

Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Києво-Могилянська академія»
Факультет соціальних наук і соціальних технологій
Школа охорони здоров'я

Магістерська робота
Освітньо-кваліфікаційний рівень - магістр

**на тему: «ДОСЛІДИТИ ДОЦІЛЬНІСТЬ ВКЛЮЧЕННЯ ПРЕПАРАТІВ
НОАК (НОВИХ ОРАЛЬНИЙ АНТИКОАГУЛЯНТІВ) У ПРОГРАМУ
РЕІМБУРСАЦІЇ ЛІКІВ В УКРАЇНІ З ДОПОМОГОЮ ІНСТРУМЕНТІВ
ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ»**

Виконав:

Студент 2 року навчання

Кондрацький Ярослав Богданович

факультету соціальних наук і соціальних
технологій спеціальності 073 «Менеджмент»
освітньо-наукової програми «Менеджмент в
охороні здоров'я»

Наукова керівниця

Юрочко Т.П.

к. держ. упр

Рецензент

(ППП, підпис)

Магістерська робота захищена з оцінкою

«_____»

Секретар ЕК _____

«_____» _____ 2023 р.

Київ 2023

З М І С Т

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ: ОЦІНКА ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СТРАТЕГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	7
1.1. Поширеність та тягар фібриляції передсердь.....	7
1.2. Шкали оцінки ризику інсульту та кровотеч. Рекомендації щодо антикоагулянтної терапії	8
1.3. Стратегії антикоагулянтної терапії	11
1.4. Поширеність використання нових оральних антикоагулянтів.....	13
1.5. Оцінка економічної ефективності НОАК у світі.....	17
1.6. Обґрунтування вибору препарату для дослідження на основі огляду літератури.....	19
1.7. Аналіз економічної ефективності препаратів групи НОАК в Україні	25
РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ ТА ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ.....	29
2.1. Базові характеристики дослідження та модель Маркова	29
2.2. Основні припущення у моделі.....	34
2.3. Вхідні дані використані у моделі	35
2.4. Аналіз ймовірнісної чутливості	43
2.5. Тестування сценаріїв.....	45
2.6. Обмеження аналізу	47
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	49
3.1. Узагальнені результати моделювання	49
3.2. Обговорення та оцінка результатів	62
ВИСНОВКИ	71
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	75

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

CEA	– Cost-effectiveness analysis
CI	– Confidence interval
CMA	– Cost minimization analysis
CUA	– Cost-Utility analysis
HR	– Hazard ratio
ICER	– Incremental cost-effectiveness ratio
ICUR	– Incremental cost-utility ratio
IHME	– Institute for Health Metrics and Evaluation
INR	– International normalised ratio
NHS	– National Health Service
NICE	– The National Institute for Health and Care Excellence
NVAF	– Non-valvular atrial fibrillation
QALY	– Quality-adjusted life years
RWE	– Real-world evidence
WTP	– Willingness to pay
ВВП	– Валовий внутрішній продукт
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВЧК	– Внутрішньочерепний крововилив
ДЕЦ МОЗ	– Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
МНВ	– Міжнародне нормалізоване відношення
НБУ	– Національний банк України
НОАК	– Нові оральні антикоагулянти
НСЗУ	– Національна служба здоров'я України
ОМТ	– Оцінка медичних технологій
ПМГ	– Програма медичних гарантій
ФП	– Фібриляція передсердь

ВСТУП

Актуальність. Проблема вибору найбільш ефективної інтервенції в умовах обмежених економічних ресурсів завжди є складним завданням для управлінців як на загальнодержавному, так і на менеджерському рівні прийняття рішень. За таких умов забезпечення максимальної алокативної ефективності потребує якісних та кількісних показників, що будуть допомагати у процесі прийняття рішень та обґрунтовувати їх економічну доцільність.

Найбільш гостро проблема вибору технології чи інтервенції, яку слід реалізовувати за умов обмежених ресурсів, проявляється у галузі охорони здоров'я, адже кожне втручання повинне приносити максимальне суспільне благо у вигляді збереженого життя та здоров'я громадян. Однак, не завжди рішення щодо фінансування втручань у галузі охорони здоров'я приймаються з чіткою оцінкою ефективності та вартості такого втручання. Так, дослідження, проведене дослідниками з Гарвардського університету показало, що за умови розподілу наявних ресурсів на найбільш економічно ефективні інтервенції в галузі охорони здоров'я, можна було б зберегти в двічі більшу кількість років життя [1].

Ресурси, що спрямовані на охорону здоров'я та покращення здоров'я та якості життя пацієнтів, обмежені. Тому необхідно встановити пріоритети використання ресурсів між різними секторами, а також між різними видами діяльності всередині сектора охорони здоров'я [2]. У такому разі, корисними для прийняття управлінських рішень можуть слугувати показники, отримані шляхом використання інструментів оцінки медичних технологій.

На державному рівні ці показники можуть використовуватись органами державної влади, при плануванні програми медичних гарантій, програм реімбурсації лікарських засобів та комунікації із стейкхолдерами для обґрунтування доцільності фінансування певних інтервенцій у медичній галузі. Нарешті ці інструменти можуть використовуватись менеджерами установ та закладів при аналізі необхідних інвестицій та можливостей при впровадженні

інновацій у лікарську діяльність. При цьому доказовість вибору лікування повинна бути не лише клінічна, а й економічна. Одним з інтегральних показників, що використовується в сфері оцінки медичних технологій є показник «Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат», або ICER (ICUR).

ICER можна використовувати трьома шляхами для встановлення пріоритетів у сфері охорони здоров'я:

- мінімізації витрат для досягнення цільового показника впливу на здоров'я;
- отримання максимального ефекту корисність для здоров'я в межах бюджету;
- визнання інтервенції економічно ефективною відносно встановленого порогу [3].

У даному дослідженні буде розглянуто проблему економічної ефективності антикоагулянтної терапії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь. Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеною аритмією у світі, що за розрахунками, станом на 2017 рік уражала близько 37,5 млн людей у світі (близько 4977 на 1 млн населення). Показник поширеності ФП за період з 2007 до 2017 року зріс на 17 %. За умови утримання такої динаміки в Європі до 2060 року буде близько 17.9 млн осіб з фібриляцією передсердь. ФП є основним фактором ризику інсульту та несе значний тягар смертності та захворюваності. Світовий показник тягара ФП у 2017 році становив 5.976 млн років життя скоригованих на непрацездатність (10-річне зростання +36 %), а кількість смертей від ФП становила 0,287 млн у 2017 році (+48 % у порівнянні з 2007 роком) [4]. Отже, профілактика інсульту на фоні неклапанної фібриляції передсердь є пріоритетом для лікарів, пацієнтів та їхніх сімей, а також суспільства в цілому [5].

Відтак, у даному дослідженні **об'єктом** буде економічна оцінка втручань у сфері охорони здоров'я.

Предмет дослідження – визначення показників економічної ефективності препарату апіксабану у порівнянні зі стандартною терапією варфарином в Україні.

Метою дослідження є: за допомогою інструментів оцінки економічних технологій обґрунтувати доцільність включення апіксабану у програму реімбурсації в Україні. Дослідницька **Гіпотеза**: препарат апіксабан є економічно ефективною альтернативою для антикоагулянтної терапії для профілактики інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь.

Для досягнення поставленої мети на підтвердження гіпотези необхідно виконати наступні завдання:

Завдання 1. Розробити статистичну модель для оцінки економічної ефективності препарату.

Завдання 2. Провести розрахунок базових значень у моделі, порівняти їх з результатами інших досліджень.

Завдання 3. Провести аналіз ймовірнісної чутливості для врахування впливу невизначеності на результати обрахунку.

Завдання 4. Провести тестування різних сценаріїв у межах моделі (тестування з іншим базовим віком когорти, різні рівні готовності платити (WTP), визначення порогової ціни для апіксабану, при якій він стає економічно ефективним).

Завдання 5. Оцінка лімітуючих факторів при проведенні моделювання та потенційних переваг, що надають інструменти оцінки медичних технологій.

Визначення практичних рекомендацій для подолання виявлених обмежень та вдосконалення процесу економічної оцінки медичних технологій.

РОЗДІЛ 1

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ: ОЦІНКА ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СТРАТЕГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Поширеність та тягар фібриляції передсердь

Фібриляція передсердь є найпоширенішою аритмією у світі, яка має значний соціальний вплив через пов'язану смертність і захворюваність [6]. Станом на 2017 рік кількість людей, що хворіють на ФП оцінювалось у 37,5 млн [4], у Сполучених Штатах Америки фібриляція передсердь вражає близько 2,7 млн людей [7]. Із зростанням середнього віку в більшості країн зростає також поширеність ФП, яка становить від 1,5 до 2 % у розвинених країнах [8]. Наприклад, за даними літератури у Південній Кореї поширеність ФП постійно зростала з 0,73 % у 2006 році до 1,53 % у 2015 році та, як очікується, досягне 5,81 % у 2060 році [9]. В Іспанії поширеність ФП оцінюється в 2 % від усього населення, у категорії старше 40 років поширеність ФП становить 4,4 %, та досягає до 10,9 % і 11,1 % у осіб старше 60 років і 79 років відповідно [10]. У Португалії за оцінками 2,5 % населення старше 40 років і більше 10 % людей старше 80 років мають ФП [6]. В США поширеність фібриляції передсердь становить від 0,5 до 8,8 % для різних вікових груп [8].

За даними наведеними в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затвердженого Наказом МОЗ України № 597 від 15.06.2016р., в Україні це порушення ритму трапляється в популяції з частотою 1–2 на 100 осіб. Ішемічні інсульти на фоні ФП часто фатальні, а ті пацієнти, які виживають, зазвичай залишаються з більш вираженою інвалідністю через наслідки інсульту та більш схильні до повторних інсультів, ніж пацієнти, в яких інсульт виник через інші причини. Ризик смерті від інсульту обумовленого ФП, удвічі більший, а вартість лікування такого пацієнта зростає у 1,5 рази.

Згідно з міжнародними даними – пацієнти з ФП мають у 2–7 разів підвищений ризик ішемічного інсульту, що становить близько 5% на рік та призводить до значного підвищення захворюваності і смертності [11, 12]. Пацієнти з тромбоемболічним інсультом спричиненим ФП, мають вищу смертність, вищу захворюваність і потребують тривалішого стаціонарного лікування, ніж пацієнти з іншими підтипами інсульту [7].

Окрім зростання захворюваності та смертності, серйозні ускладнення ФП та антикоагулянтної терапії, такі як інсульт, кровотечі, системна емболія та інші несуть значний соціально-економічний тягар як для системи охорони здоров'я, так і для суспільства в цілому [13]. Так, Американська кардіологічна асоціація підрахувала, що у 2008 році загальні національні прямі та непрямі витрати пов'язані із інсультами у Сполучених Штатах Америки перевищили 34 мільярди доларів США [12]. В той же час у дослідженнях з Європейського континенту було встановлено, що витрати на неофіційний догляд за пацієнтами з наслідками інсульту, оцінювався залежно від тяжкості, від 252 до 1031 євро під час гострої фази, та від 1367 до 1942 євро на місяць під час довготривалого догляду [10].

Отже, пошук безпечних та ефективних методів запобігання інсульту в пацієнтів із ФП актуальним для України в контексті зменшення тягара захворювання та його негативного впливу на демографічні та соціально-економічні процеси, а зусилля спрямовані на покращення менеджменту ФП можуть принести значні економічні вигоди [13].

1.2. Шкали оцінки ризику інсульту та кровотеч. Рекомендації щодо антикоагулянтної терапії

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів при визначенні потреби у антикоагулянтній терапії з метою профілактики інсульту проводиться оцінка ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc, що включає: симптоми серцевої недостатності або зниження фракції викиду лівого шлуночка, артеріальну гіпертензію, вік, цукровий діабет, перенесений інсульт або ТІА,

судинні захворювання, жіночу стать (рисунок – 1.1.) [14].

CHA ₂ DS ₂ -VASc score			
	Risk factors and definitions	Points awarded	Comment
C	Congestive heart failure Clinical HF, or objective evidence of moderate to severe LV dysfunction, or HCM	1	Recent decompensated HF irrespective of LVEF (thus incorporating HF _r EF or HF _p EF), or the presence (even if asymptomatic) of moderate-severe LV systolic impairment on cardiac imaging ³³⁵ ; HCM confers a high stroke risk ³³⁶ and OAC is beneficial for stroke reduction. ³³⁷
H	Hypertension or on antihypertensive therapy	1	History of hypertension may result in vascular changes that predispose to stroke, and a well-controlled BP today may not be well-controlled over time. ³²⁴ Uncontrolled BP - the optimal BP target associated with the lowest risk of ischaemic stroke, death, and other cardiovascular outcomes is 120 - 129/<80 mmHg. ³³⁸
A	Age 75 years or older	2	Age is a powerful driver of stroke risk, and most population cohorts show that the risk rises from age 65 years upwards. ³³⁹ Age-related risk is a continuum, but for reasons of simplicity and practicality, 1 point is given for age 65 - 74 years and 2 points for age ≥75 years.
D	Diabetes mellitus Treatment with oral hypoglycaemic drugs and/or insulin or fasting blood glucose >125 mg/dL (7 mmol/L)	1	Diabetes mellitus is a well-established risk factor for stroke, and more recently stroke risk has been related to duration of diabetes mellitus (the longer the duration of diabetes mellitus, the higher the risk of thromboembolism ³⁴⁰) and presence of diabetic target organ damage, e.g. retinopathy. ³⁴¹ Both type 1 and type 2 diabetes mellitus confer broadly similar thromboembolic risk in AF, although the risk may be slightly higher in patients aged <65 years with type 2 diabetes mellitus compared to patients with type 1 diabetes mellitus. ³⁴²
S	Stroke Previous stroke, TIA, or thromboembolism	2	Previous stroke, systemic embolism, or TIA confers a particularly high risk of ischaemic stroke, hence weighted 2 points. Although excluded from RCTs, AF patients with ICH (including haemorrhagic stroke) are at very high risk of subsequent ischaemic stroke, and recent observational studies suggest that such patients would benefit from oral anticoagulation. ³⁴³⁻³⁴⁵
V	Vascular disease Angiographically significant CAD, previous myocardial infarction, PAD, or aortic plaque	1	Vascular disease (PAD or myocardial infarction) confers a 17 - 22% excess risk, particularly in Asian patients. ³⁴⁶⁻³⁴⁸ Angiographically significant CAD is also an independent risk factor for ischaemic stroke among AF patients (adjusted incidence rate ratio 1.29, 95% CI 1.08 - 1.53). ³⁴⁹ Complex aortic plaque on the descending aorta, as an indicator of significant vascular disease, is also a strong predictor of ischaemic stroke. ³⁵⁰
A	Age 65 - 74 years	1	See above. Recent data from Asia suggest that the risk of stroke may rise from age 50 - 55 years upwards and that a modified CHA ₂ DS ₂ -VASc score may be used in Asian patients. ^{351,352}
Sc	Sex category (female)	1	A stroke risk modifier rather than a risk factor. ³⁵³
	Maximum score	9	

Рис. 1.1. Шкала CHA₂DS₂-VASc. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation [14].

Іншим важливим діагностичним критерієм є визначення ризику кровотеч у пацієнта з ФП. Згідно рекомендацій Європейської асоціації кардіологів [14] для цього використовують шкалу HAS-BLED (рисунок – 1.2.), що включає: артеріальну гіпертензію, порушення функції нирок чи печінки, інсульт чи кровотечі в анамнезі, нестабільний показник МНВ (INR), похилий вік, супутній прийом лікарських засобів або алкоголю. Незважаючи на валідацію та широке застосування цих шкал у клінічній практиці, вони не враховують повною мірою кілька важливих факторів, таких як професія, дотримання пацієнтом рекомендацій та режиму, супутнє застосування антитромбоцитарних засобів, анатомічних особливостей геометрії лівого передсердя. Ці фактори, а також нові предиктори ризику (тип і тривалість ФП, сироваткові біомаркери,

структурні та функціональні маркери) мають вплив на прийняття рішення щодо довічної антикоагуляції [5].

Risk factors and definitions		Points awarded
H	Uncontrolled hypertension SBP >160 mmHg	1
A	Abnormal renal and/or hepatic function Dialysis, transplant, serum creatinine >200 µmol/L, cirrhosis, bilirubin > × 2 upper limit of normal, AST/ALT/ALP >3 × upper limit of normal	1 point for each
S	Stroke Previous ischaemic or haemorrhagic ^a stroke	1
B	Bleeding history or predisposition Previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1
L	Labile INR^b TTR <60% in patient receiving VKA	1
E	Elderly Aged >65 years or extreme frailty	1
D	Drugs or excessive alcohol drinking Concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive ^c alcohol per week	1 point for each
Maximum score		9

© ESC 2020

Рис. 1.2. Шкала HAS-BLED. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation[14].

Таким чином, згідно рекомендацій Європейської асоціації кардіологів з діагностики та лікування ФП (рисунок 1.3.) оральні антикоагулянти рекомендовані для профілактики інсульту пацієнтам із сумою балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для чоловіків, та ≥ 3 для жінок, та повинні бути розглянуті при сумі за шкалою CHA₂DS₂-VASc 1 для чоловіків, та 2 для жінок [14].

Recommendations for the prevention of thrombo-embolic events in AF

Recommendations	Class ^a	Level ^b
For stroke prevention in AF patients who are eligible for OAC, NOACs are recommended in preference to VKAs (excluding patients with mechanical heart valves or moderate-to-severe mitral stenosis). ^{423,424}	I	A
For stroke risk assessment, a risk-factor-based approach is recommended, using the CHA ₂ DS ₂ -VASc clinical stroke risk score to initially identify patients at 'low stroke risk' (CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 0 in men, or 1 in women) who should not be offered antithrombotic therapy. ^{334,388}	I	A
OAC is recommended for stroke prevention in AF patients with CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 in men or ≥3 in women. ⁴¹²	I	A
OAC should be considered for stroke prevention in AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1 in men or 2 in women. Treatment should be individualized based on net clinical benefit and consideration of patient values and preferences. ^{338,378,380}	IIa	B
For bleeding risk assessment, a formal structured risk-score-based bleeding risk assessment is recommended to help identify non-modifiable and address modifiable bleeding risk factors in all AF patients, and to identify patients potentially at high risk of bleeding who should be scheduled for early and more frequent clinical review and follow-up. ^{388,395,404,406}	I	B

Рис. 1.3 Рекомендації з попередження тромбоемболічних подій при ФП. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation[14].

1.3. Стратегії антикоагулянтної терапії

Варфарин. Впродовж тривалого періоду основним та фактично безальтернативним методом тромбоемболічної профілактики для пацієнтів із ФП були антагоністи вітаміну К (Vitamin K antagonists – VKAs), а саме варфарин (Warfarin). Варфарин є поточною стандартною терапією, яка використовується для довготривалої профілактики інсульту. Доведено, що варфарин запобігає до 64 % інсультів у пацієнтів з ФП. Однак, варфарин призначають лише приблизно половині відповідних пацієнтів з ФП, його використання обмежене через підвищення ризику геморагічного інсульту та внутрішньочерепного крововиливу, вузьке терапевтичне вікно, значну індивідуальну терапевтичну варіабельність, численні взаємодії з іншими ліками та їжею, необхідності періодичного контролю показників міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) [11, 12, 15, 16].

Також, побічні та небажані явища внаслідок використання варфарину мають значний економічний вплив та несуть навантаження на систему охорони здоров'я. Так, за літературними даними, кровотечі, пов'язані з прийомом варфарину, входять до п'ятірки основних причин госпіталізацій пов'язаних з небажаною дією ліків у Англії [7, 17], а витрати на моніторинг МНВ за підрахунками NHS у Англії, Уельсі та Північній Ірландії складають до 90 мільйонів фунтів стерлінгів на рік [7].

Через значний ризик побічних та небажаних ефектів варфарину, покриття популяції пацієнтів з ФП антикоагулянтною терапією знаходиться на дуже низькому рівні. За повідомленнями зі США рівень використання антикоагулянтів становить близько 70 % від необхідної кількості, у той же час за повідомленням з Великобританії лише 46 % пацієнтів, які повинні отримувати варфарин, отримували його. При цьому, до 40 % з них не перебували в оптимальному терапевтичному діапазоні МНВ 2,0–3,0 [7].

Також у звіті Британської NICE за 2014 рік зазначено, що 29 % пацієнтів з ФП не отримували лікування антикоагулянтами, 22,5 % пацієнтів отримували

лише аспірин (який не входить до рекомендацій з профілактики інсульту для пацієнтів з ФП), а з тих, хто отримував лікування антикоагулянтами значна частка пацієнтів не перебували в оптимальному терапевтичному діапазоні [17].

Відтак, можна зробити висновок, що незважаючи на клінічні переваги тромбопрофілактики з використанням антагоністів вітаміну К, складність підбору та коригування дози, потреба в постійному моніторингу показників МНВ, наявність значних взаємодій з іншими ліками та їжею, потенційні ризики серйозних небажаних подій, покриття пацієнтів з ФП заходами тромбопрофілактики є субоптимальним.

Нові оральні антикоагулянти. Впродовж останніх двох десятиліть було впроваджено кілька нових клінічних стратегій із профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, серед яких пристрій для закриття вушка лівого передсердя [18]. Проте, найбільшого поширення набули препарати під загальною назвою Нові оральні антикоагулянти (НОАК). У літературі зустрічаються наступні назви цієї групи препаратів : «novel oral anticoagulants», «non-VKA oral anticoagulants», іноді їх також називають «direct oral anticoagulants» (DOAC), «прямі пероральні антикоагулянти». Існує два основних типи НОАК: прямі інгібітори тромбіну (дабігатран) та інгібітори фактора Ха (рivarоксабан, апіксабан і едоксабан). Систематичні огляди рандомізованих досліджень НОАК дійшли висновку, що вони принаймні еквівалентні варфарину в профілактиці інсульту у пацієнтів з фібриляцією передсердь та мають нижчий ризик кровотеч. Рутинне вимірювання антикоагулянтного ефекту НОАК не є необхідним. Однак через швидке зниження антикоагулянтного ефекту необхідне суворе дотримання пацієнтом графіку прийому ліків. Потенційні обмеження НОАК включають можливість субтерапевтичного дозування, зниження прихильності через відсутність регулярного моніторингу, обмежений досвід застосування антидотів до цієї групи препаратів, можливість помилок у призначенні через необізнаність з новим класом препаратів [7].

Проте, ця група препаратів потенційно може допомогти досягнути більш прогнозованого рівня антикоагуляції, усунути незручності пов'язані з потребою у моніторингу МНВ, а також потенційно значно знизити загальну вартість антикоагулянтної терапії після появи генеричних препаратів [15, 17].

