



TARTU ÜLIKOOL

tervisetehnoloogiate hindamise keskus

Tervisetehnoloogiate hindamise Eesti juhend

Tartu 2024

Juhendi koostajad:

Tervisetehnoloogiate hindamise keskus (Mariliis Põld, Mikk Jürisson, Janika Alloja, Eva Juus, Katrin Koiduaru)

Tervisekassa (Erki Laidmäe, Getter Hark)

Ravimitootjate Liit (Marika Lepaste, Maie Thetloff, Andres Määrsepp)

Eesti Puuetega Inimeste Koda (Katrin Nugis, Janek Kapper, Tuuli Seinberg)

Sotsiaalministeerium (Eda Lopato, Mari Amos, Kärt Veliste)

Ravimiamet (Ott Laius)

Tänuõnad

Täname Tarang Sharmat Maailma Terviseorganisatsiooni Euroopa esindusest ning Kristina Köhlerit Maailma Terviseorganisatsiooni Eesti esindusest väärtuslike nõuannete ja taustamaterjalide eest. Täname Kaja-Triin Laisaart peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudist juhendi põhjaliku tagasisidestamise eest. Täname Marta Danilovit, Heli Palustet, Laur Saart ja Marko Tähnast juhendi koostamisel osalemise eest.

Keeletoimetaja Merily Šmidt

Viide: Tervisetehnoloogiate hindamise keskus. Tervisetehnoloogiate hindamise Eesti juhend.

Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2024.

Juhendi koostamist toetas Tervisekassa.

Sisukord

Lühendid	4
Mõisted	5
1. Sissejuhatus	7
1.1. Juhendi eesmärk ja sihtrühm.....	7
1.2. Tervisetehnoloogiate hindajad	8
1.3. Ekspertide kaasamine.....	9
2. Tervisetehnoloogiate hindamise metoodika	10
2.1. Uurimisülesanne	10
2.2. Teaduskirjanduse ülevaade	10
2.2.1. Efektiivsuse ja ohutuse kirjanduse ülevaade.....	11
2.2.2. Kulutõhususe kirjanduse ülevaade.....	13
2.3. Tervisetehnoloogiate majanduslik hindamine	13
2.3.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika	13
2.3.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused.....	18
2.3.3. Eelarve mõju analüüs	19
2.4. Tervisetehnoloogiate hindamise järelused ja soovitused.....	19
3. Otsustamise põhimõtted	21
3.1. Harvikaigused	22
3.2. Kõrge lisandväärtusega tervisetehnoloogiad	22
Kasutatud kirjandus	23

Lühendid

CEA	ingl <i>cost-effectiveness analysis</i> ; kulutõhususe analüüs
CMA	ingl <i>cost-minimisation analysis</i> ; kulu vähendamise analüüs
CUA	ingl <i>cost-utility analysis</i> ; kulukasulikkuse analüüs
GRADE	ingl Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; soovitude määramise, hindamise ja koostamise liigitussüsteem
HR	ingl <i>hazard ratio</i> ; riskitiheduse suhe
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr
JKU	juhuslikustatud kontrolluuring
PICO	ingl <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; patsient/rahvastik, uuritav sekkumine, võrdlussekkumine; tulemusnäitaja
QALY	ingl <i>quality-adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta
TTH	tervisetehnoloogia(te) hindamine

Mõisted

Asendustulem (ingl *surrogate outcome*) – tervisetulem, mida kasutatakse kliinilises uuringus sekkumise efektiivsuse kaudseks hindamiseks lõplike tervisetulemite asemel. Eeldatakse, et muutused asendustulemis kajastavad muutuseid lõplikus tervisetulemis.

Domineerimine – ühe tervisetehnoloogia paremus teise tervisetehnoloogia suhtes. Tervisetehnoloogiat loetakse domineerivaks, kui see on odavam ja efektiivsem kui võrreldav tervisetehnoloogia.

Eelarve mõju analüüs (ingl *budget impact analysis, BIA*) – analüüsimeetod uuritava tervisetehnoloogia kasutusele võtmisega või olemasoleva muutmisega kaasneva rahalise mõju hindamiseks tervisetehnoloogia eest maksjale.

Kliiniline uuring – edasivaatav mõjutusuuring, kus hinnatakse terviseiga seotud sekkumise – ravimi, ravimeetodi – mõju tervisetulemile.

Kulu vähendamise analüüs (ingl *cost-minimisation analysis, CMA*) – analüüsimeetod väikseima kuluga tervisetehnoloogia leidmiseks võimalike võrdluste hulgast eeldusel, et nende tervisetulem on samaväärne.

Kulukasulikkuse analüüs (ingl *cost-utility analysis, CUA*) – analüüsimeetod, mida kasutatakse võrreldavate tervisetehnoloogiate kulu ja kvaliteetsetes eluaastates väljendatud tervisetulemi võrdlevaks hindamiseks.

Kulutõhusus (ingl *cost-effectiveness*) – olukord, kus uuritava tervisetehnoloogia täiendkulu tõhususe määr võrreldava tervisetehnoloogiaga võrreldes on väiksem kui kulutõhususe piirmäär.

Kulutõhususe analüüs (ingl *cost-effectiveness analysis, CEA*) – analüüsimeetod, mida kasutatakse võrreldavate sekkumiste kulu ja saadavate naturaalhikutes (nt välditavad surmajuhtumid) või kvaliteetsetes eluaastates väljendatud tervisetulemite võrdlevaks hindamiseks.

Kulutõhususe piirmäär (ingl *cost-effectiveness threshold*) – summa, mida ollakse tinglikult valmis maksuma sekkumise tulemusena lisandunud tervisetulemi ühiku eest.

Kvaliteetne eluaasta – tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi.

Lõplik tervisetulem (ingl *final outcome*) – tervisetulem, mis kliinilises uuringus kirjeldab, kas patsiendi enesetunne, funktsioneerimisvõime või elumus paranes.

Ravikavatsusanalüüs (ingl *intention-to-treat analysis*) – sekkumisuuringu andmete analüüsimise põhimõte, kus võrdlusalused rühmad moodustatakse neile määratud ekspositsiooni alusel, sõltumata sellest, milline oli uuritavate tegelik ekspositsioon ja kas nad lõpetasid neile määratud rühmas.

