього реферування за одиницю лікарської форми лікарського засобу?	Так Ні		
10.2 Заявлена цінова пропозиція			
10.2.1 Чи коректно надано цінову пропозицію, яка була використана при проведенні фармакоекономічного аналізу?	Так Ні		
10.3 Результати фармакоекономічного аналізу з обґрунтуванням методу фармакоекономічного аналізу і показників клінічної ефективності, що використані у фармакоекономічному аналізі.			
10.3.1 Чи коректно було обрано метод фармакоекономічного аналізу?	Так Ні		

10.3.2 Чи підтверджують дані клінічних досліджень кращу або однакову ефективність заявленої медичної технології порівняно з технологією порівняння?	Так Ні		
10.3.3 Чи показники клінічної ефективності, в тому числі показники корисності (utility), що були використані в фармакоекономічному аналізі, є послідовними з доказовими даними, наданими в клінічному розділі?	Так Ні		
10.3.4 Чи показники профілю безпеки, що були використані в фармакоекономічному аналізі, є послідовними з даними наданими в клінічному розділі?	Так Ні		
10.3.5 Чи компаратор, що був використаний в фармакоекономічному аналізі, є послідовними з компаратором, щодо якого було надано обґрунтування в клінічному розділі?	Так Ні		
10.3.6 Чи заявником було обґрунтовано вибір цін для медичної технології порівняння?	Так Ні		
10.3.7 Чи було відображено усі актуальні та важливі категорії витрат, що використані у фармакоекономічному аналізі?	Так Ні		
10.3.8 Чи було обрано категорії витрат у відповідній перспективі?	Так Ні		
10.3.9 Чи було роз'яснено підхід розрахунку витрат та чи було надано посилання на дані щодо розрахунку витрат?	Так Ні		
10.3.10 Чи коректно проведений розрахунок прямих медичних витрат на курс лікування на одного пацієнта заявленою медичною технологією (в окремих випадках – на місячний та річний курс лікування)?	Так Ні		
10.3.11 Чи коректно проведений розрахунок прямих медичних витрат на курс лікування на одного пацієнта медичною технологією порівняння (в окремих випадках – на місячний та	Так Ні		

річний курс лікування)?			
10.3.12 Чи було враховано у прямих медичних витратах на заявлену медичну технологію витрати на лікування побічних реакцій?	Так Ні		
10.3.13 Чи було враховано у прямих медичних витратах на медичну технологію порівняння витрати на лікування побічних реакцій?	Так Ні		
Аналіз мінімізації витрат (заповнюється у тому випадку, якщо заявником було обрано метод мінімізації витрат)			
Чи в клінічному розділі досьє надано підтвердження, що порівнювані медичні технології мають однакову клінічну ефективність?	Так Ні		
Чи в клінічному розділі досьє надано підтвердження, що порівнювані медичні технології мають однаковий профіль безпеки?	Так Ні		
Чи коректно проведено розрахунок різниці витрат між порівнюваними технологіями?	Так Ні		
Чи коректно обрано медичну технологію, що має найменшу вартість?	Так Ні		
10.4 Результати змодельованого аналізу з інформацією про інкрементальний показник ефективності витрат (співвідношення додаткових показників витрат та клінічної ефективності, ICER).			
Модель переходу станів			
10.4.1 Чи відповідає діаграма структури моделі природному перебігу захворювання, яке розглядається?	Так Ні		
10.4.2 Чи коректно перенесено дані щодо кінцевих точок з клінічного розділу в модель?	Так Ні		

10.4.3 Чи коректно надано часовий горизонт моделі?	Так Ні		
10.4.4 Чи коректно обрано тривалість циклу моделі?	Так Ні		
10.4.5 Чи було прозоро представлено ймовірності переходу між станами в рамках моделі?	Так Ні		
10.4.6 Чи було представлено та обґрунтовано відповідні демографічні та епідеміологічні дані початкової групи пацієнтів, включаючи розподіл початкової групи пацієнтів за станами здоров'я? (тобто, чи можна визначити, чи це модель захворюваності чи поширеності захворювання?)	Так Ні		
10.4.7 Чи було надано дані щодо вартості та результатів лікування щодо кожного марковського стану моделі?	Так Ні		
10.4.8 Чи було розраховано в моделі показники QALY (роки життя, скориговані за якістю) та LYG (додані роки життя)?	Так Ні		
10.4.9 Якщо це доцільно, чи використано коригування напівциклу?	Так Ні Не застосовується		
10.4.10 Чи було проведено дисконтування показників витрат та ефективності?	Так Ні		
10.4.11 Чи був розрахунок інкрементального коефіцієнту ефективності витрат (ICER) надано коректно, та чи можна його відтворити?	Так Ні		
10.4.12 Чи було в аналізі чутливості враховано усі неточно визначені параметри, що значним чином впливають на	Так Ні		

