

Міністерство освіти і науки України
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

С. О. Соловйов, Н. А. Білоусова, В. В. Трохимчук

Оцінка медичних технологій: від теорії до практики математичного моделювання

Навчальний посібник

*Рекомендовано Методичною радою КПІ ім. Ігоря Сікорського
як навчальний посібник для здобувачів ступеня магістра
за освітньою програмою 113 Прикладна математика,
162 Біотехнології та біоінженерія, 226 Фармація, промислова фармація*

Київ
КПІ ім. Ігоря Сікорського
2024

УДК 615:614:2:616-036.8(07)

С60

*Гриф надано Методичною радою КПІ ім. Ігоря Сікорського
(протокол № 3 від 07.12.2023 р.)
за поданням вченої ради Факультету прикладної математики
(протокол № 4 від 30.10.2023 р.)*

Рецензенти:

О. П. Шматенко, д-р фарм. наук, проф., заслуж. працівник фармації України,
Українська військово-медична академія

О. П. Мінцер, д-р мед. наук, проф., заслуж. діяч науки і техніки України,
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Відповідальний редактор

О. В. Тарасенко-Клятченко, канд. техн. наук, доц.,
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Соловйов С. О.

С60 Оцінка медичних технологій: від теорії до практики
математичного моделювання : навч. посіб. / С. О. Соловйов,
Н. А. Білоусова, В. В. Трохимчук. – Київ : КПІ ім. Ігоря
Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2024. – 140 с.

У навчальному посібнику наведено теоретичні основи та практичні приклади проведення оцінки медичних технологій із застосуванням математичного моделювання. Посібник призначений для забезпечення навчальних дисциплін, які включають питання оцінки медичних технологій, включених в освітні програми здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальностями 113 Прикладна математика, 162 Біотехнології та біоінженерія та 226 Фармація, промислова фармація.

Навчальне видання може бути корисним у підготовці аспірантів, для слухачів післядипломної медичної та фармацевтичної освіти, виконавців та користувачів оцінки медичних технологій: заявників, суб'єктів господарювання, які готують заяви і досьє для включення лікарських засобів до регуляторних переліків лікарських засобів, управлінців структурних підрозділів з питань охорони здоров'я тощо.

УДК 615:614:2:616-036.8(07)

© С. О. Соловйов, Н. А. Білоусова,
В. В. Трохимчук, 2024

© КПІ ім. Ігоря Сікорського (ФПМ), 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ:	
ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ	8
1.1. Оцінка медичних технологій як міждисциплінарний процес для прийняття обґрунтованих рішень у системі охорони здоров'я.....	8
1.2. Роль та місце оцінки медичних технологій на світовому та державному рівнях.....	10
1.3. Основні принципи оцінки медичних технологій.....	14
Контрольні запитання	16
РОЗДІЛ 2. ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА ТА ДЖЕРЕЛА ДАНИХ З ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	17
2.1. Доказова медицина у практиці охорони здоров'я	17
2.2. Інформаційні медичні бази даних та стратегії пошуку відповіді на клінічне запитання	20
2.3. Систематичні огляди та метааналіз	21
Контрольні запитання	24
РОЗДІЛ 3. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК ОСНОВА ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	25
3.1. Фармакоеконіміка як наука: основні поняття та визначення.....	25
3.2. Використання фармакоеконімічних методів аналізу під час проведення оцінки медичних технологій.....	28
3.3. Фармакоеконімічне моделювання в ОМТ.....	37
Контрольні запитання	52
РОЗДІЛ 4. МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В ОМТ: ПРИКЛАДИ ТА ЗАДАЧІ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ.....	53
4.1. Фармакоеконімічне моделювання на основі моделі «дерева рішень».....	53
4.1.1. Фармакоеконімічне моделювання ефективності застосування лікарських засобів під час лікування пацієнтів з хронічною мігренню	53

4.1.2. Фармакоеконімічне моделювання застосування імунохроматографічних тестів та ПЛР-аналізу для діагностики гострих вірусних інфекцій	60
4.1.3. Фармакоеконімічне стохастичне моделювання застосування нового лікарського засобу в лікуванні пацієнтів з негоспітальною пневмонією	69
4.2. Марковське моделювання у фармакоеконімічному аналізі	78
4.2.1. Побудова стохастичної марковської моделі для порівняльного аналізу вартості та економічної доцільності застосування нового лікарського засобу для лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням в Україні.....	78
4.2.2. Побудова марковської моделі для визначення оптимальних схем діагностичного скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки	88
4.3. Фармакоеконімічний аналіз на основі епідеміологічного моделювання	93
4.3.1. Аналіз медико-соціальної ефективності технологій ВААРТ ВІЛ-інфекції / СНІДу з використанням епідеміологічного моделювання	93
4.3.2. Дослідження епідеміологічної та поведінкової складових ефективності вакцинопрофілактики грипу в Україні	96
РОЗДІЛ 5. ТЕСТОВІ ВПРАВИ.....	107
5.1. Дисконтування	107
5.2. Аналіз ефективності витрат	109
5.3. Марковське моделювання.....	113
5.4. Діаграми розсіювання	115
5.5. Крива прийнятності витрат і ефективності	116
5.6. Аналіз впливу на бюджет	117
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	119
Додаток А	125
Додаток Б.....	129
Додаток В.....	132
Додаток Г	135
Додаток Д.....	139

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВААРТ – високоактивна антиретровірусна терапія
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВМП – вироби медичного призначення
- ВПЛ – вірус папіломи людини
- ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
- ЛЗ – лікарський засіб
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
- ОМТ (НТА) – оцінка медичних технологій (Health Technology Assessment)
- РШМ – рак шийки матки
- ФА – фармакоеконічний аналіз
- ІТ-технології – інформаційні технології

ВСТУП

В умовах сучасного розвитку якісних технологій та інноваційних методів лікування утворився новий міждисциплінарний напрям в організації охорони здоров'я «оцінка медичних технологій» (ОМТ), який ґрунтується на сучасних досягненнях економіки, фармації, медицини, епідеміології, права та інших науках. Розробка і впровадження новітніх медичних технологій, які поліпшують якість життя та суттєво впливають на стан здоров'я, визнано основним завданням у багатьох країнах світу. Їх ефективність доводиться за допомогою об'єктивних, лабораторних, інструментальних методів тощо, при цьому їх використання має бути раціональним з економічного погляду та легітимним у правовому аспекті як окремої країни, так і в усьому світі. За визначенням ВООЗ, оцінка медичних технологій (ОМТ, health technology assessment) – це міждисциплінарний процес, який передбачає використання точних методів для визначення цінності медичної технології на різних етапах її життєвого циклу з метою надання інформації для ухвалення рішень щодо сприяння сталому розвитку справедливої, ефективної та високоякісної системи охорони здоров'я. Відповідно до сучасних світових тенденцій, в Україні впроваджується оцінка медичних технологій на державному рівні, на що вказує Порядок проведення державної оцінки медичних технологій, затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 р. № 1300. За визначенням Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів»: під оцінкою медичних технологій слід розуміти експертизу їх клінічної ефективності, економічної доцільності, організаційних проблем та проблем безпеки для громадян під час застосування ЛЗ.

Запропонований навчальний посібник охоплює ключові аспекти проведення ОМТ. У першому розділі розкриваються принципи ОМТ як міждисциплінарного процесу, його роль та місце на світовому та державному рівнях, а також нормативно-правові та наукові основи. В другому розділі розглянуто доказову медицину та джерела даних з ефективності медичних технологій, звертаючи увагу на інформаційні медичні бази даних та методи пошуку відповідей на клінічні запитання, такі як систематичні огляди та метааналіз.

У третьому розділі приділено увагу ролі фармакоекономічних досліджень у загальному процесі ОМТ, включаючи основні поняття фармакоекономіки та використання різноматричних математичних моделей у фармакоекономічному аналізі. Приклади та завдання для самостійного опрацювання математичного моделювання в оцінці медичних технологій подано в четвертому розділі посібника. Крім того, навчальний посібник містить тестові завдання, що стосуються ключових концепцій фармакоекономіки, таких як дисконтування, аналіз ефективності витрат, марковське моделювання, діаграми розсіювання, крива прийнятності витрат і ефективності, а також аналіз впливу на бюджет.

Навчальний посібник призначений передусім для забезпечення дисциплін, які включають питання оцінки медичних технологій, під час підготовки здобувачів на другому рівні освіти за спеціальностями 113 «Прикладна математика», 162 «Біотехнології та біоінженерія» та 226 «Фармація, промислова фармація». Крім того, він може бути корисним для аспірантів, слухачів післядипломної медичної та фармацевтичної освіти, виконавців та користувачів ОМТ: заявників, суб'єктів господарювання, які готують заяви і досьє для включення лікарських засобів до регуляторних переліків лікарських засобів; осіб, які приймають рішення; управлінців структурних підрозділів з питань охорони здоров'я; науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти, лікарів, фармацевтичних працівників, пацієнтських організацій тощо.

РОЗДІЛ 1. ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ: ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ

1.1. Оцінка медичних технологій як міждисциплінарний процес для прийняття обґрунтованих рішень у системі охорони здоров'я

Оцінка медичних технологій відповідно до визначення міжнародної організації з ОМТ (англ. НТА – Health Technology Assessment) – це міждисциплінарний процес, який використовує явні методи для визначення цінності медичної технології в різні моменти її життєвого циклу [1].

В свою чергу, за визначенням словника ОМТ, під медичною технологією слід розуміти втручання, розроблене:

- для профілактики та діагностики;
- лікування захворювань;
- укріплення здоров'я;
- забезпечення реабілітації;
- організації надання медичної допомоги [2].

Водночас втручання може бути медичним або лабораторним тестом, медичним приладом або приладом діагностики захворювання, лікарським засобом (ЛЗ), вакциною, медичною процедурою, медичною програмою або системою.

Починаючи з 2020 року міжнародною групою дослідників ОМТ запропоноване сучасне та оновлене визначення ОМТ: «міждисциплінарний процес, який використовує точні методи для визначення цінності медичної технології на різних етапах її життєвого циклу з метою надання інформації для процесу ухвалення рішень» щодо сприяння справедливій, ефективній та високоякісній системі охорони здоров'я [3].

Визначення передбачуваних та непередбачуваних наслідків використання медичної технології порівняно з її альтернативами (інша медична технологія) підвищує її цінність. Високоєфективна медична технологія має

бути клінічно ефективною, безпечною та охоплювати менші витрати. Вплив медичної технології на економічні наслідки з урахуванням часового періоду має бути мінімальним. Окрім цього, слід враховувати етичні, соціальні, культурні та обґрунтовані з нормативно-правового погляду аспекти використання медичної технології, які мають вирішувати організаційні, екологічні питання та мати позитивний вплив на пацієнта, його родичів, опікунів та населення. Загальна цінність медичної технології може змінюватися залежно від обраної моделі проведення ОМТ, усіх зацікавлених сторін та подальшого ухвалення рішень у системі охорони здоров'я.

Визначення терміну *«медична технологія»* або технологія охорони здоров'я регламентується постановою Кабінету міністрів України, ухваленою в грудні 2020 року № 1300: «метод, процедура, система або засіб для профілактики, діагностики, лікування або медичної реабілітації, включаючи ЛЗ (зокрема медичні імунобіологічні препарати), медичні вироби (зокрема допоміжні засоби до них), процедури та організаційні системи, що застосовуються у сфері охорони здоров'я» [5].

Відповідно до прийнятого у 2021 році Стандарту: Настанова «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗ України 42-9.1:2021 термін *«оцінка медичних технологій»* трактується як «експертиза медичних технологій щодо клінічної ефективності, економічної доцільності, організаційних проблем та проблем безпеки для громадян у зв'язку з їх застосуванням» [6].

1.2. Роль та місце оцінки медичних технологій на світовому та державному рівнях

В епоху науково-технічного прогресу та впровадження ІТ-технологій відбуваються стрімкі та динамічні зміни в медичній та фармацевтичній галузях. Відповідно до цілей сталого розвитку (глобальні цілі) Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) наголошує на загальному доступу до якісних медичних послуг, фінансових гарантій та доступу населення до ЛЗ і вакцин, ефективних за дією та доступних за ціною [7; 8].

Для розуміння процесів, які відбуваються під час проведення ОМТ, слід розглянути місце ОМТ у життєвому циклі ЛЗ та її відношення до різних видів управління. Звертаємо увагу, що ОМТ посідає основне місце та впливає на:

- політику охорони здоров'я;
- клінічну епідеміологію (доказова медицина);
- економіку в системі охорони здоров'я;
- соціальні та етичні аспекти [6].

За допомогою проведення ОМТ можливе вирішення питань щодо клінічної ефективності ЛЗ та доцільності їх використання з економічного погляду. В результаті проведених досліджень ОМТ відбувається об'єднання політичної сфери та наукових досліджень із застосуванням даних клінічної епідеміології на макро- і мікрорівнях [9].

Таким чином, до процесу проведення ОМТ залучаються фахівці із різних галузей, а саме: національні лідери суспільної думки; наукові та галузеві дослідники; провайдери; опікуни; медичні працівники; особи, що приймають рішення; організації пацієнтів; агенції ОМТ, які формують світове науково-професійне співтовариство [11].

Згідно з задачами, поставленими ВООЗ у різних країнах, доступ населення до медико-санітарної допомоги, ЛЗ та вакцин (медичних технологій) забезпечується за рахунок державних програм медичних гарантій [8].

Відповідно, в європейському регіоні надання медико-санітарної допомоги, ЛЗ та вакцин регулюється Директивою 2011/24/ЄС Європейського Парламенту та Ради «Про застосування прав пацієнтів у сфері транс-кордонної медичної допомоги» та Програмою охорони здоров'я (документ Європейської Комісії). В свою чергу, Директива 2011/24/ЄС регулює забезпечення стратегічного керівництва та орієнтації на політику науково-технічного співробітництва в галузі медицини. А за Програмою охорони здоров'я в ЄС фінансується науково-технічний компонент співробітництва Європейського Союзу у сфері ОМТ та є спільною дією з європейською організацією з ОМТ (EUnetHTA) [12; 13].

В Україні доступ населення до забезпечення якісною медико-санітарною допомогою регулює чинне законодавство. Згідно із законом України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» **програма медичних гарантій** визначає «перелік та обсяг медичних послуг, медичних виробів та лікарських засобів, повну оплату надання яких пацієнтам держава гарантує за рахунок коштів Державного бюджету України згідно з тарифом, для профілактики, діагностики, лікування та реабілітації у зв'язку з хворобами, травмами, отруєннями і патологічними станами, а також у зв'язку з вагітністю та пологами» [15].

В свою чергу, «повне або часткове відшкодування суб'єктам господарювання, які здійснюють діяльність з роздрібною торгівлю ЛЗ, вартості ЛЗ або медичних виробів, що були відпущені пацієнту на підставі рецепта, за рахунок коштів Державного бюджету України» називають **реімбурсацією** або відшкодуванням коштів на ЛЗ [15].

Згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 29.03.2006 року № 400 в Україні затверджено Національний перелік ЛЗ і виробів медичного призначення (ВМП) щодо закупівлі ЛЗ за державні кошти [16].

Про збільшення фінансування та розширення програми медичних гарантій йдеться й в Указі Президента України від 18.06.2021 року № 261 «Про заходи щодо підвищення конкурентоспроможності закладів охорони здоров'я та забезпечення додаткових гарантій для медичних працівників»

та Указі Президента України №369/2021 про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 30.07.2021 року «Про стан національної системи охорони здоров'я та невідкладні заходи щодо забезпечення громадян України медичною допомогою» [17; 18].

Також варто звернути увагу і на Постанову Кабінету Міністрів України № 1464 від 27.12.2022 року, яка розширює програму «Доступні ліки». Так, до програми медичних гарантій увійшли такі категорії ЛЗ:

- для лікування серцево-судинних захворювань;
- для профілактики гострих порушень мозкового кровообігу та інфарктів міокарду;
- для лікування цукрового діабету I і II типу;
- для лікування захворювань нижніх дихальних шляхів;
- для лікування розладів психіки та поведінки;
- для лікування епілепсії;
- для лікування хвороби Паркінсона;
- знеболювальні засоби для паліативних хворих;
- імуносупресивні ЛЗ і тест-смужки для хворих на діабет I типу (інсулінозалежний тип) [19].

Окрім цього, Постановою Кабінету Міністрів України від 22.11.2022 року № 1301 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України щодо централізованих закупівель ЛЗ, медичних виробів та допоміжних засобів до них» затверджено зміни щодо централізованих закупівель ЛЗ, медичних виробів та допоміжних засобів до них. А Постановою Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 року № 216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них» ухвалено перелік ЛЗ, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів) для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я; перелік ЛЗ та медичних виробів, що закуповуються на підставі угод щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі; перелік ЛЗ, що закуповуються за договорами керованого доступу [20; 21].

Міністерство юстиції України у 2022 році зареєструвало та затвердило наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України «Порядок включення та виключення лікарських засобів до Національного переліку основних лікарських засобів та номенклатури лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, із застосуванням державної оцінки медичних технологій» [22].

У наказі МОЗ України від 21.02.2023 року № 351 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року» йдеться про затвердження нового Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою медичних гарантій [23].

Таким чином, приходимо до висновку, що забезпеченню доступності населення до медико-санітарної допомоги, ЛЗ, медичних виробів і вакцин в світі та безпосередньо в Україні приділено велику увагу. В свою чергу, кошти, які витратить країна на покриття медико-санітарної допомоги, ЛЗ, медичних виробів та вакцин, будуть обчислюватися у мільярдах гривень. Тому задля більш ефективного використання бюджетних коштів та з метою доступу до нових ЛЗ населення в Україні доцільне впровадження ОМТ.

У проєкті Стратегії розвитку охорони здоров'я в Україні до 2030 року окрему увагу приділено оцінці медичних технологій. Слід звернути увагу на обґрунтованість та доказову базу відбору й оцінювання ефективності ЛЗ, медичних виробів, які закуповуються за програмою медичних гарантій (ПМГ). Постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 року № 1300 «Про затвердження порядку проведення державної оцінки медичних технологій» затверджено порядок проведення державної ОМТ для ЛЗ та прийнято Стандарт: Настанова: «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗ України 42-9.1:2021, який регулює порядок проведення державної оцінки медичних технологій для ЛЗ. Очікується, що настанову щодо проведення ОМТ на медичні вироби буде запроваджено з 1 січня 2024 року [5; 6; 24].

Особливої уваги потребує затвердження Порядку включення та виключення ЛЗ до Національного переліку основних ЛЗ та до номенклатури ЛЗ, що закуповуються за кошти державного бюджету, для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, із застосуванням державної ОМТ. Цей Порядок зареєстровано в Міністерстві юстиції України у 2022 році [22].

З метою подальшого впровадження ОМТ в Україні при МОЗ України в 2019 році було створено департамент ОМТ та раціональної фармакотерапії і сформовано мультидисциплінарну команду експертів з ОМТ. А з 2022 року було утворено та затверджено склад Експертного комітету з ОМТ Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» [25–27].

1.3. Основні принципи оцінки медичних технологій

ОМТ слід розглядати як взаємодію між:

- заявниками, що готують заяви і досьє для включення ЛЗ до регуляторних переліків;
- уповноваженими органами з державної ОМТ в Україні (департамент ОМТ ДЕЦ МОЗ України);
- експертним комітетом з відбору і використання основних ЛЗ;
- науково-педагогічними працівниками закладів вищої та післядипломної освіти, лікарями, фармацевтичними працівниками та інститутами громадянського суспільства.

ОМТ ґрунтується на п'яти базових принципах, до яких належать системність, прозорість, обґрунтованість, об'єктивність та незалежність.

Принципи прозорості можна відслідкувати у дієздатності державних владних інститутів, суспільній думці експертів ОМТ, демократичних та прозорих процесах та наявності доступу до інформації між державою, суспільством і громадянином. Особливої уваги потребує доступність інформації щодо проведення ОМТ для усіх користувачів ОМТ. Суспільство має чітко формулювати вимоги до державних органів влади, вести конструк-

тивні перемовини та приймати колегіальні рішення, що надалі забезпечить надійну та послідовну оцінку кожного дослідження ОМТ, скоротить час прийняття рішень, та забезпечить достатньо можливостей для заявників коментувати оцінку та рішення [28].

Розглядаючи *принципи системності*, на якому ґрунтується ОМТ, слід розглянути проведення ОМТ як систему заходів, а саме:

- лінійне керівництво – результати ОМТ на макrorівні;
- розробка та надання послуг – національні агенства;
- реїмбурсація – ЛЗ;
- інституційне управління – обмеження економії технології;
- закупівля за бюджетні кошти – медичні вироби та ЛЗ;
- моніторинг комунальних послуг – клінічні дослідження;
- клінічна практика [9].

Щодо *принципу обґрунтованості*, то тут слід звернути увагу на те, що вивчення впливу медичної технології на організм відбувається за принципами доказової медицини (клінічної епідеміології). За допомогою оцінювання чинників, які вивчаються залежно від результатів клінічних досліджень, приймаються обґрунтовані рішення в політиці охорони здоров'я, при цьому в процесі проведення ОМТ проводиться фармакоеконічний аналіз (ФА), який ґрунтується на даних клінічної епідеміології та на статистично достовірних даних фармакоеконічної оцінки ЛЗ. Будь-яка медична технологія ґрунтується на даних, отриманих науковими методами, які відображають *об'єктивну* побудову та її вдосконалення надалі. Усі докази, які були зібрані під час проведення ОМТ, систематизуються в одному інформаційному полі для забезпечення фармацевтичної опіки та прийняття *об'єктивних рішень* у політиці охорони здоров'я [29; 30].

Контрольні запитання

1. Що таке медична технологія, ОМТ?
2. Що таке програма медичних гарантій?
3. У чому полягає суть реімбурсації?
4. Яка головна мета проведення ОМТ?
5. Які нормативно-правові документи регулюють ОМТ?
6. На яких основних принципах побудовано ОМТ?

РОЗДІЛ 2. ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА ТА ДЖЕРЕЛА ДАНИХ З ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

2.1. Доказова медицина у практиці охорони здоров'я

У медичній практиці під *доказами* розуміють результати клінічних випробувань, які проводилися під час лікування різних захворювань. Під час застосування медичних технологій враховують різні ступені контролю над факторами перешкод, які розподіляються на рівні доказовості. Також відбувається зменшення ступеня контролю над факторами перешкод та збільшення за вагою клінічних доказів (рис. 2.1) [31; 32].



Рис. 2.1. Розподіл досліджень за ступенем контролю та рівнем доказовості

«Золотим стандартом» у доказовій медицині вважають рандомізовані контрольовані дослідження з подвійним або потрійним сліпим контролем.

Відповідно до бази медичних даних (британський медичний журнал BMJ) *доказова медицина* – це «застосування найкращих доступних клінічних

досліджень, орієнтованих на пацієнта, для клінічної допомоги пацієнту, що вимагає інтеграції фактичних даних з клінічною експертизою і цінностями для пацієнта» [33; 34].

Згідно з наказом МОЗ України (2012) «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України» під **доказовою медициною** слід розуміти «добросовісне, точне і свідоме використання кращих результатів клінічних досліджень для вибору лікування конкретного пацієнта» [35].

Під час пошуку відповідей на клінічні запитання виникає потреба у наукових клінічних доказах, які повинні максимально наблизитися до клінічного запиту. Однак не всі наукові докази містять вагомні аргументи та мають однакову силу. Тому в доказовій медицині більше цінуються обґрунтовані наукові медичні докази, такі як клінічні дослідження. Більшої ваги за доказовими даними клінічним дослідженням додають використання методів рандомізації та засліплення порівняно із рекомендаціями експертів галузі охорони здоров'я.

Таким чином, рівень доказів у клінічній епідеміології оцінюється за вагою клінічних доказів і фокусує більшу увагу на переконливих результатах досліджень.

За доказовими даними усі клінічні дослідження розподіляються за рівнями доказовості (табл. 2.1) [36].

З огляду даних, наведених у табл. 2.1, «золотим стандартом» усіх клінічних досліджень слід вважати **подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження**. Якщо пацієнти, які беруть участь у клінічних дослідженнях, не знають, який ЛЗ приймають (плацебо, ЛЗ із діючою речовиною), то клінічне дослідження слід вважати **засліпленим**. У випадку, коли пацієнт і лікар не знають, що приймає пацієнт – плацебо або ЛЗ із діючою речовиною, дослідження вважають **подвійним засліпленням**. Таку методику, як **маскування** та **засліплення** проводять з метою отримання об'єктивних даних клінічної епідеміології і мінімізації впливу різних факторів, які виникають у результаті проведення клінічного дослідження [37].