Reaaleluandmed (ingl *real world data*) – tervishoius väljaspool kliinilisi uuringuid kogutud andmed (nt kliinilised andmed haiguslugudest või tervisekaartidelt, administratiivsed andmed, nagu raviarved, aruanded, haiguspõhised registrid, patsientide raporteeritud andmed ja tervisega seotud digitaalsed allikad).

Tervisetehnoloogia – arstiabis ja/või rahvatervishoius sekkumine, mille eesmärk on saavutada tervises seisundi paranemine. Tervisetehnoloogiad on näiteks ravimid, meditsiiniseadmed ja invasiivsed sekkumised, samuti diagnostilised uuringud, ravi protseduurid ja -menetlused ning ennetavad programmilised tegevused, nagu sõeluuringud ja vaksineerimine.

Tervisetehnoloogia(te) hindamine (TTH, ingl *health technology assessment, HTA*) – protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku tõenduse tervisetehnoloogia kasutamise seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks.

Täiendkulu tõhususe määr (ingl *incremental cost-effectiveness ratio, ICER*) – suhtarv, mis näitab uuritava tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldava tervisetehnoloogiaga võrreldes.

1. Sissejuhatus

Tervisetehnoloogia on arstiabis ja/või rahvatervishoius sekkumine, mille eesmärk on saavutada tervises seisundi paranemine. Tervisetehnoloogiad on näiteks ravimid, meditsiiniseadmed, diagnostilised uuringud, raviprotseduurid ja -menetlused, invasiivsed sekkumised ning ennetavad programmilised tegevused, nagu sõeluuringud ja vaksineerimine.

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse, patsiendikeskse ja ühiskonnale parimat väärtust taotleva tervise poliitika elluviimiseks. TTH loob eeldused ressursside kulutõhusaks kasutamiseks ning toetab patsientidele ja ühiskonnale soodsaid otsuseid. TTH käigus kogutakse ja analüüsitakse tõenduspõhine informatsioon uuritava tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste aspektide kohta. Tavaliselt koosneb TTH kliinilisest (efektiivsuse ja ohutuse) ja majanduslikust (kulutõhususe ja eelarve mõju) hindamisest.

Tervisetehnoloogia kliiniline efektiivsus, ohutus, kulutõhusus ja eelarve mõju on Eestis tervishoiuteenuste, ravimite ja meditsiiniseadmete ravikindlustuse eelarvest rahastamise otsustuskriteeriumid (1–3). TTH peab olema tõenduspõhine ning tõendust peab koguma ühetaoliselt, läbipaistvalt, süstemaatiliselt ja erapooletult. TTH läbipaistvuse ja ühetaolisuse tagamiseks on vajalik hindamise põhimõtted kokku leppida ning avaldada.

1.1. Juhendi eesmärk ja sihtrühm

Siinse juhendi koostamise ajendiks oli vajadus kaasajastada 2002. aastal avaldatud juhend „Balti riikide juhis ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks“ (4, 5), millele viidatakse sotsiaalministri määrustes „Tervisekassa ravimite loetelu koostamise ja muutmise kord ning loetelu kehtestamise kriteeriumide sisu ja kriteeriumidele vastavuse hindajad ning ravimikomisjoni moodustamine ja töökord“ (3) ja „Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“ (6).

Siinses juhendis sõnastatakse TTH meetodika ja rahastusotsuste tegemise peamised põhimõtted, tuginedes juhendi koostanud töörühma aruteludele. Juhendis kirjeldatakse TTH protsessi etappe, eri osapoolte kaasamise põhimõtteid ning hindamise meetodikat (nt kuidas

hinnatakse tõendust ja kulutõhusust, millest lähtutakse otsuste tegemisel), võimaldades seeläbi ühtlustada TTH-d Eestis.

Juhend on Eestis aluseks

- tervisetehnoloogiate kliinilisele ja majanduslikule hindamisele;
- tervishoiuteenuste, ravimite ja meditsiiniseadmete soodusnimekirja kandmise või muul viisil hüvitamise taotluste koostamisele ja hindamisele;
- tervisetehnoloogiatele mõistliku kompenseeritava hinna määramisele Eestis.

Juhend sobib kasutamiseks nii tervisetehnoloogia Tervisekassa loetellu kandmise taotluse (1–3) protsessis kui ka muul moel algatatud hindamisprotsessis. Juhendis toodud põhimõtted kehtivad kõikidele TTH protsessi osapooltele vastavalt nende rollile hindamisel ja otsustamisel. Uus juhend asendab seni kasutuses olnud „Balti riikide juhise ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks“ (4, 5).

Juhendi sihtrühm on tervisetehnoloogiaid hindavad ja tervisetehnoloogiate hindamise tulemusi kasutavad asutused, sealhulgas Tervisekassa tervishoiuteenuste, ravimite ja meditsiiniseadmete loetellu lisamise taotlusi esitavad organisatsioonid (nt tervisetehnoloogiate arendajad) ning taotlusi menetlevad komisjonid (nt ravimikomisjon, haiglaravimite komisjon, tervishoiuteenuste loetelu komisjon).

1.2. Tervisetehnoloogiate hindajad

Eestis hindavad tervisetehnoloogiaid peamiselt Tervisekassa, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi juures tegutsev tervisetehnoloogiate hindamise keskus (edaspidi TTH keskus) (7) ning tervisetehnoloogiate arendajad.

Tervisekassas on TTH seotud tervishoiuteenuste, ravimite või meditsiiniseadmete loetelu muutmisel menetletavate taotlustega. Ravikindlustuse seaduse järgi võivad taotluse esitada tervishoiuteenuse osutajate ühendused ja erialaühendused, ravimi müügiloa hoidjad, ravimite ja meditsiiniseadmete tootjad või nende esindajad, Sotsiaalministeerium, Terviseamet ja Tervisekassa (8).

