

НАРЕДБА ЗА УСЛОВИЯТА, ПРАВИЛАТА И РЕДА ЗА РЕГУЛИРАНЕ И РЕГИСТРИРАНЕ НА ЦЕНИТЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

В сила от 30.04.2013 г.

Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г.

Обн. ДВ. бр. **40** от 30 април 2013г., изм. и доп. ДВ. бр. **66** от 8 август 2014г., изм. и доп. ДВ. бр. **92** от 7 ноември 2014г., изм. ДВ. бр. **107** от 24 декември 2014г., изм. и доп. ДВ. бр. **92** от 27 ноември 2015г., доп. ДВ. бр. **3** от 12 януари 2016г., изм. ДВ. бр. **14** от 19 февруари 2016г., изм. ДВ. бр. **32** от 22 април 2016г., изм. и доп. ДВ. бр. **62** от 9 август 2016г., изм. ДВ. бр. **74** от 20 септември 2016г., изм. ДВ. бр. **2** от 6 януари 2017г., изм. и доп. ДВ. бр. **8** от 24 януари 2017г., изм. и доп. ДВ. бр. **102** от 22 декември 2017г., изм. ДВ. бр. **94** от 13 ноември 2018г., изм. и доп. ДВ. бр. **26** от 29 март 2019г., изм. ДВ. бр. **58** от 23 юли 2019г., изм. и доп. ДВ. бр. **62** от 6 август 2019г., **доп. ДВ. бр. 19 от 6 март 2020г.**

Приложение № 6 към чл. 35, ал. 3 и 6

(Отм. - ДВ, бр. 92 от 2014 г., в сила от 07.11.2014 г., ново - ДВ, бр. 26 от 2019 г., в сила от 01.04.2019 г.)

Ръководство относно изискванията към съдържанието на анализа за оценка на здравната технология

Съдържанието на анализа може да съдържа и други данни и раздели, които са необходими, за да се осигури информацията, посочена в обхвата на оценката.

Основните раздели, които следва да съдържа анализът, са следните:

1. Въведение.
 2. Клинична оценка за ефикасност, терапевтична ефективност и безопасност.
 3. Фармако-икономическа оценка.
 4. Анализ на бюджетното въздействие.
 5. Специфични изисквания за оценка на здравните технологии, предназначени за редки заболявания или специфични групи пациенти, като например подгрупи, определени на основата на геномната информация, и др.
 6. Информация за морални и етични аспекти на употребата на здравната технология (ако има).
 7. Резюме и доклади (в приложение) на решения и оценки от държавни институции за целите на други национални системи на здравеопазване.
 8. Доказателствен материал от използваната литература.
 9. Опис на използваната литература.
- Информация, която следва да съдържат горепосочените раздели:

1. Въведение:

1.1. Здравен проблем:

Описание на здравния проблем на базата на надеждни източници на информация, както и ясно позициониране на здравната технология в диагностичните и терапевтичните процеси на анализираното заболяване.

Предоставя се информация относно дефиницията на заболяването съгласно Международната класификация на болестите (МКБ). Ако оценката се отнася до специфична таргетна популация (например със специфичен етап на болестта), се представя накратко описание на болестта, последвано от детайлна информация, касаеща конкретния етап на болестта.

Описват се принципите и критериите за диагностициране на заболяването, както и прегледите и изследванията (лабораторни и други), които са необходими за поставяне на диагнозата, като се посочват съответните надеждни източници - за предпочитане клинични препоръки и ръководства, основани на систематичен преглед на научните доказателства, включително публикувани такива за българската система на здравеопазване. Ако за целите на поставяне на диагнозата се ползват специфични скали или тестове, същите следва да бъдат посочени, както и кои от тях се финансират от публичните фондове в България.

1.2. Епидемиологични данни, медицинска и социална тежест на заболяването:

Предоставят се актуални епидемиологични данни, включително заболяемост и болестност, като се предпочитат данни, касаещи българската популация, като освен това е необходимо да се предостави информация за тежестта и сериозността на заболяването, обществената му значимост и характеристиките на пациентите, които ще се третират в зависимост от заболяването, например хронично заболяване, рядко заболяване, заболяване при пациенти в активна възраст.

1.3. Клинична картина, естествен ход на заболяването, усложнения и прогноза:

Описва се естественият ход на заболяването, прогностичните фактори, свързани с хода на заболяването, както и неговото влияние върху качеството на живот на пациентите. Подчертава се мястото на новата здравна технология в естествения ход на заболяването и влиянието ѝ върху неговата промяна и качество на живот.

1.4. Терапевтични стандарти:

Описва се настоящото лечение на базата на международните препоръки и ръководства. След това се описва алгоритъмът на лечение съгласно клиничната практика в България, като се следват съответните етапи на заболяването с акцент върху етапа, в който ще се прилага здравната технология. Посочва се дали новата технология е включена във фармакотерапевтичните ръководства или в други европейски терапевтични ръководства.

Включва се и информация относно алтернативите, които се реимбурсират в България за съответното терапевтично показание.

1.5. Целева популация:

Описва се популацията, при която ще се прилага здравната технология. Ако здравната технология ще се прилага при конкретна популационна група пациенти, диагностицирани с дадено заболяване (например такива със специфична мутация), е необходимо ясно да бъдат посочени критериите за определяне на тази субпопулация. При дефиниране на целевата популация се използват данни за България, като се описват и методите за определянето им. Посочва се дали необходимите клинични и други тестове се заплащат с публични средства.

1.6. Описание на здравната технология:

1.6.1. Основни характеристики на новата технология:

INN	
Търговско име	
Притежател на разрешението за употреба	
Терапевтичен клас	
Активна субстанция/активни субстанции	
Фармацевтична форма/фармацевтични форми	
АТС код	
Механизъм на действие	
Фармакодинамика	
Фармакокинетика	

1.6.2. Път на приложение и дозиране:

Път на приложение	
Дозиране	
Честота на дозирането	
Продължителност на курса на лечение	
Установен интервал между курсовете на лечение	
Установен брой повтарящи се курсове на лечение	
Коригиране на дозата	

Технологията, която се оценява, трябва да бъде подробно описана. Трябва да се уточни дали е разрешена за употреба в България, кога за първи път е разрешена и къде, в колко други държави е разрешена (в случай на липса на централизирано разрешение за употреба в Европа) и какви са конкретните терапевтични показания, за които е издадено разрешението. Ако оценката се извършва за ново терапевтично показание, за което не е прилагана до момента, това трябва да се посочи.