В Україні станом на сьогодні зареєстровані усі 4 основні препарати групи НОАК: апіксабан – торговельна назва «Еліквіс» (Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical, Pfizer inc.), дабігатран – торговельна назва «Прадакса» (Boehringer Ingelheim), рівароксабан – торговельна назва «Ксарелто» (Bayer Pharma, AG) та едоксабан – торговельна назва «Едоксакорд» (Daiichi Sankyo, виробник – Київський вітамінний завод, Україна).

Ефективність та безпечність цих препаратів було підтверджено у великих рандомізованих клінічних дослідженнях: дабігатран – дослідження RE-LY [19], рівароксабан – дослідження ROCKET AF [20], апіксабан – дослідження ARISTOTLE [21], едоксабан – дослідження ENGAGE [22].

Показана клінічна перевага та профіль безпеки цієї групи препаратів зумовив їх швидке впровадження у клінічну практику та широке використання. Так, згідно рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation) препарати групи НОАК рекомендовані до використання у перевагу над використанням варфарину з найвищим рівнем доказовості – ІА (рисунок 1.3) [14].

1.4. Поширеність використання нових оральних антикоагулянтів

Окремо слід зупинитись на низькому рівні покриття когорти пацієнтів з ФП антикоагулянтною терапією. Як зазначалось вище, за повідомленнями з літератури у США рівень використання антикоагулянтів відповідно вимог сучасних рекомендацій становив менше 70 %, а у Великобританії цей показник був менше 50 %. Аналіз показників інших країн показав схожі результати. Так, станом на 2009 рік у Республіці Корея 64 % пацієнтів з ФП не використовували оральних антикоагулянтів. Цей рівень зменшився до 34,5 % станом на 2018 рік,

проте все ще становить значну частку пацієнтів [9]. Також у метааналізі 29-ти досліджень (з країн Європи, США, Канади та ін.) у пацієнтів із попереднім інсультом/транзиторною ішемічною атакою, яким, згідно сучасних рекомендацій показана антикоагулянтна терапія, у 21 з 29 досліджень повідомляли про рівні використання пероральних антикоагулянтів нижче 60 % (у діапазоні від 19 % до 81,3 %). А у пацієнтів з оцінкою ≥ 2 балів за шкалою CHADS(2) покриття антикоагулянтної терапією було нижче 70 % (у діапазоні від 39 % до 92,3 %) [23].

Переваги препаратів групи НОАК у вигляді кращого профілю безпеки та більшої прихильності терапії (особливо у найбільш вразливих групах пацієнтів – похилого віку, з нирковою дисфункцією, перенесеним інсультом і т.п.) можуть збільшити покриття пацієнтів необхідним лікуванням, особливо у когортах пацієнтів, де прийом варфарину був ускладнений через потребу лабораторного контролю. Особливо важливою лікувальною стратегією НОАК є для пацієнтів із складністю досягнення цільового показника МНВ. Наприклад, у роботі Olimpieri et al., було показано, що з пацієнтів, які приймали НОАК, близько 1/3 були пацієнтами, що перейшли з лікування антагоністами вітаміну К, а у 72,3 % цих випадків спостерігалось лабільне значення МНВ [24].

Відтак, через свій профіль безпеки, особливості застосування, що нівелюють обмеження, пов'язані з прийомом варфарину, диверсифікацією вибору ліків, розширення програм з реімбурсації, очікується, що включення НОАК у терапевтичну стратегію покращить ситуацію з покриттям пацієнтів антикоагулянтною терапією [7, 9].

Ця гіпотеза підтверджується у літературних джерел з країн, де НОАК набули широкого застосування впродовж останнього десятиліття. За даними Barry et al. у Ірландії впродовж двох років (2013–2015) кількість пацієнтів, що приймали препарати групи НОАК зросла в 4,5 рази, натомість кількість пацієнтів, які приймали варфарин зменшилась на 20 %, із загальним зростанням покриття антикоагулянтами + 29 % [25].

У повідомленнях з французького реєстру вказано, що за період з 2011 по 2016 рр. частка пацієнтів, які отримали принаймні одну компенсацію за терапію оральними антикоагулянтами, зросла з 56,7 % до 65,8 % (+ 16 %), при цьому використання антагоністів вітаміну К знизилось з 56,6 % до 40,8 % від усіх пацієнтів з ФП, а частка використання НОАК зросла 0,6 % до 27,7 % [26].

Більше того, у багатьох країнах нові оральні антикоагулянти стали препаратами першої лінії для тромбопрофілактики у пацієнтів з ФП. У дослідженні з використанням загальнонаціонального реєстру Данії виявили загальне зменшення використання антагоністів вітаміну К з 92 % до 24 % у період 2012–2015 рр. [27].

В іншому дослідженні з використанням бази даних клінічної практики Сполученого Королівства (UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD)) було виявлено, що в період з 2012 до 2015 року кількість призначень НОАК зросла у 17 разів, та становила станом на 2015 рік 56,5 % призначень усіх пероральних антикоагулянтів [28].

За даними з Республіки Корея частка НОАК у загальній кількості оральних антикоагулянтів зросла з 10,8 % у 2013 році до 87,1 % у 2018 році [9]. А рівень загального використання оральних антикоагулянтів у 2013–2016 роках зріс з 13,2 % до 23,4 %, після рішення про часткове (+ 1,16 %/рік), та повне (+ 3,72 %/рік) відшкодування вартості НОАК (рисунок 1.4.) [29].

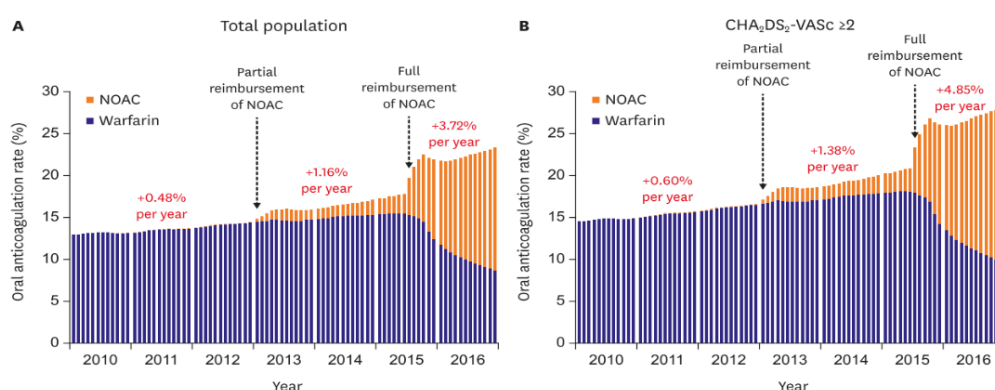


Рис. 1.4. Тренд із зростання покриття антикоагулянтною терапією після запровадження реімбусації на препарати НОАК у Республіці Корея [29].

При цьому саме включення до програм відшкодування ліків, поряд із загально-європейськими та локальними рекомендаціями впливали на вибір при

застосуванні пероральних антикоагулянтів [30]. Більше того, під час дослідження практики призначення НОАК у країнах Балканського регіону було встановлено, що більший вплив на призначення мають наявність ліків на ринку чи політика відшкодування вартості ліків, ніж прийняття рішення, заснованого на доказах [31].

Якщо говорити стосовно показника використання препаратів НОАК в Україні, то з даних реєстру GARFIELD-AF, представлених на рисунку 1.5. видно, що станом на 2013–2015 роки рівень використання НОАК в Україні становив близько 35 %, що значно менше ніж у більшості країн ЄС, проте більше, ніж у таких країнах як Нідерланди, Фінляндія, Угорщина, Іспанія. Автори огляду зазначають, що у країн з вищим рівнем медичних витрат на душу населення або медичними системами із універсальним покриттям, рівень використання НОАК вищий. Основний вплив на рівень використання НОАК окрім клінічних настанов мали локальні рекомендації та покриття медичною системою витрат на цю групу препаратів [32].

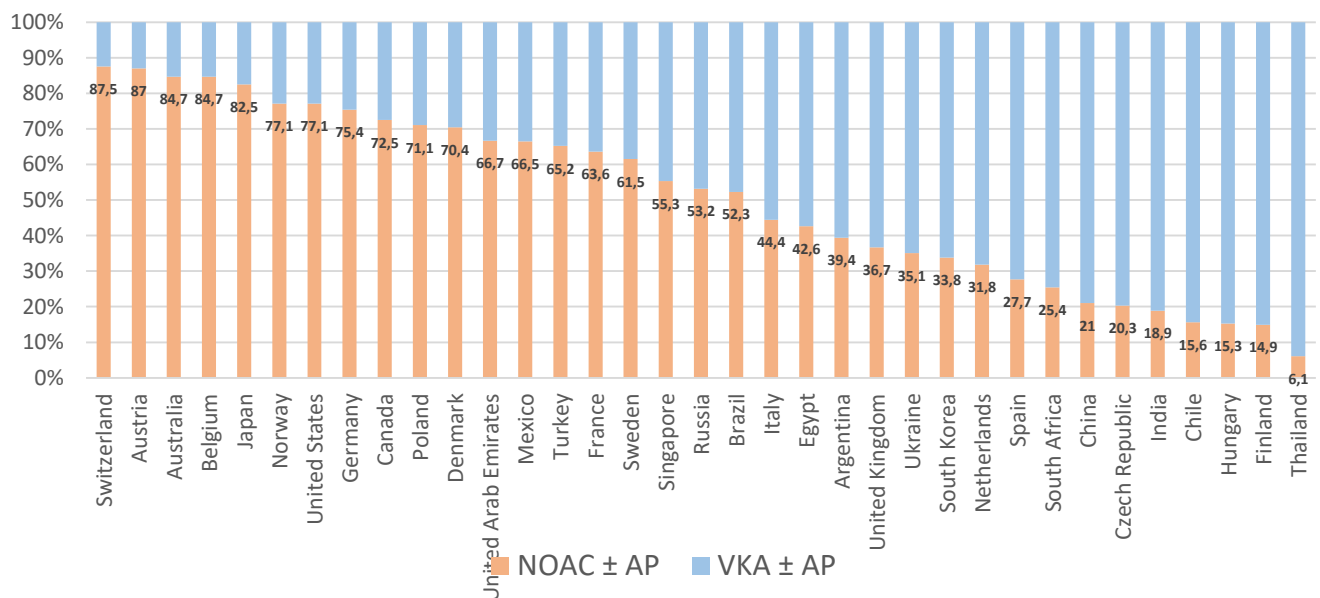


Рис. 1.5. Частка використання НОАК у період між 2013 та 2016 роками у дослідженні GARFIELD-AF.

Очевидно, що навіть частка у 35 % серед загальної кількості пероральних антикоагулянтів при відсутності реімбурсації призводить до відчутних витрат з

домомгосподарств, та відтак, погіршує перспективи досягнення універсального охоплення медичною допомогою населення.

1.5. Оцінка економічної ефективності НОАК у світі

Низка країн світу вже провели оцінку економічної ефективності застосування НОАК для запобігання інсульту в пацієнтів із ФП. Серед них, зокрема, Австралія, Бельгія, Канада, США, Англія, Ірландія, Іспанія, Нідерланди, Фінляндія, Норвегія, Шотландія, Швеція, Корея, Колумбія, Бразилія, Тайланд, Сінгапур, Саудівська Аравія та інші.

Зрозуміло, що для повноцінного розуміння вартості нової терапії та економічного ефекту терапевтичної стратегії недостатньо використання лише показників вартості препаратів. Важливо також враховувати показники ефективності та безпеки, особливо, зважаючи на те, що антикоагулянтна терапія показана впродовж усього життя пацієнтів з ФП. З огляду на це, для уповноважених органів, які приймають рішення в галузі охорони здоров'я, важливо аналізувати дані щодо оцінки економічної ефективності препаратів групи НОАК для профілактики інсульту [6, 11].

Було проаналізовано два систематичних огляди результатів оцінки економічної ефективності НОАК. Lopes et al. [33] виявили 38 унікальних звітів про оцінку економічної ефективності препаратів групи НОАК, опублікованих між 2012 і 2017 роками в 16 країнах (серед них 11 країн (69 %) були європейськими; іншими країнами були Канада, Бразилія, Колумбія, Австралія та Сінгапур). Пороги готовності платити (WTP) коливалися від 20 000 до 69 000 євро. За результатами огляду було встановлено, що апіксабан був рекомендований у 10/12 (83 %) країн як альтернатива варфарину, дабігатран у 9/13 (69 %) країн, рівароксабан у 10/13 (76 %), едоксабан був рекомендований у 5/7 (71 %) країн. З 35 звітів про результати економічного оцінювання НОАК, найчастіше (n=18) використовувався аналіз витрат та корисності (Cost-Utility Analysis, CUA) і аналіз ефективності витрат (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) (n

= 19), окремо або в поєднанні з іншими методами (рисунок 1.6.). Чотири звіти містили аналіз мінімізації витрат (СМА) (Австралія (n=2), Сінгапур і Швеція). Загалом більшість установ/країн рекомендували НОАК, окрім Колумбії та Бразилії, де апіксабан, дабігатран і рівароксабан не були рекомендовані, головним чином через їх високу вартість [33].

В системному огляді Noviyani et al. [34] було проаналізовано 100 звітів щодо економічної ефективності препаратів групи НОАК. Серед них 83

Country, year ^a (# of reports)	Agency	A	D	E	R	VKA	ASA	Clinical evidence	Economic evidence	Patient input
Australia, 2013 (7)	PBAC	✓	✓		✓	✓	✓	RCT, NMA of RCTs, RWE	CEA, CUA, CMA	No
Belgium, 2017 (1)	KCE	✓	✓	✓	✓	✓		NMA of RCTs	SLR of CEAs	No
Brazil, 2016 (1)	CONITEC	✓	✓		✓	✓		RCT, NMA of RCTs	Cost comparison	Yes
Canada, 2013 ^b (5)	CADTH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RCT, NMA of RCTs	CUA	Yes
Colombia, 2016 (2)	IETS	✓	✓		✓	✓		RCT, NMA of RCTs	CEA	No
England, 2017 (5)	NICE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RCT, NMA of RCTs, RWE	CEA, CUA	Yes
France, 2016 (1)	HAS	✓	✓	✓	✓	✓		RCT, NMA of RCTs	NA	No
Germany, 2013 (1)	IQWiG	✓				✓	✓	RCT	NA	No
Ireland, 2013 (3)	NCPE	✓	✓		✓	✓	✓	RCT, NMA of RCTs	CEA	No
Netherlands, 2015 (4)	GVS, CVZ, CFH	✓	✓	✓	✓	✓		RCT	CUA	No
Norway, 2013 (1)	NoMA	✓	✓		✓	✓		RCT, NMA of RCTs, other HTAs	CUA	No
Poland, 2013 (2)	AOTMiT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RCT, NMA of RCTs	CUA	No
Scotland, 2015 (4)	SMC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	RCT, NMA of RCTs	CUA	Yes
Singapore, 2018 (1)	ACE	✓	✓		✓	✓		RCT	CEA, CMA	No
Spain, 2016 (1)	AEMPS	✓	✓	✓	✓	✓		RCT	NA	No
Sweden, 2016 (4)	TLV	✓	✓	✓	✓	✓		RCT, NMA of RCTs, RWE	CEA, CMA	No

Abbreviations: A = apixaban; ACE = Agency for Care Effectiveness; AEMPS = Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AOTMiT = Agency for the Assessment of Medical Technology and Tariffs; ASA = aspirin; CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CEA = cost-effectiveness analysis; CFH = Committee of Pharmaceutical Aid; CMA = cost-minimization analysis; CONITEC = National Committee for Technology Incorporation; CUA = cost-utility analysis; CVZ = Health Care Insurance Board; D = dabigatran; E = edoxaban; GVS = Medicine Reimbursement System; HAS = Haute Autorité de Santé; IETS = Institute of Technological Evaluation in Health; IQWiG = Institute for Quality and Efficiency in Health Care; KCE = Belgian Health Care Knowledge Centre; NA = not applicable; NCPE = National Centre for Pharmacoeconomics; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NMA = network meta-analysis; NoMA = Norwegian Medicines Agency; PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; R = rivaroxaban; RCT = randomized controlled trial; RWE = real-world evidence; SLR = systematic literature review; SMC = Scottish Medicines Consortium; TLV = Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; VKA = vitamin K antagonist.

^a When more than one report was published for a given country, the characteristics were combined, and the most recent date was reported.

^b All reports in 2013, except edoxaban report in 2017.

Рис. 1.6. Результати систематичного огляду результатів ОМТ Lopes et al. [33].

проводились перспективи платника, 21 - з соціальної перспективи; 96 досліджень використовували моделі Маркова для економічного аналізу, та враховували життєвий час моделювання. Переважна більшість використовувала лише літературні джерела для отримання даних клінічної ефективності та корисності (81 та 93 відповідно). Поріг економічної ефективності у 73 досліджень був специфічним для кожної з країн, а у 23 - оснований на показнику ВВП. При цьому у 94 зі 100 досліджень було визнано економічно ефективними досліджувані препарати. Для узагальнення та подальшого порівняння даних автори використали обрахунок показника ІНВ (додаткової чистої вигоди), та зробили висновок, що усі препарати групи НОАК були економічно ефективними у групі країн з високим рівнем доходу з точки зору платника. Щодо країн з рівнем

доходів вище середнього спостерігалась значна гетерогенність результатів. Серед включених до аналізу висновків з оцінки медичних технологій (ОМТ) лише один звіт був з країн з рівнем доходу нижче середнього [34].

Звичайно, при аналізі економічної ефективності препаратів важливою є точка зору, зі сторони якої визначається економічна ефективність. Так, якщо зосереджуватись лише на мінімізацію витрат при реімбурсації вартості ліків, то варфарин є найменш витратним варіантом. Однак, при врахуванні економічних наслідків профілактики інсульту та кровотеч з точки зору системи охорони здоров'я та суспільства в цілому, всі препарати групи НОАК стають економічно ефективними [2]. Також важливим фактором для аналізу є базова ціна препарату, відповідно із зниженням ціни виробником, появою генеричних препаратів, необхідний повторний аналіз економічної ефективності, що може мати протилежний результат до первинного аналізу [7, 25].

1.6. Обґрунтування вибору препарату для дослідження на основі огляду літератури

В подальшому аналізі літератури та економічному оцінюванні ми зупинилися на препараті апіксабан через його позитивні клінічні та фармако-економічні показники. Так, за результатами дослідження ARISTOTLE було показано, що апіксабан статистично достовірно знижував ризик інсульту на 21 %, ризики геморагічного інсульту на 49 %. Також у групі апіксабану спостерігалось зниження частоти серйозних кровотеч на 31 %, внутрішньочерепних крововиливів на 38 % і зниження смертності від усіх причин на 11 % [11, 21].

Ці клінічні результати узгоджуються із показниками економічної ефективності. В усіх аналізах проведених в країнах Європи та США апіксабан був визнаний економічно ефективним у порівнянні з варфарином, та у більшості аналізів також і у порівнянні з іншими НОАК [6, 7, 15, 35].

Більше того, у деяких з цих досліджень апіксабан був домінуючою стратегією (більша ефективність при менших витратах) у порівнянні з варфарином, чи рівароксабаном, а також економічно ефективним з високим показником ймовірнісної чутливості відносно варфарину та інших представників групи НОАК [6, 11, 36]. А у аналізі впливу на бюджет при тромбопрофілактиці з приводу венозних тромбоемболій використання апіксабану не було пов'язаним із збільшенням витрат з боку єдиного платника у Італії (Servizio Sanitario Nazionale), та його використання було визнано доцільним з фармакоекономічної точки зору [37].

Апіксабан також був економічно ефективний у багатьох інших аналізах, що включали Аргентину [38], Саудівську Аравію [39], Фінляндію [40], Швецію [41], Іспанію [42], Нідерланди [43] тощо.

З огляду на вищенаведене саме апіксабан був обраний для аналізу, через високі шанси бути економічно ефективним за певних умов в Україні.

Аналізуючи моделі, що використовувались для оцінки економічної ефективності апіксабану, було встановлено, що однією з найбільш поширених та широко використовуваних є модель створена Dorian et al [44]. Це когортна модель Маркова, що симулює перебіг захворювання шляхом використання «станів здоров'я» та переходів між ними. Стани здоров'я, які використовувались у моделі: NVAF (неклапанна ФП – початковий стан для всіх пацієнтів), ішемічний або неуточнений інсульт, системна емболія, інфаркт міокарда, внутрішньочерепний крововилив, інші великі кровотечі, клінічно значущі невеликі кровотечі, госпіталізація через серцево-судинні захворювання, або смерть. Під час переходів між станами враховувались прямі медичні витрати, роки життя та роки життя скориговані на якість (QALY). Вхідні характеристики пацієнтів були взяті з досліджень ARISTOTLE та AVERROES. Економічну ефективність апіксабану порівняно зі стандартною медичною допомогою оцінювали за допомогою коефіцієнта інкрементної ефективності витрат (ICER), за порогового значення WTP у 20 000 фунтів стерлінгів (стандартне значення для Великобританії) за 1 QALY. Було проведено аналіз ймовірнісної чутливості, з

використанням розподілу ймовірностей для ключових параметрів, шляхом виконання 2 000 симуляцій, зі створенням пар отриманих QALY і витрат у кожній з симуляцій. При моделюванні базового сценарію отримано результат у додаткових 0,181 QALY із інкрементальними витратами у 2 157 фунтів стерлінгів у порівнянні з варфарином. Показник ICER становив 11 909 фунтів стерлінгів за 1 додатковий QALY. При порівнянні з аспірином, апіксабан дозволив отримати додаткових 0,268 QALY, при додаткових витратах у 1 930 фунтів стерлінгів. Показник ICER становив 7 196 фунтів стерлінгів за 1 додатковий QALY. При пороговому значенні показника WTP (готовності платити) у 20 000 фунтів стерлінгів за QALY апіксабан вважався економічно ефективним лікуванням у порівнянні з варфарином у 93 % симуляцій і в 99 % симуляцій порівняно з аспірином. За порогу WTP у 30 000 фунтів стерлінгів показники становили 99 % і 100 % відповідно [44].