Tartu Ülikooli TTH keskusele võivad teemasid hindamiseks esitada tervisetehnoloogiate arendajad, erialaseltsid, patsientide esindusorganisatsioonid, Tervisekassa, Sotsiaalministeerium, Tervise Arengu Instituut ja tervisetehnoloogiate hindamise ekspertnõukogu (9).

Tervisetehnoloogia arendajad hindavad tehnoloogiaid osana ravimite või meditsiiniseadmete loetelu muutmiseks esitatavast taotlusest. Tervisekassa tervishoiuteenuste, ravimite ja meditsiiniseadmete loetelu muutmiseks esitatava taotluse koosseis sätestatakse vastavates määrustes (1–3).

Alates 2025. aastast hinnatakse teatud juhtudel tervisetehnoloogiate kliinilist efektiivsust Euroopa Liidu üleselt liikmesriikide ühistööna (nn ühishindamine) (10). Ühishindamise meetodikat siinses juhendis ei kirjeldata.

1.3. Ekspertide kaasamine

TTH eri etappides võib kaasata eksperte, sealhulgas kliinilisi eksperte ning patsiente ja/või nende esindajaid. Ekspertid võivad esitada hindamise taotlusi, osaleda TTH-s või taotlusi menetlevates komisjonides. Ekspertide kaasamine TTH-s võib anda olulist lisainformatsiooni, näiteks aidata täiendada ja hinnata tõendust ning kirjeldada Eesti tavapraktikat. Seepärast on tähtis kõikides TTH etappides tagada teksti (nt koosolekute protokollid) arusaadavus kõikidele protsessi osapooltele – patsientide esindajad, erialade ekspertid jt. Ekspertarvamuse lisamine (nt tervisetehnoloogia rahastamise taotlusele) on taotleja ülesanne. Ekspertide kaasamisel tuleb hinnata nende võimalikke huvide konflikte, et tagada otsuste kallutamatus ja läbipaistvus.

2. Tervisetehnoloogiate hindamise metoodika

2.1. Uurimisülesanne

Enne TTH-d tuleb määratleda uurimisülesanne, mis annab hindamisele konteksti.

- Uurimisülesanne sõnastatakse lähtuvalt PICO (ingl *population, intervention, comparison, outcome*) formaadist, seega nimetatakse
 - sihtrühm(ad), kellel tervisetehnoloogiat kasutatakse (näidustused, sekkumise tasand – haigla, esmatasand jne);
 - uuritav tervisetehnoloogia;
 - võrreldav(ad) tervisetehnoloogia(d) (kehtiv praktika antud näidustuse korral);
 - tervisetulemid kliinilise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks.
- Lisaks võib teema paremaks mõistmiseks kirjeldada tausta ja anda kliinilise tõenduse lühiülevaate ning kirjeldada hindamisel osaleva töörühma koosseisu (sh kaasatavad eksperdid).
- TTH-s kaasatakse analüüsi kõik võrreldavad tervisetehnoloogiad, mis on uurimisülesande seisukohast olulised ja sihtrühmale sobilikud, põhjendades valikut. Juhul kui mõnda võrdlust analüüsi kaasata ei saa, näiteks puuduvad usaldusväärsed andmed efektiivsuse kohta, tuleb selle kõrvalejätmine põhjendada.
- Kui TTH aluseks on rahastamisaotlus, milles tervisetehnoloogia sihtrühm on määratletud teisiti kui kinnitatud näidustus (nt kitsam või laiem sihtrühm), lähtutakse hindamisel taotluses toodud sihtrühmast.

Kui uuritava sekkumise kohta on olemas ajakohane ühishindamise raport sama uurimisülesandega, siis uut kliinilist hindamist ei tehta ning kulutõhususe hindamisel ja rahastusotsuste tegemisel arvestatakse ühishindamise tulemustega.

2.2. Teaduskirjanduse ülevaade

Kirjanduse ülevaates kirjeldatakse uuritava tervisetehnoloogia efektiivsust ja ohutust ning kulutõhusust teaduskirjanduse ja muude tõendus põhiste materjalide (nt ravijuhendid) põhjal. Kirjanduse ülevaates võib esitada ka võrreldavate tervisetehnoloogiate kasutamise kaardistuse (ingl *contextualization*) Eestis ja/või teistes riikides.

2.2.1. Efektiivsuse ja ohutuse kirjanduse ülevaade

2.2.1.1. Uuringute otsing ja valik, sh eelistatud uuringukavandid

- Kliinilise efektiivsuse ja ohutuse ülevaate jaoks tehakse süstemaatiline otsing teadusartiklite andmebaasi(de)s. Kirjanduse ülevaate metoodika (kasutatud päringud, allikate arv, kaasamis- ja väljaarvamiskriteeriumid) peab olema kirjeldatud.
- Uuringute valimisel tuleb hinnata leitud allikate sobivust uurimisülesandes määratletud sihtrühma ja võrreldavate sekkumistega.
- Kliinilise efektiivsuse ülevaates on eelistatud eelretsenseeritud teadusajakirjades ilmunud uuritavat ja võrdlussekkumisi omavahel võrdlevad (ingl *head-to-head, direct comparison*) juhulikustatud kontrolluuringud (JKU) ning neid koondavad süstemaatilised ülevaated ja metaanalüüsid. Võimalusel tehakse kliinilise efektiivsuse ülevaates JKU-del põhinev metaanalüüs.
- Uuritava ja võrdlussekkumise(t)e kaudne võrdlemine (ingl *indirect comparison*) peab olema põhjendatud.
- Vajadusel, eelkõige siis, kui JKU-sid ei ole (nt ei ole teatud teemade uurimine sellise metoodikaga eetilise) või on vähe, kaasatakse ülevaatesse muu kavandiga uuringud (nt vaatlusuuringud, registripõhised ja teised reaaleluandmetel (ingl *real world data*) põhinevad uuringud, kvalitatiivsed uuringud).
- Publitseerimata andmete kasutamine on lubatud erandjuhul ning peab olema põhjendatud. Reaaleluandmete kasutamine on lubatud lisamaterjalina. Ekspertarvamusele tuginemine peab olema põhjendatud.
- Juhul kui uurimisülesandele vastavaid uuringuid ei ole, tuleb see selgelt esile tõsta.

