

О. В. ШТРИМАЙТИС¹, В. Є. ДОБРОВА²¹ КЗВО «Рівненська медична академія», Україна² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЕКОНОМІЧНИХ МОДЕЛЕЙ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Метою роботи є наукове обґрунтування базових аспектів розробки методики впровадження економічної оцінки медичних технологій у ключові процеси клінічних випробувань лікарських засобів.

Результати. З'ясовано, що вітчизняна система нормативно-регуляторного й методичного забезпечення клінічних випробувань із залученою економічною оцінкою базується на окремих документах сфери клінічних досліджень і оцінювання медичних технологій. Водночас повністю відсутнє методичне забезпечення управління клінічних випробувань із залученою економічною оцінкою, яке б враховувало особливості планування, організації та проведення таких досліджень. Запропоновано алгоритм обґрунтування, розробки і залучення базових складових компонент-аналізу економічної ефективності в основні процеси планування і організації клінічного випробування лікарських засобів. Акцентовано увагу на необхідності належної стратегії аналізу економічної ефективності досліджуваних медичних технологій у клінічних випробуваннях. Визначено важливість належного вибору моделей економічної оцінки (мінімізації вартості, вартість-ефективність, вартість-користь) відповідно до мети клінічного випробування, первинної гіпотези та обраних первинної та вторинних змінних.

Висновки. Визначено, що існують певні проблеми методичного та організаційного характеру для розвитку клінічних випробувань із залученою економічною оцінкою медичних технологій та економічними кінцевими точками. Розв'язання цих завдань має розпочинатися на етапі планування дослідження шляхом виконання базових покрокових рекомендацій. У ході КВ досить часто досліджують інноваційні технології лікування, які мають потенційну велику користь для здоров'я. Отже, впровадження методів фармакоекономічного аналізу в структуру традиційних клінічних випробувань є додатковим важливим інструментом забезпечення ефективного функціонування і розвитку оцінки медичних технологій. У подальших дослідженнях планується розробити науково-практичні методики забезпечення належного виконання процесів управління клінічними випробуваннями із залученою оцінкою економічної ефективності МТ та аналізу даних за їх результатами.

Ключові слова: клінічні випробування; оцінка медичних технологій; алгоритми; економічні моделі; процеси

O. V. SHTRIMAITIS¹, V. YE. DOBROVA²¹ MIHE "Rivne Medical Academy", Ukraine² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

ASPECTS OF THE IMPLEMENTATION OF ECONOMIC MODELS FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN CLINICAL TRIALS OF MEDICINES

Aim. To scientifically substantiate the basic aspects of developing a methodology for including the cost-effectiveness analysis in key processes of clinical trials of medicines.

Results. It has been determined that the Ukrainian regulatory system and methodological support of clinical trials with included cost-effectiveness analysis is based on separate regulations in the field of clinical trial and health technology assessment. At the same time, there is no methodological support for the management of the cost-effectiveness analysis in clinical trials, which would take into account the peculiarities of planning, organizing and conducting such studies. The algorithm of substantiation, development and inclusion of the main components of the analysis of economic effectiveness in the basic processes of planning and the organization of clinical trial of medicines has been proposed. The attention is focused on the need for a proper strategy for analyzing the economic efficiency of the medical technologies studied in clinical trials. The importance of proper selection of economic evaluation models (cost minimization, cost-effectiveness, cost-benefit) in accordance with the purpose of the clinical trial, the primary hypothesis and the selected primary and secondary endpoints has been determined.

Conclusions. It has been determined that there are certain problems of methodological and organizational nature for the development of clinical trials with included cost-effectiveness analysis and economic endpoints. The solution of these tasks should begin at the planning stage of the study by implementing the basic step-by-step recommendations. Innovative treatment technologies that have potential health benefits are often studied during clinical trials. Thus, the introduction of pharmacoeconomic analysis methods into the structure of traditional clinical trials is an additional important tool to provide the effective functioning and development of health technology assessment. In further research it is planned to develop scientific and practical approaches to ensure the proper implementation of management processes of the cost-effectiveness analysis in clinical trial and analysis of data on their results.

Keywords: clinical trials; health technology assessment; algorithms; economic models; procedures

О. В. ШТРИМАЙТИС¹, В. Е. ДОБРОВА²

¹ КУВО «Ровенская медицинская академия», Украина

² Национальный фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Украины

АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ОЦЕНКИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель работы – научное обоснование базовых аспектов разработки методики внедрения экономической оценки медицинских технологий в ключевые процессы клинического испытания лекарственных средств.