Рівні доказовості в клінічній епідеміології

Рівень доказовості	Визначення
IA	Дані метааналізу численних, добре спланованих, успішно проведених рандомізованих клінічних досліджень. Систематичні огляди. Подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження («Золотий стандарт»)
IB	Докази, отримані від одного якісно проведеного рандомізованого клінічного дослідження з визначеними результатами. Якщо проведене одне якісно сплановане рандомізоване клінічне дослідження, то воно вважається «золотим стандартом» для клінічної медицини
IIA	Результати одного якісно проведеного рандомізованого клінічного дослідження. У разі відсутності результатів проведеного рандомізованого клінічного дослідження, дослідження вважається «більш упередженим». Одномоментні дослідження. Рандомізовані контрольовані дослідження з невизначеними результатами
IIB	Результати хоча б одного добре спланованого клінічного дослідження типу «випадок – контроль» (casecontrolstudy) або когортного дослідження. Не всі клінічні запити можна ефективно або клінічно вивчити за допомогою рандомізованих клінічних досліджень
III	Результати хоча б одного не експериментального клінічного дослідження. Такий рівень доказів включає низку добре спланованих і неякісних досліджень типу «випадок – контроль» і когортних досліджень. Опис серії випадків. Поперечні (кроссекційні) дослідження
IV	Експертні висновки, основані на клінічному досвіді авторитетних фахівців. Описи окремих випадків (casestudy)
V	Результати досліджень, опубліковані в редакційних статтях та ідеї
VI	Результати досліджень, проведені на тваринах
VII	Результати досліджень, проведені <i>invitro</i>

Згідно зі стандартом: Настанова «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» оцінка ефективності ЛЗ або медичної технології охоплює два поняття [6]:

– **ефективність клінічна (англ. efficacy)**, яка визначає вплив медичної технології на пацієнта: що приносить більше користі, ніж шкоди за ідеальних умов клінічного дослідження (наприклад, рандомізованого чи контрольованого дослідження);

– **ефективність практична (англ. effectiveness)**, яка показує, яким чином медична технологія приносить більше користі, ніж шкоди для пацієнта за звичайних умов у реальній практиці лікування (оцінювання лікарем у стаціонарних чи амбулаторних умовах).

Бази даних клінічної епідеміології містять систематизовану первинну або вторинну інформацію з конкретного запитання про ефективність або безпеку різних медичних технологій (ЛЗ), прогнозу захворювання пацієнтів. Тому використовуються спеціальні умови відбору інформації, які забезпечують включення до бази даних клінічної епідеміології лише високоякісні дослідження.

2.2. Інформаційні медичні бази даних

та стратегії пошуку відповіді на клінічне запитання

До дослідницьких баз даних у клінічній епідеміології належить Cochranelibrary, MedLine, CINAHL, PubMed, BMJ, BNF, TripDataBase, CADTH, Elsevier, ScienceDirect та ін.

Практику доказової медицини можна розподілити на п'ять – сім етапів за різними джерелами даних. **Нульовим етапом** доказової медицини вважається вміння задавати клінічні запити.

Першим етапом доказової медицини є формулювання клінічного запитання за принципом **PICO**, де:

P – *Patient* (problem, population) – популяція пацієнтів, що представляє інтерес;

I – *Intervention* – область інтересу або втручання;

C – *Comparison* – група порівняння або втручання;

O – *Outcome* – результат [6].

Наступним кроком, **на другому етапі**, відбувається пошук доказів для клінічної практики та задається запитання у форматі PICO. Структуруючи клінічний запит за схемою PICO, виникає можливість наукового пошуку за ключовими словами або фразами, які слід вводити послідовно.

Третій етап доказової медицини характеризується сортуванням статей за силою доказовості, обґрунтованості, надійності та застосування щодо клінічного питання [38].

На **четвертому етапі** об'єднуються усі докази з пошукових баз даних (Cochranelibrary, MedLine, CINAHL, PubMed та ін.) з клінічним досвідом та

користю для пацієнтів і робляться клінічні висновки, засновані на лабораторних даних та даних програм управління результатами. Визначені переваги та користь для пацієнтів є важливими компонентами ДМ.

Наступним, **п'ятим етапом** щодо пошуку клінічних даних, є оцінювання результатів прийняття практичних рішень на основі доказової медицини. Слід зауважити, що необхідно моніторити вплив змін у доказовій медицині на якість медичної допомоги. Такий моніторинг дає змогу клінічним фахівцям помітити недоліки у впровадженні медичної технології, визначивши найбільшу користь для пацієнтів та знайти причини недоліків.

Шостим етапом буде поширення результатів доказової медицини серед колег, на міжнародних конференціях, за допомогою публікацій у професійних журналах для охоплення широкої аудиторії користувачів клінічної епідеміології та ОМТ.

2.3. Систематичні огляди та метааналіз

Зі зростанням кількості клінічних досліджень щодо медичних технологій, зростає і кількість різних літературних джерел та публікацій з клінічними доказами, які за вагою ступеня доказовості мають різні результати. Систематичні огляди містять усі можливі наявні клінічні дослідження, які пов'язані із темою та дизайном дослідження для аналізу результатів клінічних досліджень. У процесі проведення систематичних оглядів оцінюється якість клінічних досліджень та проводиться статистичний метааналіз результатів дослідження на основі їх якості [39; 40].

За даними Кокрейнівського співтовариства систематичний огляд відповідає на конкретне дослідницьке запитання за допомогою відбору та узагальнення усіх емпіричних доказів, які заздалегідь відповідають визначеним критеріям протоколу проведення клінічного дослідження [41].

Згідно із стандартом: Настанова «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗ України 42-9.1:2021 **систематичний огляд** (англ. Systematic review) – це «дослідження, що узагальнює доказові дані щодо чітко сформульованого питання дослідження

відповідно до заздалегідь визначеного протоколу». Під час проведення систематичного огляду використовуються «систематичні та явні методи ідентифікації, вибору та оцінки відповідних досліджень» [6].

Зі свого боку, *метааналіз* – це статистичний метод поєднання результатів двох або більше клінічних досліджень та охоплює всі дослідження з описом клінічних результатів усіх проведених досліджень за цією темою за допомогою кількісного індексу розміру ефекту. Метааналіз є точною оцінкою ефекту лікування за допомогою поєднання оцінки результатів усіх клінічних досліджень за обраною темою. За допомогою метааналізу можна дослідити надійність основних клінічних результатів досліджень за допомогою використання статистичних методів аналізу [42].

Відповідно до Кокрейнівського співтовариства метааналіз отримують за допомогою об'єднання окремих клінічних досліджень для отримання загальної статистики, а також для визначення переваг і недоліків. Ця методика усереднює результати проведених клінічних досліджень [41].

Стандарт: Настанова «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗ України 42-9.1:2021 дає таке визначення *метааналізу* (англ. meta-analysis) – це «статистичний метод об'єднання результатів низки досліджень, які стосуються одного питання (кінцевої точки), та звіт про ці результати для отримання більш точної підсумкової оцінки впливу на конкретний результат лікування» [6].

Для систематичних оглядів та метааналізу характерні такі властивості:

- чітко сформовані цілі із завчасно визначеними критеріями відбору для клінічних досліджень;
- прозора методологія, яку можна відтворити;
- систематичний пошук, який ідентифікує усі проведені клінічні дослідження;
- оцінка достовірності результатів включених клінічних досліджень;
- узагальнення характеристик та висновків включених клінічних досліджень і систематичне подання [40].

Кожен систематичний огляд та метааналіз необхідно заздалегідь ретельно планувати і виконувати відповідно до наведеного алгоритму проведення (рис. 2.2):



Рис. 2.2. Алгоритм проведення систематичних оглядів [41]

Контрольні запитання

1. Дайте визначення доказової медицини та клінічної епідеміології.
2. Які основні передумови виникнення доказової медицини?
3. Охарактеризуйте основні етапи розвитку доказової медицини.
4. Яким чином доказова медицина пов'язана із проведенням ОМТ?
5. Перерахуйте основні медичні бази даних інформаційних систем.
6. За якими принципами побудовані медичні бази даних інформаційних систем?
7. Який алгоритм пошуку медичних даних в інформаційних системах доказової медицини?
8. За якими принципами класифікуються доказові дані?
9. Які існують рівні доказовості в клінічній епідеміології?
10. Охарактеризуйте доказову цінність різних типів досліджень.
11. Що таке метааналіз?
12. Що таке систематичний огляд?
13. Опишіть переваги і недоліки інформаційних баз даних доказової медицини: BestEvidence, CochraneLibrary, ClinicalEvidence, MedLine, PubMed.

РОЗДІЛ 3. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК ОСНОВА ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

3.1. Фармакоеконіміка як наука: основні поняття та визначення

За даними фармацевтичної енциклопедії фармакоеконіміка – це прикладна наука, яка є «методологією порівняльної ОМТ на основі всебічного комплексного аналізу результатів їх застосування та економічних витрат» [43].

Відповідно до визначення міжнародного суспільства фармакоеконімічних досліджень ISPOR фармакоеконіміка, як галузь наукового дослідження, яка «оцінює поведінку або добробут окремих осіб, компаній і фармацевтичних ринків, пов'язаних із використанням ЛЗ, фармацевтичних послуг і програм» [44].

З наукового погляду фармакоеконіміка вивчає та порівнює показники «терапевтичної ефективності, безпечності, якості життя, а також відповідних витрат при альтернативних медичних технологіях» однієї медичної технології з іншою медичною технологією порівняння з метою ефективного використання коштів в охороні здоров'я та суспільства для максимального задоволення потреб пацієнта [45].

Для прийняття обґрунтованих та об'єктивних рішень у системі охорони здоров'я під час проведення ОМТ використовують фармакоеконімічні методи аналізу. Відповідно до стандарту: Настанова «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗ України 42-9.1:2021 *фармакоеконімічний аналіз* (pharmacoeconomic analysis) – це «економічна оцінка досліджуваного ЛЗ порівняно з відповідним компаратором, ідентифікованим під час аналізу проблеми». Відповідно, порівнюють між собою витрати й ефективність лікування для подальшого прийняття рішень [6].

Фармакоеконімічні методи аналізу проводять за таким алгоритмом (рис. 3.1).

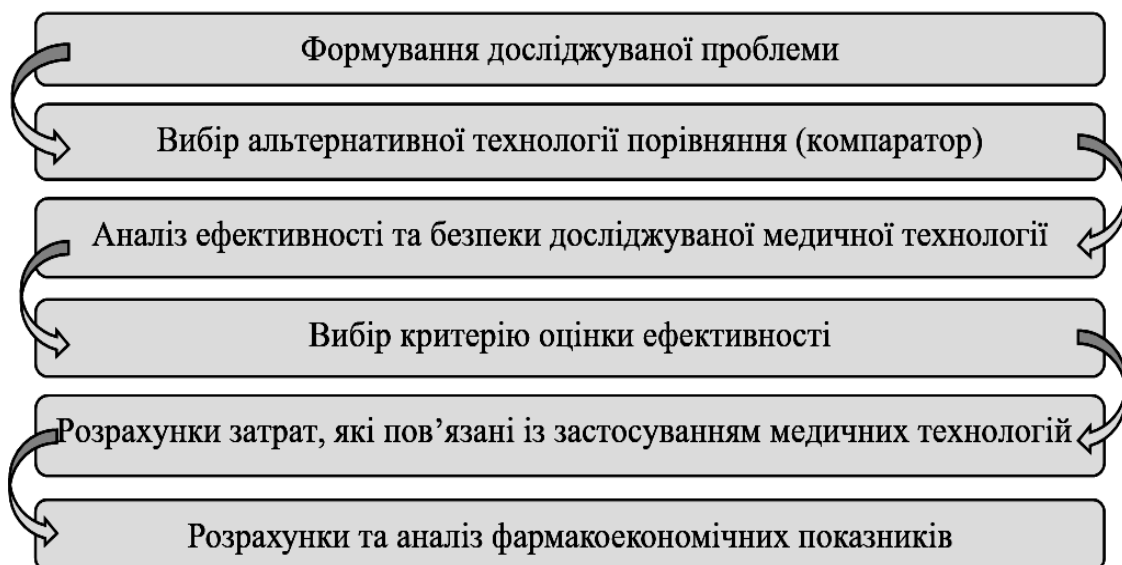


Рис. 3.1. Алгоритм проведення фармакоеконімічних методів аналізу

За допомогою фармакоеконімічних методів аналізу визначають витрати і переваги лікування пацієнтів із конкретним захворюванням, надалі визначають пріоритети використання медичних технологій у системі охорони здоров'я [46; 47].

Усі витрати розподіляються на прямі (Direct costs) і непрямі (Indirect costs). Зі свого боку, прямі витрати поділяються на прямі медичні витрати (Direct medical costs) і прямі немедичні витрати (Direct non medical costs). Прямі медичні витрати – це характерні витрати, що безпосередньо стосуються лікування захворювання і відшкодовуються з джерел, які виділяє держава чи страхові фонди. Прямі медичні витрати несе система охорони здоров'я під час лікування захворювання. У розвинених країнах вони відшкодовуються з джерел, які держава виділяє на страхову медицину, в Україні – безкоштовна медична допомога з боку держави. Прямі медичні витрати є релевантними для страхової медицини, суспільства і хворого.

Прямі медичні витрати, залежно від їх характеру, поділяються: 1) фіксовані (fix costs); 2) варіабельні (variable costs); 3) середні (average costs); 4) максимальні (marginal costs); 5) приріст витрат (incremental costs); 6) можливі (opportunity costs); 7) необчислювальні витрати (intangibile costs, рис. 3.2).



Рис. 3.2. Класифікація прямих медичних витрат

Прямі немедичні витрати – це витрати, пов’язані з лікуванням цього хворого, які відшкодовуються безпосередньо хворим або, як виняток, із джерел соціального страхування чи інших джерел, наприклад, за рахунок спонсора. Серед прямих немедичних виділяють витрати, які залежать від участі хворого у відшкодуванні вартості лікування: витрати на індивідуальну доставку хворого до медичного закладу особистим або суспільним (несанітарним) транспортом, окрім швидкої медичної допомоги; вартість безрецептурних ЛЗ; витрати на додаткові медичні послуги, матеріали, що не належать до стандартів або протоколів лікування; витрати на дієту; витрати на медичне взуття, одяг; витрати на допомогу по непрацездатності. Ці прямі немедичні витрати є нерелевантними для фондів медичного страхування.

Непрямі витрати – це витрати, що виникають у зв’язку з неможливістю громадянина у разі хвороби бути корисним суспільству, виробничому процесу. Непрямі витрати пов’язані з втратою працездатності пацієнта під час лікування захворювання або смерті, або виробничі витрати, які несуть відвідувачі пацієнта, члени його сім’ї чи друзі. Ці витрати несе в результаті захворювання сам пацієнт і суспільство загалом, вони не входять у витрати охорони здоров’я. Обчислюються у фінансових величинах на рівні держави, регіону. Непрямі витрати релевантні відносно хворого, оскільки відбувається зменшення зарплати й зниження рівня

життя; для держави – зниження валового національного доходу і відповідно зменшення виплат з соціального й медичного страхування. Частка непрямих витрат складатиме найбільшу частину загальних витрат у разі захворювань, які виникають у відносно молодій віковій групі населення, що складається переважно з активних працездатних осіб (бронхіальна астма, депресія, шизфренія, епілепсія). У випадках із захворюваннями, характерними переважно для осіб немолодого віку, частка непрямих витрат буде значно меншою. До непрямих витрат частіше належать: витрати, викликані відсутністю пацієнта на робочому місці; витрати, викликані відсутністю на робочому місці родичів пацієнта; витрати на виробництві (зниження продуктивності праці на підприємстві або витрати на тимчасове заміщення хворого працівника); витрати від інвалідності або передчасної смерті в працездатному віці [46; 47].

Нині визначення витрат у фармакоеконічних методах аналізу не є кінцевою метою та згідно з програмою медичних гарантій усі витрати включено в пакети медичної допомоги населенню за різними видами захворювань [15; 19; 23].

3.2. Використання фармакоеконічних методів аналізу під час проведення оцінки медичних технологій

Фармакоеконічні дослідження проводять у таких напрямках: вибір ЛЗ до списку життєво необхідних ліків формулярного переліку; вибір ЛЗ, вартість якого відшкодовується; визначення витрат на один рік життя очікуваної якості; визначення найкращих ліків для фармацевтичного виробництва; визначення системи розподілу ліків, що найбільш вигідна для хворого; чи існує можливість покращити якість життя хворого у разі вибору найбільш оптимальної фармакотерапії; визначення оптимальних критеріїв для вимірювання результатів лікування за різних медичних технологій; встановлення найбільш раціональної фармакотерапії під час конкретного захворювання, перехід до стандартизації схем лікування; визначення найбільш оптимального (ідеального) ЛЗ індивідуально для хворого.

У сучасній світовій практиці найчастіше використовують такі фармакоекономічні методи аналізу:

- «мінімізації витрат» – cost minimization analysis (CMA);
- «витрати–ефективність» – cost-effectiveness analysis (CEA);
- «витрати–корисність (утилітарність)» – cost-utility analysis (CUA);
- «витрати–вигода (користь)» – cost-benefit analysis (CBA);
- «загальної вартості захворювання» – cost of illness (COI) [6; 43; 46; 47].

Аналіз мінімізації витрат

Аналіз мінімізації витрат – cost minimization analysis (CMA) – вид ФА, призначений для вибору препарату або методу лікування з мінімальними витратами. Передбачає порівняння вартості методів лікування за умови їх однакової клінічної (терапевтичної) ефективності. Розрахунки за методом «мінімізації витрат» проводять за формулою:

$$CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2),$$

де CMA – показник різниці у витратах між двома методами лікування;

DC₁ – прямі витрати у разі застосування першого методу лікування;

IC₁ – непрямі витрати у разі застосування першого методу лікування;

DC₂ і IC₂ – відповідно прямі й непрямі витрати у разі застосування другого методу лікування.

Мета аналізу мінімізації витрат – за умови однакової ефективності підтвердити перевагу більш дешевого методу лікування або ЛЗ, що дозволяє заощадити кошти. Цей аналіз використовують тоді, коли можливо встановити, що дві альтернативні схеми лікування мають аналогічну ефективність або препарати мають біоеквівалентну активність. Оскільки складно підібрати методи ЗЛ лікування або ЛЗ, які мають однакову ефективність та різняться лише вартістю має обмежене практичне значення. ФА методом «мінімізації витрат» проводять у декілька етапів, а саме:

1. Підтвердження рівної ефективності порівнюваних альтернативних медичних технологій.

2. Ідентифікація (виявлення) всіх витрат, які необхідно внести до розрахунків.

3. Підрахунок витрат для кожної з альтернативних технологій.

4. Дисконтування.

5. Порівняння медичних технологій і вибір серед них технології з найменшою вартістю.

Сфера використання методу «мінімізації витрат»: для порівняння витрат у разі застосування різних методів лікування або препаратів, якщо доведена їх однакова терапевтична ефективність; для фармакоекономічного оцінювання генеричних препаратів. Наприклад, ФА «мінімізації витрат» можна використати під час порівняння альтернативних схем антибіотикотерапії поширених захворювань, коли доведено, що результати лікування суттєво не відрізняються і мають аналогічну ефективність (безпечність). Водночас основними напрямками під час проведення досліджень є: 1. Альтернативні схеми антибіотикотерапії, що мають аналогічну ефективність для лікування одного захворювання. 2. Різні курси прийому одного антибіотика (традиційні і короткі курси). 3. Антибіотикопрофілактика. 4. Традиційні і сходинокві схеми лікування антибіотиками. 5. Оригінальний і генеричний ЛЗ за умови їх біоеквівалентності [46; 47].

Аналіз ефективності витрат

Аналіз «вартість – ефективність» (СЕА) або ефективність витрат найбільш широко використовується у фармакоекономічних дослідженнях, дозволяє порівняти як витрати, так і ефективність альтернативних медичних технологій, що характеризуються біологічними змінами. Головна мета цього аналізу – встановити не найбільш дешевий, а більш ефективний ЛЗ, який за оптимальною ціною дає кращі результати під час певного захворювання. Принцип ФА «вартість – ефективність» полягає у порівнянні медичних технологій за показниками ефективності (Е) та витратами (С). Отже, під час проведення ФА «вартість – ефективність» необхідно визначити показники ефективності досліджуваного ЛЗ порівняно з іншим препаратом або плацебо. Якщо за даними рандомізованих клінічних досліджень наявні показники

ефективності ЛЗ, тоді визначають коефіцієнт «витрати – ефективність» – КВЕ за формулою: $KBE = C/E$, де C – витрати на медичну технологію (ЛЗ); E – ефективність медичної технології (ЛЗ). Під час обчислення КВЕ визначають, які витрати необхідні для досягнення одиниці ефективності, наприклад, 1 % зниження смертності, захворюваності, одне збережене життя тощо. Досвід використання методу «вартість – ефективність» стверджує, що за його допомогою можна вирішити такі завдання: аналіз ефективності, безпеки та якості використання ЛЗ для різних захворювань на усіх етапах медичної допомоги; обґрунтування вибору ЛЗ для розроблення протоколів ведення хворих, переліків життєво необхідних і найважливіших ЛЗ, формулярів у разі страхового забезпечення; формування клінічних та економічних вимог на державному рівні до ефективності, безпеки, взаємозаміни ЛЗ; розвиток і покращення методів фармацевтичної опіки хворих під час стаціонарного й амбулаторного лікування; фармакоекономічне обґрунтування нормативних документів системи стандартизації медичних технологій з урахуванням територіальних особливостей України; результати ФА становлять основу системи відшкодування вартості ліків в умовах медичного страхування [46; 47].

Аналіз корисності витрат

Метод ФА корисності витрат розглядається як окремий вид аналізу ефективності витрат, в якому результати лікування подані як роки життя, скориговані за якістю (англ. quality adjusted life years, QALY).

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

Інструментом для вимірювання якості життя дорослих переважно є опитувальник EQ5D (версія EQ-5D-3L або EQ-5D-5L). Зміни в якості життя повинні повідомляти безпосередньо пацієнти (заповнення анкети

EQ-5D), тоді як користь, пов'язана з цією зміною, повинна впливати з набору значень корисності, отриманого за допомогою вимірювання переваг різних станів здоров'я серед усього населення [48].

Для розрахунку використовується показник приросту витрат до приросту ефективності (ICER – incremental cost-effectiveness ratio). Цей показник відображає відношення зміни вартості до зміни показників ефективності між порівнюваними медичними технологіями:

$$ICER = \frac{(DC_1+IC_1)-(DC_2+IC_2)}{Ef_1-Ef_2}, \quad (3.1)$$

де DC_1 та DC_2 – прямі витрати під час використання першої та другої медичної технології;

IC_1 та IC_2 – непрямі витрати під час використання першої та другої медичної технології;

Ef_1 та Ef_2 – показники ефективності під час використання відповідно першої та другої медичної технології.

Для візуалізації різниці між витратами та результатами під час порівняння двох медичних технологій використовують «площину приросту витрат та ефективності» (cost-effectiveness plane) (рис. 3.3). Ця площина поділяється на чотири квадранти. Вісь абсцис є різницею в показниках ефективності між досліджуваною медичною технологією та базовою технологією, а вісь ординат – різницею витрат. Якщо розрахований показник ICER потрапляє до квадранту II (точка D), то досліджувана технологія є більш ефективною та менш витратною порівняно з компаратором. У разі потрапляння до квадранту IV (точка B) досліджувана технологія є менш ефективною та більш витратною. Якщо розрахований ICER потрапляє до квадрантів I або III (точка A або C), рішення приймається на основі порогових значень ICER, що є межею платоспроможності і позначені діагональною лінією на графіку. Поріг платоспроможності (willingness-to-payline, threshold line) – це максимальна сума фінансових ресурсів, яку платник готовий витратити за одиницю здоров'я, яку надає досліджувана медична технологія

(один QALY). Медична технологія, для якої ICER перебуває нижче порогу платоспроможності, вважається витратно-ефективною.

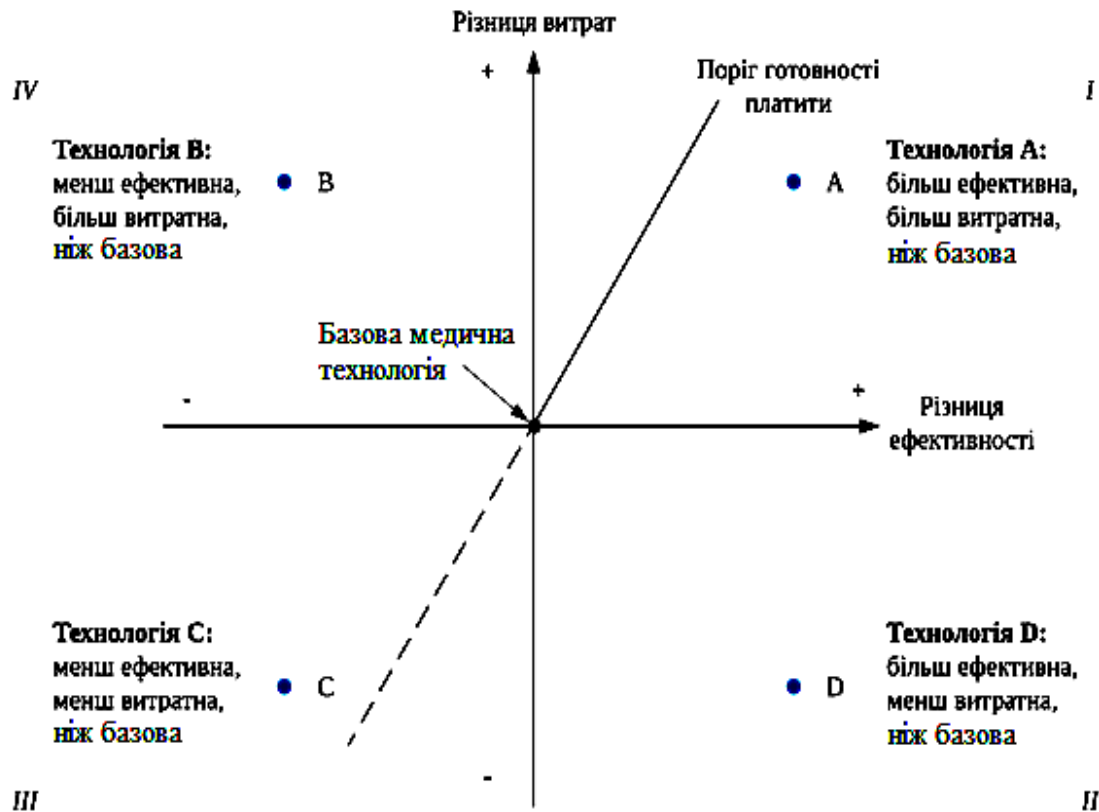


Рис. 3.3. Площина додаткових витрат та ефективності

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, витрати вважаються ефективними за умови, якщо показник ефективності витрат (ICER) за один рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY), знаходиться в межах від 1 до 3 ВВП на душу населення [49].