2.2.1.2. Tulemuste kirjeldamine

- Kaasatud uuringute metoodikat ja sihtrühma peab kirjeldama viisil, mis võimaldab hinnata uuringutulemuste ülekantavust Eesti tervishoiusüsteemi ja vastavust siinsele kliinilisele praktikale.
- Ülevaates esitatakse uurimisülesandes kirjeldatud võrreldavate tervisetehnoloogiate efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks kasutatavad tervisetulemid. Eelistada tuleb lõplikke tervisetulemeid (ingl *final outcome*), asendustulemite (ingl *surrogate outcome*) kasutamist tuleb põhjendada ja nende seoseid lõplike tervisetulemitega tõendada (eelistatult JKU-del põhinev metaanalüüs). Tulemusnäitajate loetelu võib efektiivsuse ja ohutuse ülevaate koostamise käigus täiendada.

- Ülevaates esitatakse kokkuvõtte uuritava ning võrreldava(te) tervisetehnoloogia(te) erinevustest. Iga võrdlusrühma puhul hõlmab kokkuvõtte nende inimeste arvu, kellele oli määratud vastav sekkumine, erinevusi rühma keskmistes väärtustes (koos usaldusvahemikega) ning hinnangut erinevuse statistilise ja kliinilise olulisuse kohta. Erinevust uuritava tervisetehnoloogia ning võrreldava(te) tervisetehnoloogia(te) kliinilise efektiivsuse vahel kirjeldatakse riskide erinevuse (ingl *absolute risk difference*), riskitiheduse suhte (ingl *hazard ratio*) või muu näitajaga. Eelistada tuleb ravikavatsusanalüüsi (ingl *intention-to-treat*) tulemusi.
- Metaanalüüs suurendab uuritava ning võrreldava(te) tervisetehnoloogia(te) vahelistele erinevustele antavate hinnangute täpsust. Metaanalüüs on põhjendatud, kui saadaval on piisavalt uurimisküsimusele vastavaid uuringuid. Kirjeldada tuleb metaanalüüsis kasutatud meetodeid. Eelistada tuleb juhuslike mõjudega (ingl *random effects*) metaanalüüsi.
- Metaanalüüsi tulemustest esitatakse tulemusnäitajate erinevused võrreldavate rühmade vahel koos usaldusvahemikega ja uuringute heterogeensust kirjeldavad näitajad. Esitada võib metaanalüüsi joonise (ingl *forest plot*). Kliinilise heterogeensuse korral võib teha alarühma analüüsi.

2.2.1.3. Tõenduse kvaliteedi hindamine

Efektiivsuse ja ohutuse ülevaatele võib lisada tõenduse kvaliteeti kirjeldava hinnangu, mis põhineb uuringute kvaliteedi hindamisel ning milles kirjeldatakse uuringute valiidsust, puuduseid ja tugevusi.

Kliiniliste uuringute kvaliteedi tähtsamad näitajad on

- uuringukavandi selge kirjeldus ja kavandist kinnipidamine,
- selge uurimisküsimuse püstitus,
- uuringu alguses selgelt kirjeldatud võrreldavad rühmad,
- kliiniliselt asjakohane tervisetulem ja uuringu kestus,
- ravikavatsusanalüüsi tegemine,
- tulemuste statistiline ja kliiniline olulisus,
- info uuringu rahastaja ja autorite võimalike huvide konfliktide kohta.

Tõenduse kvaliteedi hindamisel võib kasutada GRADE (ingl Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) põhimõtteid (11) või muud sarnast meetodikat.

2.2.2. Kulutõhususe kirjanduse ülevaade

- Kulutõhususe uuringute ülevaate eesmärk on kirjeldada uuritava sekkumise kulutõhusust teistes riikides, saada infot kulutõhususe analüüside metoodika kohta ja valideerida Eesti andmetel koostatava kulutõhususe analüüsi tulemusi.
- Kulutõhususe uuringute ülevaate jaoks tehakse süstemaatiline otsing teadusartiklite andmebaasi(de)s. Lisaks otsitakse teiste riikide TTH keskuste koostatud raporteid. Kirjanduse ülevaate metoodika (kasutatud päringud, allikate arv, kaasamis- ja väljaarvamiskriteeriumid) peab olema kirjeldatud.
- Kulutõhususe uuringute valimisel tuleb hinnata leitud allikate sobivust uurimisülesandes määratletud sihtrühma ja sekkumistega. Eelistama peab uuringuid, milles tervisetulemeid hinnatakse kvaliteetsetes eluaastates (vt ptk 2.3.1.7). Nende puudumisel võib kaasata uuringud, milles tervisetulemeid hinnatakse naturaälühikutes (nt välditud surmad). Eelistada tuleks selgelt kirjeldatud ja asjakohase metoodikaga ajakohaseid kulutõhususe uuringuid.
- Kulutõhususe uuringute ülevaates kirjeldatakse kaasatud uuringute metoodikat (nt analüüsi- ja ajaperspektiiv, mudeli tüüp, diskontomäär) ja tulemusi (sh täiendkulu tõhususe määr).
- Lisaks esitatakse võimalusel analüüsis tulemusi enim mõjutanud sisendparameetrid.

2.3. Tervisetehnoloogiate majanduslik hindamine

Tervisetehnoloogiate majanduslik hindamine koosneb kulutõhususe analüüsist (vt ptk 2.3.1 ja 2.3.2) ja eelarve mõju analüüsist (vt ptk 2.3.3), milles võrreldakse uuritavat sekkumist uurimisülesandes määratletud võrdlussekkumis(t)ega. Kulutõhususe analüüsi eesmärk on hinnata uuritava sekkumisega kaasnevat lisakulu, võttes arvesse selle sekkumisega saavutatavat täiendavat tervisekasu. Eelarve mõju analüüsi eesmärk on hinnata uuritava sekkumisega kaasnevat lisakulu rahastaja eelarvele, võttes arvesse sihtrühma oodatavat suurust. Majandusliku hindamise valiidsust peab saama hinnata. Selleks esitatakse kulutõhususe analüüsi ja eelarve mõju analüüsi tulemused koos metoodikaga.