Необходимо е да се предостави следната информация: видът на технологията (диагностична, профилактична, терапевтична), нейните основни характеристики, различни показания, противопоказания и рискове, които вече са известни и описани в литературата.

Конкретната информация, която задължително трябва да се включи, е следната:

- разрешение за употреба на съответната здрава технология, което включва и специалните условия, ако има такива, и срок на валидност;
- механизъм на действие, терапевтична група, АТС код - за лекарствените продукти;

- условия, при които здравната технология ще се прилага (например в първичната извънболнична медицинска помощ, в специализираната извънболнична медицинска помощ, за болнично лечение или други).

Описва се мястото на здравната технология съгласно настоящата клинична практика, както и коя терапия, включително други здравни технологии, ще бъдат изместени частично или изцяло от новата технология.

В случай на положително решение следва да се опише реимбурсният статус на здравната технология в Европа, терапевтични показания, рестрикции и ниво на реимбурсация, обобщение на препоръките за реимбурсиране, дали реимбурсацията е за всички терапевтични показания или само за конкретни терапевтични показания в другите държави.

1.7. Избор на сравнителни алтернативи:

Когато съществуват няколко терапевтични подхода (включително нелекарствени терапии и нелечение), те трябва да бъдат изброени. Терапевтичните подходи, които се използват като сравнителни алтернативи, следва да бъдат избрани на базата на най-често използваната терапия или терапията на първи избор. За да има международна съпоставимост, е препоръчително като определение за сравнителна алтернатива да се посочи възприетото като "най-доброто стандартно лечение".

Могат да се използват и следните алтернативи: лечението, използвано в настоящата клинична практика; най-често използваната терапия; най-често използвани алтернативни лекарствени продукти; реимбурсирани терапии със същата или еквивалентна терапевтична индикация, продуктът, който най-вероятно ще бъде изместен или допълнен от новата технология. Ако новата здравна технология принадлежи към съществуваща фармакотерапевтична група, сравнителният продукт трябва да е най-често използваният продукт от групата или този, който най-вероятно ще бъде повлиян от въвеждането на новата технология. Ако новата здравна технология принадлежи към нова фармакотерапевтична група, сравнителният продукт трябва да е най-често използваният лекарствен продукт за същите терапевтични показания.

Дозата и продължителността на лечение с алтернативите трябва да е според информацията в кратката характеристика на продукта и фармакотерапевтичните ръководства. Нелекарствените терапии и нелечението са допустими алтернативи само ако това е най-често използвано в терапевтичната практика или когато няма други алтернативи за лечение на целевата група пациенти.

Трябва да е ясно обоснована допълнителната полза от терапията с новата здравна технология, например подобрена безопасност, подобро придържане към терапията спрямо алтернативите, измерена с конкретни клинични показатели спрямо съществуващите алтернативи.

2. Клинична оценка за ефикасност, терапевтична ефективност и безопасност:

2.1. Общи данни.

Като източници на доказателства за ефикасност, терапевтична ефективност и безопасност на новите технологии се считат следните източници:

- клинични изпитвания, които са част от научната програма на производителя и са включени в досието за разрешаване на употреба и/или одобрение на здравната технология (тези от тях, които са публикувани в научни списания, следва да бъдат посочени);
- пострегистрационни и постмаркетингови изпитвания, публикувани в научната литература;
- други изпитвания извън двете посочени групи;
- систематични обзори и метаанализи.

Резултатите от изпитванията трябва да се представят в табличен вид, който да съдържа следната информация:

- данни за идентифициране на изпитването (регистрационен номер и библиография на публикацията);
- държава, в която е проведено изпитването (при мултинационални изпитвания се посочват всички държави);
- брой на участниците (описание на броя и демографските характеристики на пациентите, както и специфични подгрупи пациенти, ако има извадкови или post hoc проучвания);
- вид на изпитването (рандомизирано, нерандомизирано, случай контрола, отделни случаи, кохортно, постмаркетингово и др.);
- проведена интервенция;
- сравнителни алтернативи;
- описание на резултатите;
- получени резултати (данните с резултатите може да съдържат информация за възможните грешки и ограничения на проучванията).

Всяка една от горепосочените групи проучвания следва да бъде описана в отделна таблица.

Препоръчително е да се обсъдят и ограниченията на литературата и да се посочат проучванията с по-ниско качество.

2.2. Обоснован систематизиран анализ за идентифициране и подбор на релевантни клинични изпитвания и литературни данни.

2.2.1. Критерии, методи за идентификация, подбор и бази данни, които гарантират включването на всички релевантни рандомизирани изпитвания в клиничната оценка. Стратегия на подбора на клинични изпитвания.

Основната цел е да се идентифицират всички рандомизирани изпитвания, които сравняват новата технология с основната алтернатива. Ако не се открият директни рандомизирани сравнения, трябва да се търсят рандомизирани изпитвания, които ще позволят индиректни сравнения. Ако не е възможно да се направят и индиректни сравнения, трябва да се проведе търсене за нерандомизирани изпитвания. Всяко прилагане на косвени сравнения и включването на нерандомизирани изпитвания трябва да бъде обосновано.

Препоръчителните бази данни, които могат да се използват за идентифициране на изпитванията на оценяваната здравна технология, са следните:

База данни	Зададен период на търсенето (от - до)	Резултати от търсенето
PubMed		Ключови думи и получен брой резултати
Cochrane Library		Ключови думи и получен брой резултати
ClinicalTrials.gov		Ключови думи и получен брой резултати
European Union Clinical Trials Register		Ключови думи и получен брой резултати

База данни	Зададен период на търсенето (от - до)	Резултати от търсенето
Други източници		Ключови думи и получен брой резултати

Представя се пълен списък на идентифицираните изпитвания, включващи кандидатстващата технология (независимо от групата за сравнение), и всички изпитвания, включващи основното средство за сравнение (независимо от рамото за сравнение), систематизирани обзори и метаанализи.