Аналіз «вартість–вигода»

Аналіз «вартість–вигода» дозволяє порівнювати різні медичні технології (напр. комплекс профілактичних заходів проти грипу з методом лікування гепатиту С), оскільки оцінює і витрати, і результати лікування у фінансових показниках (гривнях, євро). Вигоду визначають у фінансових величинах, враховуючи зменшення днів непрацездатності або вартість невиробленої продукції, або витрати, пов'язані зі зростанням рівня

захворюваності, смертності. Метою аналізу «вартість–вигода» є розрахунок чистої вигоди (вигода мінус вартість) від застосування певного методу лікування з подальшим приведенням її до рівня цін сьогодення. ФА «вартість–вигода» (СВА) є більш складний у проведенні і менш методично опрацьований. Визначення результатів лікування у фінансових показниках є досить складним і використовують його лише як виняток. Насамперед, необхідно визначити результати в економічних одиницях у тому випадку, якщо результати є комплексного характеру, а не описуються окремим медичним показником. Це можливо провести під час аналізу ефективності профілактики захворювань, зокрема, щеплення та ранньої діагностики. Наприклад, під час щеплення є комплексна відповідь організму на втручання, що дозволяє найкраще оцінити можливості хворого працювати, тому що попередили захворювання або смерть. У такій моделі необхідно оцінити, у фінансових показниках, вигоду окремо для особи і для суспільства, з метою встановити можливості окремої особи працювати. Проблеми під час ідентифікації та кількісній оцінці вигоди: Як фінансово оцінити можливість працювати? Якою є ринкова вартість збереженого року життя? Як проводити аналіз чутливості? Неможливо визначити нематеріальну вигоду – покращення якості життя. Як визначити кількісно вигоду знижки (дисконт), яку ми одержимо надалі у разі певних вкладень коштів? Для фінансових витрат, наприклад, під час їх дисконтування певний процент зменшується за кожен рік життя, для якого було вкладено кошти. Розрахунки дисконту вигоди проводять таким чином: за кожен рік життя додається приблизно 6 % оцінки.

ФА «вартість–вигода» на практиці застосовується для профілактичних втручань: гепатит – вигода від щеплень проти гепатиту А, гепатиту В; менінгіт – щеплення проти *Haemophilus influenzae B*; інфекційні захворювання у дітей (поліомієліт, кір, паротит); профілактичні обстеження (гінекологічні – попередження ракових захворювань матки, молочних залоз; урологічні – виявлення раку простати у чоловіків, утворення каменів на ранній стадії тощо). Також його використовують для оцінювання

вигоди від деяких схем лікування, які попереджують ниркову недостатність, тобто інвалідизацію пацієнта, наприклад, під час трансплантації нирок – схема лікування циклоспорином порівняно з прийомом преднізолону в комбінації з азатіоприном. Водночас в аналізі використовується показник (P) – співвідношення вигоди (прибутку) і витрат у фінансових показниках за формулою: $P = \text{Вигода у грн} / \text{Витрати у грн}$. Порівняння ефективності окремих медичних технологій, наприклад, під час використання медичної технології – щеплення з прийомом вакцини порівняно з відсутністю введення препарату, проводять за допомогою розрахунку показника P. Ефективнішою буде така медична технологія, для якої цей показник вищий. Якщо показник P1 для технології 1 буде вищий, ніж показник P2 для технології 2, $P1 > P2$, тоді аналіз підтвердить, що технологія 1 є більш економічно ефективною порівняно з технологією 2. Завдяки застосуванню медичної технології знижуються майбутні витрати. Цю вигоду обчислюють як знижку (дисконт) витрат, які виникають під час використання певного лікування за формулою:

$$NB = (B1 - C1 + (B2 - C2) / (1 + r) + \dots + (Bn - Cn) / (1 + r)^{n+1},$$

де NB – знижка (дисконт) витрат на лікування;

$B1, B2, \dots, Bn$ – вигода у фінансовому показнику, отримана в 1, 2, ...n рік;

$C1, C2, \dots, Cn$ – витрати, вкладені в 1, 2, ... n рік;

r – відсоток знижки (дисконту);

n – час тривалості оцінювання медичної стратегії (роки).

Аналіз «вартість–вигода» використовують переважно у випадках, коли результати лікувально-профілактичних технологій визначаються не окремим критерієм, а комплексним: запобігають виникненню захворювання, його подальшому розвитку, появі ускладнень, смерті (напр. вигоди лікування хворих на бронхіальну астму, вакцинації проти грипу). Його результати застосовують для аналізу як одиничних, так і різних програм або методів лікування у системі охорони здоров'я.

Аналіз «готовність до сплати»

У фармакоеконومیці використовують метод «готовність до сплати», який дозволяє визначити суму витрат, яку пацієнти готові оплатити самостійно у разі підвищення ефективності лікування, особливо якості життя, наприклад, з 25 до 50 %. Особливістю цього методу ФА є не обхідність його порівняння ресурсів, медичних технологій та їх результатів у кожній державі, причому не існує єдиної методики, вони опрацьовуються відповідно до економічних, демографічних, культурних особливостей країни (регіону). Наведемо приклад даних. За даними дослідження, проведеного у Англії, результати використання нового препарату толтеродин (Детрузітол) для лікування нетримання сечі. Під час моделювання порівнювали результати у групі пацієнтів, що приймали вказаний препарат, який полегшує симптоми і покращує якість життя, із групою хворих – без прийому препарату. Марковська модель об'єднує клінічні, спостережні та економічні дані. Марковський стан захворювання ґрунтується на серйозності кількох ознак гіперактивного сечового міхура, зокрема, частота спонтанних сечовипускань. Були промодельовані витрати на фармакотерапію і ВМП під час кожного марковського стану. Ефективність препарату толтеродин встановлена на основі клінічних даних і відкритих рандомізованих довготривалих дослідженнях. Результат вимірювали, як збережені роки життя, скориговані за якістю (QALY) та використовуючи показник кількість місяців, проведених без симптомів чи з дуже мінімальними ознаками захворювання. Протягом одного року, коли хворих лікували толтеродином, вони проводили більше часу без ознак чи мінімальними їх проявами порівняно з хворими, що не отримували такого лікування. Ці хворі мали кращу якість життя протягом року, показник користності для когорти хворих, що лікуються препаратом, становив 0,70, що означає перехід до стану з менш серйозними симптомами, а для хворих без такого лікування – 0,67. Середні витрати на одного хворого, що лікується, були 1131 у. о., а для хворого без лікування – 432 у. о. Додаткові витрати на толтеродин становили 50 у. о. за місяць. Хворі мали бажання оплатити їх самостійно. Витрати на прокладки

скоротились на 23 %. Максимальна вартість за QALY, отримана під час використання препарату, оцінена в 28 тис. доларів. На основі імітаційної моделі встановлено, що лікування нетримання сечі препаратом толтеродин було рентабельним. Також проводиться аналіз чутливості, який відображає зміну у результатах дослідження, якщо змінюються використані в розрахунках параметри (ціна ЛЗ, тривалість лікування). Його результат відображає ступінь стійкості виявлених закономірностей, попередньо проводиться визначення допустимих інтервалів відхилення за допомогою метааналізу даних літератури або експертного оцінювання.

3.3. Фармакоеконімічне моделювання в ОМТ

Одне з основних питань, що викликає дискусії під час прийняття рішень у сфері охорони здоров'я – доцільність використання моделюючих досліджень і методологія їх проведення. Нерідко вважається, що рандомізовані клінічні випробування і моделювання є альтернативними варіантами оцінювання клінічної ефективності та ефективності витрат. Насправді ж це взаємодоповнювальні методи дослідження, причому клінічні випробування – надійна основа для відповідного моделювання. Клінічні дослідження фармацевтичних препаратів та вакцин широко використовують для оцінювання їх ефективності, однак вони досить обмежені через етичну сторону проблеми, а отримані результати не можуть бути легко узагальнені через їх специфічність та проведення в умовах, далеких від реальних. Усе це є причиною зростання важливості й практичного використання математичного та комп'ютерного моделювання у науковому обґрунтуванні фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії різноманітних захворювань. Математичні моделі є логічним, кількісним інструментом оцінювання фармацевтичного забезпечення, заснованим на ретроспективних клініко-лабораторних та епідеміологічних даних, даних щодо витрат тощо, що можна пов'язати з ФА та доказовою медициною. Для досягнення максимальної достовірності побудова таких моделей повинна мати логічну структуру і враховувати ймовірність настання подій та їх наслідки. Математичні моделі мають бути своєчасними, гнучкими, часто вони є єдиним інструментом для отримання необхідної інформації про

медико-соціальний та економічний ефект етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики і фармакотерапії захворювань [50; 51].

Переваги моделей полягають у тому, що вони зрозумілі, включають обґрунтування величини параметрів і тому доступні для обговорення і коригування, при цьому вони є базою для досягнення консенсусу і виявлення протиріч. Після коригування або на рівні національних епідеміологічних відмінностей, або на рівні окремих регіонів чи лікувальних установ, модель може бути легко використана для прийняття рішення. Це ефективний спосіб поширення отриманої інформації. Крім того, моделі дуже зручні як елементи освітніх програм. Моделювання дуже привабливе в тих випадках, коли складно отримати точні дані. У цій ситуації воно може допомогти визначити вплив використаних припущень на прийняття рішення.

Водночас моделювання не позбавлене й недоліків. Якщо воно ґрунтується на некоректних клінічних судженнях, то включає і всі притаманні їм помилки. Некоректним може бути дизайн моделі. Найбільш часто трапляється така помилка, як надмірне спрощення, при цьому з поля зору можуть випадати різні змінні, що впливає на кінцевий результат. Нарешті, результати моделювання можуть бути неправильно інтерпретовані, а під час прийняття рішення може не враховуватися ступінь невизначеності.

Як реальні клінічні дослідження, так і математичне моделювання можуть бути використані для обґрунтування фармацевтичного забезпечення втручань для боротьби з захворюваннями, враховуючи деякі подібності та відмінності обох підходів. Контрольовані клінічні дослідження є дорогим, але незамінним методом для оцінювання короткострокової або середньострокової перспективи, ефективності втручання в чітко визначеній популяції осіб в ідеальних умовах. Їх результати мають високу внутрішню достовірність, але непридатні для використання у рутинній медичній практиці. Достовірна математична модель є менш витратним способом аналізу клінічних та епідеміологічних даних з метою впровадження його результатів та отримання інформації, яка є актуальною і може бути довгостроковою, наприклад, тривалість життя. Тим не менше, фармакоекономічні моделі беруть до уваги додаткові припущення про менеджмент та споживання наявних ресурсів охорони здоров'я. Вони також мають взяти до уваги наявні економічні стимули, такі як субсидії, варіабельність витрат, роздрібні ціни,

різні форми фармацевтичного забезпечення і споживання ресурсів. Економіка охорони здоров'я пов'язана з раціональним використанням обмежених ресурсів охорони здоров'я. Більшість видів ФА зосереджені здебільшого на фармакотерапевтичних моделях, які мають суттєвий вплив на бюджет. Вони включають високу ціну нових фармацевтичних засобів або використання їх значного обсягу. Головна цінність математичного моделювання полягає у пов'язанні ефективності контролю захворювання і споживання ресурсів для цього із визначенням параметрів, які можуть потребувати більш детального вивчення [52].

На всіх етапах ФА медичних технологій може враховуватись думка експертів. Під час використання рейтингових шкал зміни у відповідях менш ніж на 15 % свідчать про стабільність процесу, у зв'язку з чим не має необхідності у проведенні додаткових досліджень. На практиці найчастіше обмежуються двома раундами. Номінальна групова техніка – метод оцінювання, за якого учасники індивідуально дають відповіді на запитання, після чого ці відповіді збираються і відкрито обговорюються, але без оголошення автора. Потім можуть бути проведені наступні тури з уточненням тих чи інших деталей. Результати розгляду питань кожним з членів групи зводять у таблицю і представляють усій групі. Остаточну відповідь визначають голосуванням/ранжуванням. Техніку простого експертного оцінювання, або «круглі столи», використовують дуже часто. Вона полягає в роботі групи експертів в один раунд (очний або заочний). Особливість – попередня необізнаність експертів з думкою інших членів групи. Дані усереднюють і використовують у наступному аналізі.

Під час проведення моделюючих досліджень, що ґрунтуються на результатах клінічних випробувань, слід враховувати, що дані щодо ефективності в окремих пацієнтів відсутні, у зв'язку з чим стандартні статистичні методи для аналізу невизначеності використовувати не можна. Незважаючи на те, що необхідність аналізу невизначеності очевидна, документи, що регламентують його проведення, вкрай нечисленні. Є два основних види невизначеності – невизначеність, пов'язана з моделюванням, і невизначеність параметрів. Зі свого боку невизначеність параметрів може бути підрозділена на невизначеність, пов'язану з характеристиками пацієн-

тів, і власне невизначеність досліджуваних параметрів. Невизначеність може бути пов'язана з параметрами, величину яких вивчають під час проведення дослідження. Моделювання невизначеності, пов'язаної з невизначеністю параметрів, що вивчаються у процесі дослідження, має на увазі здійснення аналізу чутливості. Є кілька типів аналізу чутливості:

- простий аналіз чутливості за одним параметром є систематичним вивченням впливу кожного параметра дослідження за допомогою його зміни в широких межах, тоді як інші незмінні й відповідають «базовим сценаріям»;
- аналіз чутливості за двома або трьома параметрами одночасно;
- «пороговий» аналіз (threshold analysis). Цей вид аналізу порівнює критичні значення інкрементального показника співвідношення витрат і ефективності з порогом готовності платити. У цьому випадку будують криву прийнятності клініко-економічної ефективності – графічне подання ймовірності того, що інкрементальний показник співвідношення витрат і ефективності досліджуваного ЛЗ є клініко-економічно прийнятним;
- «екстремальний» аналіз (extremes analysis) – вивчення впливу на кінцеву величину зміни однієї або більшої кількості змінних до екстремальної величини, при цьому може бути виявлений найбільш «поганий» і найбільш «хороший» сценарій;
- вельми цікавим є імовірнісний аналіз чутливості, що враховує розподіл параметрів, які входять у модель, на основі даних клінічних досліджень, однак на практиці його використовують вкрай рідко, оскільки оцінити розподіл величин досліджуваного параметра дуже складно.

Під час проведення аналізу можна врахувати і взаємодії між параметрами, але, на жаль, найчастіше про них нічого не відомо. Важливо, що ймовірнісний аналіз може бути використаний лише для тих параметрів, які загалом можуть бути оцінені під час проведення дослідження. Інші параметри, що належать до характеристики пацієнтів і використовуваних аналітичних методів, не повинні включатися в імовірнісний аналіз, оскільки невизначеність цих параметрів не пов'язана з варіабельністю вибірки.

З проведенням імовірнісного аналізу чутливості пов'язано поняття кривої прийнятності економічної ефективності (англ. cost-effectiveness acceptability curve) є графічним інструментом, що демонструє ймовірність того, що нова медична технологія буде економічно ефективною залежно від визначеної границі витрат на додаткову одиницю ефективності. Отримана крива прийнятності показує ймовірність економічної ефективності кожної альтернативи за різних порогових значень вартості. Особи, що приймають рішення, можуть використовувати цю криву для оцінювання співвідношення між вартістю й ефективністю і приймати обґрунтовані рішення залежно від їх готовності заплатити за додаткову корисність нової медичної технології для здоров'я.

Для побудови кривої прийнятності економічної ефективності в фармакоеконومیці, слід дотримуватись таких кроків:

1. Визначити різні варіанти втручань або стратегій лікування, які порівнюються за витратами та ефективністю.
2. Провести аналіз економічної ефективності для кожної альтернативи. Він включає розрахунок витрат, пов'язаних з кожним втручанням, а також визначення його ефективності на основі певної моделі. Розрахувати загальноприйняті показники ефективності: QALY та ICER.
3. Визначити граничне значення ICER: зазвичай це 3 ВВП за 1 QALY.
4. Визначити ймовірність економічної ефективності нової технології за допомогою проведення великої кількості реалізацій моделі в заданих інтервалах вхідних параметрів. Отримати масив значень ICER, кожне значення якого відповідає певному випадковому набору параметрів.
5. Розрахувати відсоток значень ICER, значення яких є меншими за граничне значення ICER. Це відповідає одній точці на площині, де вісь абсцис є пороговим значенням ICER, а вісь ординат – ймовірністю рентабельності нової медичної технології.

6. Багато разів повторити попередній крок, задаючи нові граничні значення ICER. Нанести нові отримані точки на площину, які потім з'єднуються в єдину криву (рис. 3.4).

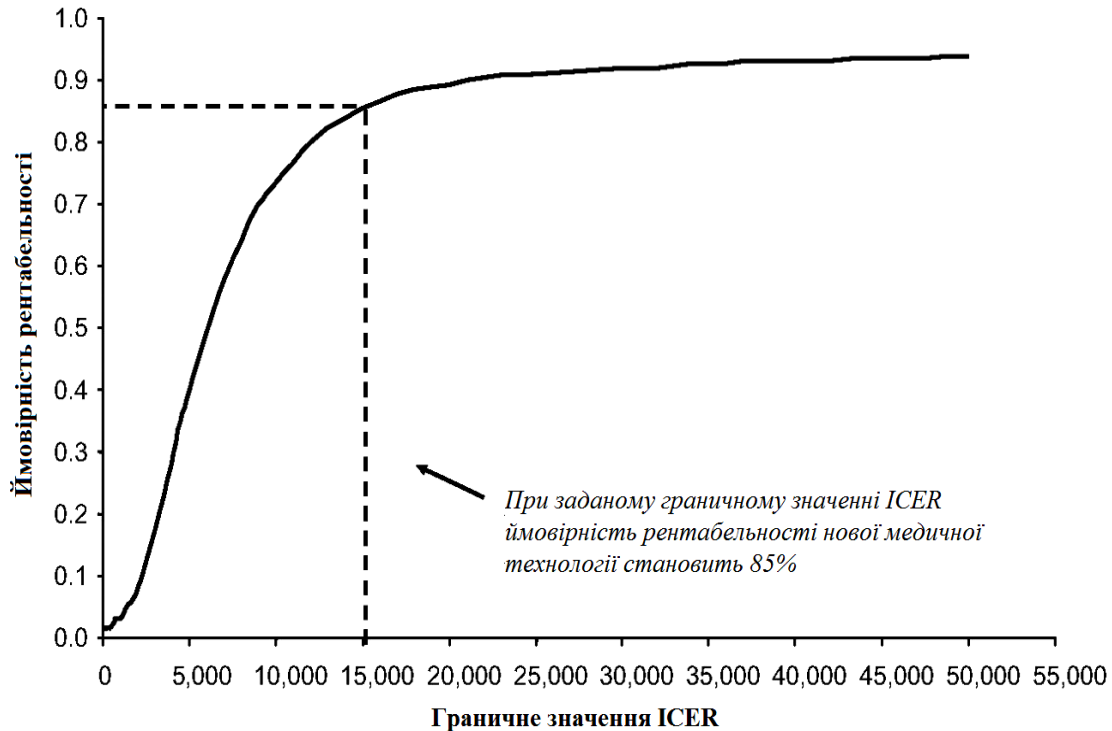


Рис. 3.4. Приклад кривої прийнятності економічної ефективності

Загальним є алгоритм багатокритеріального оцінювання технологій охорони здоров'я, за яким збирають необхідні ретроспективні дані клінічних або епідеміологічних досліджень та експертних думок. Попередньо оцінюють терапевтичну, епідеміологічну або діагностичну ефективність технологій охорони здоров'я, що розглядаються, після чого розробляють критерії прийняття рішення з урахуванням економічної складової ефективності, які аналізують за допомогою математичного моделювання, та визначають оптимальну технологію охорони здоров'я (рис. 3.5) [53].

Модель «дерево рішень»

Аналіз рішень або альтернатив – вид моделюючого дослідження, який передбачає визначення варіантів фармакотерапії або вакцинопрофілактики, побудову дерева альтернатив, оцінювання ймовірності того чи іншого результату та його клінічної ефективності. Аналіз за різними гілками дерева

альтернатив дозволяє визначити оптимальну технологію охорони здоров'я, якою залежно від оцінюваних параметрів є технологія з максимальним або мінімальним коефіцієнтом. Після цього проводять аналіз чутливості, щоб з'ясувати, чи впливає зміна цих параметрів у реальних межах на вибір технології. Дерево альтернатив можна використовувати як для одно-, так і для багатокритеріального оцінювання (рис. 3.6).

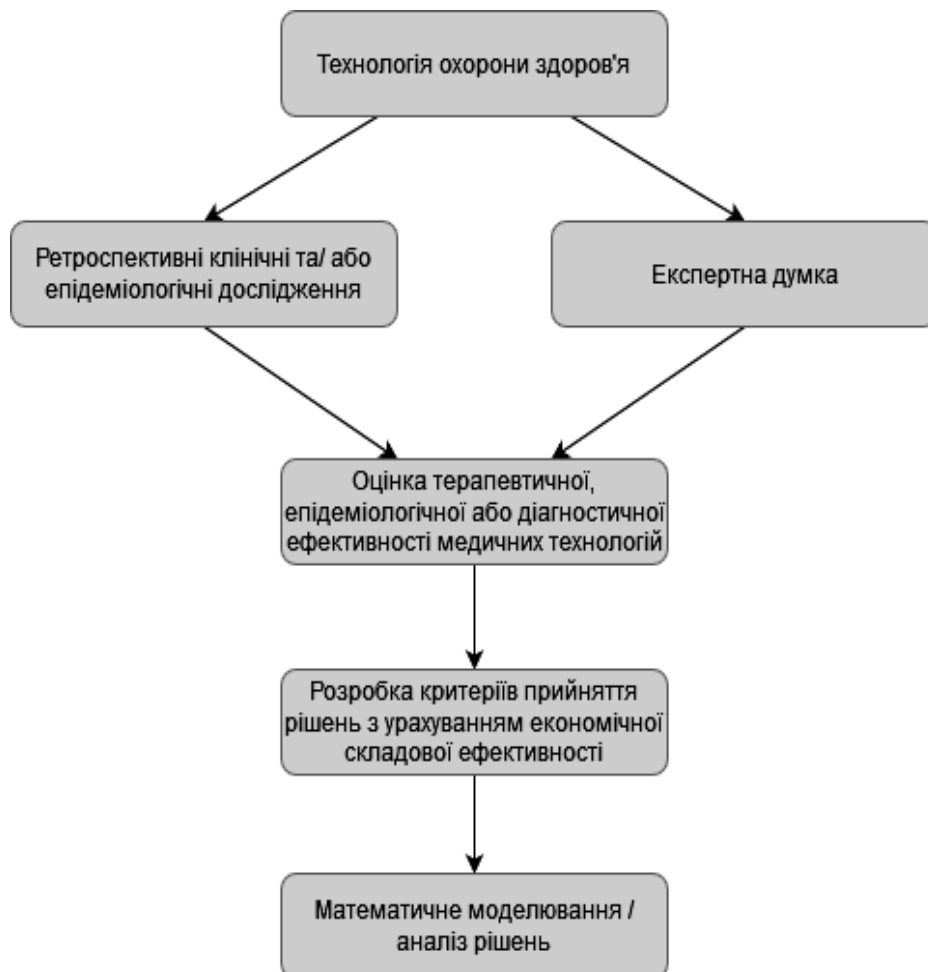


Рис. 3.5. Алгоритм прийняття рішення щодо раціонального вибору медичної технології

Дерева альтернатив структурно являють собою прості направлені графи і є одними з перших та найбільш широко використовуваних фармако-економічних моделей. Вибір альтернатив ґрунтується на ймовірностях досягнення кожного з можливих результатів, які, зазвичай, отримують з ретроспективних клінічних досліджень, метааналізу невеликих досліджень, даних епідеміологічних спостережень тощо. Дерево альтернатив

можна розділити на три компоненти: 1) вузол вибору альтернативи – формальне уявлення моменту часу, коли відбувається вибір між конкуруючими альтернативами; 2) альтернатива – набір певних дій або випадкових подій; 3) результати, які підтверджують ефективність або корисність вибору кожної дії або події. Очікуваний результат кожної альтернативи на основі дерева рішень визначають «усередненням» як суму добутків ймовірності проходу по одній гілці та результату цієї гілки. Ступінь невизначеності кожного результату виражається випадковою ймовірністю від нуля до одиниці, а результати подають у вигляді довільних значень (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Універсальна модель аналізу альтернативних технологій охорони здоров'я

Розглянемо вирішення такого дерева на прикладі рис. 3.7. Внаслідок застосування технологій охорони здоров'я групу пацієнтів поділяють на підгрупи відповідно до результатів лікування. Позначимо частки пацієнтів, до яких застосовано наявну технологію, як p_1 та p_2 , а відповідні витрати як C_1 та C_2 . Частки пацієнтів, до яких застосовано альтернативну технологію, позначимо як p_3 та p_4 , а відповідні витрати як C_3 та C_4 . Загальні витрати та корисності порівнюваних технологій можна знайти за формулами:

$$\begin{aligned}
 Costs_1 &= p_1 \cdot C_1 + p_2 \cdot C_2 \\
 Costs_2 &= p_3 \cdot C_3 + p_4 \cdot C_4 \\
 Utilities_1 &= p_1 \cdot U_1 + p_2 \cdot U_2 \\
 Utilities_2 &= p_3 \cdot U_3 + p_4 \cdot U_4
 \end{aligned}
 \tag{3.2}$$

Аналіз залежить від точної логічної структури дерева альтернатив. Вона має включати більшість можливих результатів, але зазвичай це є спрощеним уявленням реального світу.