У дослідженні Harrington et al. використовуючи модель Маркова, було оцінено 4 стратегії лікування: апіксабан 5 мг двічі на день, дабігатран 150 мг двічі на день, рівароксабан 20 мг один раз на день і варфарин (із досягненням цільового МНВ між 2,0 і 3,0). Базовою популяцією пацієнтів була гіпотетична когорта пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (NVAF) у віці 70 років, оцінкою за шкалою CHADS2 ≥ 1 (або її еквівалентам), з кліренсом креатиніну ≥ 50 мл/хв та без жодних інших протипоказів до антикоагулянтної терапії. Переміщення пацієнта між станами здоров'я було змодельовано з використанням 1-місячних циклів протягом 30 років або до смерті. Моделювання проводилося з точки зору соціальної перспективи, використовувався поріг готовності платити (WTP) у розмірі 50 000 доларів США за 1 отриманий рік життя з поправкою на якість (QALY). З основних припущень у моделі вважалося, що показники прихильності до терапії були однаковими для всіх видів лікування, а ефективність залишалася незмінною з часом для всіх НОАК та варфарину. За результатами моделювання Апіксабан у дозі 5 мг мав найвищу оцінку додаткових QALY – $8,47 \pm 0,06$, дабігатран 150 мг ($8,41 \pm 0,07$), рівароксабан 20 мг ($8,26 \pm 0,06$) і варфарин ($7,97 \pm 0,04$). При ймовірнісному аналізі чутливості з

використанням методу Монте-Карло апіксабан 5 мг, дабігатран 150 мг, рівароксабан 20 мг і варфарин були економічно ефективними в 45,1 %, 40 %, 14,9 %, 0 % симуляцій відповідно. Відтак для пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь профілактика ішемічного інсульту з використанням апіксабану, дабігатрану і рівароксабану була економічно ефективною альтернативою варфарину [12].

У своєму дослідженні Lee et al. у якості базового сценарію використовували когорту пацієнтів з ФП віком 65 років, з оцінкою за шкалою CHADS2 ≥ 2 балів, які не мали протипоказів до антикоагулянтної терапії. В результаті аналізу отримано наступні результати: апіксабан був домінуючою економічною стратегією (більше ефективною та менш вартісною) у порівнянні з варфарином. При виконанні аналізу ймовірнісної чутливості шляхом проведення 10 000 ітерацій при проведенні симуляції Монте-Карло, апіксабан був домінуючою стратегією у 57 % ітерацій і економічно ефективною стратегією у 98 % симуляцій при пороговому значенні WTP у 50 000 доларів США за 1 QALY. Найбільшу чутливість у даній моделі було отримано від частоти, ефективності та вартості лікування інтракраніального крововиливу [11].

У аналізі Altawalbeh et al. у когорті пацієнтів з різними показниками ниркової функції було використано модель Маркова для визначення економічної ефективності апіксабану у порівнянні з варфарином. Частота подій, переходів між станами здоров'я і відповідні показники QALY були взяті з доступної літератури. Витрати у моделі розглядались з перспективи системи охорони здоров'я США. У моделі було використано наступні стани здоров'я: ФП без ускладнень, стан після ішемічного інсульту, стан після геморагічного інсульту, стан після системної емболії смерть, з можливістю переходів між цими станами у межах марківського циклу тривалістю 1 місяць. За результатом аналізу встановлено, що апіксабан є економічно ефективною альтернативою варфарину у пацієнтів з ФП із нормальною функцією нирок і потенційно економічно ефективною стратегією для пацієнтів із порушенням функції нирок [36].

В дослідженні Costa et al., проведеному для Португалії було використано модель Маркова для аналізу ефективності апіксабану, дабігатрану, та рівароксабану шляхом попарного непрямого порівняння із загальним компаратором варфарином в межах позитивного горизонту моделювання. В аналізі для моделювання ймовірностей переходів між станами було використано літературні дані щодо клінічної ефективності препаратів, а оцінка вартостей була отримана з бази даних діагностичних груп та експертних оцінок. В моделі оцінювались наступні показники: отримані роки життя, роки життя скориговані на якість (QALY), прямі витрати на охорону здоров'я та показники ефективності витрат (ICER). За результатами дослідження встановлено, що апіксабан забезпечив найбільшу кількість здобутих років життя та QALY. показники ICER для апіксабану при порівнянні з варфарином і дабігатраном становили € 5 529/QALY і € 9 163/QALY відповідно [6].

Canal Fontcuberta et al. провели аналіз економічної ефективності апіксабану проти аценокумаролу (антагоніст вітаміну К, що використовується у Іспанії) у профілактиці інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь в Іспанії. Для аналізу використано модель Маркова, з тривалістю марківського циклу у 6 тижнів. Було змодельовано 10 станів здоров'я, з позитивним часовим проміжком моделювання, витрати оцінено з точки зору системи охорони здоров'я та суспільства в цілому. Інформацію про ефективність і безпеку препаратів використано з дослідження ARISTOTLE, дані про вартість ліків, та прямі медичні витрати була отримані з місцевих джерел. Було встановлено, що у когорті з 1 000 пацієнтів із неклапанною ФП застосування апіксабану замість аценокумаролу дозволило б уникнути 18 інсультів, 71 епізодів кровотеч (з них 28 внутрішньочерепних або великих), 2 інфарктів міокарда, 1 системної емболії та 23 пов'язаних смертей. Стратегія з використанням апіксабану дозволяє одержати додаткових 0,187 роки життя (або 0,194 QALY) на пацієнта. Додаткові витрати у стратегії апіксабану становили € 2 488 з перспективи системи ОЗ Іспанії та € 1 826, показник ICER становив

13 305 і 9 765 € відповідно, а показник ICUR – 12 825 і 9 412 € для Національної системи охорони здоров'я Іспанії та для суспільства відповідно [10].

Kamae et al. провели аналіз економічної ефективності апіксабану у Японії. Отримано наступні результати: апіксабан призводив до збільшення очікуваної тривалості життя на 0,231 року, або 0,240 роки життя скореговані на якість (QALY). При цьому зросла і вартість лікування на 5 117 доларів США, відтак показник ефективності витрат становив 21 357 \$ за 1 QALY. На основі результатів ймовірного аналізу чутливості, при встановленому порозі WTP у 22 500 \$ за QALY, ймовірність того, що апіксабан буде економічно ефективним, становила 50 %. Було протестовано кілька припущень при різних порогах WTP: при порозі WTP у 50 000 \$ ймовірність того що апіксабан буде економічно ефективним була 85 %, а при порозі у 67 000 доларів США – 91 % [16].

У 2019 році британськими дослідниками проведено повторний аналіз економічної ефективності для порівняння варфарину (цільовий діапазон МНВ 2–3) з новими оральними антикоагулянтами апіксабаном, дабігатраном, едоксабаном, та рівароксабану в часовому проміжку 30 років після початку лікування. Модель Маркова включала 17 станів здоров'я. Вхідні параметри були отримані за допомогою оглядів літератури та метааналізу. Встановлено, що при порозі готовності платити (WTP) у 20 000 фунтів стерлінгів усі НОАК мають позитивний очікуваний приріст чистої вигоди порівняно з варфарином, що свідчить про те, що вони, ймовірно, економічно ефективні. Апіксабан мав найвищий очікуваний додатковий чистий ефект (£ 7 533), за ним йдуть дабігатран (£ 6 365), рівароксабан (£ 5 279) і едоксабан (£ 5 212). При цьому існувала значна невизначеність щодо оптимального НОАК [17].

З країн зі схожим рівнем доходу на душу населення, аналіз економічної ефективності НОАК було проведено у Колумбії. Дослідження проводилось з точки зору системи охорони здоров'я та включало такі стратегії, як апіксабан, дабігатран, варфарин і рівароксабан. Імовірності та корисності (QALY) були взяті з раніше опублікованих аналізів економічної ефективності. Інформація щодо витрат була отримана від когорти пацієнтів, що проходили лікування з

приводу інсульту. Ефекти та витрати становили 1,48 QALY та 17 916 доларів США для апіксабану, 1,49 QALY та 18 122 доларів США для дабігатрану, 1,32 QALY, 21 966 доларів США для варфарину, 1,24 QALY та 24 547 доларів США для рівароксабану. Апіксабан був економічно ефективним у 70 %, а дабігатран у 30 % ітерацій імовірного аналізу чутливості [45].

1.7. Аналіз економічної ефективності препаратів групи НОАК в Україні

В Україні у 2022 році було проведено два аналізи з оцінки медичних технологій серед препаратів НОАК, у яких розглядались дабігатран та апіксабан.

Дабігатран. В контексті новизни процедури оцінки медичних технологій для України, доцільно детально розглянути також аналіз проведений ДЕЦ МОЗ України альтернативного препарату з групи НОАК – дабігатрану. При оцінці економічної ефективності дабігатрану, фармакоекономічні розрахунки проводились на моделі марківського ланцюга з часовим горизонтом моделювання у 28,5 років від стартового віку когорти, що відповідає середньому віку пацієнтів, що увійшли в дослідження RE-LY – 71,5. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3 %. За результатами економічної оцінки було отримано наступні показники: 7,23 набутих QALY для дабігатрану та 6,99 QALY для варфарину, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,24 QALY. При цьому показник ICER невідомий через конфіденційну комерційну пропозицію виробника, однак вказано, що він знаходиться у межах 1–3 ВВП (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн у числовому вимірі). Для розрахунку граничних значень ICER використовувались дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022. Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій прийняв рішення рекомендувати розглянути можливість включення лікарського засобу дабігатран як представника класу НОАК до Національного переліку основних лікарських

засобів України, проте із застереженням щодо необхідності визначення кількості пацієнтів, що потребуватимуть терапії цим препаратом [46].

Апіксабан. Оцінка економічної ефективності апіксабану уповноваженим органом з оцінки медичних технологій була проведена на базі даних наданих заявником, що базувались на моделі Маркова з 3-місячними циклами та часовим горизонтом моделювання у 30 років. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3 %. У моделі перехід відбувався серед наступних станів: неклапанна фібриляція передсердь, ішемічний інсульт, геморагічний інсульт (які в свою чергу залежали від тяжкості інсульту за шкалою Ренкін); повторний інсульт (також залежали від тяжкості інсульту за шкалою Ренкін), інфаркт міокарда, системна емболія, кровотечі (інтракраніальні кровотечі, значні кровотечі) та смерть. До витрат були включені: прямі медичні витрати на досліджувані лікарські засоби; медичні послуги пов'язані з моніторингом пацієнтів (наприклад, визначення МНВ для варфарину, диспансерний нагляд за пацієнтом сімейним лікарем); лікування гострих клінічних станів таких як: ішемічний та геморагічний інсульт, системна емболія, інфаркт міокарда, інтракраніальні кровотечі (окрім геморагічного інсульту) та значні кровотечі (гастроінтестинальні, не гастроінтестинальні) [47].

Часовий горизонт моделювання становив 30 років з огляду на характер захворювання та стартовий вік когорти, що складає 70 років, відповідно до дослідження ARISTOTLE[21]. Для розрахунку було використано літературні дані щодо ефективності та корисності. Для аналізу витрат на медичні послуги використовувалися наступні джерела: основне джерело – Порядок реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II–IV кварталах 2021 року, затверджений постановою КМУ від 15.02.2021 № 133; додаткові - дані Центру медичної статистики МОЗ України (вартість одного виїзду бригади швидкої медичної допомоги) та дані лабораторії DILA (вартість моніторингу МНВ при застосуванні варфарину).

За результатами економічної оцінки було отримано результат ефективності у 7,11 QALY для варфарину і 7,30 QALY для апіксабану, що з

дисконтуванням забезпечує додаткові 0,19 QALY. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER невідомий через конфіденційну комерційну пропозицію виробника, разом з тим такі витрати визнано ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER знаходились у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на $\pm 10\%$. Результати були найбільш чутливими до початкового віку когорти, ціни за упаковку апіксабану, рівня смертності після першого ішемічного інсульту при застосуванні варфарину (з усіх випадків ішемічного інсульту). Відтак, уповноваженим органом з оцінки медичних технологій було рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу апіксабан як представника класу НОАК до Національного переліку основних лікарських засобів України, проте із застереженням щодо необхідності визначення кількості пацієнтів, що будуть потребувати застосування апіксабану [47].

З огляду на конфіденційні показники ICER у аналізі наведеному у висновку ДЕЦ України, відсутність обрахунків впливу невизначеності шляхом проведення ймовірнісного аналізу чутливості, відсутності тестування різних сценаріїв окрім оцінки базової когорти, нами прийнято рішення провести розширений аналіз економічної ефективності апіксабану для реалій України.

За результатами проведеного огляду літератури можна виділити наступні висновки:

- Фібриляція передсердь є найбільш поширеною аритмією у світі, що чинить негативний вплив на здоров'я населення, а також несе значний соціально-економічний тягар.
- Антикоагулянтна терапія рекомендована Європейською асоціацією кардіологів для профілактики ішемічного інсульту у пацієнтів із ФП та оцінкою за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для чоловіків, та ≥ 3 для жінок.

- Серед наявних стратегій лікування, відповідно до Європейських рекомендацій, слід надавати перевагу препаратам групи НОАК. Ці препарати набули широкого застосування, а у розвинених країнах, в тому числі у Європі стали препаратами вибору при призначенні оральних антикоагулянтів.
- Було встановлено, що рівень покриття пацієнтів антикоагулянтної терапією є субоптимальним у більшості країн світу. Виявлено, що впровадження відшкодування вартості НОАК призводить до збільшення частки пацієнтів, що приймають антикоагулянти.
- У проведених аналізах економічної ефективності було встановлено економічну ефективність представників групи НОАК у багатьох країнах відповідно до локальних рівнів порогу економічної ефективності.
- Найбільшу частку позитивних результатів економічного оцінювання отримав препарат апіксабан, який і було обрано для подальшого аналізу у цьому дослідженні.

РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ ТА ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Базові характеристики дослідження та модель Маркова

У таблиці 2.1 наведено рамку із базовими характеристиками запланованого дослідження.

Таблиця 2.1

Базові характеристики дослідження

Цільова аудиторія	Держава Україна, МОЗ України, Національна служба здоров'я України
Точка зору / Перспектива	З точки зору системи охорони здоров'я
Цільова популяція	Пацієнти з неклапанною ФП та сумою балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc більше 1 для чоловіків, та більше 2 для жінок, без протипоказів до антикоагулянтної терапії
Інтервенція	Терапія препаратом з групи НОАК: апіксабан
Порівняння	Стандартна терапія антагоністом вітаміну К (варфарин)
Часовий проміжок	Пожиттєвий період
Тип економічного оцінювання	Аналіз витрат і корисності
Аналітичний підхід	Модель Маркова

Для моделювання та статистичного аналізу було використано програмне забезпечення TreeAge Pro Healthcare2023 R1 (TreeAge Software, Inc.,

Массачусетс, США), в межах придбаної студентської ліцензії. Дане програмне забезпечення широко використовується у галузі оцінки медичних технологій, в тому числі і авторами досліджень опрацьованих під час літературного огляду [8, 12, 36, 45, 48].

Для створення моделі довготривалого прогресування можливих наслідків у пацієнтів з фібриляцією передсердь використано модель Маркова. Марковське моделювання — це процес стохастичного моделювання, який успішно застосовується у економічному оцінюванні втручань в охорону здоров'я, що полягає у моделюванні переходів когорти пацієнтів через різні стани здоров'я впродовж низки циклів. Як було показано у мета-аналізі досліджень економічної ефективності НОАК, у 96 % аналізів було використано саме моделі Маркова [34].

Для побудови моделі для нашого дослідження у якості бази було обрано моделі з досліджень Dorian [44] та Canal Fontcuberta [10]. У моделі було використано наступні стани здоров'я: неклапанна ФП (початковий базовий стан, із наступним поділом на підгрупи: ФП без подій, системна емболія, ішемічний інсульт (легкий, середньої важкості, важкий), внутрішньочерепні крововиливи (ВЧК) з поділом на геморагічний інсульт (легкий, середньої важкості, важкий) та інші ВЧК, інфаркт міокарда, інші великі кровотечі, клінічно значимі невеликі кровотечі), стан після значного ішемічного інсульту, стан після незначного ішемічного інсульту, стан після значного ВЧК, стан після незначного ВЧК, смерть, відміна лікування. Схематичне зображення моделі – рисунок 2.1.

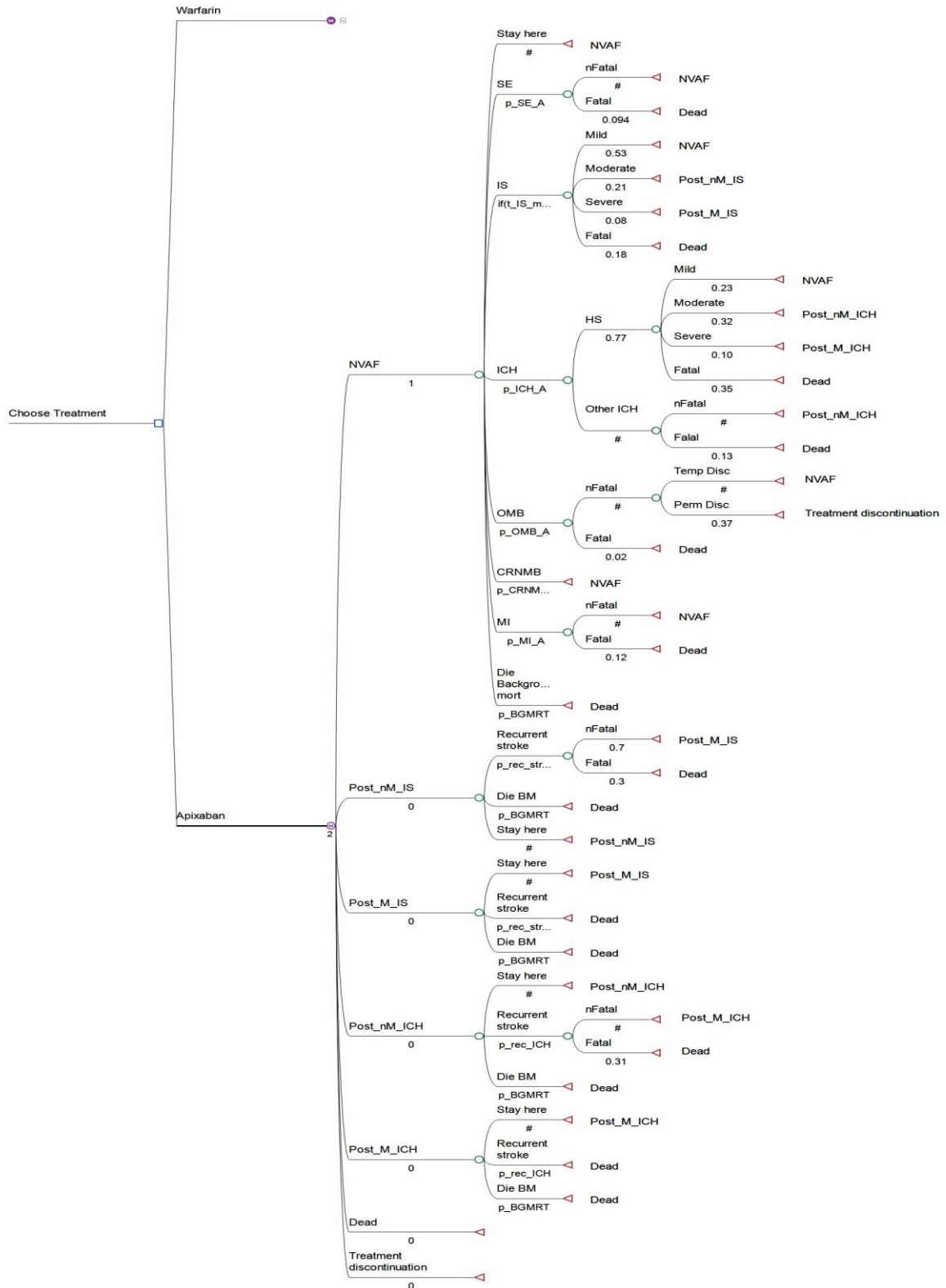


Рис. 2.1 Модель Маркова з відображенням основних станів здоров'я

До класичної моделі Dorian було додано стани, що на нашу думку, відображають клінічний перебіг відновлення після перенесеного інсульту, а саме стан після важкого інсульту (окремі стани для ішемічного та геморагічного інсульту/внутрішньочерепного крововиливу), стан після неважкого інсульту

(окремі стани для ішемічного та геморагічного інсульту/внутрішньочерепного крововиливу). Перехід до цих станів відбувався згідно наступного припущення: усі пацієнти після важкого інсульту переходять у стан «Post major stroke», пацієнти після інсульту середньої важкості переходять до стану «Post non-major stroke», а пацієнти після легкого інсульту повертаються у популяцію неклапанної ФП. На нашу думку, така модель дозволяє більш точно відобразити долю пацієнтів із перенесеними інсультами в умовах обмеженого розвитку та доступу до реабілітаційної допомоги в Україні, а також невідворотну втрату якості життя у пацієнтів. Також у пацієнтів у даних станах здоров'я відображено зростання ризиків повторних інсультів, а також загальної смертності. Дані стани змодельовані як постійні – тобто пацієнти перебувають у них до можливого переходу до повторного інсульту або смерті. При виникненні повторного інсульту у групі «Post non-major stroke», вважається, що всі пацієнти, що залишаються живими після повторного інсульту переходять у стан після «Post major stroke». У той же час, у групі «Post major stroke», вважається, що усі повторні інсульти будуть летальними.

У пацієнтів після перенесених ішемічних інсультів, а також у когорті пацієнтів після не важких геморагічних інсультів/внутрішньочерепних крововиливів вважалося, що всі пацієнти в подальшому відновлюють прийом попереднього антикоагулянту [49].

У всіх пацієнтів після важких геморагічних інсультів, вважалося що прийом антикоагулянтів припиняється. У моделі не передбачено інших обмежень щодо кількості подій таких як системна емболія, інфаркт міокарда, кровотечі та інші.

Для базового сценарію було обрано когорту пацієнтів із віком у 70 років, та оцінкою за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 бали. Дані параметри відповідають характеристикам когорти у дослідженні ARISTOTLE[21], та використовувались, у переважній більшості оцінок економічної ефективності апіксабану.

Показники смертності від усіх причин (таблиця 2.2) отримано із статистичного збірника «Таблиці народжуваності, смертності, та середньої

очікуваної тривалості життя» за 2020 рік, виданий державною службою статистики України.