Результаты. Установлено, что украинская система нормативно-регуляторного и методического обеспечения клинических исследований с включенной экономической оценкой базируется на отдельных документах сферы клинических исследований и оценки медицинских технологий. В то же время полностью отсутствует методическое обеспечение управления клиническими испытаниями с включенным экономическим анализом, которое бы учитывало особенности планирования, организации и проведения таких исследований. Предложен алгоритм обоснования, разработки и включения базовых составляющих компонент-анализа экономической эффективности в основные процессы планирования и организации клинического исследования лекарственных средств. Акцентируется внимание на необходимости надлежащей стратегии анализа экономической эффективности исследуемых медицинских технологий в клинических испытаниях. Определены важность надлежащего выбора моделей экономической оценки (минимизации стоимости, стоимость-эффективность, стоимость-польза) в соответствии с целью клинического исследования, первичной гипотезы и избранных первичной и вторичных переменных.

Выводы. Определено, что существует ряд проблем методического и организационного характера для развития клинических исследований с включенной экономической оценкой и экономическими конечными точками. Решение этих задач должно начинаться на этапе планирования исследования путем выполнения базовых пошаговых рекомендаций. Во время клинических исследований достаточно часто исследуют инновационные технологии лечения, имеющие потенциальную большую пользу для здоровья. Таким образом, внедрение методов фармакоэкономического анализа в структуру традиционных клинических испытаний является дополнительным важным инструментом обеспечения эффективного функционирования и развития оценки медицинских технологий. В дальнейших исследованиях планируется разработать научно-практические методики по обеспечению надлежащего выполнения процессов управления КВ с включенной экономической оценкой эффективности медицинских технологий и анализа данных по их результатам.

Ключевые слова: клинические исследования; оценка медицинских технологий; алгоритмы; экономические модели; процессы

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Процес прийняття рішень у системі охорони здоров'я є дуже динамічним і вимагає вчасної реакції на середовище, яке швидко розвивається та змінюється. За обмежених фінансових ресурсів країн важко збалансувати їх використання та інноваційними медичними технологіями [1]. Тому для досягнення найкращої користі

в лікуванні пацієнтів важливо вчасно отримувати правильні доказові дані й бажано мати цю інформацію ще до реєстрації лікарських засобів (ЛЗ). Перед введенням нових ЛЗ і медичних технологій (МТ) на ринок їх традиційно оцінюють з погляду безпеки та ефективності [2, 3]. Такі оцінки є обов'язковими у випадку реєстрації фармацевтичних препаратів, й існують суворі правила щодо того, як їх мають проводити [4].

Хоча безпека та ефективність є основними параметрами для реєстрації ЛЗ, додаткові параметри, як-от: його вартість, додаткові витрати, вплив на бюджет тощо – обов'язково враховують, коли потрібно приймати рішення про державні закупівлі ЛЗ та їх відшкодування в системі охорони здоров'я [5-7].

Серед методів оцінювання безпеки та ефективності ЛЗ рандомізоване клінічне випробування (КВ), попри певні обмеження, є золотим стандартом [8, 9]. Рандомізовані КВ здобули велику популярність як метод визначення ефективності нового препарату або процедури медичної технології [10]. Результати КВ не завжди можуть відображати загальну рутинну медичну практику, а препарат порівняння не завжди може бути відповідним. Однак експериментальна конструкція мінімізує потенційні похибки під час обчислення різниць. Крім того, рандомізоване КВ пропонує можливість перевірити, використовуючи статистичні процедури, чи спостерігаються відмінності внаслідок збігу, чи ні. Водночас такі випробування можуть не лише надати докази клінічних переваг одного лікування над іншим, а й дати уявлення про такі показники, як якість життя, тривалість лікування, час до певної медичної події тощо. За певних умов у рандомізованих КВ навіть можна провести порівняльний аналіз витрат на досліджувані ЛЗ, методи лікування та супутню терапію [11].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Теоретико-прикладні підходи до організації та управління КВ ЛЗ активно досліджують та розробляють як міжнародні фахівці [12, 13], так і вітчизняні науковці [14, 15]. Розробкам системи управління якістю у КВ, ризик-орієнтованого менеджменту та належного управління даними в системі цих досліджень (зокрема й електронними) присвячено роботи К. О. Зупанець, К. Л. Рагушної [14, 16]. Розвиток наукового напрямку оцінки медичних технологій (ОМТ) в Україні було започатковано О. М. Заліською, К. Л. Косяченко, А. А. Котвіцькою, А. С. Немченко, О. Б. Піняжко, Л. В. Яковлевою [17-20]. Сьогодні відбувається його впровадження у практичну сферу системи охорони здоров'я [5-7].