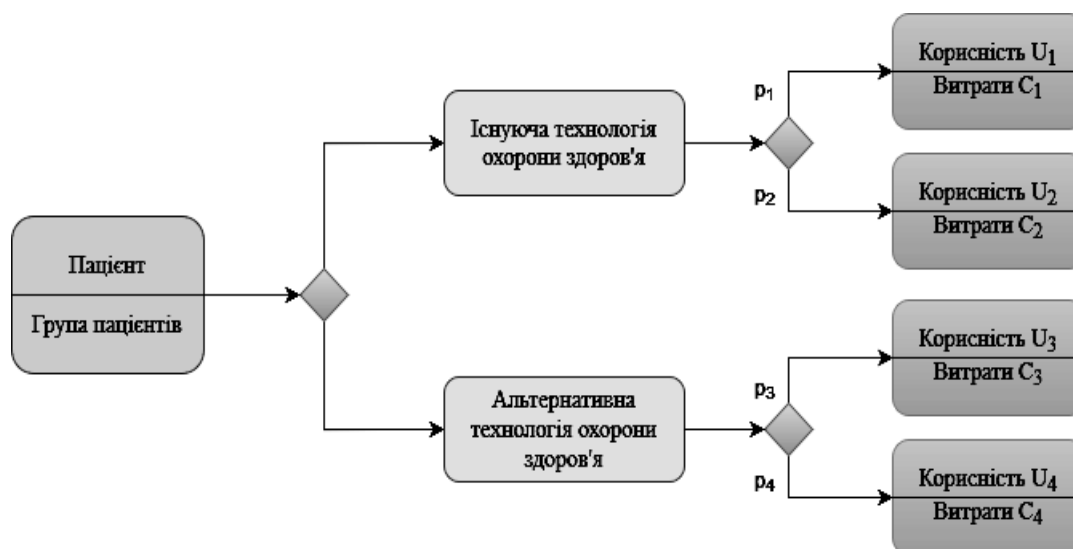


Рис. 3.7. Порівняння витрат та корисностей за деревом рішень

Марковська модель

Для ФА можливого прогнозу розвитку захворювання у групи пацієнтів найчастіше використовують марковські моделі. У початковий період часу пацієнти перебувають у тому чи іншому клінічному стані, і протягом проміжку часу, названого марковським циклом, визначається ймовірність переходу з одного стану в інший. Марковський ланцюг – форма марковської моделі, в якій інтенсивність переходу з одного стану в інший є стаціонарною, тобто незмінною в часі.

Марковську модель можна проаналізувати кількома способами. Найчастіше використовують когортний підхід, коли гіпотетична група пацієнтів поміщається в той чи інший стан і простежується протягом всього часу моделювання, при цьому можна розрахувати, яка частина групи в певний момент часу перебуває в тому чи іншому стані та яка середня тривалість її знаходження в цьому стані.

В основі марковських моделей лежить «марковське припущення» про те, що ймовірність переходу «не має пам'яті», тобто не залежить від історії попередніх переходів. Крім того, ймовірність переходу між станами може залежати від часу, наприклад, для включення зростаючого ризику смерті з віком особи або ймовірності одужання з кожним проведеним днем у лікарні (напівмарковська модель).

Як і будь-яка модель, марковська модель – спрощення реального життя. Найбільш важливий аспект, який називають марковським припущенням, полягає у тому, що інтенсивність кожного переходу залежить тільки від безпосередньо попереднього стану і не залежить від усіх інших попередніх станів. Аналіз марковської моделі дозволяє визначити тривалість перебування пацієнтів у різних клінічних станах.

Марковські моделі являють собою циклічні частково направлені графи. У найбільш загальному вигляді процес переходу між станами здоров'я в моделі Маркова показано на рис. 3.8. Смерть або одужання є абсорбуючим станом, що не допускає переходу в інші стани. Марковська модель може і не включати абсорбуючих станів, у цьому випадку її називають ергодичною.

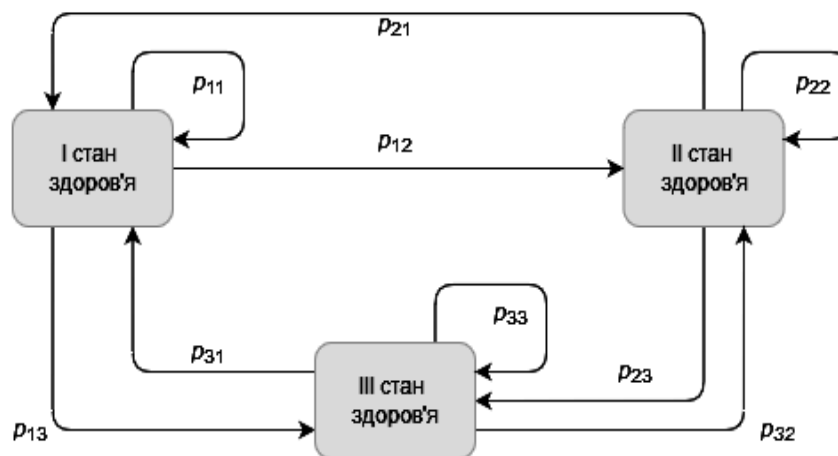


Рис. 3.8. Загальний вигляд переходу між станами здоров'я у марковській моделі

Для моделювання переходів між станами використовують вектор станів, що зберігає значення часток осіб у кожному стані в певний момент часу та матрицю переходів, при цьому вектор станів має довжину N , де N – кількість станів (за рис. 3.8 $N = 3$), а матриця переходів має розмірність $N \times N$.

Розглянемо основні дії з ланцюгами Маркова на такому прикладі:

$$P = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & p_{13} \\ p_{21} & p_{22} & p_{23} \\ p_{31} & p_{32} & p_{33} \end{bmatrix}, \quad (3.3)$$

$$p^0 = [s_1 \quad s_2 \quad s_3]$$

де P – матриця переходів, а p^0 – початковий вектор станів.

Після першого кроку одержимо розподіл:

$$p^1 = Pp^0 = [s_1 \quad s_2 \quad s_3] \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & p_{13} \\ p_{21} & p_{22} & p_{23} \\ p_{31} & p_{32} & p_{33} \end{bmatrix} = [s_1^1 \quad s_2^1 \quad s_3^1], \quad (3.4)$$

де

$$\begin{aligned} s_1^1 &= s_1 \cdot p_{11} + s_2 \cdot p_{21} + s_3 \cdot p_{31}, \\ s_2^1 &= s_1 \cdot p_{12} + s_2 \cdot p_{22} + s_3 \cdot p_{32}, \\ s_3^1 &= s_1 \cdot p_{13} + s_2 \cdot p_{23} + s_3 \cdot p_{33}. \end{aligned}$$

Далі можна продовжити за формулами:

$$\begin{aligned} p^n &= p^{n-1}P; \\ p^n &= p^0 P^n. \end{aligned} \quad (3.5)$$

В аналізі марковських моделей істотним моментом є дисконтування переваг (а в аналізі ефективності витрат – і вартості), що свідчить про більш високу значущість переваг і витрат у певний час порівняно з перевагами і витратами у віддаленому майбутньому. Якщо d – річна ставка дисконтування, а $year$ – час моделювання у роках, тоді витрати з дисконтуванням за певний рік обчислюють за формулою:

$$Costs_{discounted} = Costs \cdot \frac{1}{(1+d)^{year}}. \quad (3.6)$$

Епідеміологічна модель

Дослідження епідемічного процесу інфекційного захворювання має декілька складових та визначається переходом частини сприйнятливих осіб до стану інфікованих. Якщо особа інфікована, то починається латентний період, за яким настає інфекційний, коли особа стає заразною для інших осіб. Довжина латентного періоду може варіюватися від декількох днів (грип) до десятиліть (ВПЛ-інфекція). Завершальним етапом є вихід з інфікованого стану через одужання або смерть. Різні стадії захворювання також починаються з моменту інфікування. Перша стадія захворювання – інкубаційний період, зазвичай триває до настання заразного, а потім симптоматичного періоду. Тим не менше, деякі інфекції можуть перебігати безсимптомно.

Хоча мета фармацевтичного втручання, зрештою, полягає у зменшенні тягаря захворювання, необхідно враховувати незареєстровані випадки (як безсимптомні, так і симптоматичні), оскільки вони сприяють передаванню збудника інфекції, а отже, впливають на наслідки втручання. Особа, яка одужує після перенесеного захворювання, може отримати природний імунітет. Більшість епідеміологічних моделей не розглядають детальних біологічних механізмів імунної відповіді, але натомість роблять одне з декількох припущень про природний імунітет та структуру моделі. Прямі лінії на рис. 3.9 показують рух осіб між групами в різних станах здоров'я, тоді як пунктирні лінії вказують на зворотний вплив інфікованих осіб на загальну захворюваність [53].

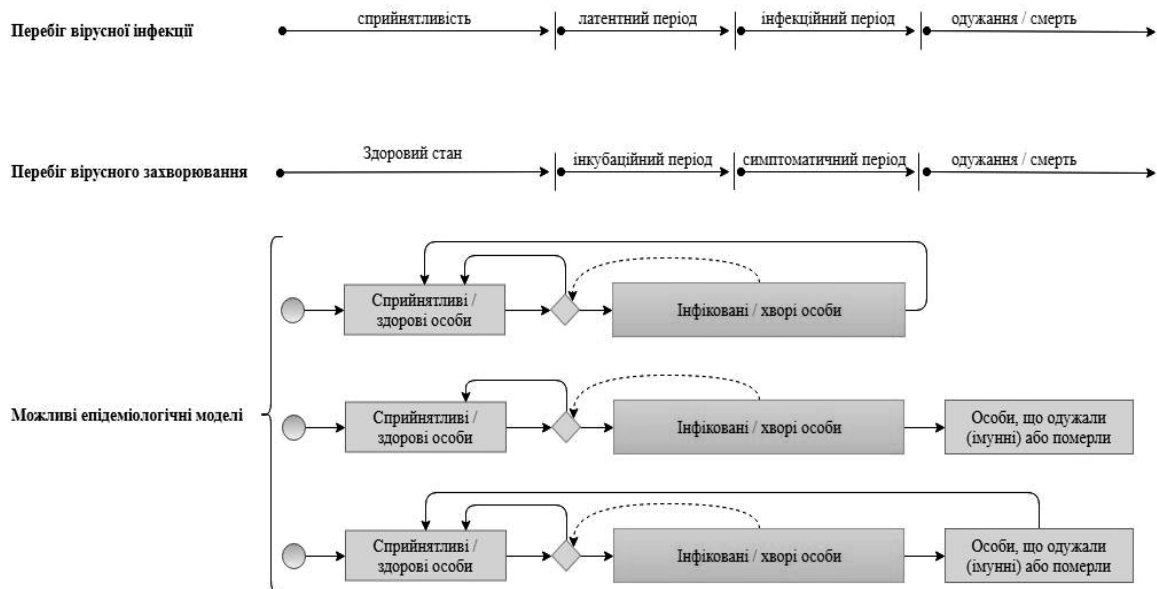


Рис. 3.9. Можливі моделі епідемічного процесу інфекційного захворювання

У базовому випадку епідеміологічна модель має включати не тільки епідемічний процес захворювання, але й також можливість вакцинопрофілактики (або іншого профілактичного заходу). Усе населення подається сукупністю часток різних епідеміологічних груп. Протягом сезону частка (v) сприйнятливого населення S вакцинується з визначеним рівнем ефективності ef та переходить у групу вакцинованих осіб з набутих поствакцинальним імунітетом V . Невакциновані особи, або особи без набутого поствакцинального імунітету, можуть захворіти із ймовірністю λ , яка інтерпретується

як показник сили інфекції в математичній епідеміології. Група вакцинованих осіб (V) набуває поствакцинального імунного захисту від інфікування та наступного розвитку гострого інфекційного захворювання. Втрата набутого імунітету може відбуватись зі швидкістю ω з наступним переходом таких осіб у категорію сприйнятливих осіб (S), які також можуть захворіти із ймовірністю λ . (рис. 3.10). Фармакоекономічна модель передбачає, що всі хворі особи незалежно від того, до якої групи вони належать, одужують протягом одного часового інтервалу.

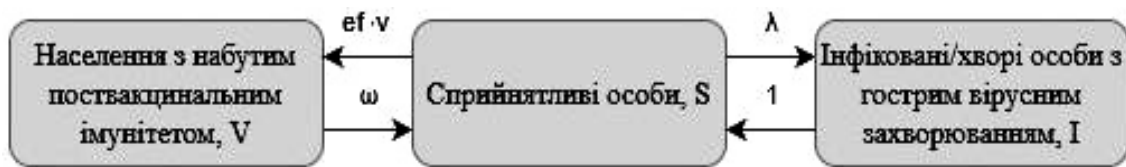


Рис. 3.10. Графічне відображення базової епідеміологічної моделі

Формально описану систему можна подати за допомогою нормованої системи відповідних різницьових рівнянь:

$$\begin{cases} S_{t+1} = S_t - \beta_t \cdot I_t \cdot S_t - ef \cdot v \cdot S_t + w \cdot V_t + I_t; \\ I_{t+1} = \beta_t \cdot I_t \cdot S_t; \\ V_{t+1} = V_t + ef \cdot v \cdot S_t - w \cdot V_t. \end{cases} \quad (3.7)$$

Основне число відтворення R_0 є показником приросту інфікованих/хворих осіб протягом визначеного інтервалу часу та дозволяє зрозуміти ключовий епідеміологічний ефект масової вакцинації, враховуючи, що повністю ефективна вакцина здатна з певною ефективністю ef забезпечити імунний захист від гострої інфекції:

$$R_{0t} = \frac{I_{t+1}}{I_t}. \quad (3.8)$$

У разі успішної вакцинації постійної частки v осіб із часом частка сприйнятливих осіб S у популяції прямує до величини $S \rightarrow (1 - ef \cdot v)$, а потенціал передачі збудника гострої інфекції знижується від R_0 до $R_v = R_0 \cdot (1 - ef \cdot v)$ – вакцинного числа відтворення. За умови поширення інфекції в популяції оптимальну частку v визначають так, щоб виконувалася нерівність

$$R_{v_t} = \frac{I_{t+1}}{I_t} \cdot (1 - ef \cdot v_t) < 1, \quad (3.9)$$

звідки

$$v_{ef_t} > \frac{1}{ef} - \frac{1}{ef} \cdot \frac{I_t}{I_{t+1}}. \quad (3.10)$$

Нерівність (3.10) характеризує умову елімінації інфекційного захворювання в популяції, де v_{ef_t} є бажаним з епідеміологічного погляду рівнем охоплення вакцинацією населення. Це свідчить про те, що за досить великого охоплення (але завжди менше за 100 %) вакцинація здатна викоринити інфекцію, порушуючи ланцюгову реакцію, що забезпечується набуттям популяційного імунітету.

Проведення симуляцій у Microsoft Excel з використанням макросів

Для автоматизації генерації багатьох симуляцій у Excel можна використовувати мову VBA для створення макросів. Щоб виконувати макроси VBA, потрібно зберегти Excel-файл у форматі *.xlsm і дозволити запуск макросів у налаштуваннях. Треба також увімкнути надбудови «Пакет аналізу» та «Пакет аналізу – VBA». Перед створенням макросу важливо визначити структури даних для вхідних та вихідних значень. Також потрібно створити структуру для збереження початкових значень вхідних параметрів, оскільки ми будемо змінювати їх програмно, а потім повертати до початкових значень. Необхідно також визначити місце для виведення результатів та простір для параметрів розподілів. Рекомендовано проводити обчислення на окремих листах, щоб не завантажувати основні листи зайвою інформацією. Оскільки зазвичай є кілька параметрів, які будуть змінювати свої значення відповідно до визначених розподілів, доцільно об'єднати їх в одну структуру. У Excel цю роль може виконувати іменованний простір клітинок, а в більшості мов програмування – масив. Щоб створити такий простір, потрібно використовувати «Диспетчер імен» у вкладці «Формули». Там можна створити новий простір і назвати його, визначивши необхідні клітинки. Для створення нового макросу потрібно перейти на вкладку «Розробник» і обрати кнопку «Макроси». Потім треба ввести назву нового

макросу і натиснути кнопку «Створити». Відкриється редактор коду VBA з шаблоном нового макросу. Тут можна вписувати необхідний код для автоматизації симуляцій та виконання бажаних обчислень.

Алгоритм програми для генерації масиву симуляцій

1. Зберегти початковий стан масиву вхідних даних як бекап.
2. Ініціалізувати порожній масив для зберігання симуляційних результатів.
3. Повторювати кроки 4–7 поки не буде досягнуто бажаної кількості симуляцій.
4. Згенерувати нові значення параметрів на основі розподілів.
5. Застосувати нові значення параметрів до обчислення вихідних параметрів.
6. Зберегти вхідні та вихідні параметри симуляції у відповідні масиви.
7. Перейти до наступної ітерації симуляції.
8. Після закінчення всіх ітерацій, повернути масив симуляційних результатів.

За допомогою псевдокоду алгоритм можна записати так:

вхідні_дані_бекап = вхідні_дані

цикл i = 0 поки i < 1000

цикл j = 0 поки j < вхідні_дані. Довжина

вхідні_дані[j] = розподіл (параметри)

кінець циклу j

вихідні_дані = розрахунок (вхідні_дані)

зберегти вхідні_дані

зберегти вихідні_дані

кінець циклу i

вхідні_дані = вхідні_дані_бекап

Контрольні запитання

1. Дайте визначення фармакоeкономіки як науки.
2. Назвіть мету та завдання фармакоeкономіки.
3. Назвіть предмет дослідження фармакоeкономіки.
4. Дайте визначення основним фармакоeкономічним поняттям.
5. Опишіть досвід роботи міжнародного фармакоeкономічного комітету.
6. За якими принципами класифікують затрати у фармакоeкономіці.
7. Перерахуйте основні методи ФА.
8. Опишіть основні кроки побудови фармакоeкономічної моделі «дерево рішень»?
9. Опишіть, за яким принципом та в яких випадках використовують марковську модель?
10. Яка мета та роль епідеміологічного моделювання у фармакоeкономіці?

РОЗДІЛ 4. МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В ОМТ: ПРИКЛАДИ ТА ЗАДАЧІ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ

4.1. Фармакоеконімічне моделювання на основі моделі «дерева рішень»

4.1.1. Фармакоеконімічне моделювання ефективності застосування лікарських засобів під час лікування пацієнтів з хронічною мігренню

У задачі розглядається порівняння двох медичних технологій: застосування препарату А або препарату Б для лікування пацієнтів з хронічною мігренню. В якості показників ефективності пропонується використовувати два різні показники – запобігання рецидиву (так/ні) та корисність. Таким чином, під час моделювання з використанням бінарного показника (запобігання рецидиву чи ні) обраним методом аналізу є метод «витрати–ефективність», а під час моделювання з використанням показника корисності – метод «витрати–корисність». Для цього має бути оцінена очікувана вартість, а також очікувана ефективність кожної технології лікування. Порівняння медичних технологій проводять за коефіцієнтом відношення витрати/ефективність CER.

З фармакоеконімічного погляду, коли застосування більш ефективного препарату пов'язане зі збільшенням витрат, доцільно проводити розрахунок показника CER (cost-effectiveness ratio) – співвідношення витрати/ефективність), який відображає вартість кожної одиниці ефективності, пов'язаної із застосуванням обраної технології лікування.

Показник CER для кожної технології лікування розраховують за формулою:

$$CER = \frac{\text{Очікувані витрати}}{\text{Очікувана ефективність / корисність}}. \quad (4.1)$$

Рентабельною є та медична технологія, для якої показник CER є меншим.

Оскільки напад мігрені вважається одномоментною подією, загальна концепція ФА ґрунтується на уявленні про те, що може трапитися з пацієнтом у разі нападу хронічної мігрені з використанням моделі «дерева рішень» (рис. 4.1).

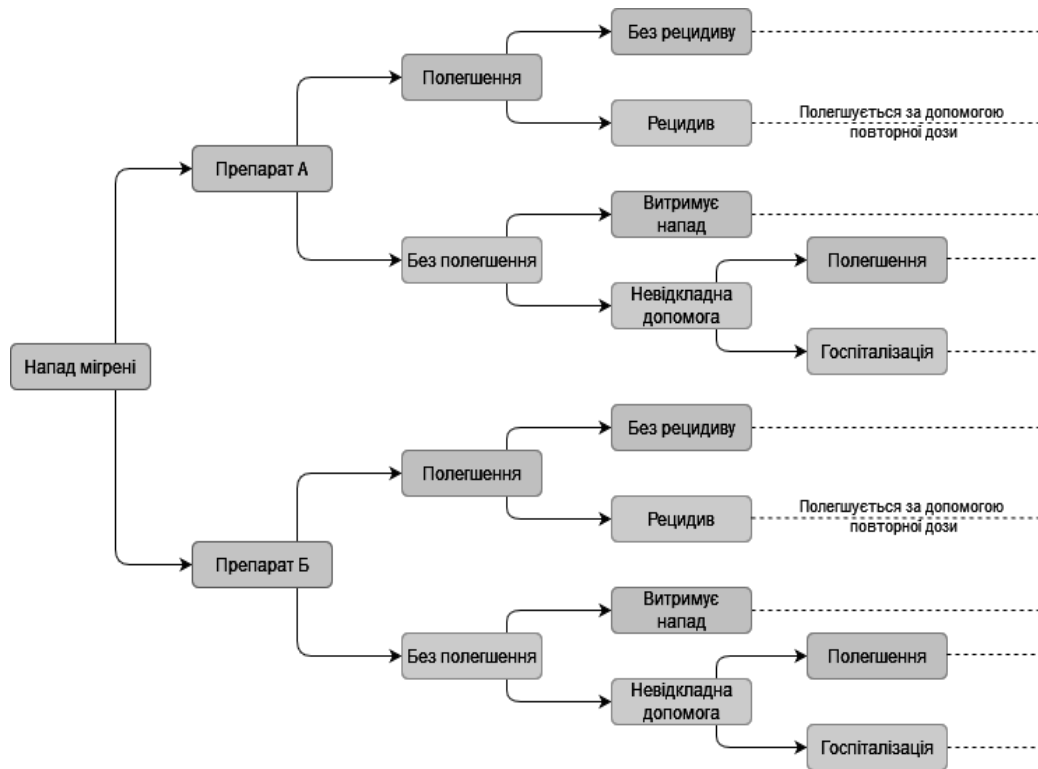


Рис. 4.1. Загальна модель застосування препаратів А та Б у лікуванні пацієнтів з хронічною мігренню

Для параметризації наведеного вище дерева прийняття рішень використано таку вхідну інформацію:

- відсоток перетворення стану помірного/сильного головного болю в легкий/відсутній головний біль протягом двох годин після прийому препарату А – 55,8 %, після прийому препарату Б – 37,9 %;
- відсоток повторного нападу (рецидиву) протягом 48-ми годин після поліпшення за допомогою препарату А – 40,6 %, препарату Б – 29,7 %;

- у випадку, якщо лікування не вплинуло на головний біль, відсоток звернення у відділення невідкладної допомоги складає 8 %;
- у випадку, якщо лікування, отримане у відділенні невідкладної допомоги, не позбавляє від мігрені, відсоток госпіталізації – 2 %.