результати?			
10.4.13 Чи підкріплюється висновок аналізу чутливості належною та прозорою методологією?	Так Ні		
10.4.14 Чи підтвердили результати аналізу чутливості обґрунтованість висновку економічної оцінки?	Так Ні		
10.4.15 Чи надано опис підходу до валідації моделі?	Так Ні		
10.4.16 Чи було представлено обмеження економічної оцінки? (тобто, чи їх не було приховано?)	Так Ні		
Дерево рішень			
Модель була представлена графічно?	Так Ні		
Чи було представлено відповідні демографічні та епідеміологічні дані початкової групи пацієнтів? (наприклад, вік, стать, рівень захворюваності)	Так Ні		
Чи було представлено ймовірності кожного вузла, включаючи їхні посилання?	Так Ні		
Чи було дані щодо вартості та результатів лікування за кожною кінцевою точкою представлено прозоро?	Так Ні		
Чи коректно проведено розрахунок за результатами моделювання?	Так Ні		
11. Результати аналізу впливу на показники бюджету			

11.1 Чи було належним чином розраховано кількість пацієнтів та чи було обґрунтовано метод підрахунку?	Так Ні		
11.2 Чи змінюється цільова популяція пацієнтів з часом (чи є когорта відкритою)?	Так Ні		
11.3 Чи коректно представлено дані щодо середніх прямих медичних витрат на одного пацієнта ТА на цільову популяцію для аналізу впливу на бюджет?	Так Ні		
11.4 Чи коректно визначено середню тривалість курсу лікування, що була використана для аналізу впливу на бюджет?	Так Ні Не застосовується		
11.5 Чи коректно зазначено очікувану кількість повторюваних курсів лікування, що була використана для аналізу впливу на бюджет?	Так Ні Не застосовується		
11.6 Чи коректно зазначено передбачуваний щорічний вплив на показники бюджету?	Так Ні		
11.7 Чи проводився аналіз чутливості по відношенню до аналізу впливу на бюджет? (наприклад, кількість пацієнтів, доза та тривалість лікування, охоплення ринку тощо)	Так Ні		
11.8 Чи було представлено обмеження аналізу впливу на бюджет? (тобто, чи їх не було приховано?)	Так Ні		
11.9 Якщо у висновках дослідження заявляється про можливі заощадження, чи існує реальна можливість їх здобуття для платника в Україні?	Так Ні Важко сказати/даних недостатньо Не застосовується		
12. Короткий опис результатів доказових даних щодо клінічної ефективності та ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету			

12.1. Чи опис результатів доказових даних щодо клінічної ефективності та ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету представлено по всім параметрам?	Так Ні		
13. Опис результатів проведеного аналізу впливу заявленого лікарського засобу на організацію надання медичних послуг			
13.1. Чи коректно надано аналіз впливу заявленого ЛЗ на організацію надання медичних послуг?	Так Ні		
13.2. Чи зазначив заявник в заяві, що в пунктах 10-13 досьє міститься інформація з обмеженим доступом?	Так Ні		
Примітки та висновок експерта після проведення фахової експертизи заяви та досьє	Відповідно до постанови КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 під час проведення фахової експертизи з метою уточнення даних та (або) інформації уповноважений орган з державної ОМТ може два рази звернутися до заявника з проханням подати йому протягом 30 календарних днів додаткові дані та (або) інформацію, необхідні для проведення експертизи. На обґрунтоване письмове прохання заявника зазначений строк може бути продовжено до 60 календарних днів. Строк проведення фахової експертизи не включає час, необхідний для подання заявником уповноваженому органу з державної ОМТ додаткових даних та (або) інформації. У разі неподання додаткових даних та (або) інформації у зазначений строк заява залишається без розгляду, про що уповноважений орган з державної ОМТ письмово повідомляє заявнику протягом 10 робочих днів. При цьому попередньо одержана уповноваженим органом з державної ОМТ оплата заявнику не повертається. У разі коли заява та досьє щодо відповідної медичної технології залишені без розгляду, заявник може повторно подати до уповноваженого органу з державної ОМТ заяву та досьє щодо неї в установленому порядку.		