Таблиця 2.2

Таблиця базової смертності відповідно до віку в Україні використана у моделі

Вік	Рівень базової смертності
55.0	0,01168
65.0	0,02544
75.0	0,05505
85.0	0,1422
95.0	0,28826
105.0	1.0

Визначення економічної ефективності будь-якої інтервенції оцінюється відносно рівня готовності платити. Для базового сценарію було використано загальноприйнятту формулу щодо розрахунку показника WTP, відповідно до рекомендацій ВООЗ – $3 \times \text{ВВП}$ на душу населення. Реальна оцінка ВВП на душу населення на сьогоднішній день є вкрай ускладненою, через цілу низку чинників – значне падіння економіки та ВВП, втрата багатьох виробничих потужностей на окупованих та прифронтових територіях, значні зміни демографічної ситуації, відсутність чітких даних щодо населення України. У зв'язку з цим прийнято рішення для аналізу взяти оціночний показник ВВП на душу населення, що становить 3 700 доларів США. Даний показник обрано як середнє значення ВВП на душу населення за 2019 та 2020 роки [50]. Натомість використання показника станом на 2021 рік, що становив 4 835 доларів США, є недоцільним, оскільки за даними Міністерства економіки України падіння ВВП у 2022 році оцінюється у 30,4 % [51], та за умови триваючих бойових дій прогнозовано буде знижуватись.

За загальноприйнятою методикою до вартості та ефективності було застосовано дисконтування на рівні 3 % річних.

Для проведення економічного оцінювання було обрано метод мікросимуляції Монте-Карло в межах моделі Маркова. Цей тип аналізу дозволяє

краще відстежувати зміну станів здоров'я у моделі, дозволяє враховувати демографічні та індивідуальні характеристики представників когорти, та краще відображає клінічний перебіг захворювання [10]. Також даний метод дозволяє проводити відстеження подій. У цьому дослідженні було включено трекінг наступних подій: ішемічні інсульти (легкі, середні, важкі, фатальні), геморагічні інсульти (легкі, середні, важкі, фатальні), інтракраніальні крововиливи (загальна кількість та фатальні), інші значні кровотечі.

2.2. Основні припущення у моделі

Через технічні обмеження, неможливість провести моделювання усіх можливих варіантів перебігу захворювання у гетерогенній когорті пацієнтів, відсутність повної достовірної інформації у економічному оцінюванні широко використовуються припущення щодо певних вхідних даних чи характеристик моделі відповідно до розуміння клінічного перебігу модельованого стану. У цьому дослідженні були використані наступні припущення:

- Припускається, що ефективність препаратів варфарину та апіксабану відповідає даним з клінічних досліджень.
- Вважалося, що дотримання режиму прийому ліків у обох когортах було 100 %, без припинення прийому та зміни препарату. У моделі використано припущення, що всі пацієнти з групи варфарину отримують добову дозу у 5 мг, а всі пацієнти у групі апіксабану 5 мг×2 рази на добу.
- У пацієнтів у постподійних станах не враховувалась ймовірність настання інших станів здоров'я, окрім повторного інсульту. При цьому, у цих станах здоров'я не проводилась корекція базової смертності, що спостерігається у пацієнтів з перенесеним інсультом.
- Пацієнти з легким інсультом повертаються у когорту неклапанної фібриляції передсердь, без залишкового дефіциту та довгострокового погіршення якості життя. Всі інші події також змодельовано як тимчасові, після яких

пацієнт повертається у когорту неклапанної ФП, без залишкового дефіциту, із тією ж якістю життя, що й у когорті.

- Пацієнти з ішемічним інсультом, та іншими тромбоемболічними подіями повертаються до прийому попереднього антикоагулянта. Припинення лікування антикоагулянтами передбачалося у всіх випадках інтракраніальних кровотеч, геморагічних інсультів, та у 37 % [52] серйозних кровотеч.
- Передбачається, що частота подій і відносний ефект лікування не змінюються з віком, а також що рівень відносної смертності пацієнтів з ФП відповідає рівню загальної смертності для даного віку у популяції.
- У моделі також не передбачено зміни ймовірності настання таких станів як інфаркт міокарда, інсульт, інтракраніальні крововиливи, інших кровотеч із зростанням віку.
- Корисності станів включених до моделі були отримані з літератури, та були отримані під час дослідження у Великобританії. Припускається, що корисності з літературних джерел є релевантними для України.
- В аналіз включено витрати лише на лікування гострих подій, та курс гострої реабілітації. Вартість довгострокового догляду, реабілітації, паліативної допомоги у постподійних станах не включалась в аналіз через відсутність достовірних даних щодо вартості, потреби, та частку пацієнтів що отримують такі види допомоги.

2.3. Вхідні дані використані у моделі

Ймовірності переходу між станами здоров'я отримані з клінічної літератури і попередніх досліджень економічної ефективності [10, 15, 16, 35, 44, 53, 54, 55] та наведені в таблиці 2.3. Дані представлені у вигляді відносної ймовірності виникнення подій.

Таблиця 2.3

Ймовірність виникнення подій у групах варфарину та апіксабану, та співвідношення ризиків (довірчий інтервал 95 %)

Назва події	Ймовірність виникнення події		Показник HR (95 % CI)
	Апіксабан	Варфарин	
Ішемічний інсульт	0,0098	0,0108	1.09 (0.89-1.35)
Внутрішньочерепний крововилив	0,0033	0,008	2.38 (1.72-3.33)
Інші значні кровотечі	0,0179	0,0227	1.27 (1.08-1.47)
Клінічно значимі невеликі кровотечі	0,0208	0,0299	1.43 (1.24-1.66)
Інфаркт міокарда	0,0053	0,0061	1.14 (0.86-1.52)
Системний емболізм	0,0009	0,001	1.11 (0.57-2.27)

У таблиці 2.4 наведено розподіл важкості перебігу ішемічного та геморагічного інсультів у групах апіксабану та варфарину, а також частка летальних випадків внаслідок ішемічного та геморагічного інсульту у кожній із терапевтичній стратегій [44].

Таблиця 2.4

Розподіл важкості перебігу інсультів у когорті

	Апіксабан	Варфарин
Розподіл важкості перебігу ішемічного інсульту		
Легкий	53 %	45 %
Середньої важкості	21 %	30 %
Важкий	8 %	10 %
Летальний	18 %	15 %
Розподіл важкості перебігу геморагічного інсульту		
Легкий	23 %	20 %
Середньої важкості	32 %	15 %
Важкий	10%	12 %
Летальний	35 %	53 %
Відсоток геморагічних інсультів серед ВЧК	77 %	64 %

У таблиці 2.5 представлено інші додаткові показники використані при моделюванні, а саме ризик повторного ішемічного та геморагічного інсульту, рівня летальності від інтракраніальних крововиливів, інших великих кровотеч, системної емболії, інфаркту міокарда та повторних ішемічного чи геморагічного інсультів [44, 54-55].

Таблиця 2.5

Деякі показники ймовірності виникнення подій у моделі

Показники	Значення
Ризик повторного ішемічного інсульту	0,041
Ризик повторного геморагічного	0,03
Летальність внаслідок інтракраніальних крововиливів	13 %
Летальність внаслідок інших великих кровотеч	2 %
Летальність системної емболії	9.4 %
Летальність інфаркту міокарда	12 %
Летальність після повторного ішемічного інсульту в групі Post nM_IS	25 %
Летальність після повторного геморагічного інсульту у групі Post nM_ICH	31 %
Летальність після повторного інсульту у групах після важкого ішемічного та геморагічного інсульту	100 %

Корисності станів здоров'я. Для розрахунку ефективності кожної із терапевтичних стратегій антикоагуляції використано аналіз вартості та корисностей, які оцінюються з допомогою обрахунку кількості років життя скорегованих на якість (QALY). Оцінки корисностей станів здоров'я, що були отримані з літературних джерел [16, 35, 36, 44] та використані у моделі наведено у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Показники корисностей станів здоров'я використані у моделі

Стан здоров'я	Показник QALY	Стандартна помилка
Неклапанна ФП, прийом варфарину	0,715	0,0095
Неклапанна ФП, прийом апіксабану	0,725	0,0095
Інші великі кровотечі (варфарин)	0,705	0,0299
Інші великі кровотечі (апіксабан)	0,715	0,0299
Клінічно значні невеликі кровотечі(варфарин)	0,710	0,0299
Клінічно значні невеликі кровотечі(апіксабан)	0,720	0,0299
Внутрішньочерепні крововиливи(варфарин)	0,700	0,0299
Внутрішньочерепні крововиливи(апіксабан)	0,710	0,0299
Інфаркт міокарда	0,6151	0,0299
Системна емболія	0,6265	0,0299
Ішемічний чи геморагічний інсульт		
Легкий	0,651	0,0299
Середньої важкості	0,5646	0,0299
Важкий	0,5142	0,0299

Вартості терапевтичних стратегій та лікування гострих станів.

Обрахунок вартості лікування проводився з точки зору системи охорони здоров'я та єдиного платника за медичні послуги в особі Національної служби здоров'я України. Слід зазначити, що деякі з витрат в моделі, на сьогодні не включені до програми медичних гарантій (наприклад, контроль МНВ), проте, на нашу думку ці витрати в подальшому можуть бути включені до ПМГ для досягнення показників універсального охоплення медичною допомогою.

Ще одною особливістю даного аналізу є складність обрахунку вартості лікувальних стратегій в умовах економічної нестабільності та значного рівня інфляції національної валюти. У зв'язку із значною нестійкістю національної

валюти, потребою у використанні даних різних часових проміжків, порівнянні даних для оцінки вартостей, прийнято рішення проводити усі обрахунки у доларах США. Для перерахунку вартості у гривні використовувався курс Національного банку України на час виходу нормативного документа, якщо не вказано іншого обмінного курсу валют безпосередньо у нормативному акті.

Для обрахунку вартості кожної із терапевтичних стратегій було проведено наступні розрахунки: у групі варфарину - ціна препарату варфарин, отримана із реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ України станом на 05.04.2023. Дана вартість становила 50,23 грн за 30 таблеток у дозі 5 мг, при курсі 32,29 за 1 євро, що дорівнює 1,56 євро, або 1,84 долара США. Відтак, річна вартість препарату становить 602,77 грн або 22,08 доларів США.

Стосовно апіксабану, ціна для розрахунку взята з наказу МОЗ України №1963 «Про затвердження Реєстру відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 31 жовтня 2022 року» від 01.11.2022 року, де вона вказана у розмірі 35,23 грн за 1 таблетку 5 мг. Відтак, вартість 1 місяця лікування буде становити 1 056,9 грн, що відповідно з курсом НБУ 36,57 грн/дол.США становить: 28,9 долара США. Річна вартість лікування становить: 12 682,8 грн, або 346,8 долара США.

Відповідно до рекомендацій Американської кардіологічної асоціації від 2019 року пацієнтам слід проводити визначення МНВ щотижня на початку лікування та щомісячно у випадку стабільних цільових значень МНВ [56]. Відповідно у моделі було передбачено 8 епізодів контролю МНВ у перші 2 місяці від початку прийому варфарину, та щомісячні тестування у подальшому. Відтак у перший рік лікування враховано 18 візитів контролю МНВ, у всіх наступних – 12 епізодів лабораторного контролю. Єдиним лабораторним показником, який рутинно необхідно оцінювати щонайменше 1 раз у рік при прийомі НОАК є рівень креатиніну, однак з огляду когорту пацієнтів з оцінкою за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, контроль рівня креатиніну є також обов'язковим показником для визначення у практично 100 % пацієнтів з даної когорти, відтак вартість

даного лабораторного показника була виключена з аналізу. Для обрахунку вартості лабораторного контролю було проаналізовано ринкові ціни у медичних лабораторіях. Так, мережа лабораторій «Синево» пропонує визначення МВН за ціною у 180 грн, «Діла» – 145 грн, «Ескулаб» – 144 грн, «Медіс» – 113 грн. У дані ціни не включено вартість забору матеріалу. Натомість, відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 15.02.2021 № 133 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II-IV кварталах 2021 року», що регламентує надання медичних послуг в межах Програми медичних гарантій включено оплату за виконання основних лабораторних досліджень із базовою ставкою у 150 грн та коефіцієнтом 0,721, що у результаті дає 108,15 грн. Така ціна за проведення лабораторного контролю МВН є близькою до ринкової, відтак вирішено в аналізі використовувати саме тариф НСЗУ для інших основних лабораторних досліджень, та була використана у аналізі.

Відсутність потреби в лабораторному контролі при прийомі НОАК та їх кращий профіль безпеки також дозволяє зменшити потребу у візитах до лікаря. Відповідно до розуміння клінічного перебігу захворювання було опрацьовано припущення, що у перший рік лікування пацієнти у середньому будуть потребувати 8 візитів до лікаря у групі варфарину, та 4 візитів у групі апіксабану, у всі наступні роки було враховано 4 візити в рік для групи варфарину, та 2 візити для апіксабану. Для моделювання вартості використано тариф НСЗУ за надання амбулаторної допомоги на рівні базової ставки у 150 гривень, та корегуючого коефіцієнта 0,371, тобто 55,65 грн за консультацію.

Для обрахунку гострих станів викликаних фібриляцією передсердь, використано тарифи затверджені Постановою Кабінету Міністрів України від 27.12.2022 № 1464 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році». У загальну вартість було включено тарифи для оплати за надання стаціонарної допомоги з та без проведення хірургічних втручань, при наданні допомоги за пакетами

пріоритетних послуг, а також пакети з надання послуг реабілітації, де це було клінічно доцільним.

У програмі медичних гарантій не передбачено диференціації оплати відповідно до важкості перебігу ішемічного чи геморагічного інсульту, проте передбачено тарифи відповідно до методу лікування – консервативне лікування, тромболітична терапія чи тромбоекстракція (використовуються лише при ішемічних інсультах). Також використовуються корегуючі коефіцієнти, які можуть використовуватись як сурогатні показники важкості, наприклад, при базовій глобальній ставці у 8 635 грн, для штучної вентиляції легень (ШВЛ) тривалістю більше 96 годин застосовується коефіцієнт у 9,042, а при ШВЛ більше 336 годин – 16,047, тобто вартість лікування може зрости на 138 565 гривень у такому випадку. Відтак, для моделювання диференціації у оплаті відповідно до важкості перебігу інсульту було використано наступний підхід: для ішемічного та геморагічного інсульту легкого ступеня важкості використано базовий тариф за консервативне лікування інсульту у розмірі 14 952 гривні. Також вважається, що після інсульту легкого ступеня не буде проводитись окремого курсу реабілітації. Надалі було використано дані звіту НСЗУ за 4-ий квартал 2022 року, згідно якого у четвертому кварталі 2022 року було оплачено НСЗУ за 27 494 випадки лікування мозкового інсульту, у розмірі 797 281 092 грн. Відповідно середній показник становить 28 998 грн. за 1 випадок пролікованого мозкового інсульту. Цей показник буде використаний у подальших розрахунках.

Було змодельовано наступне припущення: для ішемічного чи геморагічного інсульту середньої важкості використовується тариф за 1 пролікований випадок на рівні 28 998 грн., і кожен пацієнт в подальшому пройде 1 курс реабілітацій в амбулаторних умовах, з відповідною оплатою у розмірі 10 820 грн. Для важкого ішемічного та геморагічного інсульту було використано подвійне значення отриманого середнього значення, тобто 57 996 грн., а також вважалось, що кожен пацієнт після важкого інсульту пройде один курс стаціонарної та один курс амбулаторної реабілітації. Для всіх фатальних

випадків також використаний тариф на лікування передбачений для важкого інсульту.

Для інфаркту міокарда розрахунок середнього значення оплати за пролікований випадок проведено аналогічно. Згідно звіту НСЗУ за 4-ий квартал 2022 року було оплачено 7 041 випадок лікування на суму 289 740 845 грн, відповідно середній показник становить 41 150 грн за 1 пролікований випадок інфаркту міокарда. При цьому було використано певні припущення щодо значень для вартостей, а саме: для клінічно значимих невеликих кровотеч було використано тариф для оплати за лікування носових кровотеч – 3 307 гривень, для інших великих кровотеч – тариф для лікування кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу 14 757,22 грн, оскільки останнє є еквівалентом важкої кровотечі, на відміну від загального тарифу лікування шлунково-кишкових кровотеч, що можуть мати різну інтенсивність. Для системної емболії використано тариф «Судинні операції, крім реконструкції великих судин, з використанням апарата штучного кровообігу або без його використання» – 22 917,29 грн, для інших інтракраніальних крововиливів використано тариф «Операції на черепі» - 47 924,25 грн. Повний перелік базових тарифів, використаних у моделі наведено у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Базові вартості, які були використані у моделі у гривнях та їх еквівалент виражений у доларах США

Подія	Вартість, грн	Вартість, дол. США
1	2	3
Апіксабан (річна вартість препарату)	12682,80	346,80
Варфарин (річна вартість препарату)	602,76	22,10
Варфарин вартість лабораторного контролю та візитів до лікаря – 1-ий рік	2391,90	65,40
Апіксабан вартість візитів до лікаря – 1-ий рік	222,60	6,10

Продовження Таблиці 2.7

1	2	3
Варфарин вартість лабораторного контролю та візитів до лікаря – наступні роки	1520,40	41,60
Апіксабан вартість візитів до лікаря – наступні роки	111,30	3,00
Інсульт легкий	14952,00	409,00
Інсульт середньої важкості	28998,00	793,20
Інсульт важкий	57996,00	1 586,30
Курс амбулаторної реабілітації	10820,00	296,00
Курс стаціонарної реабілітації	19769,00	540,70
Внутрішньочерепний крововилив	47924,25	1310,80
Інфаркт міокарда	41150,00	1125,50
Системна емболія	22917, 29	626,80
Великі кровотечі	14757,22	403,60
Клінічно значимі невеликі кровотечі	3307,00	90,50

2.4. Аналіз ймовірнісної чутливості

Очевидно, що при економічному моделюванні середні значення витрат чи ефективності не можуть відображати усіх різноманітних варіантів розвитку подій у кожному з індивідуальних випадків. Відповідно, для обчислення впливу невизначеності на показники економічного аналізу використовується аналіз ймовірнісної чутливості (Probabilistic sensitivity analysis - PSA). Використання цього інструменту дозволяє підтвердити надійність оцінки базового сценарію, оцінити відсоток випадків, при яких показники невизначеності можуть впливати на показник економічної ефективності.

Відповідно до даних літератури, при економічному моделюванні для корисностей та ймовірностей переходів варто використовувати бета-розподіл, а для оцінки вартості – гамма-розподіл [8, 10, 12, 15, 36].

Відповідні розподіли було використано й у цій моделі: гамма-розподіл для вартостей, та бета-розподіл для корисностей. Натомість, клінічна ефективність препаратів залишалась сталою під час аналізу ймовірнісної чутливості, відповідно до даних отриманих з клінічних досліджень. Аналіз ймовірнісної чутливості виконувався шляхом одночасного варіювання всіх параметрів моделі у випадковій вибірці з відповідних розподілів. Для цього було проведено аналіз з використанням методу Монте-Карло та проведенням 29500 симуляцій.

Показники (значення та стандартна помилка) для формування розподілу стосовно корисностей наведені у таблиці 2.6. Для застосування аналізу ймовірнісної чутливості для вартостей, за відсутності інформації щодо можливих діапазонів витрат, та їх розподілу, було використано припущення, що розподіл витрат відповідає гама-розподілу, при цьому нижня межа є мінімальним значенням у діапазоні, а верхня межа максимальним значенням. У таблиці 2.8 наведено середні значення та припущення щодо можливого діапазону вартостей, та відповідно розраховані значення стандартного відхилення для побудови гама-розподілу.

Таблиця 2.8

Основні вартості, ймовірний діапазон вартості та стандартне відхилення, обраховане згідно показників гамма розподілу

Подія	Вартість, дол. США	Ймовірний діапазон	Стандартне відхилення
1	2	3	4
Апіксабан (річна вартість препарату)	346,8	250-350	27,6
Варфарин (річна вартість препарату)	22,1	18-24	1,76
Варфарин вартість ініціального підбору дозу та медичного контролю – 1-ий рік	23,8	20-40	3,851
Апіксабан вартість візитів до лікаря – 1-ий рік	6,1	5-20	1,37
Апіксабан (річна вартість препарату)	346,8	250-350	27,6

Продовження Таблиці 2.8

1	2	3	4
Варфарин (річна вартість препарату)	22,1	18-24	1,76
Варфарин вартість ініціального підбору дозу та медичного контролю – 1-ий рік	23,8	20-40	3,851
Варфарин вартість лабораторного контролю та візитів до лікаря – наступні роки	41,6	30-60	6,38
Апіксабан вартість візитів до лікаря – наступні роки	3,0	2-10	0,59
Інсульт легкий	409,0	350-500	32,4
Інсульт середньої важкості	793,2	600-1000	84,31
Інсульт важкий	1 586,3	1000-3000	337,25
Внутрішньочерепний крововилив	1310,8	1000-1600	97,5
Інфаркт міокарда	1125,5	900-1600	96,3
Системна емболія	626,8	450-800	65,8
Великі кровотечі	403,6	300-600	38,5
Клінічно значимі невеликі кровотечі	90,5	50-150	18,1

2.5. Тестування сценаріїв

Для різнобічного аналізу даних, отриманих з моделі, було прийнято рішення, окрім аналізу базового сценарію зазначеного вище, провести обрахунок показників для інших сценаріїв.

Сценарій 1. Стартовий вік когорти – 60 років, горизонт планування 40 років. Для базового сценарію було використано когорту із стартовим віком 70 років, що відповідало середньому віку пацієнтів у клінічних дослідженнях, а також інших економічних аналізах. Ці демографічні показники є репрезентативними для населення розвинених європейських країн, таких як

Великобританія [17] чи Італія [24], однак не є репрезентативним для України, оскільки згідно даних Державної служби статистики очікувана тривалість життя для обох статей в Україні становить 71,35 років, а для чоловіків – лише 66,39. Відтак, для наближення економічної моделі до реалій України прийнято рішення змінити стартовий вік когорти на 60 років, та часовий горизонт планування до 40 років.

Сценарій 2. Оцінка у когорті пацієнтів віком 80 років та горизонтом планування у 20 років.

Сценарій 3. З метою оцінки короткострокового клінічного та економічного ефекту від впровадження терапевтичної стратегії з використанням апіксабану, проведено моделювання у базовій когорті віком 70 років, із часовим проміжком у 5 років, що може надати додаткову інформацію щодо черговості запровадження реімбурсації на даний препарат.

Сценарій 4. Оцінка економічної ефективності за умов різних порогів WTP. Згідно рекомендації ВООЗ щодо порогових значень показника готовності платити, рівень WTP розраховується відповідно до показника ВВП на душу населення. Вважається, що витрати, що становлять менше 1 ВВП на душу населення є витрати з високою економічною ефективністю, а витрати у межах 1–3 ВВП на душу населення є ефективними для країн із середнім рівнем доходу [3, 57]. Проте, дослідження показують, що такий підхід не завжди виправданий, особливо у країн з низьким чи середнім рівнем доходу. Також широко обговорюється потреба в впровадженні локальних рівнів WTP, чи зниження порогу до рівня 0,5–1,5 ВВП на душу населення [58-60].