Витрати:

- лікування препаратом А –16,10 у. о.;
- лікування препаратом Б –1,32 у. о.;
- вартість надання невідкладної допомоги – 63,13 у. о.;
- вартість госпіталізації – 1093 у. о.

Також слід зазначити, що у випадку рецидиву мігрені вважається, що пацієнт прийняв додаткову дозу препарату, що необхідно враховувати як додаткові витрати.

Ефективність/корисність лікування:

Якщо як результат лікування застосовується бінарний показник – чи вдалося запобігти рецидиву за допомогою лікування **в якості позитивного результату розглядається полегшення (ефективність дорівнює 1)** після отримання першої дози препарату, а також полегшення після повторної дози препарату. **Всі інші варіанти** (пацієнт витримує напад, потребує невідкладної допомоги, госпіталізований) **вважаються негативним результатом (ефективність дорівнює 0).**

Якщо в якості результату лікування використовується показник корисності, то результати значення показника корисності передбачають, що кожен напад триває 24 години. Щоб побудувати модель з використанням показника корисності, розраховуються корисності за формулою (якість життя)/365 з табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Показники якості життя при різних подіях, пов'язаних з нападом мігрені

Стан	Якість життя
Полегшення після першої дози	1
Полегшення після повторної дози	0,9
Витримує напад після невеликого лікування	0,7

Закінчення табл. 4.1

Стан	Якість життя
Невідкладна допомога після невдалого лікування	0,4
Госпіталізація після невдалого лікування	0,3

Якщо параметри моделі передбачаються стохастичними та мають певні розподіли (табл. 4.2–4.4), виконується ймовірнісне моделювання за тією самою моделлю (рис. 4.1).

Таблиця 4.2

Параметри розподілів ймовірностей

Параметр	Детерміноване значення	Середнє значення	Ср. кв. відхилення	95 % довірчий інтервал	
Полегшення (препарат А)	0,558	0,5581	0,0003	0,5576	0,5587
Без рецидиву (препарат А)	0,594	0,5938	0,0007	0,5924	0,5951
Полегшення (препарат Б)	0,379	0,3793	0,0003	0,3788	0,3798
Без рецидиву (препарат Б)	0,703	0,7027	0,0004	0,7019	0,7035
Невідкладна допомога	0,080	0,0800	0,0001	0,0798	0,0802
Госпіталізація	0,02	0,02	0,0000	0,02	0,02

Таблиця 4.3

Параметри розподілів витрат

Параметр	Детерміноване значення	Середнє значення	Ср. кв. відхилення	95 % довірчий інтервал	
Лікування (препарат А)	16,10	16,10	0,00	16,10	16,10
Лікування (препарат Б)	1,32	1,32	0,00	1,32	1,32
Невідкладна допомога	63,16	63,16	45,94	26,88	153,20
Госпіталізація	1 093,00	1092,95	88,35	919,79	1266,12

Таблиця 4.4

Параметри розподілів корисності*

Параметр	Детерміноване значення	Середнє значення	Ср. кв. відхилення	95 % довірчий інтервал	
Полегшення без рецидиву	1	1,0000	0,0000	1,000	1,000
Полегшення з рецидивом	0,9	0,9000	0,0600	0,85	1,96
Полегшення у невідкладній допомозі	0,7	0,7000	0,0237	0,55	0,85
Невдале лікування	0,4	0,4000	0,1200	0,35	0,56
Витримує напад після невдалого лікування	0,7	0,7	0,055	–	–

*Примітка: моделювання з використанням показника корисності передбачає розрахунок якісних років життя за формулою: (якість життя)/365.

Розглянемо побудову частини дерева рішень для препарату А (рис. 4.2).

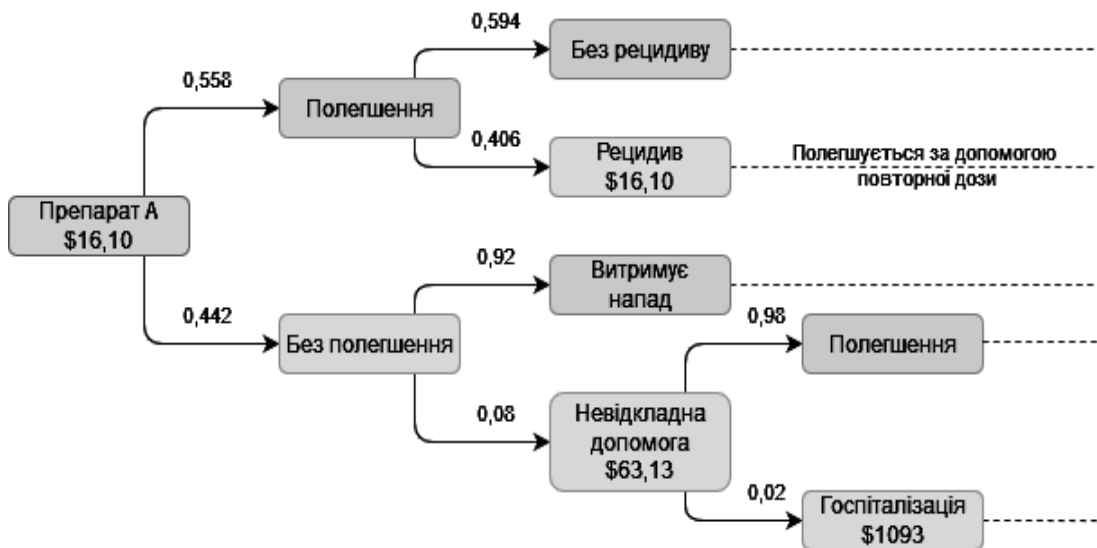


Рис. 4.2. Параметризація дерева прийняття рішень для лікування мігрені із застосуванням препарату А

Завдання 4.1. Побудувати самостійно дерево прийняття рішень для лікування мігрені із застосуванням препарату Б.

Дані з дерева прийняття рішень для лікування мігрені із застосуванням препарату А переносяться в таблиці для подання інформації в більш компактній формі (табл. 4.5, 4.6).

Таблиця 4.5

**Ймовірності, витрати та результати ефективності
під час застосування препарату А**

Подія	Препарат А		
	Ймовірність	Витрати	Бінарний результат
Полегшення без рецидиву	0,331	16,10	1
Полегшення з рецидивом	0,226	32,20	0
Без полегшення, пацієнт витримує напад	0,407	16,10	0
Без полегшення, невідкладна допомога з подальшим полегшенням	0,0347	79,23	0
Без полегшення, невідкладна допомога з подальшою госпіталізацією	0,0007	1172,23	0
Очікуване значення	–	22,73	0,331

Значення відношення витрати/ефективність визначають як

$$CER = \frac{22,73}{0,331} = 68,69. \quad (4.2)$$

Таблиця 4.6

**Ймовірності, витрати та результати корисності
під час застосування препарату А**

Подія	Препарат А		
	Ймовірність	Витрати	Корисність
Полегшення без рецидиву	0,331	16,10	1
Полегшення з рецидивом	0,226	32,20	0,9
Без полегшення, пацієнт витримує напад	0,407	16,10	0,7
Без полегшення, невідкладна допомога з подальшим полегшенням	0,0347	79,23	0,4
Без полегшення, невідкладна допомога з подальшою госпіталізацією	0,0007	1172,23	0,3
Очікуване значення	–	22,75	0,83

Значення відношення витрати/корисність визначають як:

$$CUR = \frac{22,75}{0,83} = 27,28. \quad (4.3)$$

Завдання 4.2. Заповнити аналогічні таблиці для лікування мігрені із застосуванням препарату Б самостійно.

Завдання 4.3. Розрахувати коефіцієнт CER для лікування мігрені із застосуванням препарату Б самостійно та зробити висновки.

За допомогою Microsoft Excel проводять не менше 1000 симуляцій (стохастичне моделювання) та генерують масив результатів за заданими розподілами. Отримують масив очікуваних витрат, очікуваних значень корисності, значень CER (у разі застосування бінарного результату) та коефіцієнт ICER. Розподіл значень CER під час застосування препарату А подано у вигляді відповідної гістограми (рис. 4.3).

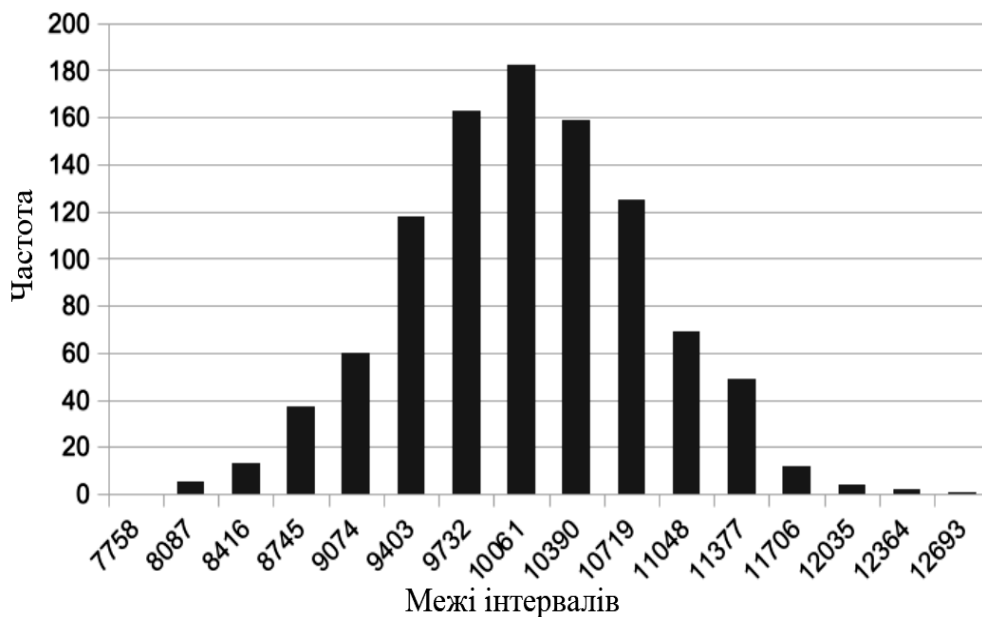


Рис. 4.3. Розподіл показника CER під час застосування препарату Б

Завдання 4.4. Провести ймовірнісне моделювання та побудувати розподіл значень CER під час застосування препарату Б самостійно.

Завдання 4.5. Після виконання завдання 4.3 побудувати діаграму розсіювання в координатах (різниця витрат – різниця корисності) та криву прийнятності економічної ефективності CEAC, як показано на рис. 4.4 та 4.5 відповідно.

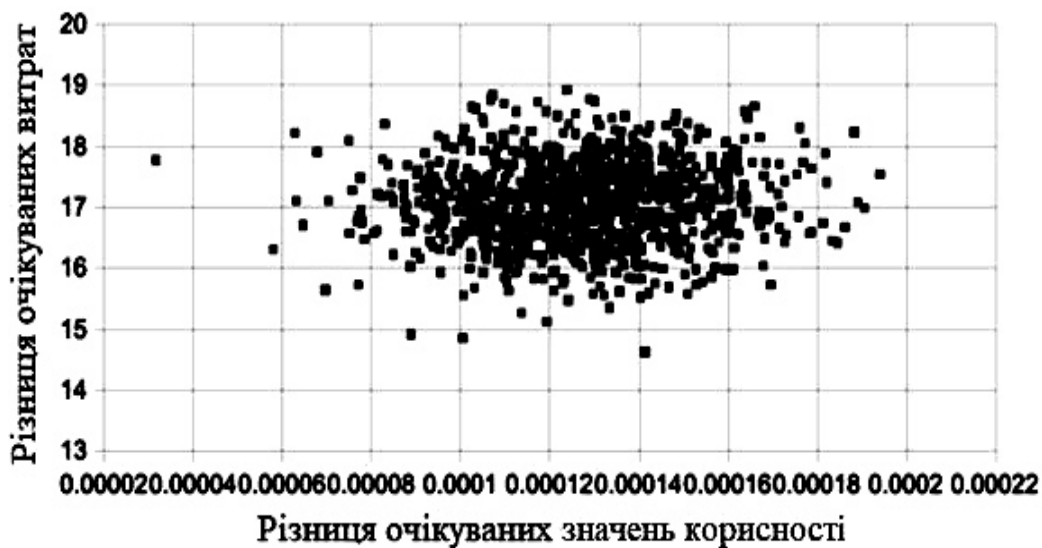


Рис. 4.4. Приклад діаграми розсіювання при дослідженні за корисністю

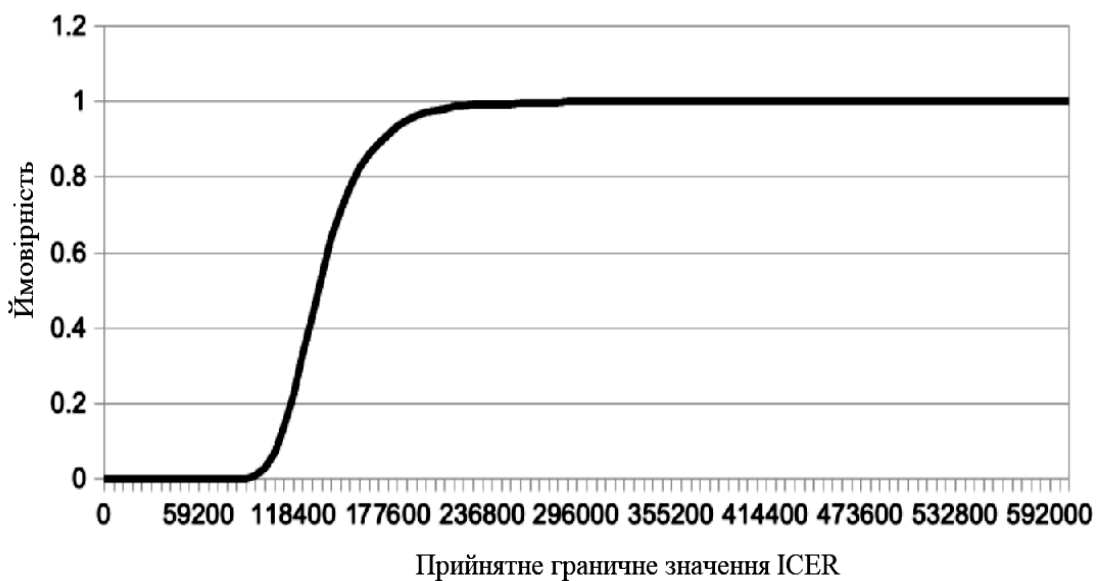


Рис. 4.5. Крива прийнятності економічної доцільності (СЕАС)

4.1.2. Фармакоеконімічне моделювання застосування імунохроматографічних тестів та ПЛР-аналізу для діагностики гострих вірусних інфекцій

За ретроспективними даними в осінньо-зимовий період 2009–2010 років було досліджено клінічні зразки (носоглоткові змиви і харкотиння) від 114 хворих з негоспітальною пневмонією. Щоб виявити та ідентифікувати

респіраторні віруси, було застосовано швидкі ІХА-тести та молекулярно-генетичні технології на основі ПЛР, проте залишається актуальним питання про те, який тест є більш рентабельним та за яких умов. Спостережні дані щодо поширення різних вірусів серед цих хворих та характеристики діагностичних тестів було покладено в основу фармакоекономічного обґрунтування технологій діагностики гострих вірусних інфекцій, етіологічним агентом яких є широкий спектр респіраторних вірусів.

Рівень ефективності будь-якої медичної (зокрема й діагностичної) технології з погляду лабораторної діагностики може бути визначений за допомогою якісного і кількісного індексування критеріїв та шкал градації. Залежно від вимог та мети лабораторного дослідження ефективність діагностичного тесту враховує його відтворюваність, доступність, витрати робочого часу на проведення діагностики, можливість автоматизації процесу та інші показники. У такому випадку експертна оцінка являє собою таблицю, в якій лікар-вірусолог або інший експерт кожному критерію ефективності присвоює певну вагу (w_i) і певний бал (r_i) від 1 до 5 для певної діагностичної технології (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Мультикритеріальний аналіз
медичної ефективності діагностичної технології**

Показник	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i
Відтворюваність: погана відтворюваність – 1, відмінна відтворюваність – 5	w_{1i}	r_{1i}
Доступність: низька доступність – 1, висока відтворюваність – 5	w_{2i}	r_{2i}
Витрати робочого часу: великі витрати – 1, малі витрати – 5	w_{3i}	r_{3i}
Можливість автоматизації процесу: автоматизація неможлива – 1, процес повністю автоматизований – 5	w_{4i}	r_{4i}

За судженнями експерта визначають ефективність дійсних результатів діагностики за формулою

$$U_i = \frac{w_{1i}r_{1i} + w_{2i}r_{2i} + w_{3i}r_{3i} + w_{4i}r_{4i}}{r_{\max}}, \quad (4.3)$$

при цьому ефективність хибнопозитивних та хибнонегативних результатів діагностики вважають нульовою. У випадку, коли ефективність оцінюють кілька (k) експертів, після розрахунку ефективностей за таблицею, заповненою кожним експертом, розраховують середню ефективність діагностичної технології згідно з думками усіх залучених фахівців:

$$\bar{U} = \frac{\sum_1^k U_i}{k}. \quad (4.4)$$

Середньоквадратичне відхилення σ є показником міри розсіювання значень ефективності навколо її середнього значення, тобто міри узгодженості суджень експертів в оцінюванні певної діагностичної технології за усіма показниками ефективності:

$$D = \frac{\sum_1^k (U_i - \bar{U})^2}{k}; \quad (4.5)$$

$$\sigma = \sqrt{D}. \quad (4.6)$$

Як інструмент аналізу медичної ефективності етіологічної діагностики за наявності неповної або недостатньо достовірної клініко-лабораторної інформації використовують підхід, що ґрунтується на побудові ймовірнісної мультикритеріальної моделі на основі дерева альтернатив. Гілки дерева являють собою альтернативи подій (результат діагностики) з певними ймовірностями настання цих подій і кінцевим результатом (корисністю кожного результату) (рис. 4.6).

У такій моделі критеріями слугують: діагностичний спектр діагностичної технології (P); чутливість діагностичної технології (Se); специфічність діагностичної технології (Sp); ефективність дійснопозитивного результату діагностики (U_{TP}); ефективність хибнопозитивного результату діагностики (U_{FP}); ефективність дійснонегативного результату діагностики (U_{TN}); ефективність хибнонегативного результату діагностики (U_{FN}). Вирішальним

є визначення очікуваного результату ефективності (EU) на основі побудованого дерева альтернатив як суми добутоків ефективностей U результатів діагностики та їх відповідних ймовірностей:

$$EU = P_i \cdot Se_i \cdot U_{TP} + (1 - P_i) \cdot (1 - Sp_i) \cdot U_{FP} + (1 - P_i) \cdot Sp_i \cdot U_{TN} + P_i \cdot (1 - Se_i) \cdot U_{FN}. \quad (4.7)$$

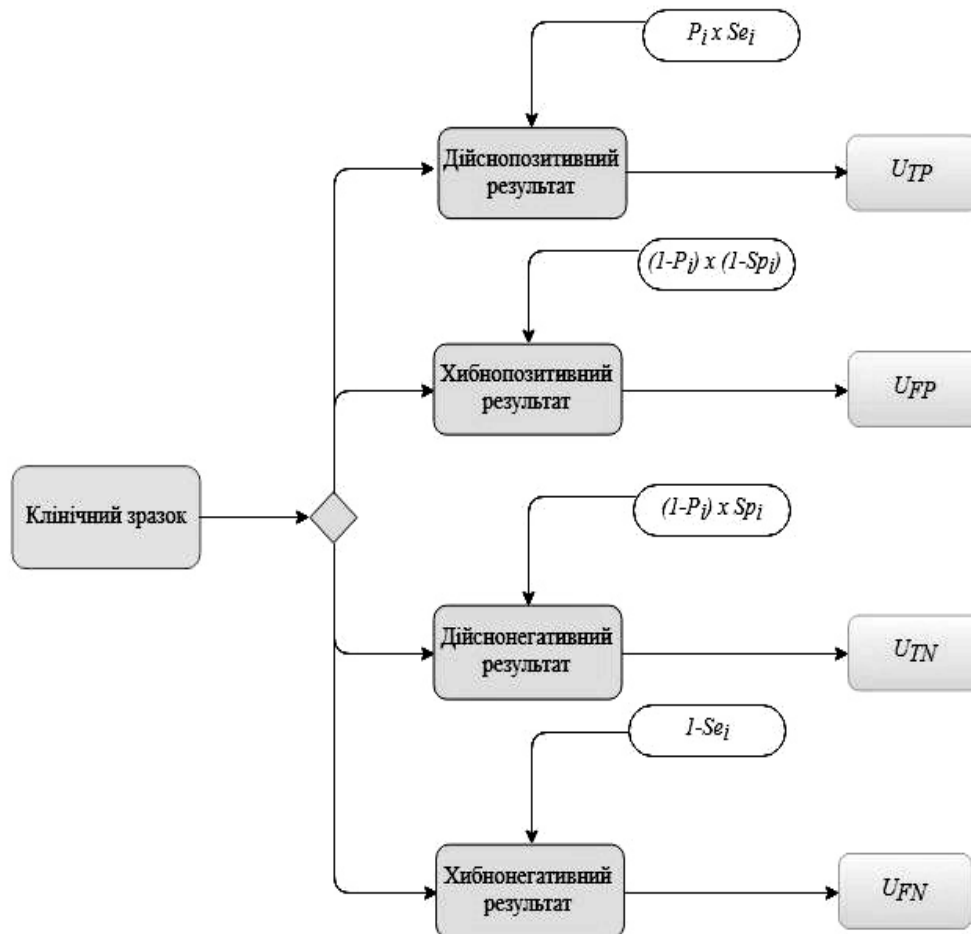


Рис. 4.6. Математична модель очікуваної медичної ефективності діагностичної технології

У розрахунках використовують дані ефективності та витрат з метою визначення коефіцієнта «витрати–корисність» діагностичної технології – вартості одиниці ефективності, поданої порівнюваними технологіями:

$$CUR(P_i, Se_i, Sp_i)_i = \frac{Cost_i}{EU(P_i, Se_i, Sp_i)_i}, \quad (4.8)$$

де CUR – коефіцієнт «витрати–корисність»;

$Cost_i$ – витрати на i -ту діагностичну технологію, у. о.;

EU_i – показник очікуваної ефективності i -ї діагностичної технології, од.;

P_i – діагностичний спектр лабораторного тесту;

Se_i – чутливість лабораторного тесту;

Sp_i – специфічність лабораторного тесту.

Підґрунтя ФА допомагає вирішити і зворотну задачу, а саме, відповісти на запитання, яке співвідношення витрат є граничним у разі оптимального вибору тієї чи іншої діагностичної технології. Так, i -та діагностична технологія є більш прийнятною за j -ту за умови, що:

$$CUR_i < CUR_j; \quad (4.9)$$

$$\frac{Cost_i}{EU_i} < \frac{Cost_j}{EU_j}, \quad (4.10)$$

і можна сформулювати модель економічної ефективності i -ї діагностичної технології за відомих значень очікуваної ефективності для обох порівнюваних технологій:

$$\frac{Cost_i}{Cost_j} < \frac{EU_i}{EU_j}. \quad (4.11)$$

За ретроспективними даними в осінньо-зимовий період 2009–2010 років під час 126 розвитку пандемії грипу, спричиненого вірусом грипу А / California/7/2009 (H1N1), було досліджено клінічні зразки (носоглоткові змиви і харкотиння) від 114 хворих з негоспітальною пневмонією. Щоб виявити та ідентифікувати респіраторні віруси, було застосовано швидкі ІХА-тести та молекулярно-генетичні технології на основі ПЛР (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Спектр респіраторних вірусів серед хворих з НП

Збудник	Позитивний результат (абсолютна кількість)
Adenovirus	5
Parainfluenza virus 1	10
Parainfluenza virus 2	12
Parainfluenza virus 3	10
Influenza A virus	34
Respiratory syncytial (RS) virus B	4
Respiratory syncytial (RS) virus A	9

Збудник	Позитивний результат (абсолютна кількість)
Respiratory syncytial (RS) virus A	9
Rinovirus A/B	2
Coronavirus OC43/HKU1	1
Coronavirus 229E/NL63	8
Не ідентифіковано	17
Всього	114

Враховуючи те, що в Україні ІХА-тести широко застосовують для виявлення вірусу грипу А + В, респіраторних аденовірусів та РС-вірусів, технології було розраховано на прикладі виявлення респіраторних аденовірусів. Розглянуто такі альтернативи: застосування швидких ІХА-тестів на один збудник (діагностична технологія 1) та мультиплексної ПЛР на дванадцять респіраторних вірусів, серед яких один може бути виявлений ІХА-тестами (діагностична технологія 2). Параметри розподілів ймовірностей операційних характеристик порівнюваних діагностичних технологій наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Параметри розподілів ймовірностей операційних характеристик порівнюваних діагностичних технологій

Параметр	Середнє значення	Ср. кв. відхилення
Діагностична технологія 1 (ІХА-тести)		
Діагностична чутливість (<i>Se</i>)	0,7	0,03
Діагностична специфічність (<i>Sp</i>)	0,8	0,035
Діагностичний спектр (<i>P</i>)	визначається для кожного збудника з табл. 4.7	0,075
Діагностична технологія 2 (ПЛР-метод)		
Діагностична чутливість (<i>Se</i>)	0,85	0,025
Діагностична специфічність (<i>Sp</i>)	0,95	0,01
Діагностичний спектр (<i>P</i>)	визначається для кожного збудника з табл. 2.3	0,075

П'яти випадково обраним експертам було запропоновано визначити основні показники діагностичних технологій, якими стали можливість автоматизації, витрати робочого часу, доступність та відтворюваність методу. Кожний експерт самостійно визначив вагу кожного показника від 0 до 1, оцінив кожен діагностичну технологію за цими показниками та розрахував діагностичну ефективність ІХА-тестів та ПЛР-методу для діагностики гострих вірусних інфекцій (табл. 4.10–4.14).