2.2.2. Описание на изпитванията

Клинично изпитване	Държава/ държави	Участници	Вид на проучването, продължителност	Интервенция	Сравнителни и алтернативи	Резултати
Регистрационен номер или библиография на публикацията	Изброяване на държавите, в които е проведено проучването	Брой, подгрупи	РКП (брой рамена, заслепеност и др), постмаркетингово и др.	Описание на точния стадий на заболяването и обхванати характеристики	Описание на алтернативите по показателите по-горе	Описание на резултатите и техните основни стойности

Освен представянето в табличен вид на всяко едно от подгрупите изпитвания - клинични, постмаркетингови, систематични обзори и метаанализи, е необходимо да се опише подробно и информацията за критериите за включване и изключване в подбора на клиничните изпитвания: основните демографски и клинични характеристики на участниците в изпитването; режимът на лечение, подробности за дозата, начинът на приложение и продължителността на лечението. Да се посочи дали дозата или схемата на лечение, включително използването на съпътстващо лечение, се подкрепя от информацията от кратката характеристика на продукта. Да се обоснове къде определената доза се различава от препоръчителната дозировка съгласно кратката характеристика на продукта.

За всяко изпитване да се представят данни за приемана ко-медикация (ако има такава) и да се дискутира нейното значение за получените данни за клинична ефикасност и безопасност.

Да се посочи дали здравната технология е в процес на допълнителни изпитвания за други индикации или комбинации и да се изброят съответните изпитвания и времето за тяхното приключване.

2.3. Цялостно описание на резултатите от всяко клинично изпитване и методите за тяхното измерване.

Независимо от посочените резултати в табличния преглед на изпитванията в този раздел трябва подробно да бъдат изяснени и илюстрирани всички резултати от тях, както и от систематичните обзори, метаанализи и други видове проучвания. Илюстрацията може да

съдържа допълнителни таблици, фигури (например за преживяемост) и др. Резултатите, докладвани в проучванията, са:

- първични резултати;
- вторични резултати;
- крайни резултати.

Приоритетно значение при оценката на здравните ползи на технологията трябва да имат клинично значими резултати, които са с ключова важност за даденото заболяване или интервенция. Клинично значими са три главни групи резултати, които трябва да бъдат отбелязани:

- резултати, свързани със смъртността;
- резултати, свързани с болестността;
- резултати от свързано със здравето качество на живот (HRQoL).

Клинично значими също така са събития и нежелани реакции (класифицирани по тежест и честота).

Докладваните резултати трябва:

- да бъдат дефинирани и пояснени от гледна точка на решавания здравен проблем;
- да бъдат отнесени към оценяваното заболяване и неговия курс на протичане;
- да отразяват най-важните аспекти на здравния проблем и в същото време да позволяват да се установят възможните разлики между сравняваните технологии;
- да бъдат важни за вземане на клинични решения (критични точки за дадения здравен проблем).

Когато се докладват резултатите, да се опишат и методите, които са използвани за постигане на дългосрочни резултати, в случай на липса на данни (напр. екстраполация на преживяемост и др.).

Терапевтичните резултати трябва да се анализират за възможно най-дълъг период. Оценката на лечението за кратък период е подходяща при остри заболявания или при заболявания, при които няма дългосрочни последици. При хронични заболявания получените резултати за дълъг период имат по-висока стойност, но в някои случаи оценката на терапевтичния ефект поради дългата преживяемост може да бъде получена и от екстраполиране на краткосрочни резултати за времето на проследяване.

При анализа на преживяемостта се препоръчва да се докладва общата преживяемост, както и да се предоставят ясни данни за възможен кръстосан ефект. Преживяемостта, свободна от прогресия, в някои заболявания също може да предостави полезна информация.

При оценката на клиничната ефективност въз основа на сурогатни крайни точки (междинни, краткосрочни резултати) клиничният анализ трябва да демонстрира тяхната връзка с клинично значимите резултати. Валидирането на сурогатните крайни точки трябва да се провежда в съответствие с основния здравен проблем.

В определени случаи (напр. анализ на специфична субпопулация) е позволено да се докладват резултати от post-hoc анализ, но тези резултати трябва да бъдат интерпретирани само по отношение на дадената подгрупа и да не бъдат генерализирани. Post-hoc анализът трябва да се различава от анализа на подгрупи пациенти с различна начална прогноза за развитие на заболяването.

Използването на обобщени крайни точки е препоръчително само ако са били предварително дефинирани в дизайна на проучването. Комплексни крайни точки не са препоръчителни в post-hoc анализа. Ако анализът на подгрупи от населението е определен предварително, резултатите могат да бъдат по-релевантни отколкото в post-hoc анализа.

Когато се докладват обобщени крайни точки, трябва да се предоставят и отделните резултати за всеки компонент дори и когато не постигат статистическа значимост.

Когато резултатите са постигнати чрез скала с въпроси, трябва да се предостави информация за тяхната клинична значимост. В случаите на конверсия на продължителни или ординални променливи, или дихотомни променливи (напр. здрав-болен) трябва да се уточни пресечната точка (cut-off point).

Данните с резултатите съдържат и информация за възможните грешки и ограничения на проучванията.

При използването на мрежови метаанализи или индиректно сравнение резултатите трябва да се обсъдят от гледна точка на достоверността на данните и приложимостта им при вземане на решение в системата на здравеопазване. За всеки метаанализ резултатите от теста за однородност трябва да бъдат представени съгласно методите от Наръчника на Cochrane.

Данните за ефикасност и ефективност, както и данните от метаанализи или обобщения на клинични изпитвания следва да се обсъдят самостоятелно.

2.4. Резултати, докладвани от пациентите.

Резултатите, докладвани от пациентите, са важна част от оценката както на клиничната ефективност, така и на свързаното със здравето качество на живот. Резултатите, докладвани от пациентите, включват общи и/или специфични за състоянието данни (напр. при респираторни състояния, депресия, артрит), мерки за качество на живот (quality-adjusted life year scale) от 0 (смърт) до 1 (пълно здраве/оздравяване), симптоми или функции.

В анализите трябва да се отбележи кога и как са оценявани резултатите, докладвани от пациентите.

Да се представи схемата, по която са оценявани резултатите, докладвани от пациентите (например, съобщавани от участниците, QALY, визуално-аналогова скала на болката, тест за зрителна острота, 6-минутен тест за ходене, др.). Всички измерители на резултатите, докладвани от пациента, трябва да бъдат посочени (напр. EQ5D, HUI).

Необходимо е да се оценят ефектите на изследваната здравна технология върху качеството и продължителността на живот на пациентите в реалната клинична практика.

2.5. Анализ на безопасността.

Предоставя се обобщение на съображенията за безопасност, включително важни идентифицирани рискове, важни потенциални рискове и липсваща информация, относими към оценяваната здравна технология.