Відтак, було проведено додаткові розрахунки граничної вартості препарату апіксабан, необхідні для досягнення економічної ефективності при значеннях WTP на рівні $2 \times \text{ВВП}$, $1,5 \times \text{ВВП}$, та $1 \times \text{ВВП}$. Проведено контрольне моделювання із встановленою граничною вартістю при рівні WTP у $1,5 \times \text{ВВП}$.

2.6. Обмеження аналізу

Як і будь-який інший економічний аналіз, дана модель не позбавлена певних обмежень. По-перше, значним обмеженням цього аналізу є відсутність надійної статистичної інформації. Це стосується як загалом кількості та демографічного складу населення України в умовах повномасштабної війни, так і показників поширеності, захворюваності, та показників ефективності лікувальних стратегій в Україні.

По-друге, у даному аналізі враховувались лише кошти на лікування та реабілітацію після гострих подій, з точки зору держави як платника. При цьому, не було враховано особистих витрат пацієнтів, які все ще становлять значну частку у системі охорони здоров'я, а також не враховано потребу та витрати на довгостроковий догляд та паліативну/хоспісну допомогу.

По-третє, використано припущення про відповідність даних, отриманих у клінічних дослідженнях, даним у реальному житті. Наприклад, ефективність варфарину напряду залежить від адекватного контролю показників МНВ, корекції дозування та часу перебування у терапевтичному вікні. Для проведення аналізу використано дані щодо ефективності варфарину отримані з клінічних досліджень, проте реальна картина у клінічній практиці та клінічних дослідження часто відрізняються кардинально. У літературних джерелах було показано, що час перебування у терапевтичному вікні становить у середньому від 41 % до 72 % часу. Відтак, у реальних умовах ефективність та профіль безпеки варфарину, очікувано буде нижчим ніж представлений у моделі. Отже, можна очікувати на певну перевагу для апіксабану при використанні даних з клінічної практики та реєстрів [2, 11, 12]. До цих припущень слід додати також припущення про 100 %-ний комплаєнс до лікування, стала ефективність препаратів впродовж всього часу моделювання, відсутність небажаних та побічних дій ліків, та витрат на їх лікування.

Четвертим обмеженням є обмеження безпосередньо моделювання. Зокрема, для апіксабану було виявлено зниження смертності від усіх причин,

однак ця клінічна перевага не була включена у аналіз. Корекція базових показників смертності щодо виключення таких причин як ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, інфаркт міокарда, масивні кровотечі також не проводилось. Варто зазначити, що у моделі не передбачено практики зміни терапевтичної стратегії, що, очевидно, має місце у реальному житті. Не передбачено також зменшення дози апіксабану на 2.5 мг два рази на добу для пацієнтів старечого віку, з явищами ниркової недостатності та зниженою масою тіла.

Нарешті, при оцінці використовувались граничні оптово-відпускні ціни, а комерційна пропозиція надана виробником для експертизи у ДЕЦ МОЗ України є конфіденційною. Зрозуміло, що вартість препарату буде мати значний вплив на показник ICER у даному аналізі, проте наявна інформація з відкритих джерел, а також тестування різних порогових значень готовності платити, та відповідно, порогового значення ціни дозволяє припустити економічно обґрунтований рівень ціни при включенні у програму реімбурсації.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Узагальнені результати моделювання

Для проведення оцінки та обговорення результатів постала задача обрахувати цільову популяцію даного аналізу, а саме пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. Дані щодо поширеності цього захворювання значно різняться згідно офіційної статистики та оціночних розрахунків. Так, двома заявниками до Державного експертного центру МОЗ України щодо оцінки медичних технологій препаратів з групи НОАК було використано дані центру медичної статистики МОЗ України, та було обраховано середнє значення поширеності ФП за період 2015-2017 роки на рівні 40 786. Натомість при використанні заявниками даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME) поширеність ФП станом на 2019 рік в Україні становила 845 400,73 (у межах довірчого інтервалу у 95 % 644 913,31-1 098 154,13); а захворюваність – 57 170,99 (95 % СІ 43 611,08-73 280,38). Для визначення цільової популяції, що потребуватиме антикоагулянтної терапії заявниками було використано долю у популяції неклапанної ФП на рівні 90,93 %, та частку пацієнтів із оцінкою за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 1 (95,03 %) чи ≥ 2 (83,40 %). Відтак очікувана кількість пацієнтів на підставі даних IHME становила в межах 518 010–590 246.

У сучасних реаліях України в час повномасштабної військової агресії, доцільною буде практика максимально цільового призначення дороговартісних ліків у межах програми реімбурсації. Для оцінки категорії пацієнтів, що отримають максимальну користь, та є пріоритетною групою для препаратів НОАК, є пацієнти з високого ризику згідно наступних критеріїв: ФП з оцінкою за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 1 та HAS-BLED > 3 , або часом у терапевтичному вікні < 70 % чи об'єктивними труднощами у контролі показника МНВ. Для

обрахунку чисельності цієї пріоритетної групи у даному аналізі було застосовано методику використану Pradelli et al. [53]. Для цього було проведено наступні обрахунки: $845\,400$ (поширеність згідно даних ІНМЕ) $\times 0.7$ (відсоток НФП) $\times 0.5$ (відсоток пацієнтів високого ризику), що буде становити $295\,890$ пацієнтів.

Для оцінки базового сценарію проведено аналіз шляхом мікросимуляції Монте-Карло із проведенням $29\,500$ ітерацій. Отримано наступні результати: показник інкрементальної ефективності апіксабану становив 0.32 QALY, показник ICER становив $8\,795$ доларів США, що нижче порогового значення WTP у $11\,000$ доларів США, тобто така інтервенція вважається економічно ефективною. Результат моделювання представлений на рисунку 3.1. На рисунку 3.2. представлено графічне зображення ціни та ефективності кожної стратегії, та криву прийнятності інтервенції (рисунок 3.3.).

Category	Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	ICER (IC/IE)	NMB	C/E
All (no dominance)								
undominated	Warfarin	1,087		6.84			74,180	159
undominated	Apixaban	3,866	2,780	7.16	0.32	8,795	74,877	540
All referencing common baseline								

Рис. 3.1. Результати моделювання базового сценарію

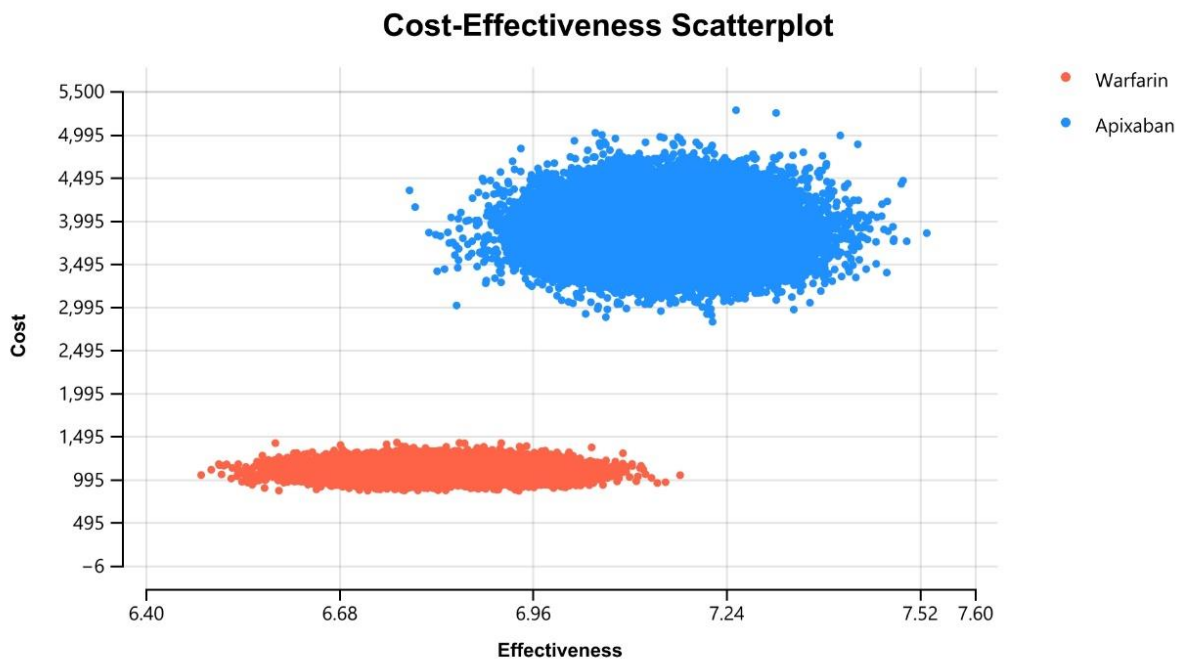


Рис. 3.2. Графічне зображення ціни та ефективності. Базовий сценарій

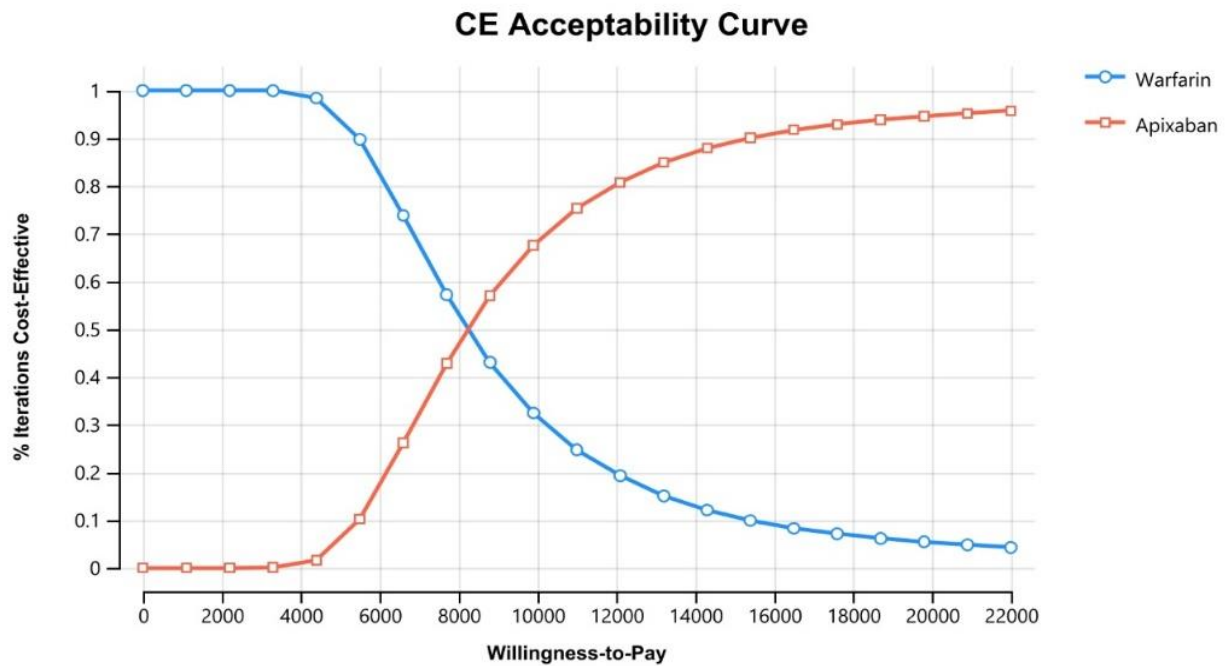


Рис. 3.3. Крива прийнятності інтервенції. Базовий сценарій.

У таблиці 3.1 наведені показники відстеження подій при порівнянні двох терапевтичних стратегій. Варто звернути увагу на збільшення кількості фатальних ішемічних та геморагічних інсультів у групі апіксабану, а також легкого ішемічного інсульту та геморагічного інсульту середньої важкості. Натомість у всіх інших станах здоров'я спостерігається значна перевага апіксабану у вигляді зменшення кровотеч, середньо-важких та важких інсультів, інтракраніальних кровотеч. Також слід зазначити, що збільшена кількість фатальних випадків первинних ішемічних та геморагічних інсультів (68 та 34 випадки відповідно) нівелюється при врахуванні зменшення фатальних випадків у групі апіксабану при повторних ішемічних та геморагічних інсультах (70 та 76 випадків відповідно).

Таблиця 3.1

Результати відстеження подій при моделюванні базового сценарію

Подія	Апіксабан	Варфарин	Різниця
1	2	3	4
Клінічно значимі невеликі кровотечі	6634	8786	-2152
Ішемічний інсульт (легкий)	1582	1373	209
Ішемічний інсульт (середньої важкості)	630	913	-283

Продовження Таблиці 3.1

1	2	3	4
Ішемічний інсульт (важкий)	249	300	-51
Ішемічний інсульт (фатальний)	533	465	68
Геморагічний інсульт (легкий)	186	282	-96
Геморагічний інсульт (середньої важкості)	255	221	34
Геморагічний інсульт (важкий)	81	182	-101
Геморагічний інсульт (фатальний)	273	182	91
Інтракраніальні кровотечі (нефатальні)	187	721	-534
Інтракраніальні кровотечі (фатальні)	28	82	-54
Інфаркт міокарда (нефатальний)	1509	1625	-116
Інфаркт міокарда (фатальний)	200	212	-12
Інші значні кровотечі (нефатальні)	5521	6506	-985
Інші значні кровотечі (фатальні)	100	124	-24
Повторний ішемічний інсульт (нефатальний)	103	181	-78
Повторний ішемічний інсульт (фатальний)	131	201	-70
Повторний геморагічний інсульт (нефатальний)	77	139	-62
Повторний геморагічний інсульт (фатальний)	59	135	-76
Системна емболія (нефатальна)	240	257	-17
Системна емболія (фатальна)	18	22	-4
Позиттєва відміна антикоагулянтної терапії	2021	2389	-368

В подальшому для обрахунку впливу невизначеності щодо корисностей станів здоров'я та основних вартостей у моделі на показники економічної ефективності проведено аналіз ймовірнісної чутливості. Було проведено 29 500 ітерацій із використанням розподілів за показниками якості життя та основними вартостями. Нижче зображено розподіл ціни та ефективності кожної із стратегій. Відповідно до аналізу ймовірнісної чутливості встановлено, що у 75,31 % ітерацій апіксабан був економічно ефективний. Також представлено графічне зображення розподілу показників ICER кожної з ітерацій до рівня порогу готовності платити (рисунок 3.4.).

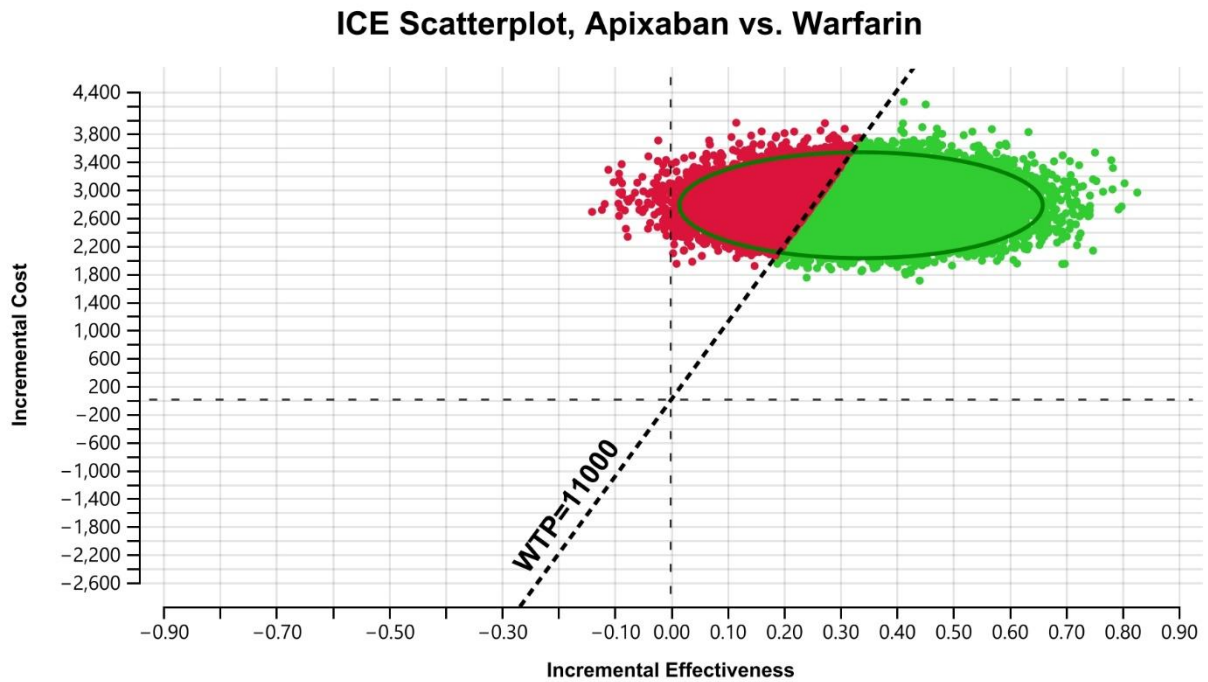


Рис. 3.4. Графічне зображення розподілу показників ICER відповідно до показника WTP. Базовий сценарій.

В подальшому було проведено симуляцію ряду сценаріїв. Першим сценарієм було обрано стартовий вік когорти у 60 років із часовим горизонтом моделі у 40 років, що відповідно до демографічних показників та тривалості життя в Україні, є ситуацією більш наближеною до реалій України. За результатами моделювання отримано наступні результати: інкрементальна ефективність – 0,55 QALY, показник ICER становив 7 581 дол США. Аналогічно було проведено аналіз ймовірної чутливості, при цьому апіксабан був економічно ефективним у 92,13 % ітеарцій. Графіки розподілу ефективності, показника інкрементального коефіцієнту ефективності витрат та крива прийнятності технології наведені на рисунках 3.5.–3.7. відповідно.

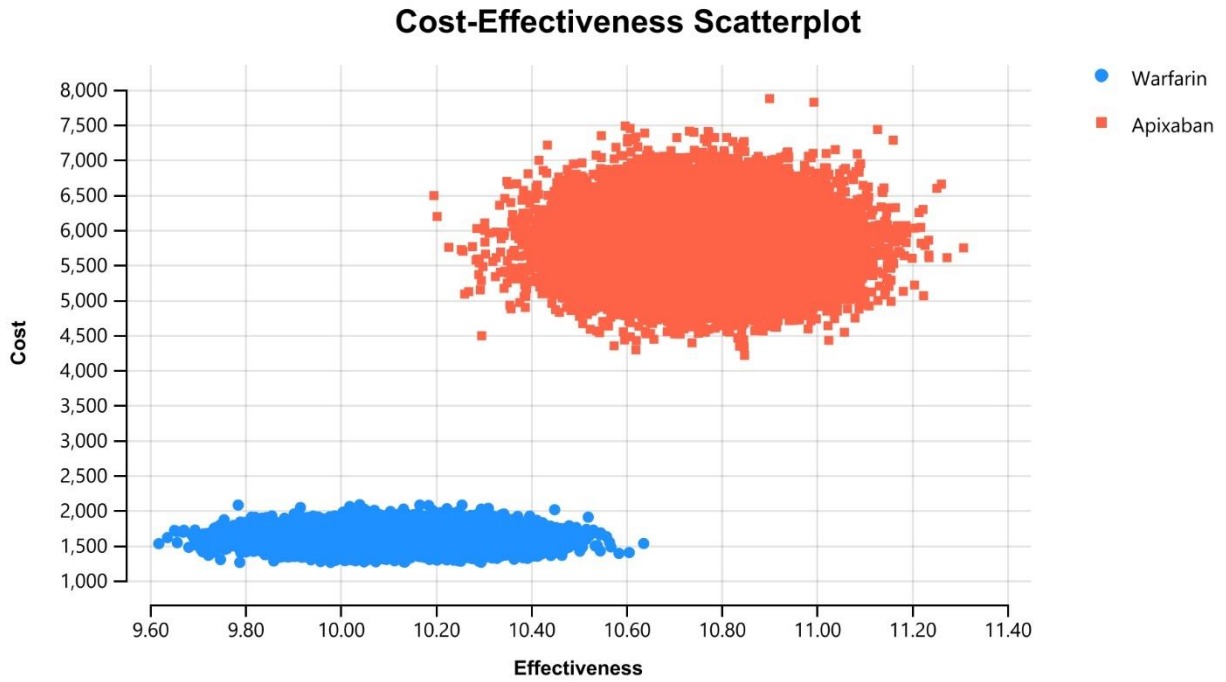


Рис. 3.5. Графічне зображення ціни та ефективності ітерацій у кожній із стратегій. Когорта із стартовим віком 60 років.

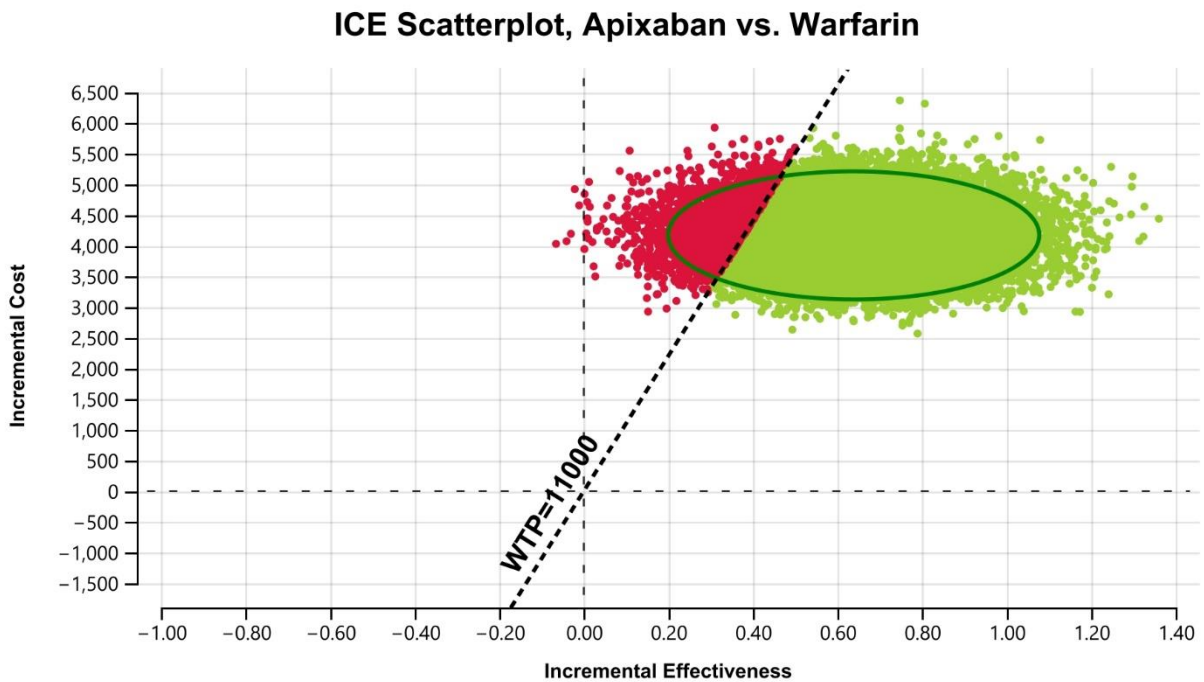


Рис. 3.6. Графічне зображення розподілу показників ICER відповідно до показника WTP. Когорта із стартовим віком 60 років.