Таблиця 4.10

Визначення діагностичної ефективності за семантичним диференціалом (експерт 1)

Показник	ІХА-тести		ПЛР-метод	
	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i
Можливість автоматизації	0,1	1	0,3	5
Витрати робочого часу	0,1	1	0,3	5
Доступність	0,4	3	0,1	5
Відтворюваність	0,4	5	0,3	5

Таблиця 4.11

Визначення діагностичної ефективності за семантичним диференціалом (експерт 2)

Показник	ІХА-тести		ПЛР-метод	
	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i
Можливість автоматизації	0,1	1	0,2	5
Витрати робочого часу	0,3	3	0,4	4
Доступність	0,3	3	0,1	1
Відтворюваність	0,3	3	0,3	3

Таблиця 4.12

**Визначення діагностичної ефективності
за семантичним диференціалом (експерт 3)**

Показник	ІХА-тести		ПЛР-метод	
	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i
Можливість автоматизації	0,1	2	0,3	5
Витрати робочого часу	0,4	5	0,2	5
Доступність	0,3	4	0,2	3
Відтворюваність	0,2	4	0,3	4

Таблиця 4.13

**Визначення діагностичної ефективності
за семантичним диференціалом (експерт 4)**

Показник	ІХА-тести		ПЛР-метод	
	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i
Можливість автоматизації	0,1	5	0,2	4
Витрати робочого часу	0,5	5	0,2	4
Доступність	0,2	2	0,4	2
Відтворюваність	0,2	3	0,2	3

Таблиця 4.14

**Визначення діагностичної ефективності
за семантичним диференціалом (експерт 5)**

Показник	ІХА-тести		ПЛР-метод	
	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i	Вага показника w_i	Присвоєний бал r_i
Можливість автоматизації	0,1	5	0,2	5
Витрати робочого часу	0,3	5	0,2	2
Доступність	0,2	2	0,4	3
Відтворюваність	0,4	3	0,2	4

Збіжність думок експертів оцінюється на основі дисперсії та середньоквадратичного відхилення розрахованих значень діагностичної ефективності для ІХА-тестів (табл. 4.15).

**Середні значення діагностичної ефективності
та оцінка збіжності думок експертів**

Експерт	ІХА-тести		
	Діагностична ефективність U_i	$U_i - \bar{U}$	$(U_i - \bar{U})^2$
1	0,68	-0,115	0,013
2	0,93	0,139	0,019
3	0,84	0,045	0,002
4	0,8	0,005	2,8E-05
5	0,72	-0,075	0,006
Дисперсія	0,008		
Середньо-квадратичне відхилення	0,089		
Середнє значення	0,795		

Завдання 4.6. Оцінити збіжність думок експертів на основі дисперсії та середньоквадратичного відхилення розрахованих значень діагностичної ефективності для ПЛР-методу та заповнити таблицю, аналогічну до табл. 4.15, та зробити висновки.

Завдання 4.7. Визначити умову рентабельності ІХА-тестів за фармакоекономічним критерієм $\frac{Cost_i}{Cost_j}$ (4.11).

Для реалізації стохастичного моделювання в Microsoft Excel проводиться не менше 1000 симуляцій та генерується масив результатів $\frac{Cost_i}{Cost_j}$ за заданими розподілами параметрів p , Se , Sp та U для кожної діагностичної технології. Отримують масиви значень $\frac{Cost_i}{Cost_j}$, які наводять у вигляді відповідних гістограм (рис. 4.7).

Завдання 4.8. Самостійно провести стохастичне моделювання в Microsoft Excel. Визначити умову рентабельності ІХА-тестів з урахуванням невизначеності та зробити висновки.

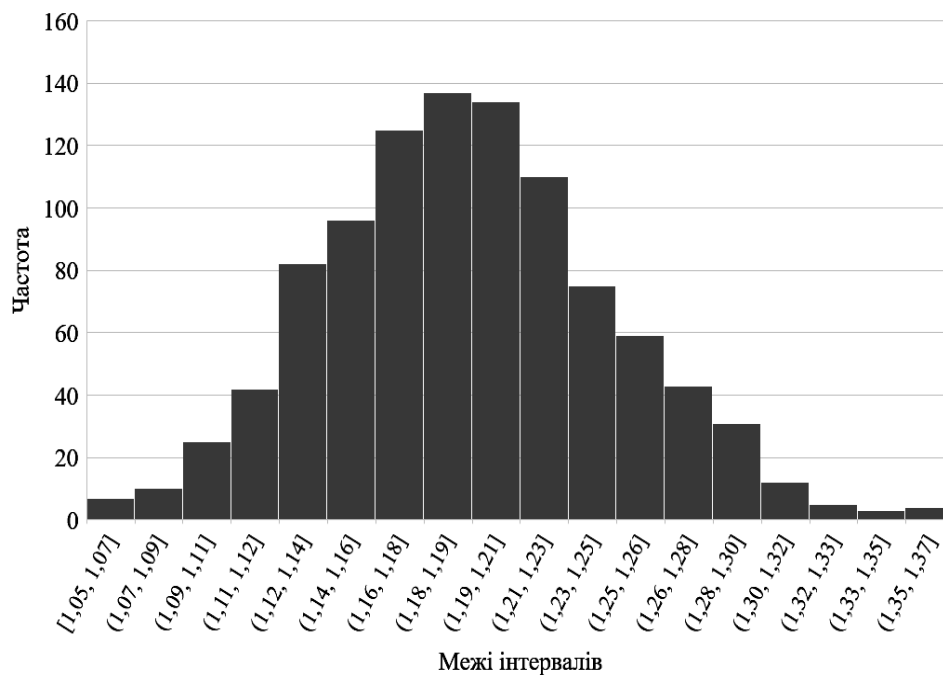


Рис. 4.7. Розподіл величини $U2/U1$

4.1.3. Фармакоеконімічне стохастичне моделювання застосування нового лікарського засобу в лікуванні пацієнтів з негоспітальною пневмонією

Негоспітальна пневмонія (НП) на початку XXI століття залишається важливою медико-соціальною проблемою. Відповідно до сучасних поглядів провідною і найбільш частою причиною НП є бактеріальні збудники. Між тим результати проведених за останні роки численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП. Нині з успіхом у комплексній терапії захворювань респіраторного тракту застосовують допоміжну протівірусну терапію, яка дозволяє зменшити тяжкість перебігу захворювання та мінімізувати ризик розвитку ускладнень. Основним вимогам до протівірусного препарату в повній мірі відповідає новий протівірусний препарат А.

У випадку включення протівірусного фармацевтичного препарату у схему фармакотерапії НП постає питання розроблення фармакоеконімічних критеріїв її ефективності, яке можна вирішити, провівши аналіз ретроспективних клініко-лабораторних і фармакотерапевтичних даних, визна-

чивши фармакоеконічний критерій, що ґрунтується на залежностях між різними клініко-лабораторними ознаками інфекційного захворювання.

Покладена в основу аналізу рішень, фармакоеконічна оцінка потребує адекватного відображення ключових особливостей перебігу вірусного захворювання та впливу альтернативних технологій фармако-терапії. Моделі прийняття фармакотерапевтичних рішень мають досягти балансу між реалізмом і гнучкістю щодо вимог до обчислень і вхідних даних, і цього можна досягти інтеграцією основних типів моделей прийняття рішень, які переважають у фармакоеконічному оцінюванні. Для кожної однорідної за визначеними ознаками групи пацієнтів пропонується застосовувати фармакоеконічну модель, загальна концепція якої ґрунтується на досягненні одужання або настанні летального випадку з використанням різних технологій фармако-терапії за умови наявності та відсутності вірусної інфекції, а також на швидкості одужання – як сприятливої прогностичної ознаки та критерію ефективності застосовуваної технології фармако-терапії (рис. 4.8).

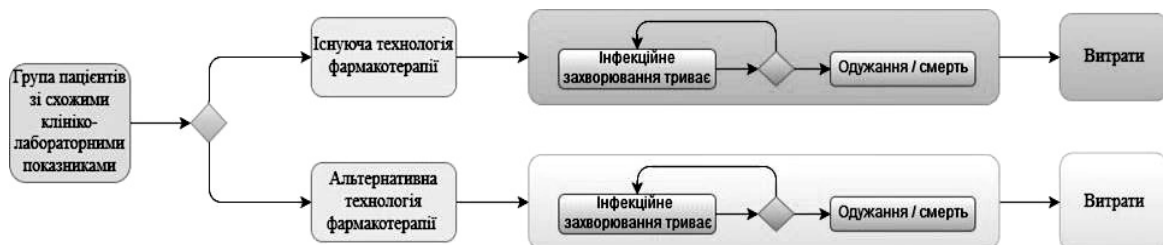


Рис. 4.8. Фармакоеконічна модель витрат технології фармако-терапії інфекційного захворювання за динамікою одужання або настання летального випадку

ФА ефективності протівірусної терапії може також проводитись зважаючи на те, що ефективна технологія фармако-терапії повинна сприяти нормалізації клініко-лабораторних показників. Для проведення ФА методом мінімізації витрат за клініко-лабораторними показниками (чи то за температурою тіла, чи за характером мокротиння тощо) використовують результати дослідження динаміки нормалізації цих показників, а швидкість нормалізації є сприятливою прогностичною ознакою та критерієм ефективності застосовуваної технології фармако-терапії (рис. 4.9).

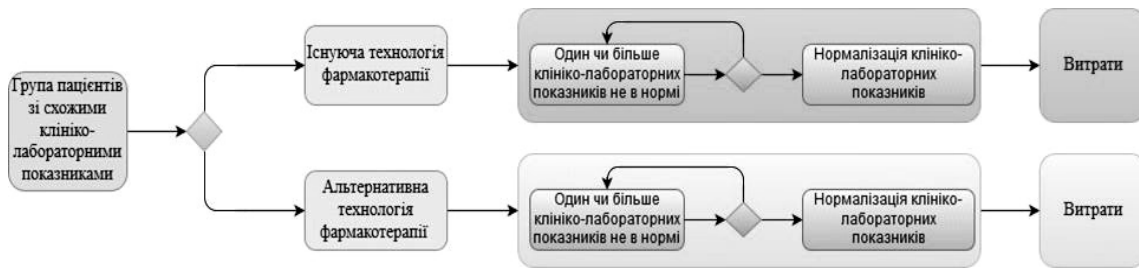


Рис. 4.9. Фармакоеконімічна модель витрат технологій фармакотерапії інфекційного захворювання за динамікою нормалізації клініко-лабораторних показників

Якщо бракує інформації щодо наявного вірусного збудника, постає питання вибору раціональної фармакотерапії інфекційного захворювання, алгоритм якого залежить від можливих результатів: загальних витрат за відсутності вірусного збудника, що являє інтерес (C_n), та за його наявності (C_v). В обох випадках очікувані витрати ($EC^A(p)$) під час вибору певної технології фармакотерапії (фармакотерапія А) визначають на основі дерева альтернатив (рис. 4.10):

$$EC_A = p \cdot D_v^A \cdot \bar{C} + (1 - p) \cdot D_n^A \cdot \bar{C} = [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A] \cdot \bar{C}, \quad (4.12)$$

де D – тривалість перебування у лікарні / тривалість інфекційного захворювання / тривалість нормалізації клініко-лабораторних показників залежно від обраної технології фармакотерапії A та наявності (v) або відсутності (n) вірусного збудника;

\bar{C} – середні витрати одного дня базисної терапії.

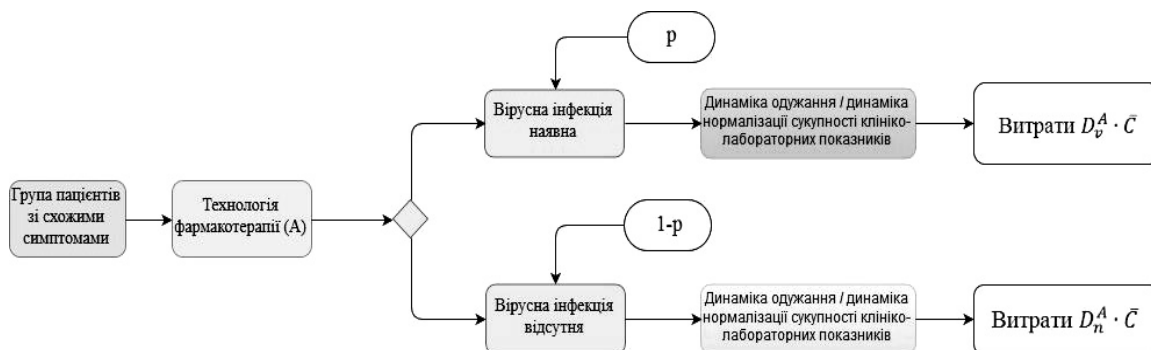


Рис. 4.10. Фармакоеконімічна модель витрат технології фармакотерапії (А) з урахуванням ймовірності вірусного збудника як можливої причини інфекційного захворювання

Додаткові витрати C_T у разі включення досліджуваного фармацевтичного препарату у схему фармакотерапії мають бути збалансовані досягненням рівня ефективності, що виражається у зменшенні днів госпіталізації з урахуванням середніх витрат \bar{C} на один день базисної терапії під час госпіталізації. Тоді очікувані витрати ($EC^B(p)$) під час вибору альтернативної технології фармакотерапії (фармакотерапія В) можуть бути визначені як зважена величина для двох випадків (вірусна інфекція відсутня або наявна), з урахуванням відповідних ймовірностей їх виникнення (рис. 4.11):

$$EC_B = p \cdot D_v^B \cdot \bar{C} + (1 - p) \cdot D_n^B \cdot \bar{C} + C_T = [p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B] \cdot \bar{C} + C_T, \quad (4.13)$$

де D – тривалість перебування у лікарні / тривалість інфекційного захворювання / тривалість нормалізації клініко-лабораторних показників залежно від обраної технології фармакотерапії B та наявності (n) або відсутності (v) вірусного збудника;

\bar{C} – середні витрати одного дня базисної терапії;

C_T – витрати на додаткову противірусну терапію (у разі альтернативної технології фармакотерапії В).

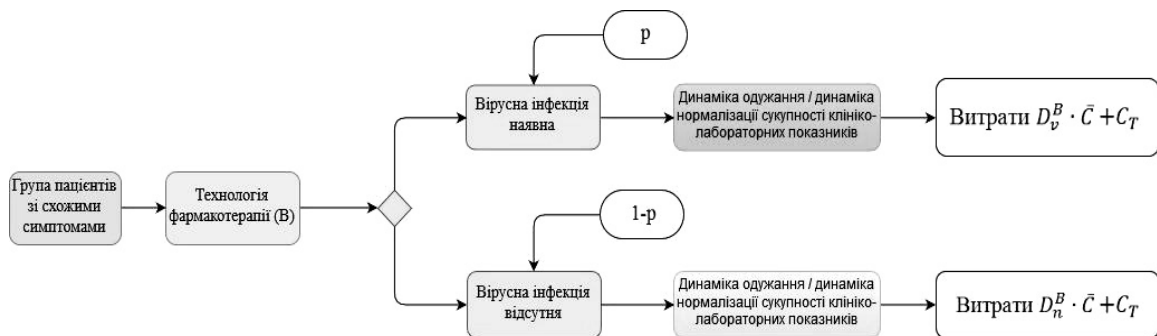


Рис. 4.11. Фармакоеконімічна модель витрат технології фармакотерапії (В) з урахуванням ймовірності вірусного збудника як можливої причини інфекційного захворювання

У такому випадку очікувана кількість днів госпіталізації для обох технологій фармакотерапії становить:

$$D_A = [p \cdot D_v^A + (1 - p) \cdot D_n^A]; \quad (4.14)$$

$$D_B = [p \cdot D_v^B + (1 - p) \cdot D_n^B]. \quad (4.15)$$

Наступним кроком є визначення критеріїв порівняльного вибору кожної з фармакотерапевтичних альтернатив. Просте перетворення правила прийняття рішень щодо витрат дозволяє отримати універсальні фармакоеконімічні критерії, за якими визначають раціональність впровадження нової технології фармакотерапії. Ці критерії цілком еквівалентні стандартним правилам з погляду фармакоеконіміки, але мають перевагу в тому, що однозначно визначають можливість прийняття рішення тільки у площині витрат. Використовуючи такий підхід, можна уникнути деяких проблем, що зазвичай виникають під час визначення коефіцієнта ефективності витрат. Технологія фармакотерапії B домінує над технологією фармакотерапії A , якщо очікувані витрати на технологію фармакотерапії B є меншими за відповідні очікувані витрати під час застосування технології фармакотерапії A :

$$EC_B < EC_A; \quad (4.16)$$

$$D_B \cdot \bar{C} + C_T < D_A \cdot \bar{C}. \quad (4.17)$$

З виразу (4.17) можна вивести універсальний фармакоеконімічний критерій включення протівірусного препарату у схему фармакотерапії інфекційного захворювання. Це буде доцільним, якщо відношення витрат на додаткову фармакотерапію та середніх витрат одного дня базисної терапії буде меншим за різницю очікуваної кількості днів госпіталізації під час застосування технології фармакотерапії A та B відповідно (граничні відносні витрати):

$$\frac{C_T}{\bar{C}} < p \cdot [D_v^A - D_n^A - D_v^B + D_n^B] + [D_n^A - D_n^B]. \quad (4.18)$$

Зменшення очікуваних витрат вказує на економічну ефективність досліджуваної технології фармакотерапії порівняно з іншою. Водночас ці витрати залежать від багатьох параметрів, таких як ймовірність одужання, варіювання витрат, поширеність вірусної інфекції тощо. Подання результатів фармакоеконімічного дослідження на площині витрат дає можливість зрозуміти відносний вплив різних параметрів (чутливості, специфічності та поширення вірусного захворювання) з погляду їх внеску в невизначеність

результатів ФА, яка передбачає можливість некоректного прийняття рішень, а отже, втрачених переваг, та визначає цінність отримання додаткової інформації.

Результати вибору кожної фармакотерапевтичної альтернативи (рис. 4.10 та 4.11) визначають із ретроспективних даних пацієнтів, які є термінами госпіталізації або нормалізації окремих клініко-лабораторних показників (рис. 4.12).

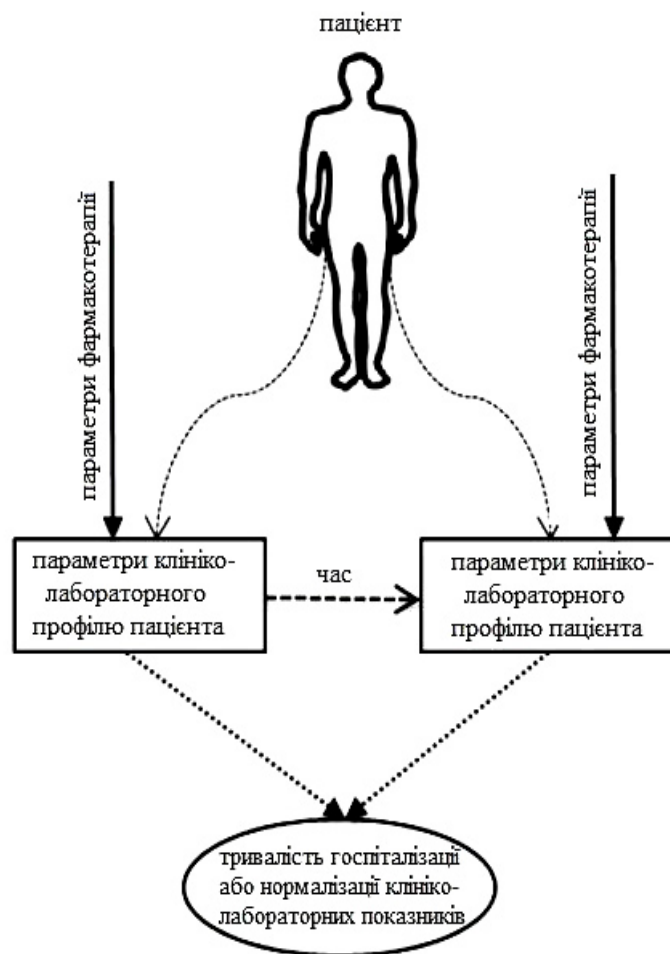


Рис. 4.12. Динаміка клініко-лабораторного профілю пацієнта

Такі дані є центральними для досліджуваного процесу на основі простої моделі з двома станами: захворювання (S) та одужання (або летального випадку залежно від мети дослідження) (H), їх використовують для визначення ймовірностей одужання за днями госпіталізації (D) або нормалізації клініко-лабораторних показників (N) (рис. 4.13).

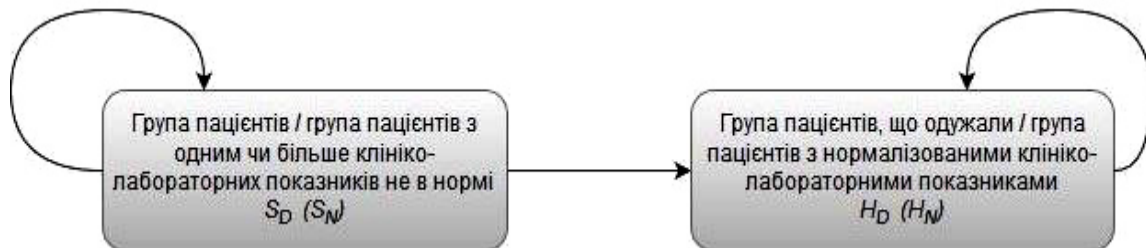


Рис. 4.13. Концептуальне подання динаміки одужання або нормалізації клініко-лабораторних показників

Запропонована модель передбачає зміну частки пацієнтів (S) із часом, а отже дозволяє визначити розподіл термінів госпіталізації або нормалізації сукупності клініко-лабораторних показників (X):

$$X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}. \quad (4.19)$$

Окрім того, кожний клінічно-лабораторний показник X_i у будь-який момент часу може набувати лише двох універсальних значень: норма (N) або не норма (NN):

$$X \in \{N, NN\}, \quad (4.20)$$

що вимагає встановлення додаткового правила, за яким сукупність всіх клініко-лабораторних показників визначають як норму загалом, наприклад лише тоді, якщо всі показники є в нормі, а один показник не є в нормі і т. д.

Визначені на основі ретроспективних даних розподіли термінів одужання та нормалізації клініко-лабораторних показників дозволяють провести імітаційне моделювання динаміки одужання або нормалізації показників з наступним проведенням фармакоекономічного дослідження у штучній стандартизованій когорті пацієнтів.

Комп'ютерне моделювання дозволяє визначити розподіл днів госпіталізації під час застосування певної технології фармакотерапії у стандартизованих умовах D_H . Аналогічно визначають і середню кількість днів нормалізації клініко-лабораторних показників D_N , а відносна різниця цих значень ΔD дозволяє проаналізувати, наскільки ефективно використовуються ресурси охорони здоров'я:

$$\Delta D = \frac{D_H - D_N}{D_N} \cdot 100 \%. \quad (4.21)$$

Значення $\Delta D > 100\%$ вказує на рівень надмірного використання ресурсів охорони здоров'я для досягнення одужання пацієнтів досліджуваної групи.

За основу ФА ефективності фармакотерапії НП із включенням препарату А було взято ретроспективні дані 114 хворих із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу, в яких захворювання починалось із гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) і через 4–7 днів ускладнювалось пневмонією, і які лікувались на основі відділення неспецифічних захворювань легень Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського в межах наукового співробітництва. Усі пацієнти були працівниками «закритого» колективу – спеціальної транспортної служби м. Чернігова. Хворі методом рандомізації були розподілені на дві підгрупи залежно від технології емпіричної антимікробної хіміотерапії. У 1-й основній підгрупі антибіотики поєднували з протівірусним препаратом, а в 2-й, контрольній, використовували лише антибактеріальну терапію (Додаток А).

Прикладом проведення фармакоеконічного моделювання є розрахунок умови фармакоеконічного критерію $\frac{C_T}{C}$ з вхідними даними, чи є збудником аденовірус або інший вірусний збудник. Таким чином вся вибірка розділяється на чотири підгрупи:

- технологія лікування А, аденовірус +;
- технологія лікування А, аденовірус –;
- технологія лікування В, аденовірус +;
- технологія лікування В, аденовірус –.