Планът за проследяване на лекарствената безопасност на продукта трябва да бъде резюмиран, като бъдат описани всички допълнителни методи за проследяване на безопасността, ако са изискани при разрешаването за употреба или при последващо регулаторно разглеждане. Категорията на провежданите постмаркетингови проучвания за безопасност трябва да бъде определена.

Одобрените и прилагани мерки за свеждане до минимум на риска при употребата на продукта трябва да бъдат представени и анализирани в контекста на възможно увеличение на обществените разходи при прилагането им. Например изискването за периодично следене на показателите на чернодробно увреждане с цел избягване на хепатотоксичност е увеличаващо разходите за лекарствения продукт действие, докато разпространението на обучителни материали или сигнални карти е риск минимизиращо действие, което не натоварва обществения и личния бюджет на пациента.

Цикълът на предоставяне на периодични актуализирани доклади за безопасност на лекарствения продукт трябва да бъде представен заедно с обобщена информация за кумулативния период на маркетингането на продукта и обобщени данни за експозицията.

Честота и тежест на проява на нежеланите лекарствени реакции трябва да бъде представена според последната одобрена Кратка характеристика на продукта, като се посочи датата на одобряването.

Положителното съотношение полза/риск е обект на регулаторна преценка и задължително условие за валидно разрешение за употреба. Всяка допълнителна промяна на съотношението полза/риск, независимо дали се касае за допълнителни ползи или допълнителни рискове, трябва да бъде представена обективно и да е придружена с разяснения относно това дали новата информация вече е подадена за включване чрез промяна в разрешението за употреба или ако не е подадена, съществува ли план за подаване на промяна.

Представя се като приложение последният периодичен доклад за безопасност.

В табличен вид се представя сравнителен анализ на профила на безопасност на оценяваната здравна технология и сравнителните алтернативи.

Всички нежелани събития, които имат клинично или икономическо значение (напр. оказват влияние върху качеството на живот на пациентите, смъртността, придържането към терапията), трябва да бъдат включени в анализа, като се обърне специално внимание на случаите, при които съществуват съществени различия между сравняваните технологии.

Следните категории нежелани събития трябва да се опишат:

- всички нежелани събития;
- всички нежелани събития, довели до отпадане на участници от изпитването;
- всички сериозни нежелани събития;
- всички нежелани събития, довели до смърт;
- всички нежелани събития, чиято честота или тежест се открояват между

групите.

Представят се в табличен вид и се обобщават получените данни.

Идентификация на клиничното изпитване					
	Наблюдавани нежелани събития				
Алтернатива	Брой пациенти	Абсолютен брой нежелани събития в групата	Брой пациенти с нежелани събития	Честота на сериозните нежелани събития	Честота на всички нежелани събития
Нова технология					
Сравнителна алтернатива					
Сравнителна алтернатива					
Плацебо					

Представят се опис и доказателствен материал от използваните литературни източници.

3. Фармако-икономическа оценка.

3.1. Описание на проведените фармако-икономически анализи с оценяваната здравна технология в други държави.

Когато има проведени здравно-икономически оценки или фармако-икономически анализи с оценяваната здравна технология за целите на други системи на здравеопазване, те следва да се опишат. Препоръчителен е табличен вид на описанието и детайлна писмена информация.

В табличен вид следва да се пояснят следните данни:

- източник на проучването;
- цел на проучването;
- използван метод/методи на проучването, включително приложено моделиране (ако има);
- сравнявани алтернативи;
- измерителите на резултатите (клинични показатели, качество на живот, дългосрочни резултати и др.);
- резултати от анализа (напр. стойност на инкрементално съотношение и др.);
- заключение на авторите.

Получените резултати следва да бъдат коментирани и отнесени към оценката на настоящата здравна технология. По-специфичните резултати или интерпретация на данните и резултатите следва да бъдат пояснени и като текст.

3.2. Описание на публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване.

Трябва да се предоставят данни за всички държави, в които технологията е била оценявана, като тя трябва да има поне една положителна оценка на здравните технологии от държавна институция на Великобритания, Франция, Германия и Швеция.

Данните за извършените оценки следва да включват следната информация:

- институцията, която е извършила оценката;
- гледната точка на оценката (публични фондове, специални системи за финансиране, общество и др.);
- показанието, за което е извършена оценката;
- засегнато население;
- сравнявани алтернативи;
- приложени методи за оценка;
- когато има включени схеми за достъп на пациентите, те също трябва да се посочат;
- взето решение (включително ограниченията, които са свързани с това решение);
- да се поясни дали взетото решение е окончателно, или технологията подлежи на допълнително проследяване.

Всички решения на държавните институции трябва да се приложат с подходящите референции и да се приложи документът, съдържащ окончателната оценка и заключение.

3.3. Приложен анализ.

Приложените анализи трябва да отразяват българската терапевтична практика и стандарти за лечение, както и източници на данни за разходите и терапевтичните резултати.

Цел на анализа	Да се конкретизира целта на анализа
----------------	-------------------------------------

Сравнителна алтернатива	Изброяват се алтернативата/алтернативите, които са определени съгласно указанията в точка 1.7 и са използвани в клиничната оценка.
Анализ на перспективата	Уточнява се перспектива на заплащащата институция относно здравните ползи и разходи и ако е приложимо - обществената перспектива.
Времени хоризонт	Достатъчно дълъг, за да се гарантира, че всички важни бъдещи различия в разходите и резултатите между алтернативите са идентифицирани.
Използвани методи	Анализ разход-ефективност (CEA). Анализ разход-ползност (CUA). Анализ разход-минимум (CMA). Анализ разход-полза (CBA).
Измерители на резултатите	QALY, LYG, HRQoL или междинни резултати.
Дисконтиране	3,5 на сто годишно както на разходите, така и на резултатите при представяне за период, по-дълъг от една година.
Моделиране на развитието на заболяването или терапията	Уточнява се видът на приложения модел ("Дърво на решенията", модел на Марков, епидемиологичен, симулационен, модел на дискретния избор и др.).
Метод за оценка на несигурността	Детерминистичен анализ на чувствителността (DSA), вероятностен анализ на чувствителността (PSA).

3.4. Цел на анализа.

Формулираната цел трябва да бъде ясна и конкретна и да е съобразена с финансиращата институция.

3.5. Сравнителна алтернатива.

При провеждането на фармако-икономическия анализ сравнителните алтернативи трябва да бъдат съобразени с препоръчителните алтернативи от представянето на клиничните изпитвания, а именно:

- алтернативата, която най-вероятно ще бъде заменена от новата технология;
- алтернативи от проведени систематични обзори и метаанализи;
- алтернативите, които са включени в стандартните терапевтични ръководства;
- алтернативи от рандомизирани клинични изпитвания.