Важливо зауважити, що за останні роки міжнародні науковці розробили і вдосконалили методи проектування, проведення та аналізу економічних даних, зібраних у процесі КВ [21]. Запропоновано загальні методологічні рекомендації до впровадження аналізу витрати-ефективності та оцінювання користі КВ з подальшою оцінкою параметрів невизначеностей цих моделей [21].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Водночас виникають питання щодо стратегії розвитку КВ із залученою економічною оцінкою в Україні, які на сьогодні лише розпочинають досліджувати [22]. Важливим завданням також є імплементація сучасних методологічних положень і підходів із запровадження різних фармакоекономічних моделей ОМТ у вітчизняну сферу КВ з урахуванням можливих ризиків [23].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи стало наукове обґрунтування базових аспектів розробки методики запровадження економічної оцінки медичних технологій у ключові процеси КВ ЛЗ.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливим аспектом впровадження КВ із залученою економічною оцінкою МТ у вітчизняну сферу R&D ЛЗ є нормативне, регуляторне і методичне забезпечення таких досліджень. Потрібно зауважити, що КВ із залученою економічною оцінкою перебувають на перетині двох напрямків – клінічна апробація ЛЗ та ОМТ, тому для їх належного проведення можуть бути використані релевантні підходи обох методологій (рис.). Водночас в Україні відсутнє методичне забезпечення управління КВ із залученою економічною оцінкою МТ, яке б враховувало особливості планування, організації та проведення таких досліджень. Це може бути додатковим стримувальним фактором розвитку таких КВ. Отже, ініціація розробки вітчизняного методичного і нормативно-регуляторного забезпечення для КВ із залученою економічною оцінкою, яка б відповідала міжнародним настановам, є важливим кроком у розвитку зазначених досліджень.

Якість економічної інформації, яку буде отримано під час КВ, залежить від проекту випробування. Економічні оцінки МТ у КВ, які досить рідко є основною метою дослідження, обмежуються традиційними дизайнами КВ, протоколами, у яких ретельне проектування і штучне обмеження збирання даних про стан здоров'я досліджуваних пацієнтів є критичним для якості та корисності даних для економічної моделі. Тому вже на етапі проектування КВ із залученою економічною оцінкою і розроблення плану аналізу його результатів доцільно оцінити обмежувальний вплив критеріїв включення/невключення та штучно посиленого комплаєнсу. Необхідно також визначити можливі моделі економічної оцінки МТ, наприклад, мінімізації вартості, вартість-ефективність, вартість-користь, які можуть бути застосовані відповідно до мети, первинної гіпотези та