За допомогою Microsoft Excel проводиться не менше 1000 симуляцій та генерується масив результатів правої частини умови $\frac{C_T}{C}$ (4.18) за ліжко-днями або нормалізацією температури. Оскільки наявна вибірка містить значно менше значень, ніж 1000, застосовується метод бутстрапу, тобто генерується 1000 значень, беручи випадково елемент з наявного масиву і повертаючи його назад (вибір з поверненням).

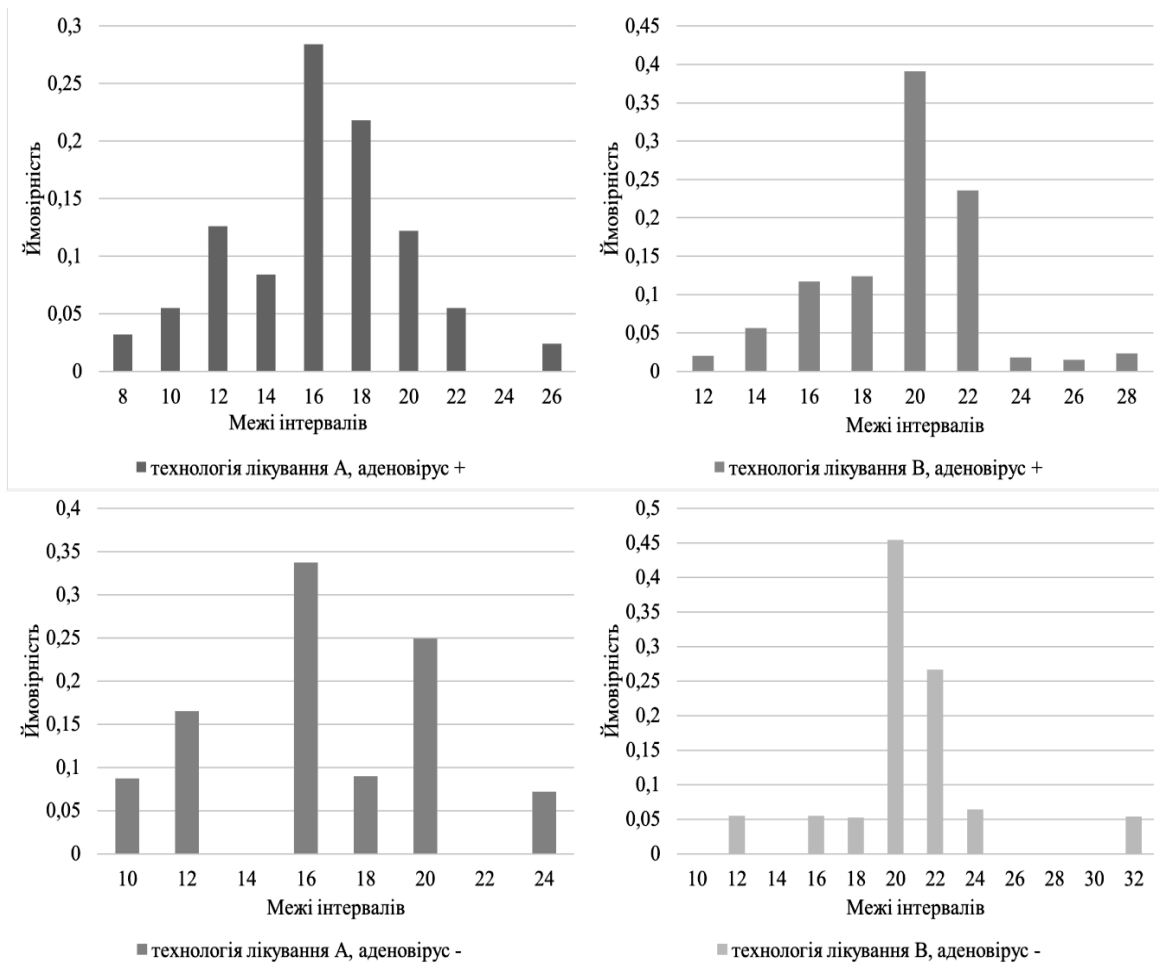


Рис. 4.14. Приклади гістограм розподілів по днях госпіталізації на основі бутстрапу

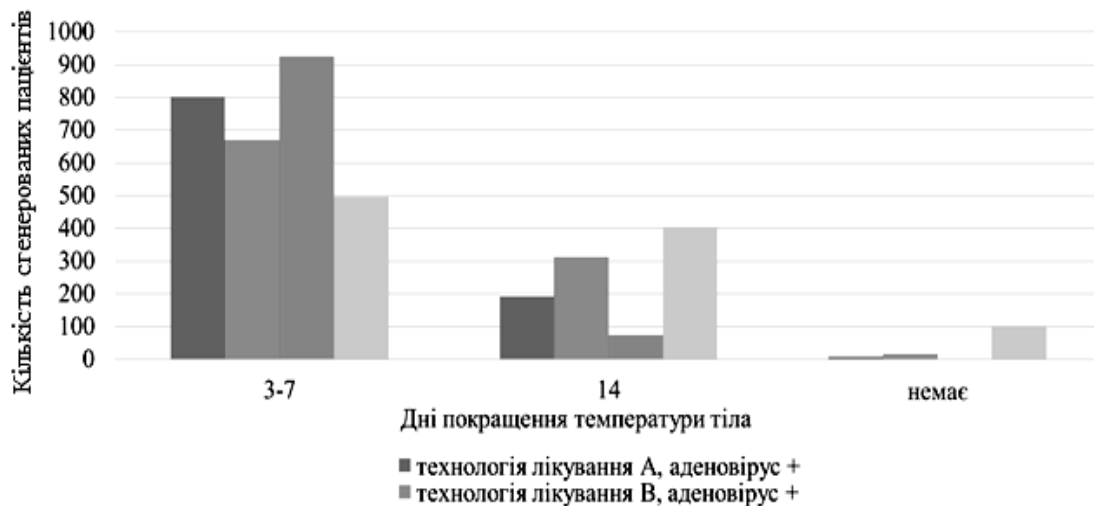


Рис. 4.15. Приклади гістограм розподілів по днях нормалізації температури тіла на основі бутстрапу

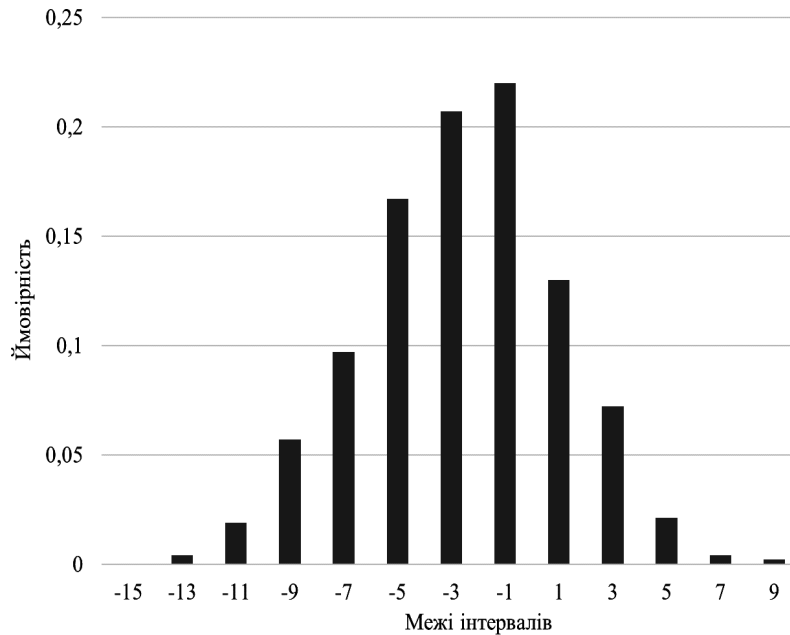


Рис. 4.16. Приклад гістограми розподілу співвідношення витрат на основі бутстрапу

Завдання 4.9. Самостійно провести стохастичне моделювання в Microsoft Excel за умовами фармакоеконічного критерію $\frac{C_T}{C}$ з вхідними даними, чи є збудником коронавірус або інший вірусний збудник.

4.2. Марковське моделювання у фармакоеконічному аналізі

4.2.1. Побудова стохастичної марковської моделі для порівняльного аналізу вартості та економічної доцільності застосування нового лікарського засобу для лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням в Україні

Для прямого порівняння препаратів X та Y в якості лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням необхідно побудувати моделі розвитку захворювання на основі X та Y . Дані щодо клінічної ефективності, частоти побічних реакцій та ЛЗ для їх усунення під час лікування препаратами X та Y визначаються на основі даних клінічних та маркетингових досліджень.

З огляду на хронічний прогресуючий характер захворювання для проведення аналітичних розрахунків пропонується побудова марковської (когортної) моделі (рис. 4.17). **Часовий горизонт моделювання становить 5 років з циклами тривалістю в один місяць**, що є оптимальним з погляду відображення реалій клінічної практики, реєстрації значущих подій (виживаності) і досить практичним з погляду моделювання.

Запропонована модель включає три взаємовиключних стани:

1. Стан без прогресування захворювання.
2. Стан з прогресуванням захворювання.
3. Смерть.

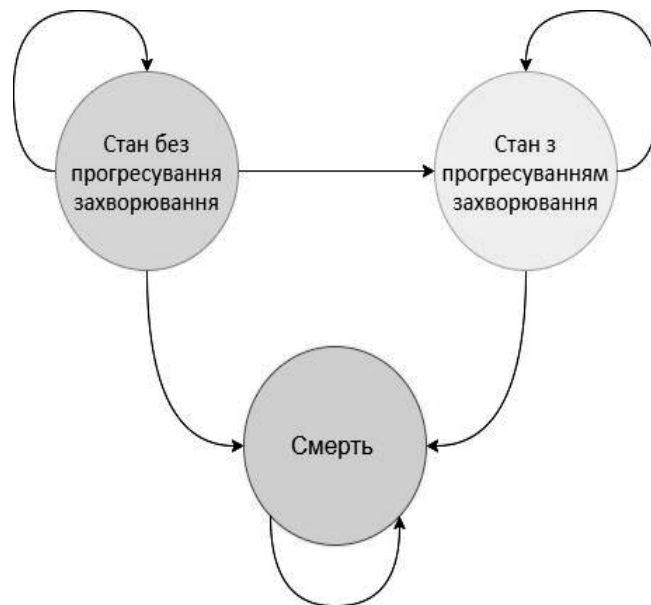


Рис. 4.17. Когортна модель онкологічного захворювання

З фармакоекономічного погляду, коли застосування більш ефективного препарату пов'язане зі збільшенням витрат, доцільно проводити розрахунок показника ICER ((Incremental cost-effectiveness ratio) – інкрементального (доданого) співвідношення витрати/ефективність), який відображає вартість кожної додаткової одиниці ефективності, пов'язаної із застосуванням більш ефективного методу.

Показник ICER розраховують за формулою:

$$ICER = \frac{\text{додаткові очікувані витрати}}{\text{додаткові якісні роки життя (QALY)}} \quad (4.22)$$

Непрямі витрати (витрати, пов'язані з неможливістю особи в період захворювання бути корисним суспільству, брати участь у виробничому процесі, що має відношення і до лікування хворих) не враховувалися у дослідженні, оскільки вік досліджуваної популяції пацієнтів становить більше 66 років (пенсійний вік).

Величина показника ICER для прийняття рішень має бути регламентована стандартами проведення ФА. Оскільки у вітчизняних стандартах відсутня ця інформація, то за основу було взято рекомендації ISPOR для країн приблизно однакового економічного рівня. Дисконтування вартості витрат та корисності проводиться відповідно до методології, прийнятої ВООЗ за ставкою в 3 % у рік. Якщо d – річна ставка дисконтування, а $year$ – час моделювання у роках, тоді витрати з дисконтуванням за певний рік обчислюються за формулою:

$$Costs_{discounted} = Costs \cdot \frac{1}{(1+d)^{year}}. \quad (4.23)$$

Вихідними даними для проведення дослідження є матриці ймовірностей переходів для моделей X та Y , а також параметри корисності та витрат, подані у табл. 4.16–4.18 відповідно.

Таблиця 4.16

Матриця ймовірностей переходів між станами для когортної моделі лікування препаратом X

	Стан без прогресування	Стан з прогресуванням	Летальний випадок
Стан без прогресування	0,90	0,00	0,00
Стан з прогресуванням	0,09	0,96	0,00
Летальний випадок	0,01	0,04	1,00

Таблиця 4.17

Матриця ймовірностей переходів між станами для когортної моделі лікування препаратом Y

	Стан без прогресування	Стан з прогресуванням	Летальний випадок
Стан без прогресування	0,84	0,00	0,00
Стан з прогресуванням	0,13	0,96	0,00
Летальний випадок	0,03	0,04	1,00

Вхідні параметри для фармакоеконічного моделювання

Параметри	Базове значення	Границі аналізу чутливості	Вид розподілу
Корисність стану без прогресування захворювання	0,780	±20 %	нормальний (СКВ = 0,05)
Корисність стану з прогресуванням захворювання	0,705	±20 %	нормальний (СКВ = 0,05)
Вартість місячного курсу препарату X, грн	199211,65	±20 %	нормальний (СКВ = 1500)
Вартість місячного курсу препарату Y, грн	121346,01	±20 %	нормальний (СКВ = 2300)

Матриці переходів зі стану в стан для двох технологій лікування X та Y, а також інші параметри моделювання (щомісячна вартість лікування, значення QALY для різних станів) вказано в табл. 4.16–4.18. Крок моделювання – 1 місяць, горизонт моделювання – 5 років, тобто необхідно зробити 60 кроків. На початку моделювання вважаємо, що пацієнт перебуває в стані без прогресування захворювання, тобто початковий вектор ймовірностей перебування в різних станах дорівнює $[1; 0; 0]$. Щоб знайти вектор ймовірностей на k -му кроці, необхідно перемножити матрицю переходів на вектор ймовірностей з попереднього $k-1$ -го кроку. Таким чином, на кожному кроці можна буде дізнатися, з якою ймовірністю пацієнт перебуває в якому стані. Слід зауважити, що сума ймовірностей на кожному кроці має дорівнювати одиниці.

Розглянемо основні дії з ланцюгами Маркова на такому прикладі:

$$P = \begin{bmatrix} 0,84 & 0,13 & 0,03 \\ 0 & 0,96 & 0,04 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad (4.24)$$

$$p^{(0)} = [1 \ 0 \ 0],$$

де P – матриця переходів, а $p^{(0)}$ – початковий вектор станів.

Після першого кроку одержимо розподіл:

$$\begin{aligned} p^{(1)} = p^{(0)}P &= [1 \quad 0 \quad 0] \begin{bmatrix} 0,84 & 0,13 & 0,03 \\ 0 & 0,96 & 0,04 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \\ &= [0,84 \quad 0,13 \quad 0,03]. \end{aligned} \quad (4.25)$$

Після двох кроків отримаємо такий розподіл:

$$\begin{aligned} p^{(2)} = p^{(1)}P &= [0,84 \quad 0,13 \quad 0,03] \begin{bmatrix} 0,84 & 0,13 & 0,03 \\ 0 & 0,96 & 0,04 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \\ &= [0,71 \quad 0,23 \quad 0,06]. \end{aligned} \quad (4.26)$$

Далі можна продовжити за формулами:

$$\begin{aligned} p^n &= p^{n-1}P; \\ p^n &= p^0 P^n. \end{aligned} \quad (4.27)$$

Знайдемо очікувану тривалість життя для обох технологій лікування. Вважатимемо, що це випадкова величина, яка може набувати значення: 1 місяць, 2 місяці, ..., 60 місяців. Імовірність кожного значення цієї випадкової величини обчислюється як імовірність смерті на k -му кроці; для цього від імовірності перебування в стані смерті на k -му кроці віднімемо ймовірність перебування в стані смерті на $k-1$ -му кроці. Щоб знайти очікувану тривалість життя в місяцях, треба перемножити можливі значення цієї випадкової величини на відповідні ймовірності і просумувати результати (табл. 4.19).

Завдання 4.10. Самостійно провести марковське моделювання в *Microsoft Excel* з вхідними даними для пацієнтів, що лікуються препаратом X , розрахувати коефіцієнт CER та порівняти його з відповідним коефіцієнтом CER для пацієнтів, що лікуються препаратом X , та зробити висновки.

Завдання 4.11. Самостійно розрахувати коефіцієнт $ICER$, порівняти його з граничним значенням та зробити висновок щодо доцільності застосування препарату X .

Таблиця 4.19

Покрокова реалізація фармакоеконімічного моделювання

Місяць	Частка живих пацієнтів (Y)	Стан без прогресування (Y)	Стан з прогресуванням (Y)	Летальні випадки (Y)	Витрати з дисконтуванням (Y)	Якість життя з дисконтуванням (Y)
0	1,00	1,00	0,00	0,00		
1	0,97	0,84	0,13	0,03	102004,21	0,75
2	0,94	0,71	0,23	0,06	85683,53	0,72
3	0,91	0,59	0,32	0,09	71974,17	0,69
4	0,88	0,50	0,38	0,12	60458,30	0,66
5	0,85	0,42	0,43	0,15	50784,97	0,63
6	0,82	0,35	0,47	0,18	42659,38	0,60
7	0,79	0,30	0,49	0,21	35833,88	0,58
8	0,76	0,25	0,51	0,24	30100,46	0,55
9	0,73	0,21	0,52	0,27	25284,38	0,53
10	0,71	0,17	0,53	0,29	21238,88	0,51
11	0,68	0,15	0,53	0,32	17840,66	0,49
12	0,65	0,12	0,53	0,35	14986,16	0,47
13	0,63	0,10	0,52	0,37	12221,72	0,44
14	0,60	0,09	0,52	0,40	10266,24	0,42
15	0,58	0,07	0,51	0,42	8623,64	0,40
16	0,56	0,06	0,50	0,44	7243,86	0,39
17	0,54	0,05	0,49	0,46	6084,84	0,37
18	0,52	0,04	0,47	0,48	5111,27	0,36
19	0,50	0,04	0,46	0,50	4293,47	0,34
20	0,48	0,03	0,45	0,52	3606,51	0,33
21	0,46	0,03	0,43	0,54	3029,47	0,32
22	0,44	0,02	0,42	0,56	2544,75	0,30
23	0,42	0,02	0,40	0,58	2137,59	0,29
24	0,41	0,02	0,39	0,59	1795,58	0,28
25	0,39	0,01	0,38	0,61	1464,36	0,26
26	0,37	0,01	0,36	0,63	1230,06	0,25
27	0,36	0,01	0,35	0,64	1033,25	0,24
28	0,34	0,01	0,34	0,66	867,93	0,23
29	0,33	0,01	0,32	0,67	729,06	0,22
30	0,32	0,01	0,31	0,68	612,41	0,21
31	0,31	0,00	0,30	0,69	514,43	0,20
32	0,29	0,00	0,29	0,71	432,12	0,20
33	0,28	0,00	0,28	0,72	362,98	0,19

Закінчення табл. 4.19

Місяць	Частка живих пацієнтів (Y)	Стан без прогресування (Y)	Стан з прогресуванням (Y)	Летальні випадки (Y)	Витрати з дисконтуванням (Y)	Якість життя з дисконтуванням (Y)
34	0,27	0,00	0,27	0,73	304,90	0,18
35	0,26	0,00	0,26	0,74	256,12	0,17
36	0,25	0,00	0,25	0,75	215,14	0,17
37	0,24	0,00	0,24	0,76	175,45	0,15
38	0,23	0,00	0,23	0,77	147,38	0,15
39	0,22	0,00	0,22	0,78	123,80	0,14
40	0,21	0,00	0,21	0,79	103,99	0,14
41	0,20	0,00	0,20	0,80	87,35	0,13
42	0,19	0,00	0,19	0,81	73,38	0,13
43	0,19	0,00	0,19	0,81	61,64	0,12
44	0,18	0,00	0,18	0,82	51,77	0,12
45	0,17	0,00	0,17	0,83	43,49	0,11
46	0,17	0,00	0,17	0,83	36,53	0,11
47	0,16	0,00	0,16	0,84	30,69	0,10
48	0,15	0,00	0,15	0,85	25,78	0,10
49	0,15	0,00	0,15	0,85	21,02	0,09
50	0,14	0,00	0,14	0,86	17,66	0,09
51	0,14	0,00	0,13	0,86	14,83	0,08
52	0,13	0,00	0,13	0,87	12,46	0,08
53	0,12	0,00	0,12	0,88	10,47	0,08
54	0,12	0,00	0,12	0,88	8,79	0,07
55	0,11	0,00	0,11	0,89	7,39	0,07
56	0,11	0,00	0,11	0,89	6,20	0,07
57	0,11	0,00	0,11	0,89	5,21	0,07
58	0,10	0,00	0,10	0,90	4,38	0,06
59	0,10	0,00	0,10	0,90	3,68	0,06
60	0,09	0,00	0,09	0,91	3,09	0,06
Всього:					634907,10	16,30

Завдання 4.12. Самостійно провести однофакторний аналіз чутливості в Microsoft Excel у межах від -20% до $+20\%$ від заданих значень. Результати подати у вигляді відповідних торнадо-діаграм, приклад яких наведено на рис. 4.18 та 4.19. Зробити висновки

щодо чутливості результатів фармакоеконічного моделювання до зміни різних параметрів.

Порівнюються коефіцієнти CER для обох препаратів та робиться висновок. Отриманий коефіцієнт ICER порівнюється з граничним значенням та робиться висновок щодо доцільності застосування препарату X.

З метою дослідження чутливості результатів фармакоеконічного моделювання до зміни різних параметрів проводиться однофакторний аналіз. Результати подаються у вигляді відповідних торнадо-діаграм (рис.4.18–4.19).

Необхідно визначити до чого є більш чутливими коефіцієнт ICER та вартість додаткового збереженого року життя. Визначити, на скільки необхідно зменшити вартість препарату X для зниження коефіцієнта ICER нижче граничного значення.

Провести багатофакторний (ймовірнісний) аналіз чутливості загальних витрат та QALY до варіації параметрів моделювання в межах від –20 % до +20 % від заданих значень (рис. 4.20).

Таблиця 4.20

**Результати фармакоеконічного моделювання
з постійними вхідними параметрами**

Параметри	Значення
Очікувані роки життя (препарат Y)	1,94
Очікувані якісні роки життя (препарат Y)	1,36
Загальні витрати на лікування препаратом Y, грн	634907,10
Коефіцієнт CER (препарат Y)	467349,92

У межах ймовірнісного аналізу також проводиться дослідження усіх можливих значень коефіцієнтів витрати–корисність під час лікування препаратами X та Y.

Природним продовженням площини ефективності витрат є криві прийнятності ефективності витрат, які використовують поняття чистої вигоди від альтернативних втручань, згідно з яким переваги для здоров'я

в результаті використання тої чи іншої технології оцінюються у грошовому еквіваленті з поправкою на наслідки методу досягнення ефекту «за будь-яку ціну». Ці криві описують ймовірність того, що кожна технологія призводить до найбільшого рівня вигоди відповідно до витрат за кожну додаткову одиницю клінічної ефективності, що може бути додатковим критерієм прийняття рішень під час вибору технології лікування препаратом X порівняно з препаратом Y.

Завдання 4.13. Самостійно провести стохастичний аналіз чутливості в Microsoft Excel у межах від -20% до $+20\%$ від заданих значень. Результати подати у вигляді діаграми розсіювання та кривої прийнятності, як наведено на рис. 4.18 та 4.19.