В тази последователност на избор на алтернативи следва да се ориентират оценяваните за заплащане лекарствени продукти, като колкото по-високо в йерархията на сравнителните алтернативи е използваната в анализа, толкова по-висока е достоверността му.

Изборът на която и да е от сравнителните алтернативи трябва да бъде обоснован от гледна точка на българската терапевтична практика.

3.6. Перспектива.

Анализите следва да отразяват перспективата на заплащащата институция.

Обществената перспектива е препоръчителна при оценката на ваксинационни програми, скринингови програми, профилактични програми.

3.7. Времеви хоризонт.

Времевият хоризонт на анализа следва да бъде достатъчно дълъг, за да се гарантира, че всички важни бъдещи различия в разходите и резултатите между алтернативите са идентифицирани.

Изборът на времеви хоризонт на анализа трябва да бъде обоснован от гледна точка на очакваната продължителност на живот на засегнатото население, както и отчитането на дългосрочните терапевтични резултати при него.

3.8. Използвани методи.

Основният икономически метод, който се прилага при оценката на здравната технология, трябва да включва най-малко анализ разход-полезност (CUA) или анализ разход-ефективност (CEA). Когато е уместно, могат да бъдат проведени повече от един анализ.

При сравнителни алтернативи с липса на превъзходства на терапевтичните резултати може да се приложи анализ разход-минимум (CMA), както и при оценка на комбинирани лекарствени продукти, когато терапевтичният резултат е сравнен с този на монопродуктите. Методът анализ разход-полза (CBA) може да се използва при оценка на ваксинационни програми, здравни програми, апаратура, организационни мерки в здравеопазването (напр. скринингови програми и др.).

Изборът на аналитичен метод трябва да бъде обоснован от гледна точка на заплащащата институция, времеви хоризонт, доказателствата за терапевтичните резултати.

При приложението на методите се спазват основните теоретични препоръки, както и тези на Добрите изследователски практики.

3.9. Разходи за оценяваната здравна технология.

Цената на всяка единица от оценяваната технология и алтернативите трябва да бъде представена като единична цена, стойност на курс на лечение в рамките на една година, както и други разходи, необходими за приложението ѝ (когато е необходимо).

Източниците на всички единични цени и разходи трябва да бъдат посочени, за да е възможно сравнение. За цени на лекарствените продукти се използват регистрите на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП), когато има такива; за цени на здравни услуги - Националният рамков договор и подзаконовите нормативни актове, издадени във връзка с него. Останалите видове цени на услуги, които не се покриват от НЗОК, могат да бъдат взети от тарифи на лечебни заведения и други източници, които трябва да бъдат посочени. В тези случаи се препоръчва да се използва повече от един източник и да се изчисли средна цена.

Разходите за лечение следва да бъдат представени таблично - разходи за курс на лечение за един пациент и за всички потенциални пациенти, на които ще се прилага лекарственият продукт.

Разходите за лекарствената терапия следва да се изчислят по пределна цена на ниво търговец на дребно с данък върху добавената стойност (ДДС). Ако продуктът кандидатства за 100 на сто реимбурсация в приложение № 1, разходите трябва да се изчислят по цена на търговец на едро с ДДС. В случаите на кандидатстване за приложения № 2 и 3 разходите трябва да се изчислят по цена на търговец на едро с ДДС.

В случаите на реимбурсация, по-ниска от 100 на сто, в отделна таблица следва да се изчислят разходите за НЗОК и за пациента по цени на търговец на дребно с ДДС.

Разходите за лечение със сравнителните алтернативи се представят таблично - разходи за курс на лечение за един пациент за един месец и за една година. Представят се разходите, определени на базата на цена на търговец на едро или на търговец на дребно, в

зависимост от нивото на реимбурсация. Следва да бъдат включени разходите за всички клинично съпоставими алтернативи на оценявания продукт, както и приетото за стандарт лечение съгласно терапевтичните ръководства или национални стандарти. Важно е да се определят лекарствените продукти, които най-вероятно ще бъдат заменени от оценяваната здравна технология.

Когато е необходимо да се остойности трудът на медицинските и на други специалисти, се прилагат нормативите за минимален осигурителен доход.

Директните медицински разходи се представят като сума от разходите за технологията, нейното въвеждане в употреба, допълнителни процедури, разходи за други здравни дейности, разходи за лечение на нежелани събития и/или усложнения, инвестиционни и управленчески разходи. Възможно е да се добавят и други видове разходи, които могат да имат отношение към здравната технология.

Индириктните разходи се изчисляват само при значителни социални и икономически ползи от въвеждането на новата технология, които са извън здравните ползи. При изчисляване на индириктните разходи се препоръчва методът на човешкия капитал. Посочва се какъв вид индириктни разходи се остойносттават - загуби от неработоспособност поради временно отсъствие от работа, загуби от трайна неработоспособност, намалена работоспособност, преждевременно пенсиониране, преждевременна смъртност или други.

Индириктните разходи се представят и оценяват отделно от директните медицински разходи.

Всички разходи се представят в табличен вид, в който следва да бъдат посочени видът на единиците, които се оценяват, броят им, схемата на приложение, разходите за всяка единица и общите разходи.

3.10. Дисконтиране.

3,5 на сто годишно както на разходите, така и на резултатите при представяне на разходите и резултатите за период, по-дълъг от една година.

3.11. Измерители на резултатите.

При провеждането на аналитичните техники се спазват препоръките за измерители на резултатите, които се очакват при въвеждане на здравната технология. Предпочитани са дългосрочните резултати (продължителност на живота (LYG), година живот, съобразена с качеството (QALY), следвани от междинни резултати (промени в клинични показатели и прогресия на заболяването).

Изборът на измерител на резултата следва да бъде обоснован от гледна точка на вида на заболяването, очакваната продължителност на лечението, промените по време на лечението.

При отчитане на показателя QALY следва да се посочи източникът на данни за промените в качеството на живот и дали това са данни от проведени клинични изпитвания с кандидатстващата здравна технология, или от бази данни с публикувани проучвания (те трябва да бъдат посочени), или експертни оценки на медицински специалисти, или други източници.

3.12. Моделиране на съотношението разход-резултат.

Когато наличните клинични и неклинични данни не са достатъчни, за да се определи съотношението разход-ефективност, се прилага моделиране. Структурата на модела трябва да бъде представена. Сложността на модела и методите за моделиране трябва да съответстват на сложността на здравния проблем.