2.3.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

Kulutõhususe analüüsi metoodika osas tuleks kirjeldada ja põhjendada valitud modelleerimismeetodit ja mudeli struktuuri, samuti sisendandmete ja tehtud eelduste valikut.

2.3.1.1. Analüüsimeetod

- Kulutõhususe analüüs (ingl *cost-effectiveness analysis*, CEA) on analüüsimeetod, mida kasutatakse võrreldavate sekkumiste kulu ja saadavate naturaalühikutes (nt välditavad surmajuhud) või kvaliteetsetes eluaastates väljendatud tervisetulemite võrdlevaks hindamiseks. Kulutõhususe analüüsi kasutatakse n-ö katusterminina.
- Kulutõhususe analüüsis peab eelistama tervisetulemitena kvaliteetseid eluaastaid (ingl *quality-adjusted life-year*, QALY) (vt ptk 2.3.1.7). Seda nimetatakse ka kulukasulikkuse analüüsiks (ingl *cost-utility analysis*, CUA). Kvaliteetsed eluaastad võimaldavad arvesse võtta sekkumise mõju nii elumusele kui ka tervisega seotud elukvaliteedile (ingl *health-related quality of life*, HRQoL). Samuti võimaldavad need anda hinnangu sekkumise kulutõhususele, sest kulutõhususe piirmäär (ingl *cost-effectiveness threshold*) põhineb enamasti kvaliteetsetel eluaastatel.
- Lisaks kvaliteetsetele eluaastatele võib tervisetulemeid mõõta naturaalühikutes. Kui tervisetulemeid mõõdetakse ainult naturaalühikutes, peab tervisetulemi valikut põhjendama.
- Kui võrreldavate sekkumiste tervisetulemid on tõendatult samaväärsed, võrreldakse ainult kulusid ehk tehakse kulu vähendamise analüüs (ingl *cost-minimisation analysis*, CMA).

2.3.1.2. Analüüsiperspektiiv

- Analüüsiperspektiiv on vaatenurk, mille alusel käsitletakse majanduslikus analüüsis kulu ja tervisetulemeid (nt patsiendi, riikliku rahastaja või ühiskonna vaatenurk). Analüüsiperspektiiv valitakse uurimisülesandest lähtudes, sealhulgas arvestatakse sellega, kes peamiselt kulusid kannavad.
- Esitatud peab olema riikliku rahastaja (enamasti Tervisekassa) perspektiivist tehtud analüüs, mis tähendab, et arvesse võetakse kõik riikliku rahastaja kantavad kulud.
- Lisaks võib analüüsi teha laiemast, rahastaja või ühiskonna perspektiivist. Rahastaja perspektiivist võetakse arvesse otsesed meditsiinilised kulud, mida kannab lisaks riiklikule rahastajale inimene (patsient). Ühiskonna perspektiivist võetakse peale rahastaja kulude arvesse kõik muud olulised kulud (vt ptk 2.3.1.8). Laiema analüüsiperspektiivi kasutamist tuleb põhjendada.

2.3.1.3. Ajaperspektiiv

- Ajaperspektiiv on periood, mille jooksul võrreldavate tervisetehnoloogiatega kaasnevaid kulusid, säästu ja tervisetulemeid arvestatakse. Ajaperspektiivi valik sõltub terviseprobleemi olemusest ja võrreldavatest sekkumistest ning peab olema piisavalt pikk, võtmaks arvesse kõiki tõendatud erinevusi tervisetulemites ja kuludes.
- Paljudel sekkumistel on mõju kuludele ja/või tervisetulemitele kogu inimese eluea jooksul, mispuhul on põhjendatud kasutada eluea perspektiivi. Eluea perspektiivi korral kasutatakse vanuse-, soo- ja haigusspetsiifilist keskmist oodatavat eluiga.
- Eluea perspektiivi kasutamisel on enamasti vaja kliinilises uuringus jälgitud raviefekti prognoosida pikema perioodi peale. Sellisel juhul tuleb hinnata tervisetulemite prognoosimiseks tehtud eelduste ja/või kasutatavate statistiliste meetodite valiku mõju analüüsi tulemustele.

2.3.1.4. Mudelite kasutamine

- Kulutõhususe analüüsis kasutatakse üldjuhul modelleerimist, kuna see võimaldab koondada eri allikatest pärit andmeid ning teha pikaajalisi prognoose sekkumise tervisetulemite ja kulude kohta. Modelleerimisel kasutatakse mudeleid, mille valik sõltub terviseprobleemist ja võrreldavatest sekkumistest.
- Enim kasutatakse kulutõhususe analüüsis Markovi mudelit (sobib pikaajaliste ja korduvate sündmuste kirjeldamiseks), otsustuspuu mudelit (sobib lühiajaliste ja kordumatute sündmuste kirjeldamiseks) ja Kaplan-Meieri elumuskõveratel põhinevat elumusanalüüsi mudelit.
- Mudeli struktuur (kaasatud terviseseisundid ja nendevahelised üleminekud) tugineb analüüsitaval terviseprobleemil ja sekkumise mõjul ning peab olema kliiniliselt usutav. Mudelisse peab kaasama kõik terviseprobleemi seisukohalt olulised sündmused, kuid see ei tohi olla põhjendamatult detailne. Modelleerimisel tehtud peamisi eeldusi tuleb testida tundlikkuse analüüsis (vt ptk 2.3.2.2).
- Mudelit peab valideerima ehk tuleb hinnata selle sisemist ja välist valiidsust (ingl *internal and external validity*). Sisemine valiidsus näitab, kui usaldusväärsed on mudeli struktuur, sisendandmed ja eeldused. Väline valiidsus näitab, kui hästi vastavad mudeli prognoosid tegelikkusele.