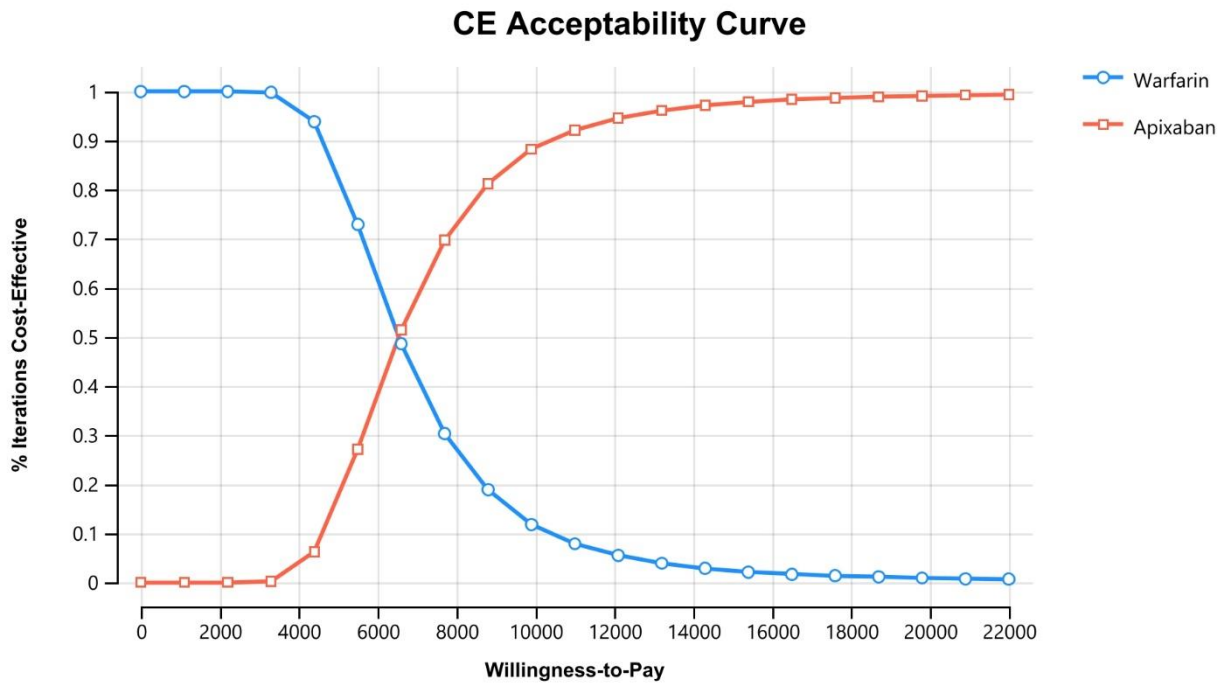


Рис. 3.7. Крива прийнятності інтервенції. Когорта із стартовим віком 60 років.

Наступний змодельований сценарій полягав у стартовому віці когорти у 80 років, та терміном моделювання у 20 років. У результаті моделювання даного сценарію отримано показник інкрементальної ефективності у 0,13 QALY, при цьому загальний показник набутих років життя становив 4.07 QALY у групі апіксабану та 3.94 QALY у групі варфарину. У вказаному сценарії показник ICER становив 12 568 доларів США. Під час аналізу ймовірнісної чутливості, встановлено, що апіксабан був економічно ефективним із показником ICER нижче рівня WTP у 53,15 % випадків, у 45,19 % показник ICER був вищим порогу готовності платити, та у 1,6 % випадків у групі апіксабану спостерігалась нижча ефективність та вища вартість. Нижче (рисунки – 3.8.-3.10.) представлено графіки розподілу ефективності, показника інкрементального коефіцієнту ефективності витрат та крива прийнятності технології.

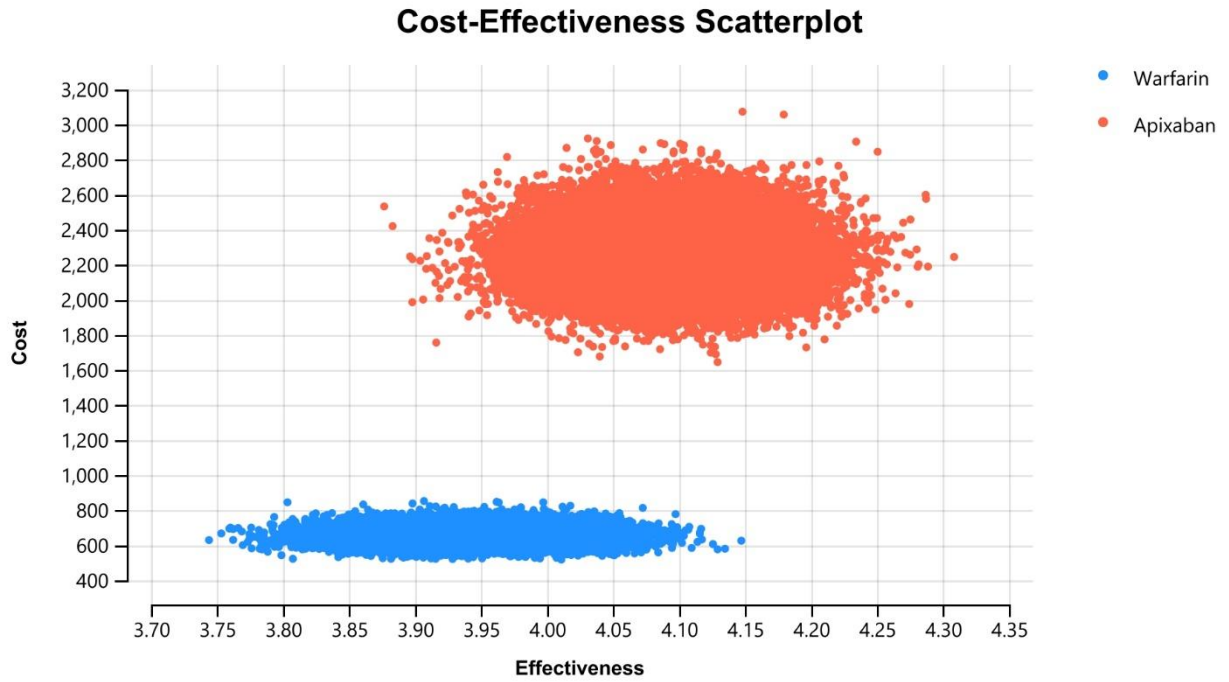


Рис. 3.8. Графічне зображення ціни та ефективності ітерацій у кожній із стратегій. Когорта із стартовим віком 80 років.

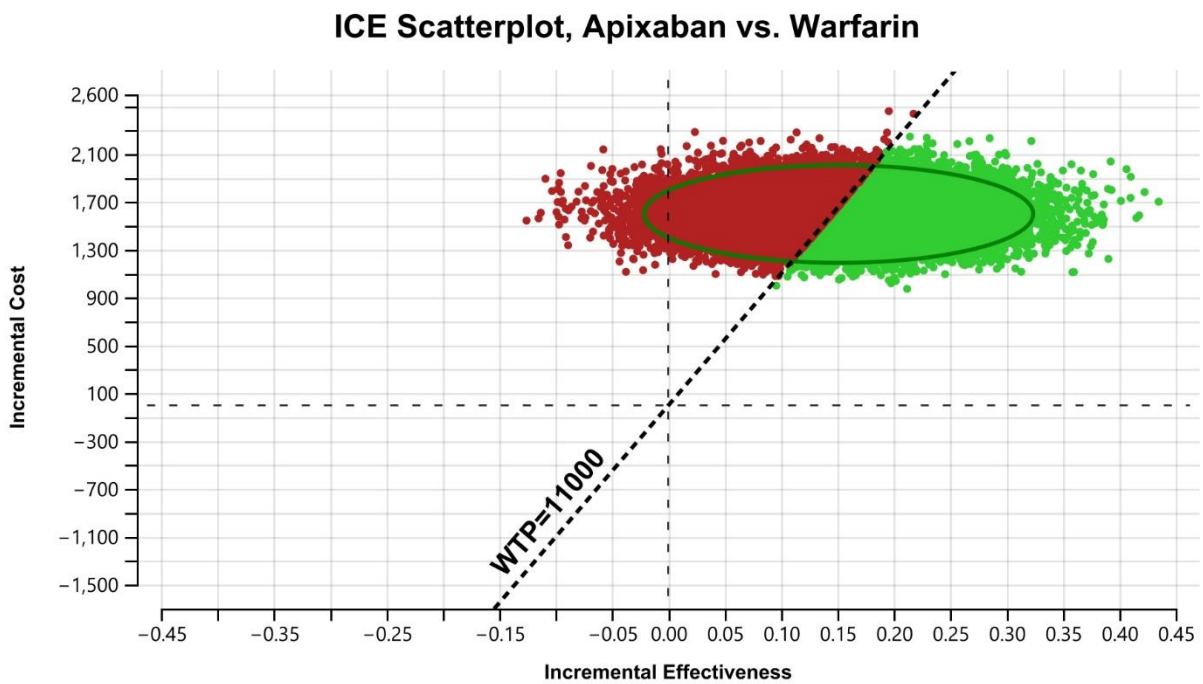


Рис. 3.9. Графічне зображення розподілу показників ICER відповідно до показника WTP. Когорта із стартовим віком 80 років.

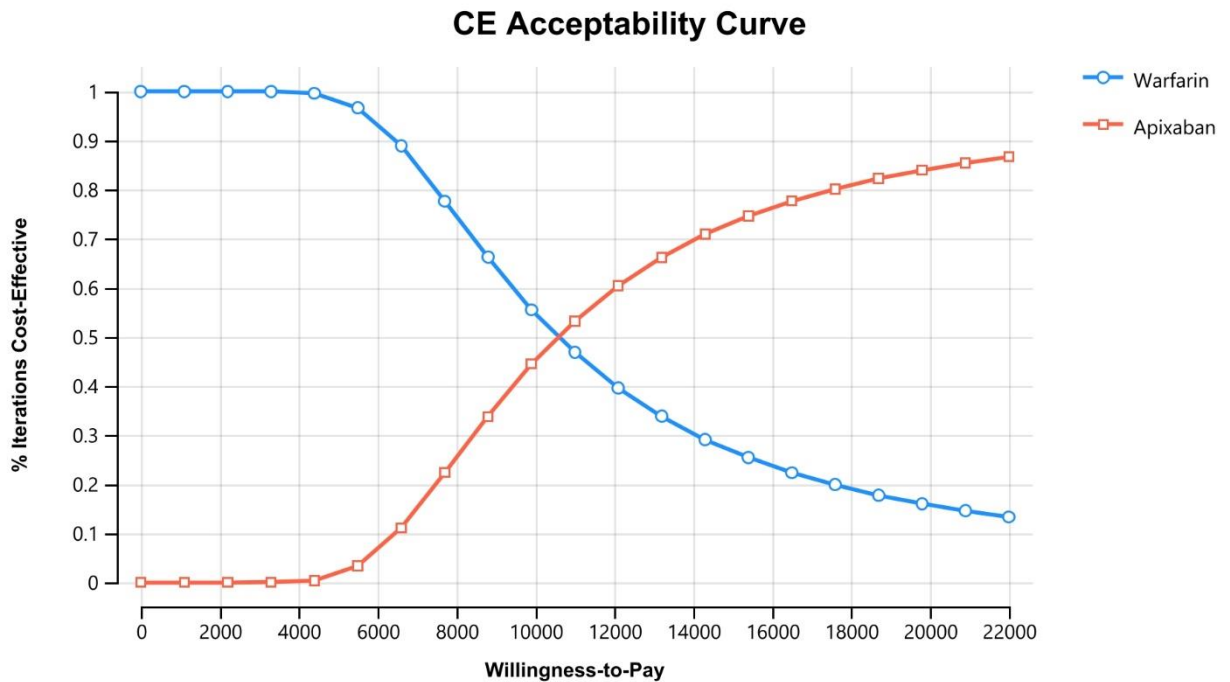


Рис. 3.10. Крива прийнятності інтервенції. Когорта із стартовим віком 80 років.

З огляду на низький показник економічної ефективності в останньому сценарії, де показник ICER був нижчий порогу готовності платити, вирішено провести повторне моделювання у віковій когорті 60 років, де було отриманий найвищий показник економічної ефективності, проте з горизонтом моделювання у 5 років, для визначення економічної ефективності апіксабану у короткостроковій перспективі. У результаті отримано інкрементальний ефект у 0.08 QALY (3.31 та 3.23 QALY у групі апіксабану та варфарину відповідно), показник ICER становив 14 869 доларів США. При аналізі ймовірнісної чутливості встановлено, що показник ICER був нижчим рівня WTP у 30,8%, вище рівня WTP у 61,6%, та у групі апіксабану спостерігалась нижча ефективність та вища вартість у 7,5%. На рисунках 3.11.-3.13. представлено графічне зображення результатів моделювання, а також розподіл показників ICER відповідно до порогу готовності платити та крива прийнятності технології. Слід зазначити на наявність частки у 7,5% ітерацій у яких апіксабан був не лише економічне неефективним, а й мав гіршу ефективність при вищій вартості.

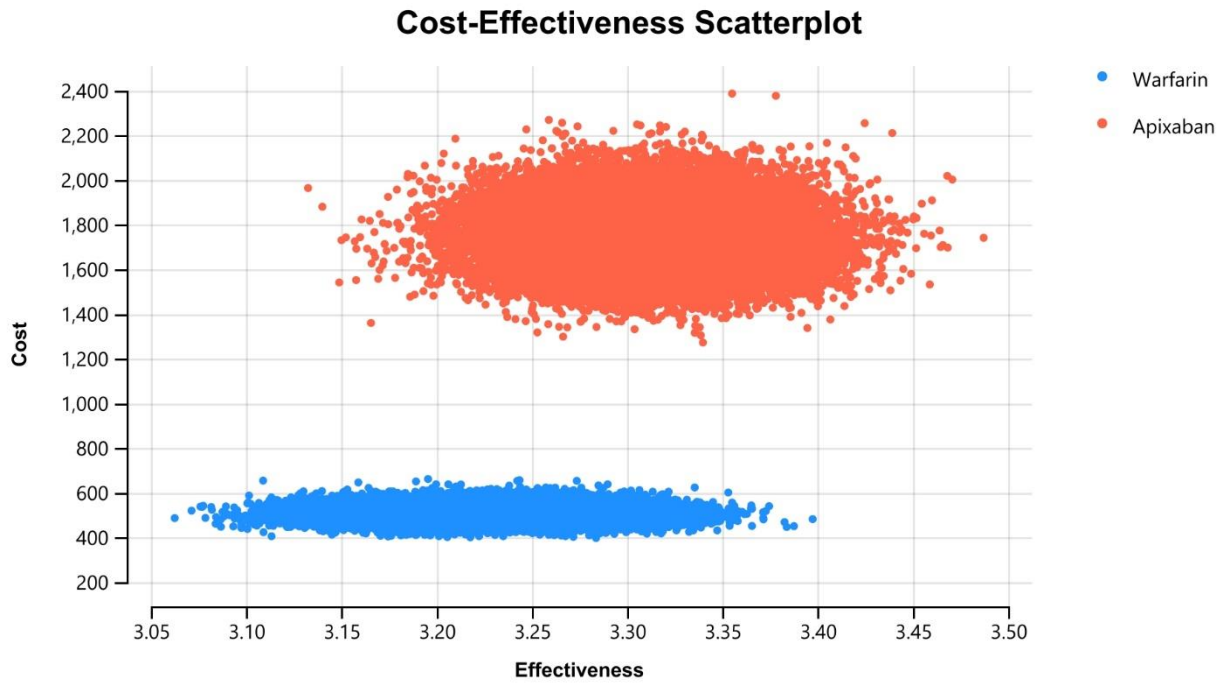


Рис. 3.11. Графічне зображення ціни та ефективності ітерацій у кожній із стратегій. Когорта із стартовим віком 60 років, 5 річна перспектива.

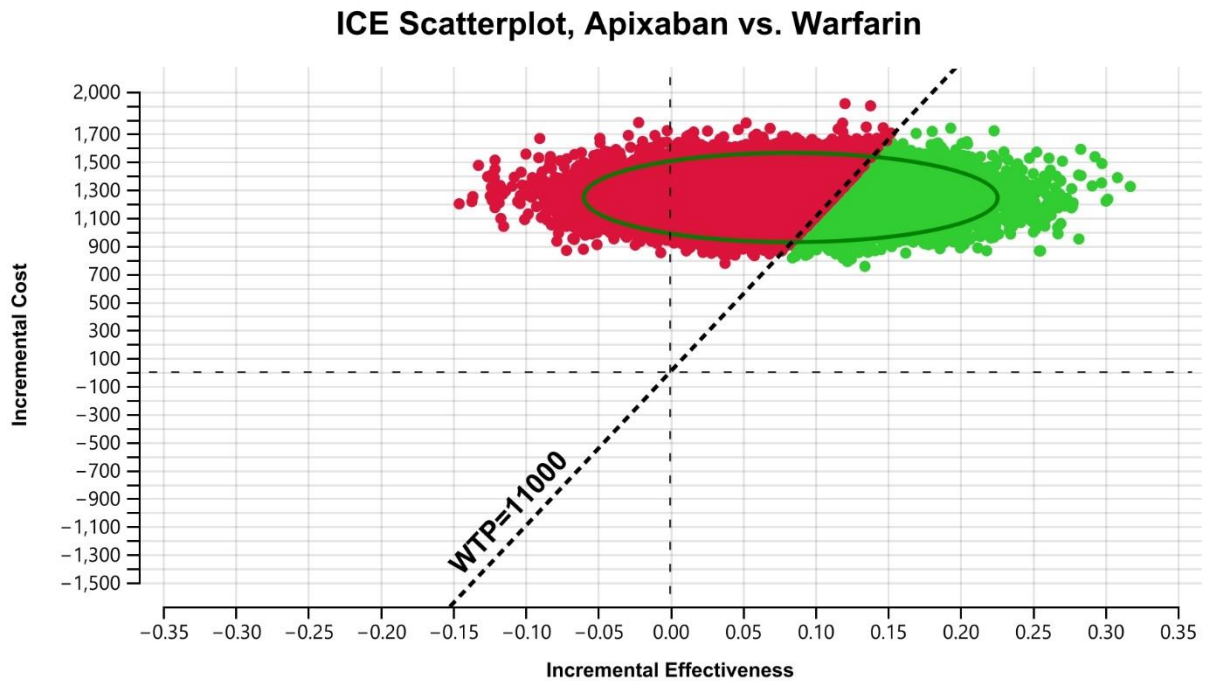


Рис. 3.12. Графічне зображення розподілу показників ICER відповідно до показника WTP. Когорта із стартовим віком 60 років, 5 річна перспектива.

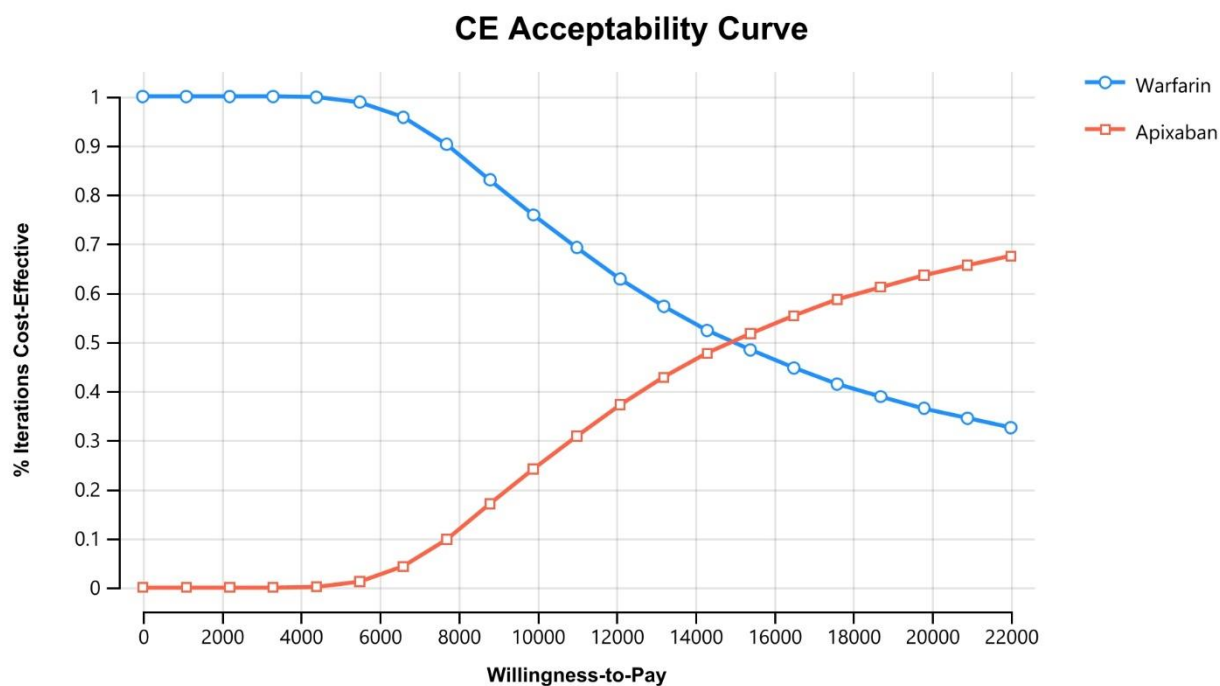


Рис. 3.13. Крива прийнятності інтервенції. Когорта із стартовим віком 60 років, 5 річна перспектива.