Препоръчително е моделите да бъдат доколкото е възможно по-опростени и прозрачни, като в същото време се запазва тяхното детайлно изпълнение, за да може да се оцени разликата в ефективността на сравняваните технологии. Трябва да са ясни

предположенията в модела, добре обосновани и тествани чрез анализ на чувствителността. Моделите трябва да бъдат разработени чрез общоприети пособия, за да може да се тестват и верифицират.

В случаите, когато няма статистически значима разлика в клиничната ефективност на алтернативите, не е необходимо моделиране. Ако моделът включва ключови данни, за които няма несигурност в промените им, в анализа на чувствителността се тестват само тези, при които има статистически значима разлика. Останалите параметри трябва да се изключат от модела или да се считат като неутрални по отношение на модела.

При представяне на съотношението разход-резултат може да бъде приложено моделиране от вида "Дърво на решенията", модел на Марков, епидемиологичен модел или друга научно приета техника за моделиране. При моделирането трябва да се посочат следните данни:

Обект на анализа	Принципи на добра практика	Въпроси за критична оценка
Структура на модела		
Здравно състояние	Структурата на модела трябва да е опростена, доколкото е възможно, но в същото време трябва да кореспондира със здравния проблем, знанието за курса на протичане на заболяването, причинно-следствената връзка между променливите. Липсата на данни не е основание за елиминиране на здравни състояния.	Ясно ли са дефинирани здравният проблем, обектът на оценката и алтернативите? Описани ли са важните за курса на лечение етапи? Описани и обосновани ли са предположенията в модела? Обоснован ли е подборът на здравните състояния? Ако да, те съобразени ли са със съществуващото познание за заболяването? Има ли липсващи здравни състояния?
Сравнителни алтернативи	Моделът трябва да е съобразен със сравнителните алтернативи, описани по-горе.	Описани ли са сравнителните алтернативи? Съобразени ли са алтернативите с препоръките за подбора им?
Времеви хоризонт	Времевият интервал трябва да е достатъчен за оценка на продължителните разлики в разходите и резултатите на сравняваните алтернативи.	Дефиниран ли е времевият хоризонт? Подходящ ли е за анализираната ситуация?
Продължителност на цикъла (при използване на модели с циклична структура)	Продължителността на цикъла трябва да е най-краткият период, в който се наблюдават промени в изследваните параметри на процеса на развитие на заболяването.	Продължителността на цикъла дефинирана ли е в модела? Тя съответства ли на развитието на заболяването?

Входни данни в модела		
Идентифициране на входните данни	<p>Моделът трябва да използва най-добрите налични данни (епидемиологични, разходи клинични), съответстващи на познанието и ситуацията в България. Входните данни трябва да са получени от обективни източници. Ключови данни са:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ефективност и безопасност на сравняваните интервенции, <input type="checkbox"/> полезност на здравните състояния, <input type="checkbox"/> променливи, при които дори и малки промени в стойността оказват значително въздействие върху резултатите. <p>Източниците на данни могат да бъдат от клинични проучвания, неклинични, икономически бази данни, систематични обзори и др. Източниците трябва да бъдат посочени и обосновани.</p>	<p>Представени ли са източниците на данни в модела?</p> <p>Приложен ли е подходящ метод за търсене на данни?</p> <p>Определен ли е параметърът на вариране на данните? Нещо подсказва ли, че данните са използвани селективно?</p> <p>Има ли данни, основани на експертно мнение (ако да, как са подбрани експертите, брой, метод за събиране на информация, конфликт на интереси)?</p>
Моделиране на данните	<p>Моделирането на данни трябва да се провежда чрез общоприетите статистически методи.</p>	<p>Описани ли са използваните методи? Съпоставими ли са с общоприетите биостатистически и епидемиологични методи?</p>
Включване на данните в модела	<p>Мерните единици, времевите интервали и характеристиките на популацията трябва да са взаимно съпоставими в целия модел. За стандартизиране или елиминиране на ефектите на времето може да се прилага метод на корекции с половин цикъл.</p>	<p>Описани ли са мерните единици, времевите интервали, характеристиките на населението и съпоставими ли са за алтернативите?</p> <p>Приложен ли е метод за корекции с половин цикъл?</p>
Анализ на чувствителността		
Анализ на чувствителността	<p>Всеки модел трябва да има анализ на чувствителността на ключовите параметри и той трябва да е обоснован. Анализът на чувствителността включва детерминистичен анализ на ключовите параметри или вероятностен анализ. Липсата на</p>	<p>Проведен ли е анализ на чувствителността за всички несигурни параметри?</p> <p>Дефинирани ли са интервалите на проверка на вариране?</p> <p>Проведен ли е вероятностен или детерминистичен анализ на чувствителността? Липсата на</p>

анализ на чувствителността трябва да е обоснована.	вероятностен анализ за чувствителността оправдана ли е?
--	---

3.13. Представяне на резултатите от приложени аналитичен метод.

Когато приложената аналитична техника е разход-ефективност или разход-ползност, резултатите се представят като съотношение разход-ефективност или инкрементално съотношение на нарастване на разходите и резултатите.

При представянето им се спазват общоприетите правила на подреждане на алтернативите във възходящ ред на резултатите и се изчислява инкременталното съотношение на разходите (ICER) за всяка от терапията по отношение на съответната алтернатива за сравнение, представен в следната таблица:

Алтернатива	Общо разходи	Общ брой години живот	Общ брой QALY's	Допълнителни разходи	Спечелен и години живот (LYG)	Спечелен и QALY	ICER в сравнение със съответната алтернатива или (QALY's)	Нетна здравна полза NHB (Net Health Benefit)
Алтернатива 1								
Алтернатива 2								
Алтернатива 3								
.....								

Когато използваната аналитична техника е разход-минимум, се представят доказателства за еквивалентност на терапевтичните резултати и се сравняват общите здравни разходи за избраната перспектива на финансиращата институция.

Когато използваната аналитична техника е разход-полза, се представя съотношението разход-полза, нетната здравна полза и други приложими показатели.

3.14. Анализи на подгрупи.

Посочват се данните, които показват, че ефикасността и/или разходите, свързани със здравната технология, се различават в отделните подгрупи, ако са налични такива. Ако е така и има индикация за разход-ефективност при лечението на тези подгрупи, се посочва дали подгрупите са идентифицирани, преди да бъде проведено клиничното изпитване или

след получаване на резултатите от изследването; описват се характеристиките на подгрупите и се посочват резултатите на модела за тези подгрупи.