2.3.1.5. Sisendandmete valiku üldised põhimõtted

- Sisendandmete valikul peab lähtuma uurimisülesandes määratletud sihtrühmast (nt vanus-sooline koosseis, haiguse raskusaste) ja võrreldavatest sekkumistest (nt raviskeem).
- Sisendandmed peavad olema tõendus põhised ja kasutatud allikad peavad olema viidatud. Eelistada tuleb Eesti-spetsiifilisi andmeid. Teiste riikide andmete kasutamisel hinnatakse nende sobivust Eesti konteksti (nt ravijärgimus, tervishoiusüsteemi eripära). Andmete puudumisel võib kasutada eksperthinnanguid.
- Alternatiivseid sisendandmete väärtusi ja mudelis nende kohta tehtud eeldusi peab testima tundlikkuse analüüsis (vt ptk 2.3.2.2).

2.3.1.6. Efektiivsus

- Kulutõhususe analüüsis kasutatakse efektiivsuse ja ohutuse uuringute ülevaates kirjeldatud efektiivsuse andmeid (vt ptk 2.2.1). Majanduslik hindamine võib põhineda ühel uuringul või metaanalüüsil. Erandolukordades, kus uuringute tegemine on raskendatud (nt harvaesinevad haigused), tuleb kvaliteetsema tõendusmaterjali puudumisel kasutada muud usaldusväärset tõendust.
- Kliinilistes uuringutes on jälgimisperiood sageli lühiajaline, mistõttu puudub info lõplike tervisetulemite kohta ja kasutada tuleb ekstrapoleerimist. Kui lõplikke tervisetulemeid mõõdetakse lühikese aja jooksul, siis tervisetulemi ekstrapoleerimiseks kasutatakse parameetrilisi mudeleid. Kui kliinilises uuringus mõõdetakse asendustulemeid, siis seostatakse need lõplike tervisetulemitega mudeli struktuuri kaudu.
- Eelduseid raviefekti püsimise kohta peab põhjendama ja testima tundlikkuse analüüsis (nt raviefekt ravi jätkumisel või lõppemisel) (vt ptk 2.3.2.2).

2.3.1.7. Tervisetulemid

- Eelistatud tervisetulemi mõõtühik on kvaliteetne eluaasta, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud tervisega seotud elukvaliteedi. Tervisega seotud elukvaliteeti väljendatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab ideaalsele tervisele ning 0 surmale.
- Eri instrumentidega mõõdetud elukvaliteedi hinnangud ei pruugi olla võrreldavad. Võrreldavuse tagamiseks tuleks eelistada EuroQol-5D (EQ-5D) instrumenti (sh küsimustik ja sellega seotud väärtuskomplekt), sest see on laialt kasutatav, haigusteülene, eelistustepõhine ja valideeritud. Juhul kui EQ-5D andmed puuduvad, võib neid teisendada

teiste valideeritud terviseiga seotud elukvaliteedi instrumentide põhjal, kasutades valideeritud matemaatilisi algoritme (ingl *mapping*).

- Olukordades, kus EQ-5D ei ole kõige asjakohasem (nt kui sihtrühm on lapsed või sekkumisega kaasneb tervisemõju, mida EQ-5D-ga ei ole võimalik mõõta), võib kasutada teisi valideeritud elukvaliteedi instrumente. EQ-5D mittesobivust konkreetses analüüsis tuleb põhjendada.
- Terve inimese elukvaliteet ei peaks vastama ideaalsele tervisele, vaid vastava vanuserühma inimeste keskmisele elukvaliteedile. Eestis kogub neid andmeid Tervise Arengu Instituut.
- Kui kvaliteetseid eluaastaid ei ole võimalik kasutada ja tervisetulemeid mõõdetakse ainult naturaalihikutes, tuleb eelistada lõplikke tervisetulemeid.
- Kui efektiivsuse ja ohutuse uuringutes ei ole veenvalt tõendatud rühmadevahelist erinevust tervisetulemites, tuleb mõlemas rühmas arvestada tervisetulemid võrdseks.

2.3.1.8. Kulud

- Analüüsis arvestatakse kõikide analüüsiperspektiivist olulste kuludega (vt ptk 2.3.1.2). Kulud peavad olema tõendatud ja peaksid olema Eesti-spetsiifilised.
- Riikliku rahastaja perspektiivi kasutamisel arvestatakse otseste meditsiiniliste kuludega riiklikule rahastajale, näiteks ravimikulu (sh kõrvaltoimete ravi) ja tervishoiuteenuste kulu (sh uuringud, analüüsid, voodipäevad).
- Rahastaja perspektiivi kasutamisel arvestatakse lisaks riikliku rahastaja kuludele inimese makstavate otseste meditsiiniliste kuludega (sh visiiditasu, ravimite ja meditsiiniseadmete omaosalus).
- Ühiskonna perspektiivi kasutamisel arvestatakse lisaks otsestele meditsiinilistele kuludele mittemeditsiiniliste ja kaudsete meditsiiniliste kuludega (nt abivahendid, rehabilitatsioon, kulu riiklikele sotsiaalteenustele, transpordikulu, töövõime kaotus, kulu töötushüvitistele ja -toetustele, kulu kohaliku omavalitsuse toetustele ja teenustele, pikenenud elueast tingitud kulu tervishoiusektorile).
- Kulude arvutamisel kasutatakse võimalikult ajakohaseid andmeid. Kõik kulud tuleb esitada sama aasta kohta ning kulude aasta tuleb ära märkida. Erinevate aastate kulude kasutamisel tuleb need korrigeerida ühte aastasse, näiteks piirhindade või tarbijahinnaindeksi alusel.
- Kulud tuleb arvestada koos käibemaksuga.

2.3.1.9. Kulude ja tervisetulemite diskonteerimine

- Diskonteerimine on tuleviku tervisetulemi ja kulu arvestamine praeguses väärtuses. Seda rakendatakse siis, kui analüüsi ajaperspektiiv on pikem kui üks aasta.
- Kulusid ja tervisetulemeid diskonteeritakse 3,5% aastamääraga. Tundlikkuse analüüsis (vt ptk 2.3.2.2) võib kasutada muid diskontomäärasid.

2.3.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

Kulutõhususe analüüsi tulemused esitatakse kahes osas: esmalt baasstsenaariumi ja seejärel tundlikkuse analüüsi tulemused.