В подальшому у базовій моделі із стартовим віком у 70 років та 30 річними горизонтом моделювання проведено аналіз рівня ціни препарату апіксабан, за якої він буде ефективним при різних порогових значеннях WTP. Для цього було обрано значення, що відповідають $1 \times \text{ВВП}$, $1,5 \times \text{ВВП}$ та $2 \times \text{ВВП}$ на душу населення. Аналіз проводився шляхом мікросимуляції у 29500 ітерацій. Результати аналізу представлені у таблиці 3.2. На рисунку 3.14. представлено криву співвідношення базової вартості апіксабану для кожного із рівнів WTP.

Таблиця 3.2

Результати аналізу порогової вартості для різних рівнів WTP

Базова ціна апіксабану	Рівень WTP	Співвідношення WTP до ВВП	Порогова ціна апіксабану	Рівень дисконту
	3700	$1 \times \text{ВВП}$	187.8	45.9 %
	5500	$1.5 \times \text{ВВП}$	244	29.6 %
	7400	$2 \times \text{ВВП}$	303.3	12.5 %
346.8	11000	$3 \times \text{ВВП}$		

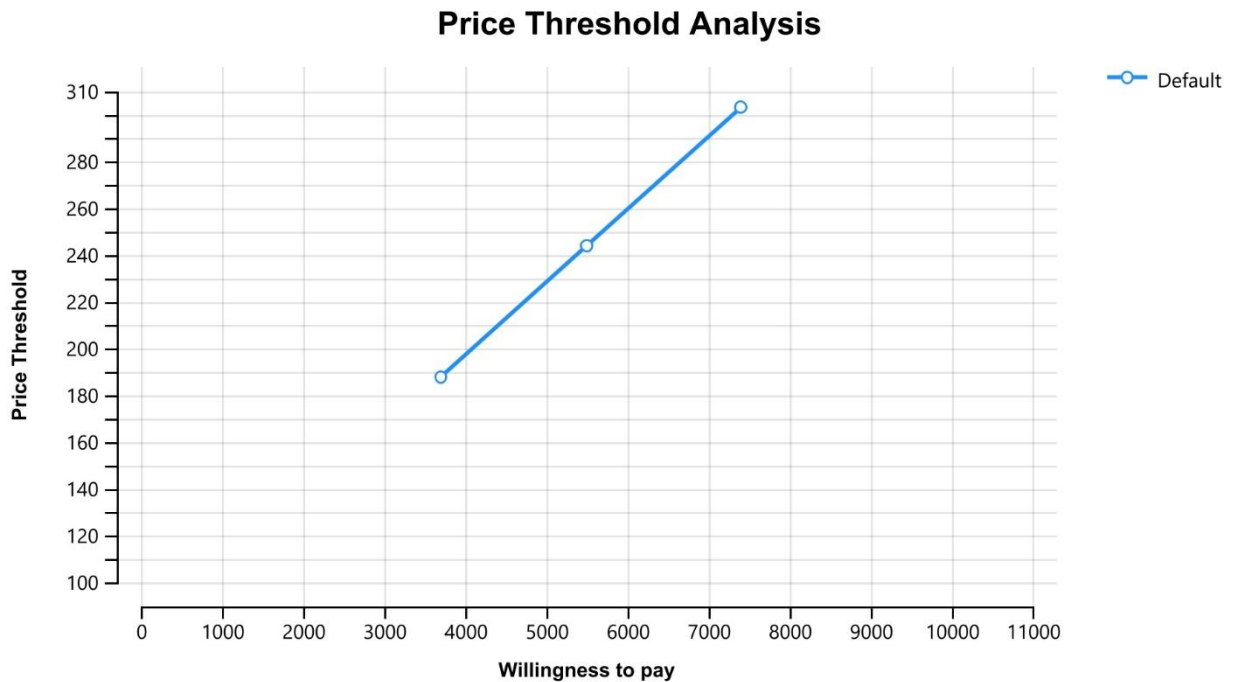


Рис. 3.14. Крива співвідношення порогової вартості препарату апіксабан до різних рівнів WTP.

При детальному аналізі отриманих результатів виявлено, що зниження вартості препарату апіксабан на 30% дозволить залишатися йому економічно ефективним за вдвічі нижчого рівня готовності платити.

Для підтвердження цих даних проведено ще один аналіз мікросимуляції Монте-Карло та проведенням аналізу ймовірнісної чутливості у базовій когорті віком 70 років при рівні WTP 5 500 доларів США та річній вартості апіксабану 240 ± 10 доларів США. Отримано наступні результати: при попередній ефективності у 0.32 QALY, показник ICER становив 5 372 доларів США, що на 39% нижче, ніж у базовому сценарії (8 795 доларів США). При аналізі ймовірнісної чутливості встановлено, що за цих параметрів апіксабан був економічно ефективним у 59.7% ітерацій. Графічне зображення отриманих результатів наведені на рисунках 3.15. – 3.17.

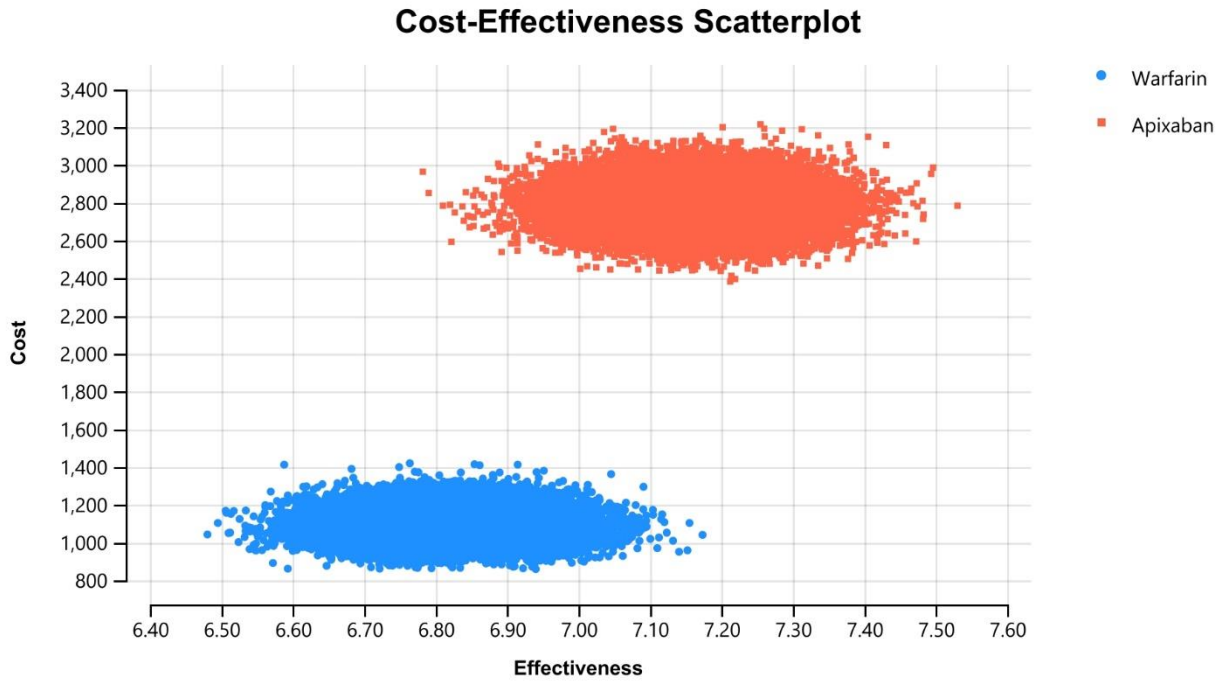


Рис. 3.15. Графічне зображення ціни та ефективності ітерацій у кожній із стратегій. Базовий сценарій із рівнем WTP $1.5 \times \text{ВВП}$

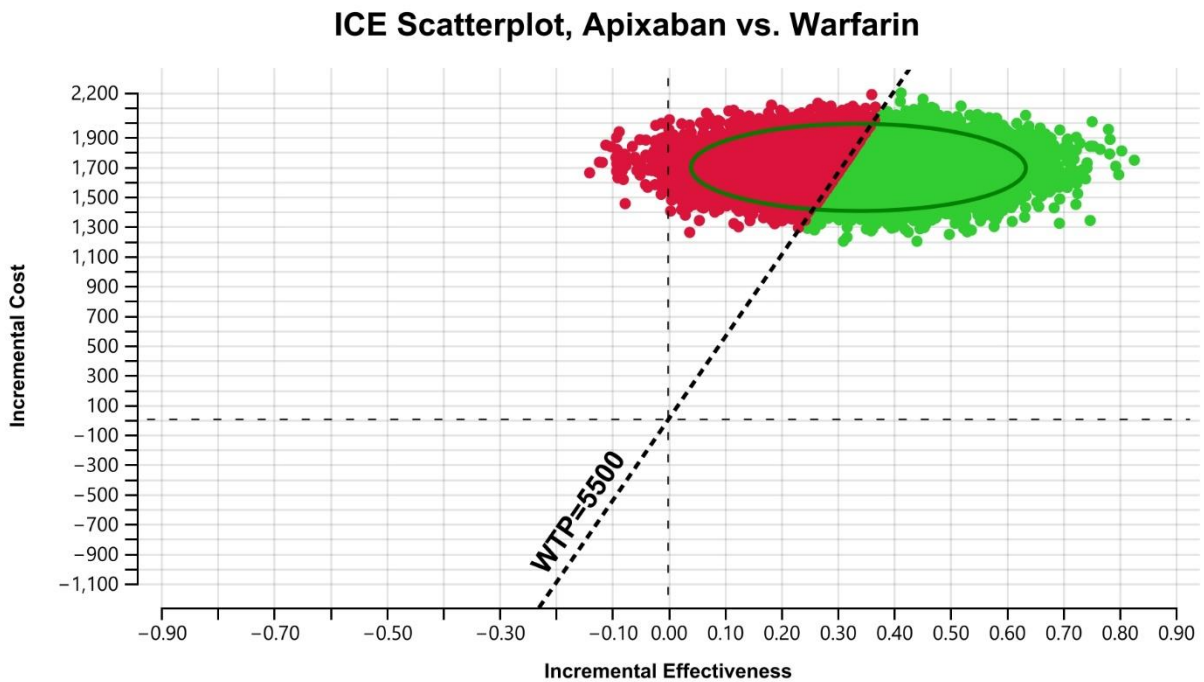


Рис. 23 – 3.16. Графічне зображення розподілу показників ICER відповідно до показника WTP. Базовий сценарій із рівнем WTP $1.5 \times \text{ВВП}$.

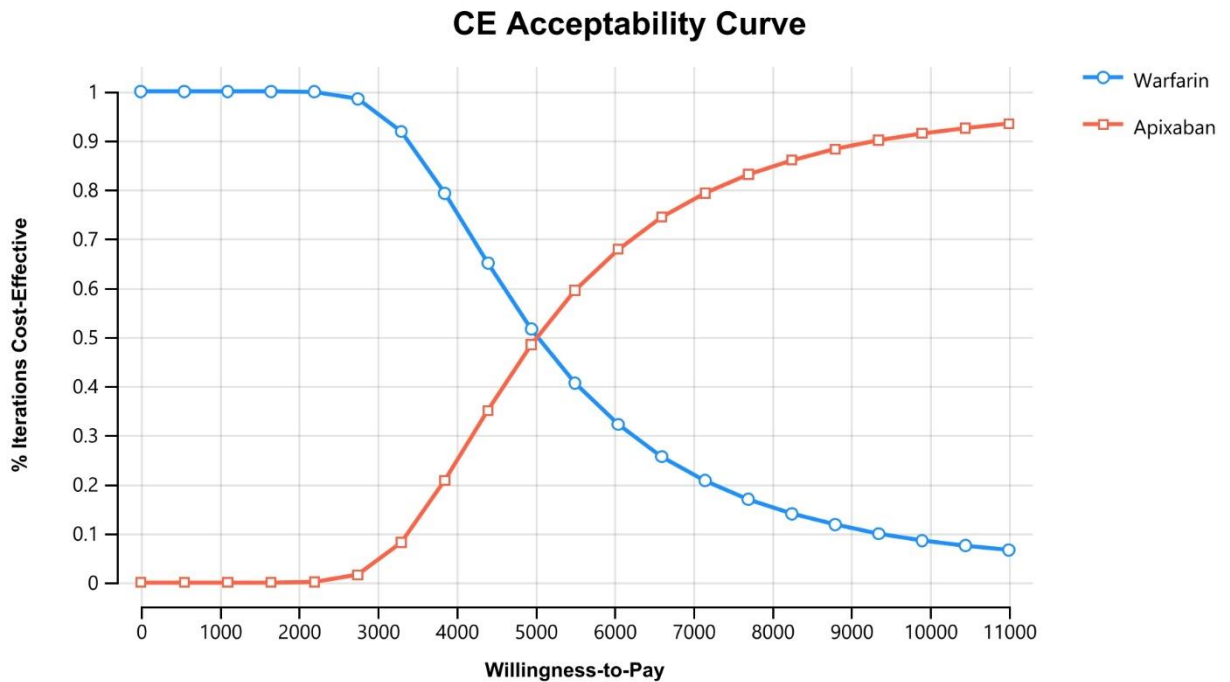


Рис. 3.17. Крива прийнятності інтервенції. Базовий сценарій із рівнем WTP $1.5 \times \text{ВВП}$.

3.2. Обговорення та оцінка результатів

При проведенні оцінки отриманих результатів слід пам'ятати про певні обмеження даного дослідження, що були викладені вище. Найбільший вплив на відповідність моделі до реалій, на нашу думку, має обмеженість статистичних даних; відсутність врахування гетерогенності когорти пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь відповідно до ризику інсульту та кровотеч; використання гіпотез щодо ефективності препаратів, часу перебування у терапевтичному вікні, періодичності лабораторного контролю відповідно до даних клінічних досліджень, що можуть відрізнятися у реальному житті. Також важливим аспектом, не врахованим у моделі, є витрати домогосподарств поза межами Програми медичних гарантій та використання у аналізі витрат лише на лікування гострих подій та реабілітацію впродовж першого року після подій, та не враховані витрати на довгострокову реабілітацію, довготривалий догляд, паліативну чи хоспісну допомогу. Однак, більшість із цих обмежень є характерними практично для усіх інших аналізів економічної ефективності, та не

є перепорою для різнобічного аналізу результатів та прийняття управлінських рішень відповідно до проведеного економічного моделювання.

При порівнянні отриманих результатів у проведеного дослідження, де отримано результат інкрементальної ефективності у 0.32 QALY, із результатами інших аналізів економічної ефективності, а також аналізу поданого заявником до ДЕЦ МОЗ України, де інкрементальна ефективність становила 0.19 QALY, слід виділити відчутне зростання інкрементальної ефективності у групі апіксабану. На нашу думку, таке збільшення інкрементальної ефективності у даній моделі пояснюється включенням постподійних станів та гіпотезою щодо зниження якості життя у пацієнтів після перенесеного інсульту впродовж тривалого часу. При цьому, у нашому дослідженні показник ICER становив 8 795 доларів США, що аналогічно до аналізу заявника в Україні, знаходиться у межах від 1 до 3 ВВП на душу населення в Україні. Щодо переваги у клінічній ефективності апіксабану, то завдяки відстеженню подій при проведенні мікросимуляції вдалося отримати чисельне вираження різниці клінічної ефективності двох терапевтичних стратегій у кількості попереджених подій. Першим, що звертає на себе увагу є більша кількість фатальних ішемічних та геморагічних інсультів, а також легких ішемічних та геморагічних інсультів середньої важкості. Однак, дане збільшення кількості фатальних інсультів нівелюється зменшенням кількості летальних випадків у інших станах здоров'я, в тому числі після повторних інсультів. Якщо проаналізувати загалом усі смертельні випадки, то у когорті апіксабану у розмірі 29 500 осіб у базовому сценарії вдалось попередити 81 смертельний випадок. Слід акцентувати увагу також і на значному зниженні кількості інших нефатальних несприятливих подій, таких як інтракраніальні кровотечі, інші великі кровотечі, клінічно значимі невеликі кровотечі, та як наслідок, зменшення кількості довготривалої відміни антикоагулянтної терапії. Рівень відміни антикоагулянтів є важливим показником, який визначає охоплення популяції необхідним лікуванням, та потенційно може бути фактором що сприятиме більшому охопленню популяції пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь антикоагулянтною терапією, що було виявлено під час

літературного огляду у більшості країн із практикою реімбурсації вартості препаратів НОАК. Наступною перевагою продемонстрованою апіксабаном у даному аналізі є попередження значної кількості інших несприятливих подій, що буде сприяти зменшенню навантаження на заклади охорони здоров'я, що в свою чергу, може нести прихований економічний ефект, а також сприяти покращенню у якості надання медичної допомоги. Аналіз ймовірнісної чутливості для врахування впливу невизначеності підтвердив високу достовірність аналізу базового сценарію, оскільки у 75,3 % ітерацій апіксабан був економічно ефективним.

Щодо аналізу із зміною стартового віку когорти, на наш погляд, такий вік когорти дозволяє наблизити модель до реалій України, враховуючи демографічну ситуацію та очікувану тривалість життя в Україні, що є нижчою ніж у інших Європейських країн, а також не відповідає віку пацієнтів з базових клінічних досліджень з вивчення апіксабану. Відтак показник у 0.55 додаткових QALY та ICER у 7 581 долар вказує на потенційну додаткову економічну ефективність у цій віковій когорті. Цей результат було підтверджений у 92.13 % симуляцій при аналізі ймовірнісної чутливості.

При аналізі моделюванні наступного сценарію із стартовим віком когорти у 80 років та горизонтом моделювання у 20 років було виявлено інкрементальну ефективність 0.13 QALY та показник ICER 12 568 доларів США, що вже перевищувало рівень готовності платити у 3×ВВП на душу населення, тобто вважається економічно неефективним. Однак, з огляду на клінічне розуміння перебігу захворювання, саме пацієнти віком від 80 років мали б отримати максимальні переваги з огляду на профіль безпеки обох препаратів. Правдоподібно, що відсутність економічної ефективності у такому сценарії зумовлена рядом причин:

1. Обидва препарати призначені для попередження та профілактики певних подій, відтак для одержання максимального економічного ефекту необхідний триваліший час спостереження та моделювання.

2. У моделі не передбачено зростання ризиків інсультів та кровотеч із збільшенням віку, відтак додатковий клінічний та економічний ефект внаслідок лікування не охоплюється даним економічним аналізом.
3. Високий рівень базової смертності від усіх причин для даної вікової групи, згідно даних Держстату України. При цьому у цей рівень базової смертності включені також стани, що досліджуються у моделі, а додаткові дані про структуру причин смертності для виключення серцево-судинних захворювань із базової смертності відсутні. Таким чином, за умов високої базової смертності у цій віковій групі у більшості спостережень був недостатній період спостереження для попередження подій, передбачених при моделюванні для одержання економічного ефекту.

Для підтвердження чи спростування такого пояснення зниження показників економічної ефективності у даної групи, було повторно проведено моделювання у когорті із стартовим віком у 60 років, проте з горизонтом планування у 5 років, для оцінки короткострокового економічного ефекту. Отримані результати: 0.08 QALY та ICER 14 869 доларів США, підтверджують результати отримані з попередньої когорти. Також слід зазначити, що під час аналізу ймовірнісної чутливості рівень економічної ефективності апіксабану становив 30.8 % симуляцій, а у 7.5 % спостерігалась вища вартість на нижча ефективність.

Підсумовуючи наведені вище результати, можна зробити заключення про підтверджену економічну ефективність апіксабану у базовій моделі та у моделі із стартовим віком у 60 років. Повертаючись до сценаріїв, у яких економічна ефективність не була підтверджена, то варто зазначити, що у даному аналізі порівнюються препарати, не передбачені для лікування гострих станів, а для попередження розвитку певних подій чи ускладнень. Відтак, для повного відображення потенціалу економічної ефективності профілактичні стратегії потребують тривалого часу спостереження та моделювання. У короткостроковій перспективі за умови високої вартості препарату та високого базового рівня смертності, є ймовірність субоптимальної економічної ефективності через

занадто короткий час для одержання клінічної та економічної вигоди. Однак, моделювання короткострокової економічної ефективності може бути корисним інструментом для прийняття рішень щодо пріоритетності відшкодування вартості лікарських засобів, або короткостроковою окупністю інвестицій у медичні технології. Подальші дослідження із вивченням економічної ефективності у певних когортах пацієнтів, таких як старечий вік, пацієнти з високим ризиком кровотеч чи значно вищим ризиком інсульту відповідно до оцінки за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 5 , чи нирковою недостатністю потрібні у майбутньому, та є відносно простими для проведення за умов наявності якісних вхідних статистичних даних.

Наступним сценарієм, що був протестований, були різні рівні готовності платити. На даний час тривають дискусії щодо виправданості сучасних рекомендацій ВООЗ щодо оцінки економічних технологій відносно порогу готовності платити, як похідного від показника ВВП на душу населення. Дослідниками обговорюються різні підходи для формування порогу готовності платити на локальній основі, або ж зниження рівня за якого технологія вважається економічно ефективною до рівнів 0.5–1.5 ВВП на душу населення.

З метою опрацювання сценарію різних порогів готовності платити було проведено аналіз порогової вартості апіксабану у моделі для досягнення економічної ефективності за рівнів WTP у розмірі 1×ВВП, 1.5×ВВП та 2×ВВП базовій когорті зі стартовим віком 70 років та терміном моделювання 30 років. А також проведено аналіз відповідно до отриманого значення ціни апіксабану та порогу WTP у 1.5 ВВП на душу населення, тобто 5 500 доларів США. Отримано результат значення ICER на рівні 5 372 долари США, та економічна ефективність апіксабану за даних умов була підтверджена у 59.7 % ітерацій. При обговоренні аналізу порогового рівня цін для різних значень WTP, варто зазначити, що у даній моделі зниження вартості досліджуваного препарату на 12.5 % дозволяє йому бути економічно ефективним при рівні WTP на 30 % нижчому, дисконт на препарат у межах 30%, дозволяє знизити поріг WTP у 2 рази, а дисконт у 46 % – у 3 рази.

Питання визначення рівня значення WTP для оцінки економічної ефективності для України є надзвичайно актуальним. По-перше в умовах широкомасштабної війни, економічної рецесії та високого рівня невизначеності, складності обрахунків макроекономічних показників, прив'язка рівня WTP до ВВП є дещо ускладненою. По-друге, зниження порогу готовності платити буде сприяти більш строгому відбору фінансування втручань в охорону здоров'я, та збільшенню алокативної ефективності в умовах значного бюджетного дефіциту. По-третє, встановлений рівень WTP буде чітким вказівником щодо ціноутворення для виробників ліків, та медичних виробів, для участі у програмах реімбурсації та державних закупівель. Насамкінець, розрахунки порогової вартості препарату для різних рівнів WTP можуть бути корисними при переговорах із бізнесом для формування економічно обґрунтованої вартості ліків та медичних виробів.