3.15. Интерпретация на резултатите от анализа.

Резултатите се интерпретират по отношение на перспективата на анализа, по отношение на съотношението разход-резултат или на инкременталното съотношение.

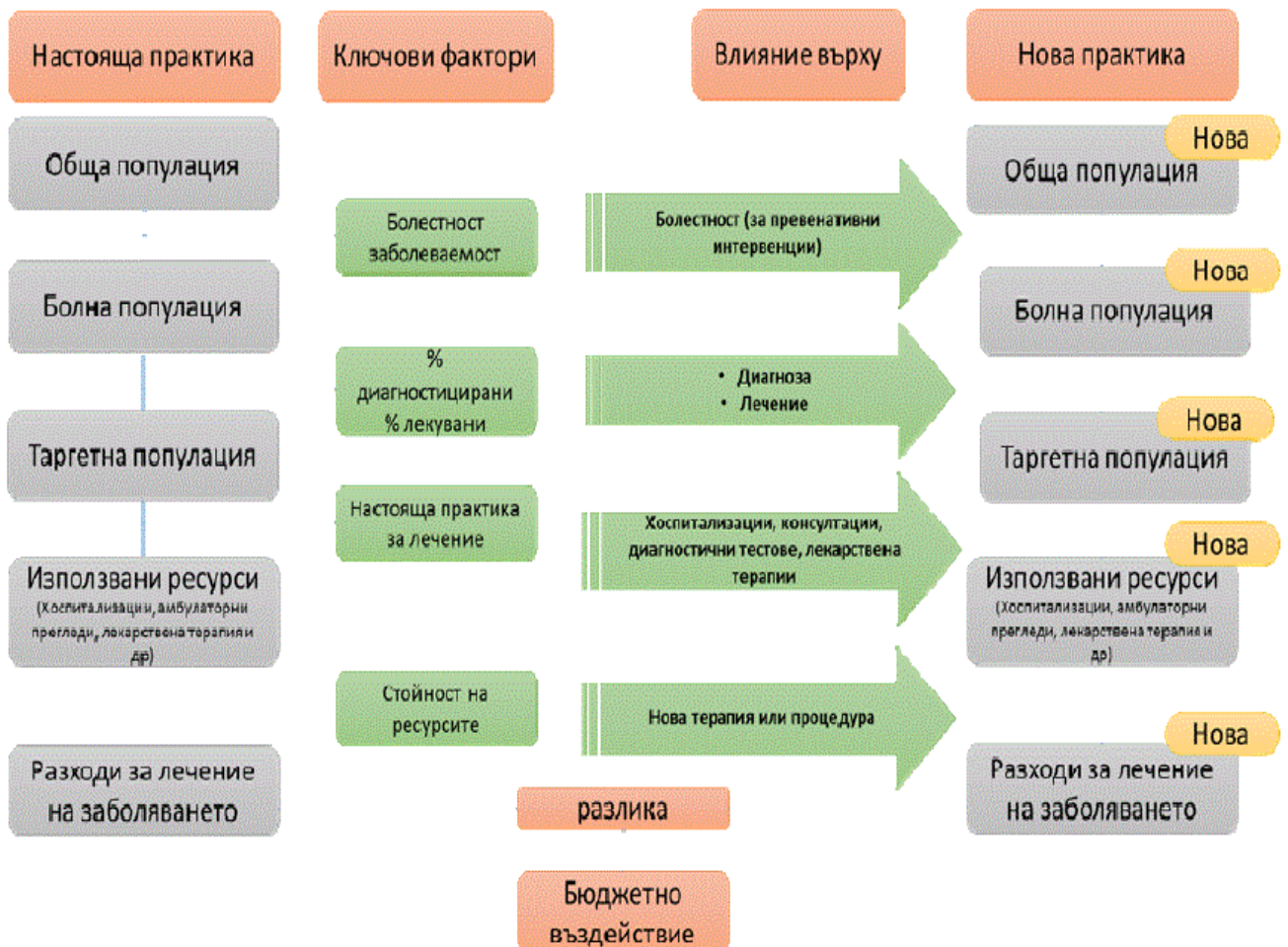
Анализират се евентуалните ограничения на приложения анализ и факторите, които биха имали въздействие, но не са включени в анализа.

3.16. Сравнение с други проведени анализи.

Посочва се дали резултатите от анализа са в съответствие с резултатите от вече публикувани подобни анализи и ако това не е така, се посочват възможните причини за различията.

4. Анализ на бюджетното въздействие.

Анализът на бюджетното въздействие (АБВ) е важна част от цялостната икономическа оценка, като определя финансовите промени на публичните разходи за здравеопазване след включването на нови здравни технологии.



4.1. Перспектива на АБВ.

Анализът на бюджетното въздействие следва да бъде проведен от гледната точка на заплащащата публична институция. В случай на споделяне на разходите с пациента се препоръчва да се представят и средните разходи от страна на пациента. Само в обосновани случаи допълнително може да се проведе анализ на бюджетното въздействие от друга перспектива.

4.2. Времеви хоризонт.

Анализът на бюджетното въздействие включва оценка на въздействието на оценяваната здравна технология върху годишния публичен бюджет за здравеопазване в рамките на няколко години след въвеждането на новата технология на пазара или изтегляне от пазара на наличните алтернативи. Анализът на бюджетното въздействие се представя за период 5 години.

4.3. Елементи на анализа на бюджетното въздействие.

Анализът на бюджетното въздействие включва следните елементи:

- размер и характеристики на целевата популация;
- настояща терапевтична практика;
- нова терапевтична практика след въвеждане на новата здравна технология/отпадане на настоящата;
- разходи за настоящата и новата здравна технология;
- представяне на резултатите;
- анализ на чувствителността.

4.4. Източници на данни.

Източници на данни за анализа на бюджетното въздействие могат да бъдат: публикувани епидемиологични проучвания, национални статистически данни, пазарни проучвания, данни от регистри. За целта е необходимо да бъде представена стратегията за търсене, критериите за избор на данни и методите за анализ, както и силните и слабите страни на използваните източници.

Препоръчително е да се използват епидемиологични данни за българската популация, като използването на данни от други държави трябва да бъде обосновано. Когато се използват данни от непубликувани източници (напр. експертни мнения, маркетингови проучвания, данни от пациентски организации), е необходимо задължително да се декларира конфликт на интереси.