2.3.2.1. Baasstsenaarium

- Baasstsenaariumis esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused kõige tõenäolisemate sisendandmete väärtuste korral.
- Baasstsenaariumis peab esitama võrreldavate sekkumiste kogukulud ja kvaliteetsed eluaastad. Lisaks peaks esitama kogukulud kulukategooriate kaupa. Juhul kui kvaliteetseid eluaastaid ei kasutatud, tuleb esitada analüüsis kasutatud naturaalühikutes tervisetulemid.
- Võrreldavate sekkumiste kogukulude ja tervisetulemite põhjal arvutatakse täiendkulu tõhususe määr (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER), mis näitab uuritava sekkumise rakendamise täiendavat kulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes võrdlussekkumisega, kasutades valemit

$$ICER = \frac{kulu_{uuritav\ sekkumine} - kulu_{võrdlussekkumine}}{tervisetulem_{uuritav\ sekkumine} - tervisetulem_{võrdlussekkumine}}$$

- Kui uuritav sekkumine on võrdlussekkumisega võrreldes odavam ja efektiivsem, siis loetakse see domineerivaks (ingl *dominates*). Kui uuritav sekkumine on võrdlussekkumisega võrreldes kallim ja vähem efektiivne, siis loetakse see domineerituks (ingl *dominated*). Kummalgi juhul täiendkulu tõhususe määra ei arvutata.
- Kui võrreldavaid sekkumisi on rohkem kui kaks, peaks sekkumisi omavahel võrdlema samal ajal (ingl *fully incremental analysis*), jättes kõrvale domineeritud sekkumised.
- Lisaks täiendkulu tõhususe määra arvutamisel kasutatud tervisetulemitele võib esitada teisi tervisetulemeid (nt haigus- ja surmajuhtude arvud).
- Erinevatest analüüsiperspektiividest arvutatud tulemused peavad olema eraldi esitatud ja kirjeldatud.

2.3.2.2. Tundlikkuse analüüs

- Lisaks baasstsenaariumile peab tegema tundlikkuse analüüsi (ingl *sensitivity analysis*), millega hinnatakse, kui palju sõltuvad baasstsenaariumi tulemused kasutatud eeldusest ja sisenditest. Määramatus (ingl *uncertainty*) võib kulutõhususe hinnangus olla põhjustatud mudeli sisendandmete varieeruvusest (ingl *parametric uncertainty*) või mudeli struktuuri valikust ja tehtud eeldustest (ingl *structural uncertainty*).
- Tundlikkuse analüüs võib olla deterministlik (ingl *deterministic sensitivity analysis*) ja/või tõenäosuslik (ingl *probabilistic sensitivity analysis*). Deterministlikus tundlikkuse analüüsis muudetakse sisendandmeid või eeldusi enamasti ükshaaval vastavalt nende tõenäolistele muutumise suundadele ja ulatusele. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis muudetakse sisendandmeid samaaegselt vastavalt eeldefineeritud jaotustele.
- Tundlikkuse analüüsis kasutatavad sisendandmed tuleb eraldi esitada. Tundlikkuse analüüsi tulemuste esitusviis sõltub tundlikkuse analüüsi metoodika valikust.

2.3.3. Eelarve mõju analüüs

- Eelarve mõju analüüs (ingl *budget impact analysis*) on meetod, mida kasutatakse selleks, et hinnata uuritava sekkumise kasutuselevõtmisega kaasnevat lisakulu võrdlussekkumis(t)ega võrreldes. Eelarve mõju analüüs koostatakse Eestis tavaliselt riikliku rahastaja perspektiivist.
- Eelarve mõju analüüsis arvestatakse Eesti sihtrühma suurusega ning võrreldavate sekkumiste kogukuludega (sh uuritava sekkumisega lisanduvad ja kokkuhoitavad kulud). Kui uuritav tervisetehnoloogia on võrdlussekkumis(t)ega samaväärne, tuleb näidata säästu riikliku rahastaja eelarvele.
- Eelarve mõju analüüs koostatakse kuni viie aasta perspektiivis, diskonteerimist ei rakendata.
- Eelarve mõju analüüsi tulemusena esitatakse võrreldavate sekkumiste kulud hinnatava perioodi kohta aasta(te) kaupa. Vajadusel hinnatakse analüüsis tehtud eelduste mõju eelarvele.

2.4. Tervisetehnoloogiate hindamise järeldused ja soovitused

TTH järel võidakse sõnastada tõenduse sünteesil tuginevad järeldused ja soovitused.

- Järeldused ja soovitused põhinevad teaduskirjanduse ülevaatel ning tehtud kulutõhususe ja eelarve mõju analüüside tulemustel.
- Järeldused koostatakse selliselt, et need annavad vastused uurimisülesandes püstitatud uurimisküsimustele. Vajadusel tuleb järeldustes kirjeldada nii kliinilise efektiivsuse kui ka kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsi tulemuste määramatust, mistõttu tehtavad järeldused peavad paika ainult kindlate eelduste korral.
- Soovitustena esitatakse TTH töörühma ettepanekud, mis on seotud uuritava tervisetehnoloogia optimaalse rakendamisega või selle rakendamisele eelduste loomisega. Soovituste all võib esitada edasiste uuringute suunad ja vajaduse. Võimalusel tuleb kirjeldada ka soovitusega kaasneda võivaid organisatsioonilisi ja muid muutusi.

3. Otsustamise põhimõtted

Otsustamisel arvesse võetavad kriteeriumid on loetletud ravimite, meditsiiniseadmete ja tervishoiuteenuste loetelu muutmist kirjeldavates määrustes (1–3). Arvesse võetakse uuritava tervisetehnoloogia efektiivsust ja ohutust, kulutõhusust ning eelarve mõju.

Üldjuhul tehakse rahastusotsused uuritava tervisetehnoloogia kulutõhususe põhjal. Tervisetehnoloogia on kulutõhus, kui selle täiendkulu tõhususe määr võrdlussekkumisega võrreldes on väiksem kui kulutõhususe piirmäär (ingl *cost-effectiveness threshold*). Kulutõhususe piirmäär on summa, mida ollakse tinglikult valmis maksma sekkumise tulemusena lisandunud tervisetulemi ühiku eest (enamasti kvaliteetne eluaasta). See võimaldab tagada otsustamise läbipaistvust. Lisaks kulutõhususele võib arvestada teiste argumentidega.