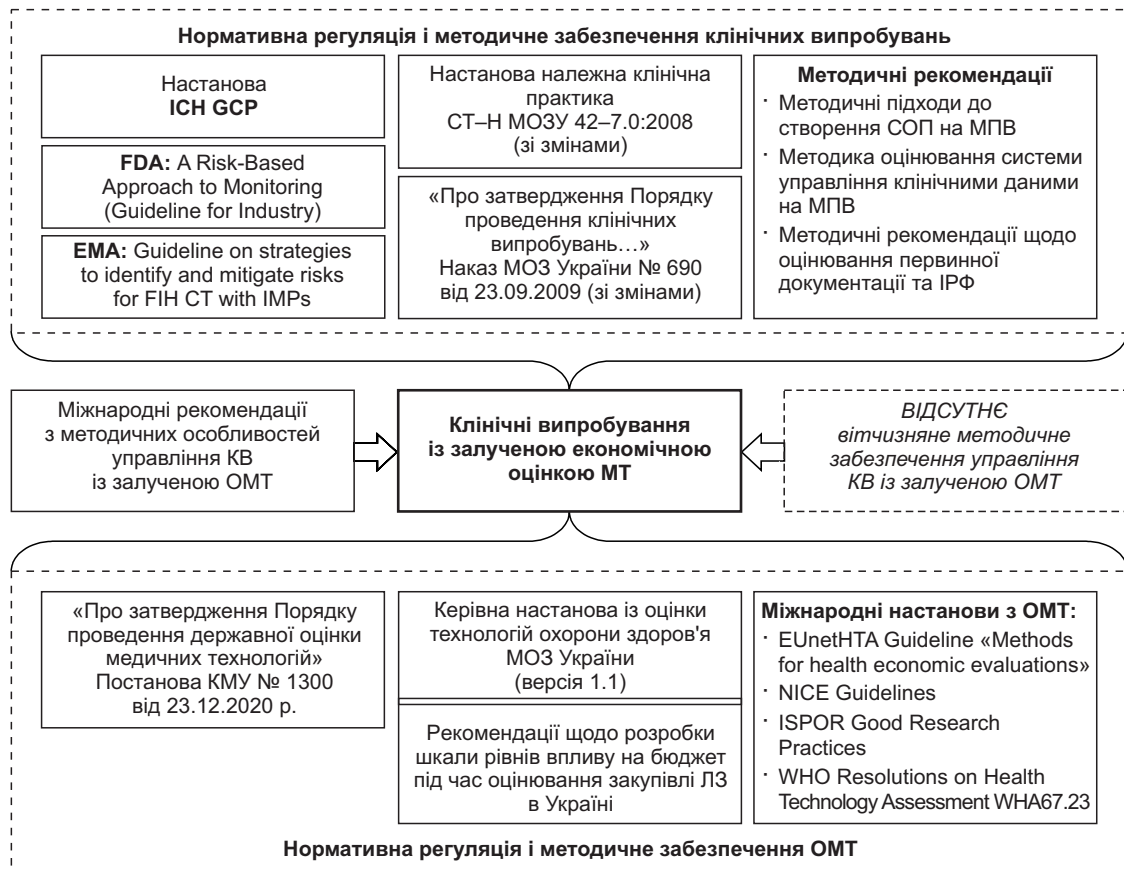


Рис. Система нормативно-регуляторного і методичного забезпечення клінічних випробувань із залученою економічною оцінкою

обраних первинної та вторинних змінних дослідження [21].

Нами було запропоновано алгоритм залучення аналізу економічної ефективності МТ у процесі планування КВ ЛЗ (табл.). Під час складання алгоритму виділено ключові компоненти розробки проекту дослідження, такі, як дизайн, система управління даними, план аналізу, звітування, та надано рекомендації щодо їх трансформації з урахуванням особливостей впровадження економічного аналізу в них. Так, більшість

досліджуваних ЛЗ та/або методів лікування не мають безумовних великих ефектів, а для надійного виявлення помірних ефектів потрібні дослідження, які дозволять одночасно уникнути недоброчесної оцінки та випадкової помилки. Для цього має бути закладено в дослідження процедуру належної рандомізації, розрахунок належного розміру груп досліджуваних пацієнтів, а також чітке планування аналізу результатів, що дозволяє запобігати проведенню невідповідних аналізів підгруп. Важливо також

Таблиця

АЛГОРИТМ ЗАЛУЧЕННЯ ЕКОНОМІЧНИХ ОЦІНОК МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ПРОЦЕСІ ПЛАНУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ

Процеси	Складові компоненти залучення аналізу економічної ефективності
1	2
Дизайн випробування	Дизайн випробувань повинен передбачати не тільки оцінювання ефективності та безпеки ЛЗ, а також визначення економічного ефекту. Кінцеві точки такого КВ мають містити показники, що можуть бути використані в економічних оцінках. Показники для економічної оцінки МТ можуть бути внесені у вторинні кінцеві точки, виміряні непрямым чином або дезагреговані. Оцінювання потужності дослідження та перевірка гіпотез має базуватися на повній вибірці досліджуваних без цензурування відповідно до протоколу.