Підсумовуючи інформацію проаналізовану в рамках літературного огляду, а також наше дослідження показує, що моделювання економічної ефективності терапевтичних стратегій може бути корисним інструментом для прийняття рішення заснованого на доказах та економічній ефективності втручань. При цьому цей інструмент може якісно використовуватись як на рівні менеджменту закладів охорони здоров'я, регіональних управлінь, що здобули більшу незалежність в умовах децентралізації, так і на загальнодержавному рівні.

Впровадження та широке використання інструментів оцінки медичних технологій повинно привести в подальшому до зміни парадигми та підходів до прийняття управлінських рішень. Також було показано, що оцінка медичних технологій охорони здоров'я є дієвою практикою при формуванні та втіленні політик. Процес ухваленні рішень повинен проходити у міждисциплінарному середовищі, носити комплексний характер, враховувати різні точки зору, і основною метою якого повинні бути максимізація «співвідношення ціни та якості» в охороні здоров'я [1, 2, 45]. При формуванні підходів до прийняття управлінських рішень слід пам'ятати про ширину оцінки перспективи витрат, коли мова йде про витрати на охорону здоров'я, адже лише врахування усіх

витрат з суспільної точки зору буде відображати істинний економічний ефект втручання у галузі охорони здоров'я. Соціальна перспектива економічного аналізу охорони здоров'я є найширшою можливою перспективою, що включає всі відповідні витрати в секторі охорони здоров'я, соціальні виплати, витрати пацієнтів і можливих опікунів (наприклад, неформальний догляд), а також витрати через втрату працездатності чи передчасну смерть.

Однак, для проведення аналізу із врахування соціальної перспективи та усіх можливих витрат як прямих (з перспективи системи охорони здоров'я), так і непрямих, критичне значення має достатня кількість та якість вхідної інформації для аналізу, а саме статистичної інформації. Саме використання актуальних статистичних показників щодо поширеності та захворюваності, рівень ускладнень, пов'язаних з ними витрат та ефектів є ключовими для проведення якісного та релевантного економічного оцінювання. Також слід згадати, що за можливості при економічному моделюванні варто використовувати не лише дані із базових клінічних досліджень, а й так звані «real world evidence» (RWE), тобто докази з реального життя, що включають мета-аналізи, реєстри, актуальні дані системи охорони здоров'я, збір яких буде спрощуватись із ширшим впровадженням функціоналу електронної системи охорони здоров'я. Окремо також слід зупинитись на перспективі локалізації оцінок корисностей для населення України з використанням валідованих шкал (наприклад *EuroQol-5D-5L*), адже показники якості життя є унікальними для кожного суспільства, та невід'ємно пов'язані з локальним контекстом, звичаями, функціонуванням медичної системи, реабілітації, соціальних служб і т.д. Саме наявність якісних статистичних даних, даних щодо показників якості життя з різноманітними станами здоров'я зможе дати змогу максимально адаптувати економічні моделі до локальних умов і отримувати максимально релевантні результати для кожної окремої країни/регіону.

Багатьма дослідниками було встановлено, що політика відшкодування лікарських засобів має значний, а інколи вирішальний вплив на вибір препаратів, що призначаються клініцистами, а також що розширення спектру ліків у

програмах реімбурсації може призводити також і до збільшення покриття пацієнтів необхідними лікувальними стратегіями [9, 29-31]. А функціонування системи реімбурсації лікарських засобів загалом сприяє поширенню лікувальних стратегій заснованих на доказовій медицині, зменшення витрат з кишені пацієнта, та досягнення показників універсального охоплення медичною допомогою. Відтак, зважена державна політика щодо економічної оцінки медичних технологій чи стратегій, з використанням стандартизованих світових підходів, повинна бути визначальною при формуванні переліку препаратів, що відшкодовуються державою. Важливим також є реалізація підходу з оцінки лікувальних стратегій, а не лише лікарського засобу ізольовано, а також максимально широке охоплення перспективи витрат (оптимально – з перспективи суспільства).

Відповідно до отриманих результатів дослідження можна зробити наступні висновки:

- Встановлено, що очікувана кількість пацієнтів пріоритетної групи для використання препаратів групи НОАК може становити до 295 890 пацієнтів, за умови сталості демографічних показників.
- Підтверджено економічну ефективність апіксабану у базовому сценарії моделювання.
- При тестуванні сценаріїв з різним стартовим віком когорти пацієнтів підтверджено економічну ефективність у когорті із стартовим віком у 60 років та позитивним горизонтом моделювання. Однак, апіксабан не був економічно ефективним у цій же когорті за 5-річного горизонту моделювання та у когорті із стартовим віком у 80 років.
- При аналізі порогу ціни апіксабану за різних показників WTP встановлено, що дисконт у межах 12.5 % від базової ціни препарату дозволяє залишатись економічно ефективним при рівні WTP на 30 % нижчому (2xВВП), дисконт у межах 30% дозволяє знизити поріг WTP у 2 рази (1,5xВВП), а дисконт у 46 % – у 3 рази (1xВВП).

- Моделювання в умовах зниженого порогу WTP до рівня 1,5xВВП та відповідної ціни препарату підтвердив економічну ефективність препарату із значним зниження (на 39%) показника ICER відносно базового сценарію.
- Основними лімітуючими факторами при проведенні аналізу визначено обмеженість статистичної інформації, інформації з реєстрів; відсутність оцінки якості життя для конкретних станів здоров'я в Україні; відсутність чіткої диференціації оплати за пролікований випадок відповідно до важкості при оплати згідно діагностично-споріднених груп; неможливість врахування при аналізі витрат домогосподарств на лікування та тривалий догляд;

ВИСНОВКИ

У результаті проведеного дослідження досягнуто поставленої мети та отримані результати, які підтверджують позиції в гіпотезі.

Висновки до Завдання 1.

- За допомогою спеціалізованого програмного забезпечення «TreeAge Pro Healthcare» було створено статистичну модель перебігу захворювання у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. Побудована модель передбачає можливість варіації вхідних даних, таким чином, дозволяє проведення тестування різноманітних сценаріїв із зміною базових характеристик когорти та інших вхідних даних.

Висновки до Завдання 2.

- За результатами обрахунку базового сценарію отримано результати, що дозволяють зробити висновок про економічну ефективність апіксабану в Україні при обрахунку базового сценарію. Цей результат підтверджує результат економічного оцінювання проведеного ДЕЦ МОЗ України та результати проведених оцінок у інших країнах.

Висновки до Завдання 3.

- Результати аналізу ймовірнісної чутливості дозволяють отримати додаткову інформацію щодо надійності результатів отриманих у базових обрахунках, із врахуванням впливу невизначеності. У даному дослідженні аналіз ймовірнісної чутливості підтверджував високу ступінь достовірності базових обрахунків.

Висновки до Завдання 4.

- Підтверджено економічну ефективність апіксабану також у сценарії з стартовим віком когорти 60 років та позиттивним горизонтом моделювання.

- Не було продемонстровано економічної ефективності відповідно до порогу готовності платити у сценаріях із 5-річним терміном моделюванні у когорті із стартовим віком у 60 років, та у когорті із стартовим віком у 80 років і пожиттєвим горизонтом моделювання.
- Ймовірним поясненням негативного результату оцінки економічної ефективності у короткостроковій перспективі є необхідність тривалого часу моделювання для препаратів, що використовуються з метою попередження певних несприятливих подій; високий рівень базової смертності у когорті пацієнтів віком понад 80 років; відсутність врахування у моделі зростання ризиків несприятливих подій із зростанням віку, та відповідно, збільшення ефективності заходів щодо профілактики та попередження таких подій. Подальші дослідження необхідні щодо когорти старшого віку із врахуванням зростання ризику несприятливих подій та корекцією рівня базової смертності із вилученням впливу модельованих станів здоров'я на показник базової смертності.
- Проведений аналіз порогової вартості препарату для різних значень WTP продемонстрував рівень порогової вартості та дисконту від базової ціни досліджуваного препарату для досягнення економічної ефективності при різних значеннях порогу готовності платити: дисконт у межах 12.5 % від базової ціни препарату дозволяє апіксабану залишатись економічно ефективним при рівні WTP на 30 % нижчому (2xВВП), дисконт у межах 30% дозволяє знизити поріг WTP у 2 рази (1,5xВВП), а дисконт у 46 % – у 3 рази (1xВВП).
- Моделювання в умовах зниженого порогу WTP до рівня 1,5xВВП та відповідної ціни препарату підтвердив економічну ефективність препарату із значним зниження (на 39%) показника ICER відносно базового сценарію.

Висновки до Завдання 5.

- Основними лімітуючими факторами при проведенні аналізу визначено обмеженість статистичної інформації, інформації з реєстрів; відсутність оцінки якості життя для конкретних станів здоров'я в Україні; відсутність чіткої диференціації оплати за пролікований випадок відповідно до важкості при оплати згідно діагностично-споріднених груп; неможливість врахування при аналізі витрат домогосподарств на лікування та тривалий догляд;
- Можливість корегувати вхідні дані у моделі та тестувати різноманітні сценарії дозволяє комплексну та багатосторонню оцінку можливих варіацій, оцінювати ефективність для конкретних підгруп гетерогенної когорти із врахуванням індивідуальних ризиків та інших характеристик.
- Було продемонстровано, що інструменти економічного моделювання із використанням сучасного програмного забезпечення є доступними для опанування та використання для управлінців усіх рівнів менеджменту системи охорони здоров'я – від керівництва конкретних закладів охорони здоров'я до рівня центральних органів виконавчої влади.
- Широке впровадження інструментів оцінки економічної ефективності буде сприяти зміни парадигми у прийнятті управлінських рішень, а саме прийняття рішень заснованих на доказах.

Грунтуючись на вищезазначеному пропонуємо наступні практичні рекомендації:

- Формування надійних та достовірних статистичних даних щодо населення, поширеності та захворюваності, демографічних показників і т.д.
- Проведення локалізованих оцінок впливу станів здоров'я на показники якості життя.
- Подальші кроки щодо зменшення витрат з кишені пацієнта, врахування таких витрат при економічному оцінюванні.

- Адаптація моделі до локальних особливостей, максимальне використання даних з реєстрів, RWE.
- Громадське обговорення та подальше затвердження порогового рівня готовності платити (WTP) за 1 додатковий рік життя, скорегований на якість (QALY), показника мінімального показника інкрементальної ефективності, за якого препарат може бути включений до програми реімбурсації.
- Забезпечення прозорості результатів економічного оцінювання, а саме показників додатково набутих QALY, ICER з метою стандартизації, та для суспільного контролю за процесом прийняття рішень.
- Обов'язкове включення програми з вивчення базових аспектів економічної оцінки медичних технологій при підготовці менеджерів охорони здоров'я.
- Впровадження рутинну практику використання інструментів оцінки медичних технологій, та формування підходів прийняття управлінських рішень ґрунтованих на доказах та максимізації економічної ефективності прийнятих рішень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tengs T. Dying too soon: how cost-effectiveness analysis can save lives. *NCPA Policy Report*, 1997. Vol. 204. URL: <https://www.ncpathinktank.org/pub/st204>.
2. Setting priorities in the health care sector – the case of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation in Denmark / P. B. Poulsen et al. *Clin. Outcomes Res.* 2017. Vol. 9. P. 617–627. doi: 10.2147/CEOR.S145813.
3. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: Alternative approaches / E. Marseille et al. *Bull. World Health Organ.* 2015. Vol. 93, № 2. P. 118–124. doi: 10.2471/BLT.14.138206.
4. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int. J. Stroke.* Jan. 2020. V. 16, № 2. P. 217–221. doi: 10.1177/1747493019897870.
5. Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Stakeholder Perspective / M. Alkhouli et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. V. 71, № 24. P. 2790–2801. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.013.
6. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal / J. Costa et al. *Rev. Port. Cardiol. (English Ed.)*. 2015. Vol. 34, № 12. P. 723–737. doi: 10.1016/j.repce.2015.11.005.
7. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis / J. A. López-López et al. *BMJ*. 2017. P. j5058. doi.org/10.1136/bmj.j5058.
8. Wisløff T., Hagen G., Klemp M. Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*. 2014. Vol. 32, № 6. P. 601–612. doi: 10.1007/s40273-014-0152-z.
9. Park S., Je N. K. Underutilization of anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int. J. Arrhythmia*. 2022. Vol. 23, № 1. P. 1–8. doi: 10.1186/s42444-021-00053-9.

10. Cost-effectiveness analysis of apixaban versus rivaroxaban in the prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain / C. Canal Fontcuberta et al. *Pharmacoeconomics - Spanish Res. Artic.* 2015. Vol. 12, № 3. P. 93–103. doi: 10.1007/s40277-015-0041-7.
11. Cost-Effectiveness of Apixaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation / S. Lee et al. *PLoS One*. Vol. 7, № 10. P. e47473. doi: 10.1371/journal.pone.0047473.
12. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation / A. R. Harrington et al. *Stroke*. 2013. Vol. 44, № 6. P. 1676–1681. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000402.
13. In - hospital direct costs for thromboembolism and bleeding in Chinese patients with atrial fibrillation / S. Chang et al. *Chronic Dis. Transl. Med.* 2018. Vol. 4, № 2. P. 127–134. doi: 10.1016/j.cdtm.2018.01.001.
14. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks et al. *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42, № 5. P. 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
15. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation / W. J. Canestaro et al. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2013. Vol. 6, № 6. P. 724–731. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000661.
16. Cost-effectiveness Analysis of Apixaban against Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Japan / I. Kamae et al. *Clin. Ther.* 2015. Vol. 37, № 12. P. 2837–2851. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.10.007.
17. Directly Acting Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation in England and Wales: Cost-Effectiveness Model and Value of Information Analysis / H. H. Z. Thom et al. *MDM Policy Pract.* 2019. Vol. 4, № 2. P. 1–14. doi: 10.1177/2381468319866828.
18. Time to Cost-Effectiveness Following Stroke Reduction Strategies in AF Warfarin Versus NOACs Versus LAA Closure / V. Y. Reddy et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, № 24. P. 2728–2739. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.084.

19. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: An analysis of patients undergoing cardioversion / R. Nagarakanti et al. *Circulation*. 2011. Vol. 123, № 2. P. 131–136. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
20. Shah R., Patel M. R. Primary and key secondary results from the ROCKET AF trial, and their implications on clinical practice. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017. Vol. 11, № 3. P 105–120. doi: 10.1177/1753944716663156.
21. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger et al. *N. Engl. J. Med.* Sep. 2011. Vol. 365, № 11. P. 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
22. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / R. P. Giugliano et al. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 22. P. 2093–2104. doi: 10.1056/nejmoa1310907.
23. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review / I. M. Ogilvie et al. *Am. J. Med.* Jul. 2010. Vol. 123, № 7. P. 638-645.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.11.025.
24. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation: Insights from Italian monitoring registries / P. P. Olimpieri et al. *IJC Hear. Vasc.* 2020. Vol. 26. P. 100465. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100465.
25. Barry M., Clarke S., Geraghty N. The Uptake of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Ireland: Balancing Cost-Effectiveness Analysis and Budget Impact. *Value Heal.* 2016. Vol. 19, № 3. P. A57. doi: 10.1016/j.jval.2016.03.151.
26. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016 / G. Maura et al. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, no. 4. P. e026645. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026645.
27. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011-2015 in Denmark / L. Staerk et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6, № 1. P. 1–9. doi: 10.1038/srep31477.

28. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care / S. Y. Loo et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* Vol. 83, № 9. P. 2096–2106. doi: 10.1111/bcp.13299.
29. Social inequalities of oral anticoagulation after the introduction of non-Vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation / H. T. Yu et al. *Korean Circ. J.* 2020. Vol. 50, № 3. P. 267–277. doi: 10.4070/kcj.2019.0207.
30. Effects of policy interventions on the introduction of novel oral anticoagulants in Stockholm: an interrupted time series analysis / J. Komen et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 83, № 3. P. 642–652. doi: 10.1111/bcp.13150.
31. The Patterns of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) Use in Patients with Atrial Fibrillation in Seven Balkan Countries: a Report from the BALKAN-AF Survey / T. S. Potpara et al. *Adv. Ther.* 2017. Vol. 34, № 8. P. 2043–2057. doi: 10.1007/s12325-017-0589-5.
32. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF / S. Haas et al. *Am. Heart J.* 2019. Vol. 213. P. 35–46. doi: 10.1016/j.ahj.2019.03.013.
33. A review of global health technology assessments of non-VKA oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation / R. D. Lopes et al. *Int. J. Cardiol.* 2020. Vol. 319. P. 85–93. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.061.
34. Economic evaluation of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonists (VKAs) for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / R. Noviyani et al. *BMJ evidence-based Med.* 2022. Vol. 27, № 4. P. 215–223. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111634.
35. Cost-Effectiveness of Apixaban Versus Other New Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation / G. Y. H. Lip et al. *Clin. Ther.* 2014. Vol. 36, № 2. P. 192-210.e20. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.12.011.
36. Altawalbeh S. M., Alshogran O. Y., Smith K. J. Cost-Utility Analysis of Apixaban versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease. *Value Heal.* 2018. Vol. 21, № 12. P. 1365–1372. doi: 10.1016/j.jval.2018.06.009.

37. Mantovani L. G., Furneri G., Di M. i. G. Budget Impact Analysis of Apixaban for the Prevention of Venous Thrombo-Embolic in Patients Undergoing Orthopedic Replacement Surgery in Italy. *Value Heal.* 2013. Vol. 16, № 7. P. A518. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.1236.
38. Estimation of the cost-effectiveness of apixaban versus vitamin K antagonists in the management of atrial fibrillation in Argentina / M. A. Giorgi et al. *Health Econ. Rev.* 2015. Vol. 5, № 1. doi: 10.1186/s13561-015-0052-8.
39. Cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Saudi Arabia / A. S. Hersi et al. *Ann. Saudi Med.* 2019. Vol. 39, № 4. P. 265–278. doi: 10.5144/0256-4947.2019.265.
40. Cost–effectiveness of apixaban and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among atrial fibrillation patients / T. Hallinen et al. *Springerplus.* 2016. Vol. 5, № 1. doi: 10.1186/s40064-016-3024-5.
41. Cost-effectiveness of Apixaban versus Warfarin and Aspirin in Sweden for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation / T. Lanitis et al. *Thromb. Res.* 2014. Vol. 134, № 2. P. 278–287. doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.027.
42. Cost-Effectiveness Analysis of Apixaban Versus Edoxaban in Patients with Atrial Fibrillation for Stroke Prevention / I. Oyagüez et al. *Pharmacoeconomics – Open.* 2020. Vol. 4, № 3. P. 485–497. doi: 10.1007/s41669-019-00186-7.
43. Erratum: Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the real-world and trial settings (PLoS ONE (2019) 14:9 (e0222658) DOI: 10.1371/journal.pone.0222658) / L. A. de Jong et al. *PLoS One.* 2022. Vol. 17, № 3. P. 1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0266625.
44. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation / P. Dorian et al. *European Heart Journal.* 2014. Vol. 35, no. 28. P. 1897–1906. doi: 10.1093/eurheartj/ehu006.
45. Mendoza J. A., Salva F. A., Ranger L. M. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation from adverse events perspective. *Rev. Colomb. Cardiol.* [online]. 2019, vol.26, n.2, pp.70-77. ISSN 0120-5633. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.10.011>.

46. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: дебігатрану етексилат. *Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України*. 2022. С. 1-25. веб-сайт. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/pradaksa-vysnovok_sajt.pdf
47. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: апіксабан. *Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України*. 2022. С. 1-26. веб-сайт. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/vysnovok-z-derzhavnoi-omt-apiksaban-vid-08.04.2022.pdf>
48. Long-term cost-effectiveness of a disease management program for patients with atrial fibrillation compared to standard care—a multi-state survival model based on a randomized controlled trial / L. Gao et al. *J. Med. Econ.* 2021. Vol. 24, № 1. P. 87–95. doi: 10.1080/13696998.2020.1860371.
49. Guang Li Y., Lip G. Y. H. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018. Vol. 20, № 7. doi: 10.1007/s11883-018-0733-y.
50. *The World Bank*. <https://data.worldbank.org/country/ukraine?locale=uk>.
51. Кабінет міністрів України. *Мінекономіки попередньо оцінює падіння ВВП в 2022 році на рівні 30,4%*. Урядовий портал. URL: <https://www.kmu.gov.ua/news/minekonomiky-poperedno-otsiniuie-padinnia-vvp-v-2022-rotsi-na-rivni-30450>.
52. Witt D. M. What to do after the bleed: Resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematol. (United States)*. 2016. Vol. 2016, № 1. P. 620–624. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.620.
53. Budget impact analysis of apixaban versus other NOACs for the prevention of stroke in Italian atrial fibrillation patients / L. Pradelli et al. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. 2014. Vol. 15, № 1. P. 5–14. doi.org/10.7175/fe.v15i1S.973.

54. М. Соколов. Летальність від інфаркту знижується. *Ваше здоров'я*. 07/05/2019: веб-сайт. URL: <https://www.vz.kiev.ua/maksym-sokolov-letalnist-vid-infarktu-znyzhuyetsya>.
55. Risks of Stroke Recurrence and Mortality After First and Recurrent Strokes in Denmark / N. Skajaa et al. *Neurology*. Jan. 2021. Vol. 98, № 4. P. e329 LP-e342. doi: 10.1212/WNL.00000000000013118.
56. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart / C. T. January et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 74, № 1. P. 104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
57. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Interventions for Priority Setting in the Health System: An Update From WHO CHOICE / M. Y. Bertram et al. *Int. J. Heal. policy Manag.* 2021. Vol. 10, № 11. P. 673–677. doi: 10.34172/ijhpm.2020.244.
58. Iino H., Hashiguchi M., Hori S. Estimating the range of incremental costeffectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review. *PLoS One*. 2022. Vol. 17, № 4. P. 1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0266934.
59. Willingness to Pay for One Additional Quality Adjusted Life Year: A Population Based Survey from China / Z. Ye et al. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2022. Vol. 20, № 6. P. 893–904. doi: 10.1007/s40258-022-00750-z.
60. The Use of Cost-Effectiveness Thresholds for Evaluating Health Interventions in Low- and Middle-Income Countries From 2015 to 2020: A Review / J. Kazibwe et al. *Value Heal.* 2022. Vol. 25, № 3. P. 385–389. doi: 10.1016/j.jval.2021.08.014.