Представят се очакваните действителни разходи за платеца, свързани с новата здравна технология и сравнителните алтернативи.

4.5. Размер и характеристики на целевата популация.

При изготвянето на анализа на бюджетното въздействие е задължително да се оцени размерът на целевата популация пациенти и разпределянето на всякакви характеристики, свързани с нея, които могат да имат бюджетно влияние. След като се дефинира целевата популация, трябва да се определи процентът на диагностицирани, на лекувани пациенти, както и тежестта на заболяването. Обикновено във връзка с това се прилагат по-лимитиращи критерии за включване, за да се изчисли точно популацията пациенти, които са надеждни за новата здравна технология. При оценката на размера на целевата популация и тежестта на заболяването е важно да се предвиди и промяната на тези параметри във времето със и без новата здравна технология. Подобни промени могат да променят бюджетното въздействие на новата здравна технология. За оценка на тези промени се използват данни от клинични проучвания или регистри. Публикувани данни или експертна оценка за всякаква допълнителна възможност за определяне на целевата популация (като приложението на диагностични тестове например), която може да повиши

размера на популацията или да промени тежестта на заболяването, също трябва да бъдат включени в анализа.

Целевата популация следва да бъде определена при следните критерии:

- разпространение на заболяването;
- оценка на пациентите, които са подходящи за новата здравна технология;
- оценка на предполагаемия пазарен дял на новата технология от таргетната популация спрямо популацията, която използва сравнителните алтернативи за даденото показание.

популация спрямо популацията, която използва сравнителните алтернативи за даденото показание.

4.6. Сценарии при АБВ.

Анализът на бюджетното въздействие се базира на два сценария - "Свят без новата здравна технология" и "Свят с новата здравна технология". В сценария "Свят без новата здравна технология" се описва настоящата терапевтична практика, докато сценарият "Свят с новата здравна технология" отразява въздействието върху пазара след въвеждането на новата технология (която може да бъде добавена към съществуващите или може да замени част от тях или всички). Предположенията относно двата сценария трябва да бъдат детайлно описани и обосновани в анализа.

4.7. Разходи.

Анализът на разходите при оценката на бюджетното въздействие е в съответствие с перспективата на анализа. Методите, използвани за оценка на разходите, трябва да бъдат ясно описани и обосновани. Анализът на разходите се базира на действителната цена на придобиване на новата здравна технология от заплащащата институция и на допълнителните разходи, свързани с оценяваната здравна технология, като изчисленията се представят на ниво цена на търговец на едро с ДДС или на търговец на дребно с ДДС.

При представяне на публичните разходи трябва да се гарантира, че това са действителните разходи или спестявания за платеща.

В зависимост от вида на новата здравна технология е важно да се опишат и възможните разходи, свързани с нейното въвеждане, включително ако е необходимо обучение на медицинските специалисти или пациента, както и промени в принципите за диагностика или други функционални промени в здравната система.

В анализа на бюджетното въздействие разходите не се дисконтират.

При оценката на общите допълнителни разходи трябва да се има предвид:

- разходите, свързани с новата здравна технология;
- допълнителните разходи в системата на здравеопазването, свързани с прилагането на новата технология;
- намаляването на разходите, свързани с намаленото използване на съществуващите алтернативи, ако новата технология замени настоящите;
- намаляване на разходите, свързани със спестявания, като например по-малко хоспитализации и др.

4.8. Анализ на чувствителността.

При анализа на бюджетното въздействие се очакват два типа несигурни данни: несигурност при стойностите на входните данни и структурна несигурност, свързана с направените предположения. Препоръчва се анализът на чувствителността да се провежда по начин, който позволява промяна в стойностите на избраните входни параметри и структурните предположения, за да се формират правдоподобни алтернативни сценарии.

4.9. Представяне на резултатите.

Таблица № 1

Таблица № 2

Брой или дял от пациентите, ако новата технология се реимбурсира						Брой или дял от пациентите, ако новата технология НЕ се реимбурсира					
	Година 1	Година 2	Година 3	..	Година X		Година 1	Година 2	Година 3	..	Година X
Нова технология						Нова технология					
Алтернатива 1						Алтернатива 1					
Алтернатива 2						Алтернатива 2					
Алтернатива 3						Алтернатива 3					

Разходи (Годишен разход за пациент*брой пациенти годишно)						Разходи (Годишен разход за пациент*брой пациенти годишно)					
	Година 1	Година 2	Година 3	..	Година X		Година 1	Година 2	Година 3	..	Година X
Нова технология						Нова технология					
Алтернатива 1						Алтернатива 1					
Алтернатива 2						Алтернатива 2					
Алтернатива 3						Алтернатива 3					
Общо разходи						Общо разходи					

Въздействието върху бюджета е разликата между двата сценария във всяка от съответните години на анализа. Година 1 е първата пълна календарна година след вземането на решение за въвеждане на новата технология.

Бюджетно въздействие	Година 1	Година 2	Година 3	...	Година X
(+) Разходи, ако новата технология се реимбурсира					

(-) Разходи без реимбурсация на новата технология, т.е. настояща ситуация					
(-) Разходи, заплащани от пациента по време на амбулаторно лечение					
Общо добавени разходи					

Получените резултати следва да бъдат ясно формулирани, както и да се посочат ограниченията на анализа.

5. Оценка на здравните технологии за лекарствени продукти, предназначени за специфични групи заболявания.

При оценка на здравните технологии на лекарства сираци се предоставя информация по отношение на ефикасността и терапевтичната ефективност.

Оценката на здравните технологии на лекарствата сираци отговаря на следните допълнителни критерии:

- представяне през определен период, не по-дълъг от една година, на допълнителни доказателства за ползите от прилагането на лекарствения продукт;
- представяне на модели (модел на Марков и др.), проследяващи хода на заболяването;
- оценка на база: сериозност, тежест на рядкото състояние; наличие на алтернатива; какви са разходите за пациента, ако лекарственият продукт не се реимбурсира;
- морални и етични съображения;
- икономическата оценка и общото бюджетно въздействие се представят за лекарства сираци, които имат голяма социална полза, не са стойностно ефективни и тяхната употреба е показана за сериозни състояния, за които няма ефективна алтернативна терапия.

6. Информация за морални и етични аспекти на употребата на здравната технология (ако има).

7. Резюме и доклади (в приложение) на решения и оценки от държавни институции за целите на други национални системи на здравеопазване.

8. Доказателствен материал от използваната литература.

9. Опис на използваната литература.