1	2
Розробка системи управління даними	Потрібно отримувати інформацію для оцінювання користі для здоров'я безпосередньо від досліджуваної вибірки. Збирати всі ресурси, які можуть суттєво вплинути на загальні витрати (до них належать ті, що пов'язані та не пов'язані з втручанням). Збір та управління економічними даними повинні бути повністю інтегровані в клінічні дані.
Етичні питання КВ	Форми інформованої згоди повинні містити формулювання, які пояснюють та дозволяють збирати економічні дані. Необхідно приділити особливу увагу роз'ясненню досліджуваним пацієнтам процедур збирання даних від сторонніх осіб, а також можливості розширення періоду їх збирання.
Розробка плану аналізу	До початку дослідження необхідно розробити план аналізу оцінки вартості МТ та гіпотези. Прийнятним інструментом для виконання аналізу є моделі, які відображають очікувану тривалість лікування щодо витрат та результатів за умов належної практики моделювання. Умовні розрахунки бажані, якщо бракує значної кількості даних. Варто також звернути увагу на цензурування даних, якщо воно присутнє. Доцільно врахувати невизначеність, яка походить від вибірки, фіксованих параметрів, таких, як одиничні витрати, рівень знижки та методи вирішення відсутніх даних. Мультицентрові багатонаціональні дослідження вимагають особливого розгляду для врахування міждержавних відмінностей у характеристиках популяції та схемах лікування.
Звітування про результати	Необхідно дотримуватися мінімальних стандартів звітності для аналізів економічної ефективності МТ, залучених у КВ. Звіт про економічну ефективність МТ повинен містити загальний опис КВ та ключові клінічні висновки. Звіт повинен містити економічні дані, зібрані в рамках КВ, та дані, що не зібрані в рамках випробування. Необхідні процедури управління та опису відсутніх даних. Повинні бути описані фармакоекономічні методи, застосовані для побудови та порівняння витрат і результатів.

сформулювати вимоги і до належної побудови стратегії аналізу економічної ефективності МТ у КВ, яка має охоплювати: 1) аналіз усієї вибірки досліджуваних, 2) загальні часові горизонти для накопичення витрат та результати, 3) оцінку витрат та результатів у ході КВ, оцінку невизначеності, 4) загальну ставку дисконтування, що застосовується до майбутніх витрат та результатів, 5) облік відсутніх та / або цензурованих даних.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Визначено, що існують певні проблеми методичного та організаційного характеру для розвитку КВ із залученою економічною оцінкою МТ та економічними кінцевими точками.

Розв'язання цих завдань має розпочинатися на етапі планування КВ шляхом виконання базових покрокових рекомендацій.

2. У ході КВ досить часто досліджують інноваційні технології лікування, які мають потенційну велику користь для здоров'я. Отже, впровадження методів фармакоекономічного аналізу в структуру традиційних КВ є додатковим важливим інструментом забезпечення ефективного функціонування і розвитку ОМТ.

3. У подальших дослідженнях планується розробити науково-практичні методики щодо забезпечення належного виконання процесів управління КВ із залученою оцінкою економічної ефективності МТ та аналізу даних за їх результатами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Управління спільною оцінкою медичних технологій, державними закупівлями та справедливим ціноутворення – конференція ISPOR у Варшаві / О. Заліська та ін. *Аптека online*. 2019. № 14 (1185). URL: <https://www.apteka.ua/article/498012>.
2. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення : Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.
3. Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження

- Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу : Наказ МОЗ України від 23.07.2015 р. № 460. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15#Text>.
4. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>.
 5. Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій : Постанова Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 р. № 1300. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-poryadku-provedennya-derzhavnoyi-ocinki-medichnih-tehnologij-1300-231220>.
 6. Рекомендації щодо розробки шкали рівнів впливу на бюджет при оцінці закупівлі лікарських засобів в Україні / О. М. Олещук та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 92–101. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10402>.
 7. Керівна настанова із оцінки технологій охорони здоров'я. Версія 1.1 / МОЗ України ; Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України. Київ, 2018. URL: <https://hta.ua/wp-content/uploads/2019/04/regulatorna-baza.pdf>.
 8. Лікарські засоби. Належна клінічна практика (GCP) : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–7.0:2008. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2017. 67 с.
 9. ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. 2015. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
 10. LEVELS OF EVIDENCE: Internal validity of randomised controlled trials : Guideline EUnetHTA. 2015. URL: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Internal-validity-of-randomised-controlled-trials.pdf>.
 11. Mitchell J. M., Patterson J. A. The Inclusion of Economic Endpoints as Outcomes in Clinical Trials Reported to ClinicalTrials.gov. *JMCP*. 2020. Vol. 26, Iss. 4. P. 386–393. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.4.386>.
 12. Investigating the efficacy of clinical trial monitoring strategies: design and implementation of the cluster randomized start monitoring substudy / K. H. Hullsiek et al. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2015. Vol. 49, Iss. 2. P. 225–233. DOI: <https://doi.org/10.1177/2168479014555912>.
 13. Risk-Based Monitoring: a closer statistical look at source document verification, queries, study size effects, and data quality / V. Tantsyura et al. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2015. Vol. 49, Iss. 6. P. 903–910. DOI: <https://doi.org/10.1177/2168479015586001>.
 14. The comparative analysis of the ISO 9001:2015 standard and good clinical practice guideline: a framework for improving management of clinical trials/ V. Ye. Dobrova et al. *Clinical Pharmacy*. 2017. Vol. 21, № 2. P. 4–10. DOI: <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1427>.
 15. Розробка критеріїв оцінки місць проведення клінічних досліджень за участі здорових добровольців / В. Є. Доброва та ін. *Запорозький медичинський журнал*. 2011. Т. 13, № 6. С. 21–25.
 16. Zupanets K. O., Dobrova V. Ye. Process model of the trial site quality management system. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016. Vol. 9, Iss. 3. P. 225–228.
 17. Піняжко О. Б., Заліська О. М. Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2015. Т. 1, № 2. С. 44–54. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.15.18>.
 18. Немченко А. С., Косяченко К. Л. Дослідження міжнародного досвіду впровадження оцінки технологій в охороні здоров'я. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 5. С. 50–54.
 19. Котвицька А. А., Коробова Є. С. Наукове обґрунтування моделі розробки рекомендованого переліку лікарських засобів для фармакотерапії гострого бронхіту у дітей раннього віку. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 4 (8). С. 8–14. DOI: [10.15587/2519-4852.2017.108325](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.108325).
 20. Методичні рекомендації з оцінки клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи) / А. М. Морозов та ін. Харків : НФаУ, 2012. 59 с.
 21. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials, II: an ISPOR Good Research Practices Task Force Report / S. D. Ramsey et al. *Value in Health*. 2015. Vol. 18, Iss. 2. P. 161–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.02.001>.
 22. Dobrova V., Ratushna K., Zupanets K. PCP32 – Introduction of trial-based economic evaluations in Ukraine: analysis of perspectives and barriers. *Value in Health*. 2018. Vol. 21, Sup. 3. P. S86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.507>.
 23. Dobrova V., Ratushna K., Zupanets K. Perspectives Of Quality Risk Management Application In Economic Evaluations Alongside Clinical Trials. *Value in Health*. 2018. Vol. 2, Sup. 1. P. S54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.448>.