Kulutõhususe piirmäärast suurema täiendkulu tõhususe määraga tervisetehnoloogiaid võidakse rahastada näiteks juhul, kui

- esineb väga suur katmata ravivajadus;
- tervisetehnoloogia rakendamisega kaasneb väike eelarve mõju;
- tervisetehnoloogiat kasutatakse harvikaiguse (vt ptk 3.1) raviks;
- tervisetehnoloogial on kõrge lisandväärtus (vt ptk 3.2).

Kulutõhususe piirmäärast väiksema täiendkulu tõhususe määraga tervisetehnoloogiate puhul võidakse kompenseeritava hinna arvutamisel rakendada konservatiivsemat lähenemist, juhul kui tõendatuse taseme suhtes esineb ebakindlus.

Võimalusel tehakse järeleandmisi kulutõhususe analüüsi tõlgendamisel (nt pikem ajaperspektiiv, ebakindlus mudeli parameetrites). Paindlikkus on põhjendatud juhtudel, kui otsusel on tagasihoidlik rahaline mõju.

Tõendatuse taseme põhjendatud ebakindluse korral (nt harvaesinevad seisundid, väike patsientide arv) võib tõenduse arvestamisel olla paindlikum.

Üldjuhul tehakse rahastusotsus sõltumata tõendusmaterjali kvaliteedist, v.a juhul, kui puudub publitseeritud tõendus. Rahastusotsus lükatakse edasi, kui on teada, et kvaliteetne tõendusmaterjal on lähiajal saadaval.

Otsuse tegemisel tuleb tagada läbipaistvus. Seda saab muu hulgas saavutada koosolekuprotokollide sõnastamisega sellisel, et sisu on mõistetav kõikidele temaga seotud osapooltele. Avalikes materjalides võib n-ö pimendada vaid selle info, mis konkreetselt viitab tervisetehnoloogia konfidentsiaalsele maksumusele (ravimi hind, eelarve mõju). Kliinilisi

tulemusi ja kulutõhususe analüüsi tulemeid (nt progressioonivaba periood, üldelumus, kvaliteetsed eluaastad, võidetud eluaastad) käsitletakse avalike andmetena. Riski- ja kulujagamislepete sisu ei pea olema avalikult kättesaadav.

3.1. Harvikaigused

Rahastusotsuste tegemisel loetakse

- harvaesinevaks haiguseks selliseid, mille kohta piirneb teadaolev ravivajadus taotlemise ajal taotletava sekkumise korral Eestis paarikümne patsiendiga ning tegu ei ole mõne haiguse kitsama alarühmaga;
- ultra-harvaesinevaks haiguseks selliseid, mille kohta piirneb teadaolev ravivajadus taotlemise ajal Eestis mõne patsiendiga ning tegu ei ole mõne haiguse kitsama alarühmaga.

Harvikaigustega seotud tervisetehnoloogiate tõendatuse taseme ebakindluse korral võib olla tõenduse arvestamisel paindlik. Olukorras, kus harvikaigustega seotud tervisetehnoloogiate kohta puudub kvaliteetne tõendusmaterjal (nt JKU-d, võrdlusrühmaga uuringud, piisava valimi suurusega uuringud), võib majandusliku hindamise teha ning otsuse langetada muu usaldusväärse tõendusmaterjali alusel.

3.2. Kõrge lisandväärtusega tervisetehnoloogiad

Kõrge lisandväärtusega tervisetehnoloogia kriteeriumid on (vajalik vastavus vähemalt ühele kriteeriumile)

- tõendatud oodatava elumuse pikenemine minimaalselt kuus kuud ja suremuse riski vähenemine vähemalt 40% ($HR \leq 0,6$) võrreldes võrdlussekkumisega või
- tõendatud elukvaliteedi absoluutne paranemine (tõlgendatuna üldisele elukvaliteedi skaalale, nt EQ-5D) vähemalt 30% võrra (nt 20%-lt 50%-le) või
- vähemalt kolm lisanduvat QALY-t inimese kohta.

Kasutatud kirjandus

1. Tervisekassa meditsiiniseadmete loetelu muutmise kriteeriumid ning nende hindamise kord (23.05.2023). Riigi Teataja I. <https://www.riigiteataja.ee/akt/123052023008>. Vaadatud 05.11.2024.
2. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmise kriteeriumid ning nende hindamise tingimused ja kord (05.04.2023). Riigi Teataja I. <https://www.riigiteataja.ee/akt/114072018010?leiaKehtiv>. Vaadatud 05.11.2024.
3. Tervisekassa ravimite loetelu koostamise ja muutmise kord ning loetelu kehtestamise kriteeriumide sisu ja kriteeriumidele vastavuse hindajad ning ravimikomisjoni moodustamine ja töökord (23.05.2023). Riigi Teataja I. <https://www.riigiteataja.ee/akt/123052023009?leiaKehtiv>. Vaadatud 05.11.2024.
4. Behmane D, Lambot K, Irs A, Steikunas N. Baltic Guideline for Economic Evaluation of Pharmaceuticals (Pharmacoeconomic Analysis). 2002.
5. Behmane D, Lambot K, Irs A, Steikunas N. Balti riikide juhis ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks. 2002.
6. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord (08.04.2023). Riigi Teataja I. <https://www.riigiteataja.ee/akt/114072018010?leiaKehtiv>. Vaadatud 05.11.2024.
7. Tervisetehnoloogiate hindamine. <https://tervis.ut.ee/et/tervisetehnoloogiate-hindamine>. Vaadatud 14.05.2024.
8. Ravikindlustuse seadus (21.06.2024). Riigi Teataja I. <https://www.riigiteataja.ee/akt/113032019136?leiaKehtiv>. Vaadatud 05.11.2024.
9. TTH ekspertnõukogu. <https://tervis.ut.ee/et/tth-noukogu>. Vaadatud 12.02.2024.
10. Health technology assessment. https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment_en. Vaadatud 18.09.2024.
11. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401–6.