REFERENCES

1. Zaliska, O., Piniashko, O., Ilyk, R., Stasiv, Kh.-O., Irynychyna, I., Dobrova, V. (2019). *Apteka online*, 14 (1185). Available at: <https://www.apteka.ua/article/498012>.
2. Ministerstvo ohorony zdorovia Ukrainy. (2005). Nakaz № 426 vid 26.08.2005 (zi zminami) «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia ekspertizi reiestratsinih materialiv na likarski zasobi, sho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (pereiestratsiiu), a takozh ekspertizy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsinih materialiv protiagom dii reiestratsinogo posvidchennia». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.
3. Ministerstvo ohorony zdorovia Ukrainy. (2015). Nakaz № 460 vid 23.07.2015 (zi zminami) «Pro vnesennia zmin do Poriadku provedennia ekspertizi reiestratsinih materialiv na likarski zasobi, sho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (pereiestratsiiu), a takozh ekspertizy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsinih materialiv protiagom dii reiestratsinogo posvidchennia ta zatverdzhennia Poriadku perevirki materialiv, dodanih do zaiavy pro derzhavnu reiestratsiiu okremih likarskih zasobiv, shodo iih obsiaguy». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15#Text>.
4. Ministerstvo ohorony zdorovia Ukrainy. (2009). Nakaz № 690 vid 23.09.2009 (zi zminami) «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia klinichnih viprobuvan likarskih zasobiv ta ekspertizy materialiv klinichnih viprobuvan i Tipovogo polojennia pro komisii z pitan etikt». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>.
5. Kabinet Ministriv Ukrainy. (2020). Postanova № 1300 vid 23.12.2020 «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia derzhavnoy otsinky medichnich tehnologiy». *kmu.gov.ua*. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-poryadku-provedennya-derzhavnoyi-ocinki-medichnih-tehnologij-1300-231220>.
6. Oleschuk, O. M., Dumenko, T. M., Piniashko, O. B., Romanenko, I. M., Klimenko, M. M., Topachevskiy, O. A., Leleka, M. B. (2019). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 92-101. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10402>.
7. Ministerstvo ohorony zdorovia Ukrainy, Ekspertnyi komitet z vidboru ta vikoristannia osnovnih likarskih zasobiv MOZ Ukrainy. (2019). *Kerivna nastanova iz otsinky tehnologiy ohorony zdorovii. (Versiia 1.1)*. Available at: <https://hta.ua/wp-content/uploads/2019/04/reguljatorna-baza.pdf>.
8. Ministerstvo ohorony zdorovia Ukrainy. (2017). *Nalejna klinichna praktika GCP : ST-N MOZU 42-7.0:2008 (zi zminamy)*. Kiyv : Ministerstvo ohorony zdorovia Ukrainy, 67.
9. ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). (2015). *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
10. EUnetHTA. (2015). *LEVELS OF EVIDENCE: Internal validity of randomised controlled trials. Guideline EUnetHTA*. Available at: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Internal-validity-of-randomised-controlled-trials.pdf>.
11. Mitchell, J. M., Patterson, J. A. (2020). The Inclusion of Economic Endpoints as Outcomes in Clinical Trials Reported to ClinicalTrials.gov. *JMCP*, 26 (4), 386-393. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.4.386>.
12. Hullsiek, K. H., Kagan, J. M., Engen, N., Grarup, J., Hudson, F., Denning, E. T. et al. (2015). Investigating the efficacy of clinical trial monitoring strategies: design and implementation of the cluster randomized start monitoring substudy. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 49 (2), 225-233. doi: <https://doi.org/10.1177/2168479014555912>.
13. Tantsyura, V., McCannless, I., Fendt, K., Kim, Y. J., Waters, J., Mitchel, J. (2015). Risk-Based Monitoring: a closer statistical look at source document verification, queries, study size effects, and data quality. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 49 (6), 903-910. doi: <https://doi.org/10.1177/2168479015586001>.
14. Dobrova, V. Ye., Ratushna, K. L., Hrintsov, Ye. F., Bezuhla, N. P. (2017). Comparative analysis of the ISO 9001:2015 standard and good clinical practice guideline: a framework for clinical trials management improvement. *Clinical Pharmacy*, 2, 32-38. DOI: <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1427>.
15. Dobrova, V. Ye., Starchenko, M. G., Zupanets, I. A., Kotenko O. M. (2011). *Zaporizhskiy medichnyi jurnal*, 13 (6), 21-25.
16. Zupanets, K. O., Dobrova V. Ye. (2016). Process model of the trial site quality management system. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9 (3), 225-228.
17. Piniashko, O. B., Zaliska, O. M. (2015). *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 2, 44-54. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.15.18>.
18. Nemchenko, A. S., Kosiachenko, K. L. (2011). *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 5, 50-54.
19. Kotvitska, A. A., Korobova, Ye. S. (2017). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (8), 8-14. doi: 10.15587/2519-4852.2017.108325.

20. Morozov, A. M. et al. (2012). *Metodychni rekomendatsii z otsinky klinichnoi ta ekonomichnoi dotsilnosti vykorystannia likarskykh zasobiv u likuvalno-profilaktychnomu zakladi (suprovid formuliarnoi systemy)*. Kharkiv: NFAU, 59.
21. Ramsey, S. D., Willke, R. J., Glick, H., Reed, S. D., Augustovski, F., Jonsson, B. (2015). Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials, II: an ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in health*, 18, 161-172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.02.001>.
22. Dobrova, V., Ratushna, K., Zupanets, K. (2018). Introduction of trial-based economic evaluations in Ukraine: analysis of perspectives and barriers. *Value in health*, 21, S86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.507>.
23. Dobrova, V., Ratushna, K., Zupanets, K. (2018). Perspectives Of Quality Risk Management Application In Economical Evaluations Alongside Clinical Trials. *Value in health*, 21, S54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.448>.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Національний фармацевтичний університет

Штримайтіс О. В. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-1305-2251>)

Доброва В. Є. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

Надійшла до редакції 18.02.2021 р.