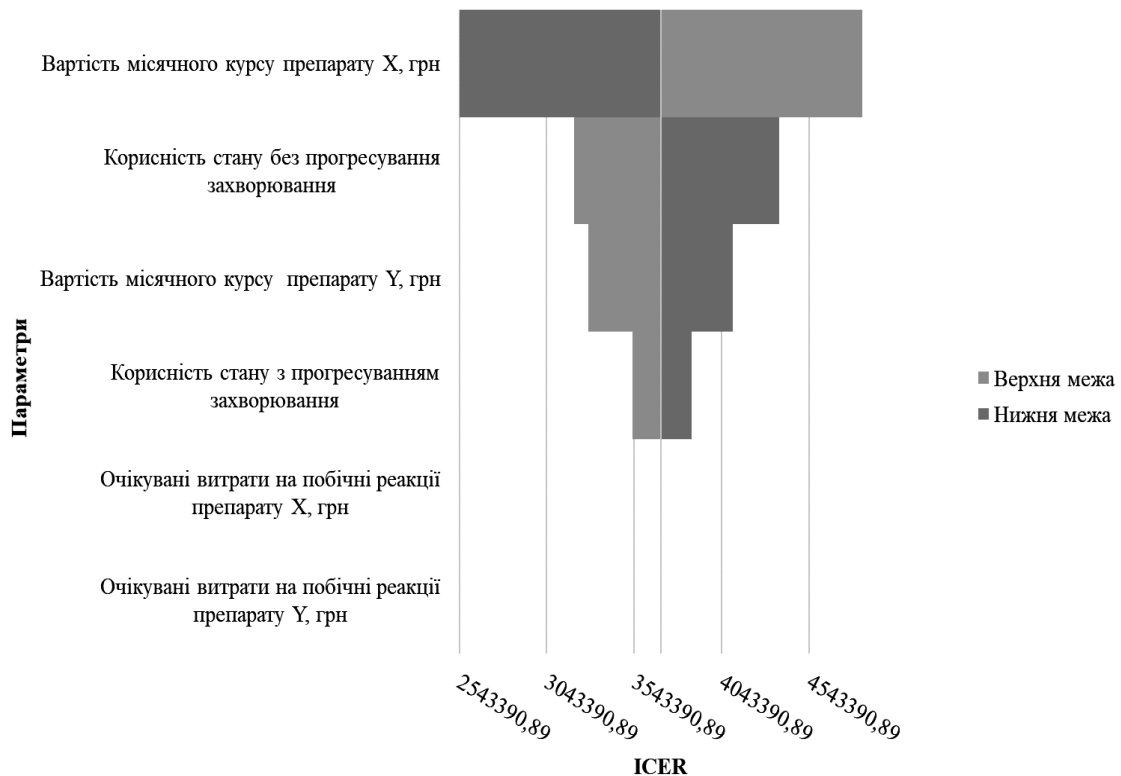


Рис. 4.18. Однофакторний (детерміністичний) аналіз чутливості коефіцієнта ICER

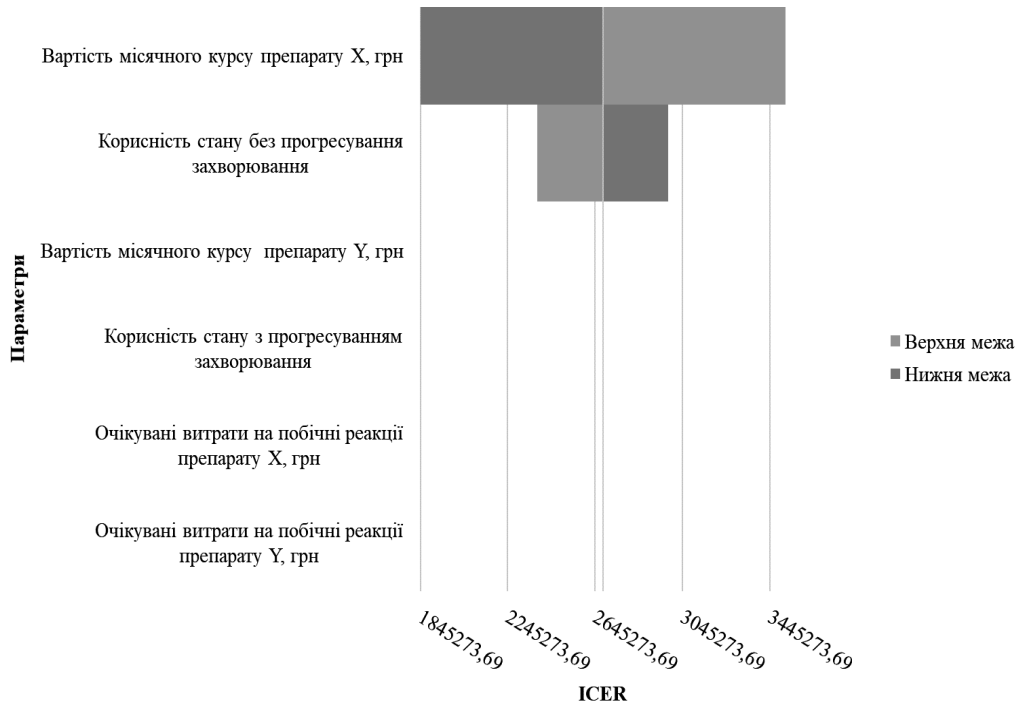


Рис. 4.19. Однофакторний (детерміністичний) аналіз чутливості вартості додаткового збереженого року життя

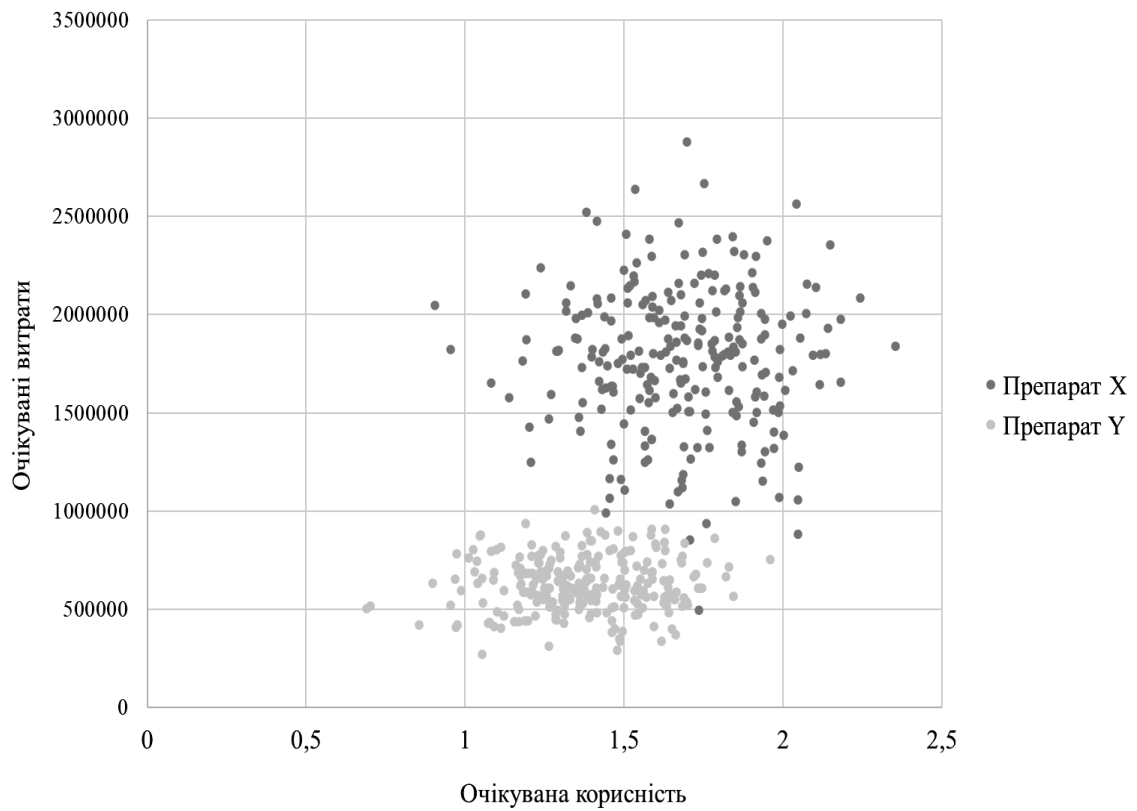


Рис. 4.20. Діаграма «витрати–корисність»

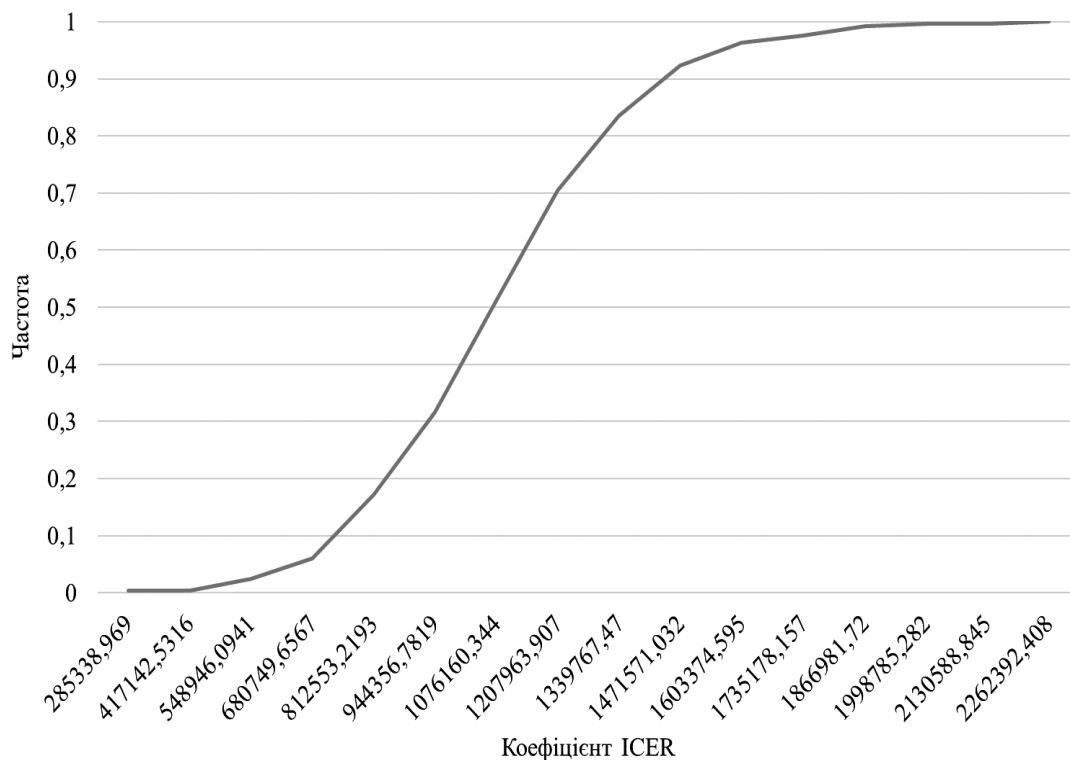


Рис. 4.21. Крива прийнятності ефективності витрат

4.2.2. Побудова марковської моделі для визначення оптимальних схем діагностичного скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки

Рак шийки матки (РШМ) є другим з найбільш поширених видів раку серед жінок по всьому світу. За даними національного інституту раку США РШМ був діагностований у 11150 жінок у 2007 році в США, з яких померли 3650. Нещодавні дослідження показали, що вірус папіломи людини (ВПЛ) є одною з основних причин РШМ. Так, до досягнення віку у 50 років принаймні 80 % жінок мають чи мали ВПЛ-інфекцію. РШМ часто проходить безсимптомно до пізніх стадій, тому актуальним є впровадження програми регулярних обстежень (скринінгу), спрямованих на вчасне виявлення аномальних клітин.

В Україні РШМ посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та спричинює більше двох тисяч смертей на рік. За даними Національного канцер-реєстру України виявлено 5344 первинних випадків із РШМ, захворюваність на РШМ в Україні становила 21,8 випадків

на 100 тис. жіночого населення, смертність – 8,9 випадків на 100 тис. жіночого населення. Відносно всіх злоякісних новоутворень у жінок частка хворих на РШМ становить 6,0 %.

Лікування передракових патологій шийки матки є основним механізмом профілактики розвитку РШМ. За відсутності затвердженої програми обстеження, за оцінками більш ніж на 95 % випадків ВПЛ-інфекція буде регресувати, і тільки 3,1–3,4 % випадків розвиватися в РШМ.

Відповідно до головної мети обстеження – профілактики РШМ – розроблення методів оптимізації очікуваного ефекту стратегій обстеження має вирішальне значення. Отже, необхідним стає створення оптимальної моделі профілактичних оглядів серед жінок різного віку для попередження ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки з використанням критеріїв клініко-економічного аналізу.

Гістологічна термінологія, розроблена ще в 1950-х роках, класифікує передпухлинні зміни шийки матки як дисплазії легкої, помірної та важкої форм (I–III ступеня відповідно) і внутрішньо епітеліальний рак (рак *in situ*). У 1960-х роках було запропоновано термін «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), а в 1968 році з'явилася нова класифікація, де CIN1 та CIN2 відповідають дисплазії I і II ступеня, а CIN3 включає дисплазію III ступеня і рак *in situ*.

Залежно від стадії розвитку, CIN класифікують трьома стадіями: CIN1, CIN2, CIN3. В CIN1 особа має низький ризик розвитку РШМ, тому жінок, в яких виявлено CIN1, не лікують, але додають у групу ризику. На пізніших стадіях – CIN2 і CIN3, що зазвичай об'єднані в групу CIN2/3, ризик розвитку РШМ є значним, тому їх вчасне виявлення та лікування є важливим.

Загальноприйнятим підходом у світі застосування під час побудови моделей розвитку ВПЛ-асоціативних патологій шийки матки та РШМ є двоетапна побудова моделі. На першому етапі аналізуються вихідні дані та знаходяться взаємозв'язки між ними. Відповідно до вихідних даних, обирається базова модель, яка найбільш точно відповідає процесам

захворюваності, визначаються параметри моделі, за яких теоретична модель з найменшою похибкою відповідає природному процесу перебігу захворювання. На другому етапі аналізуються можливі впливи на перебіг захворювання внаслідок дії зовнішніх втручань, зокрема профілактичних чи клінічних. Ці впливи додаються як складові до моделі природного процесу, а нова динамічна модель дозволяє аналізувати та порівнювати різні стратегії впливу на перебіг захворювання ВПЛ-асоційованої патології шийки матки.

Зазвичай вихідні дані мають вигляд множини дискретних значень станів перебігу захворювання окремих осіб у фіксовані роки життя, які методами статистичного аналізу можна перетворити у множину дискретних значень параметрів захворюваності у популяції.

На графі зображено модель прогресії від здорового стану до CIN2/3 без урахування ВПЛ-інфекції як причини розвитку захворювання (рис. 4.22) або з її урахуванням (рис. 4.23).



Рис. 4.22. Модель розвитку патологій шийки матки без урахування ВПЛ-інфекції (на рисунку не вказані петлі)

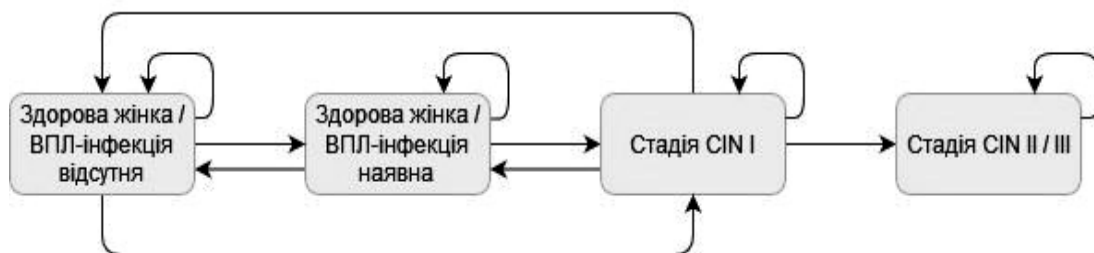


Рис. 4.23. Модель розвитку патологій шийки матки з урахуванням ВПЛ-інфекції

Подані переходи між станами, такими як: здорові особи в комбінації або без заявної ВПЛ-інфекції; стадія CIN1, що виникла внаслідок прогресії

суючої ВПЛ-інфекції або внаслідок інших причин; стадія CIN2/3. Якщо жінка у стані CIN2/3 не отримує належного лікування, вона стикається з більш високим ризиком розвитку РШМ.

Вхідними даними для проведення дослідження є епідеміологічні дані – поширеність ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки, а саме: наявність ВПЛ-інфекції, наявність та ступінь розвитку CIN серед групи жінок різного віку (Додаток Б).

Методологія визначення матриці ймовірностей переходів між станами, яка є сукупністю параметрів марковської моделі, ґрунтується на загальному математичному принципі параметризації моделей, а саме визначенні параметрів моделі на основі спостережних даних. У цьому випадку спостережними (реальними) даними є побудовані криві частот, які відповідають станам марковської моделі. Задача параметризації зводиться до визначення такої матриці ймовірностей переходів, яка дозволяє будувати модельні криві (трейси), що найбільш відповідають реальним даним (з мінімальною похибкою). Технічно це реалізовано за допомогою електронних таблиць MS Excel з підтримкою пакета програмування та аналізу Visual Basic for Applications: Дані – Пошук рішень на відповідних технічних вкладках (рис. 4.24).

Визначену матрицю ймовірностей переходів для моделі з трьома станами подано в табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Матриця ймовірностей переходів для моделі розвитку патологій шийки матки з урахуванням ВПЛ-інфекції

	Здорова особа	Стадія CIN I	CIN II/III
Здорова особа	0,852579	0,147421	0
Стадія CIN I	0,158623	0,793996	0,047382
CIN II/ III	0	0	1

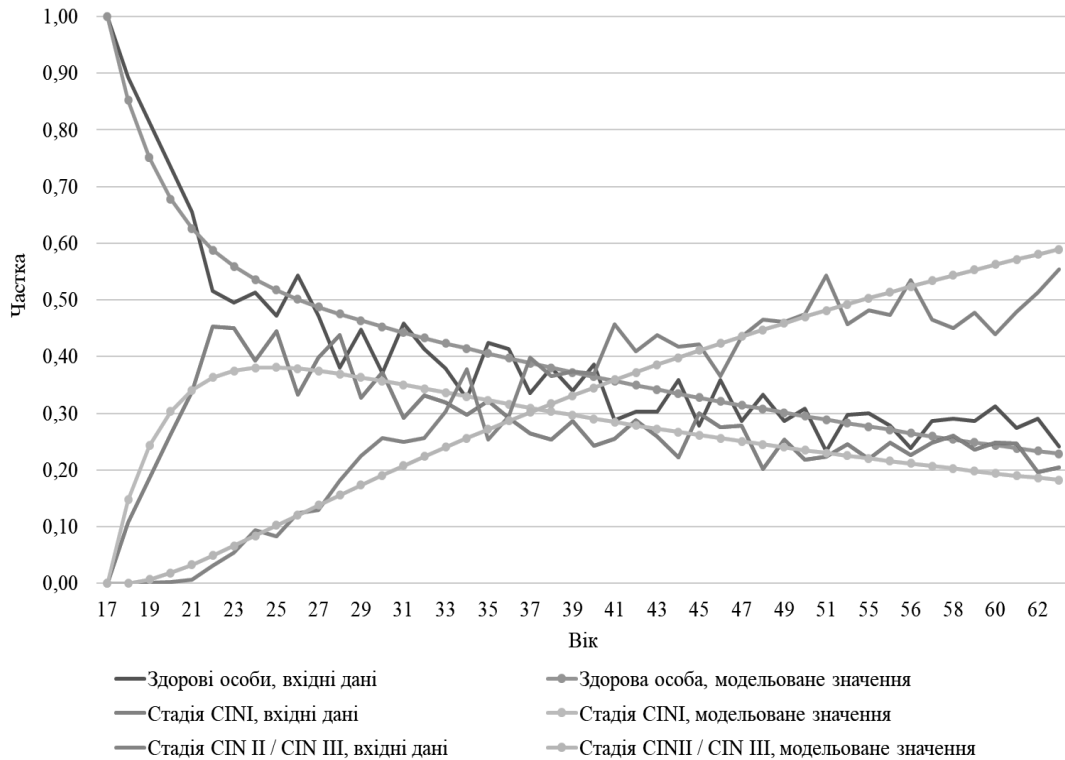


Рис. 4.24. Порівняння кривих на основі реальних та модельованих даних

Завдання 4.14. Самостійно провести параметризацію моделі з п'ятьма станами та визначити матрицю ймовірностей переходів між станами на основі вхідних даних.

На основі визначеної матриці ймовірностей переходів моделюють розвиток захворювання на основі трьох станів. Якщо в певний момент часу в результаті діагностичного скринінгу особа була виявлена у стані CIN II/III, її виводять із системи. Оптимальною буде схема діагностичного скринінгу, за якої кількість щорічних обстежень буде мінімальною, а очікуваний ефект, який виражається у найменшій сумарній кількості осіб у стані CIN II/III – максимальним. Так, за результатами моделювання було визначено оптимум, що відповідає проведенню скринінгу кожні 23 роки (рис. 4.25).

Завдання 4.15. Самостійно визначити оптимальний режим діагностичного скринінгу на основі моделі з п'ятьма станами.

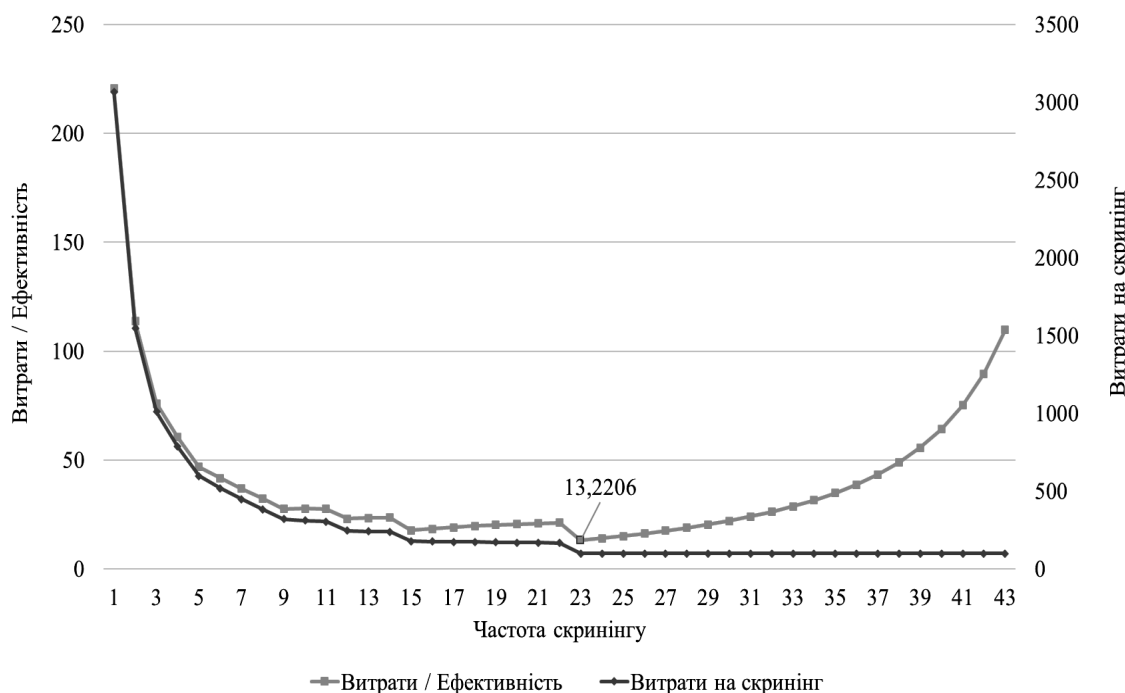


Рис. 4.25. Витрати на скринінг та ефективність скринінгу залежно від частоти проведення діагностичного скринінгу

4.3. Фармакоеконімічний аналіз на основі епідеміологічного моделювання

4.3.1. Аналіз медико-соціальної ефективності технологій ВААРТ ВІЛ-інфекції / СНІДу з використанням епідеміологічного моделювання

Вірус імунодефіциту людини є однією з основних причин захворюваності та смертності у світі. Нині близько 35 мільйонів людей живуть з ВІЛ-інфекцією. Так, і в Україні епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції залишається напруженою – продовжується поширення ВІЛ-інфекції серед населення, зростає кумулятивна кількість ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на СНІД. Україна посідає одне з перших місць серед країн європейського регіону за кількістю ВІЛ-позитивних осіб. За оцінками даними, на початок 2018 року у країні проживало 244 000 ВІЛ-позитивних людей. Вищезазначене обумовлює застосування нових технологій високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію. За останні роки

технології фармакотерапії просунулися надзвичайно вперед, і хоча вакцина проти ВІЛ ще не з'явиться певний час, використання комбінації антиретровірусних препаратів дає можливість впливати на клінічний перебіг ВІЛ-інфекції, поліпшити якість та збільшити тривалість життя пацієнта.

Отже, на часі є проведення досліджень застосування комплексної технології профілактики ВІЛ-інфекції, що ґрунтується на вчасному виявленні та наданні фармацевтичної допомоги ВІЛ-інфікованим особам.

В якості підходу до моделювання пропонується обрати динамічну модель, яку широко використовують під час формального опису епідемічного процесу інфекційних захворювань. Запропонована на рис. 4.26 модель має три стани, що описують три підгрупи населення України в динаміці: сприйнятливі особи (S), ВІЛ-інфіковані (H) та хворі на СНІД (A).

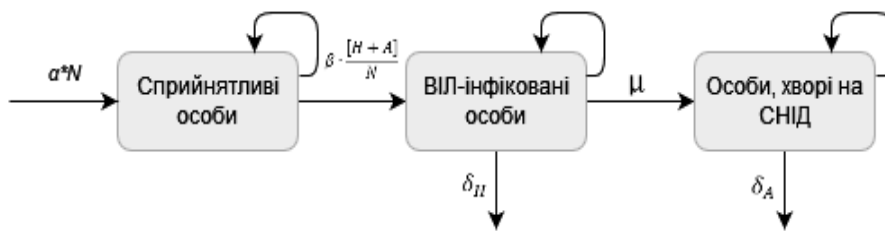


Рис. 4.26. Схематичне зображення епідемічного процесу ВІЛ-інфекції/СНІДу

Ця модель, математично подана як система диференціальних рівнянь (4.28), визначається параметрами: α – параметр, що визначає інтенсивність приросту населення в системі; β – параметр передачі збудника ВІЛ-інфекції; μ – швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у СНІД; δ_H – рівень смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб; δ_A – рівень смертності серед хворих на СНІД.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \alpha[S + H + A] - \beta \cdot \frac{H+A}{N} \cdot S \\ \frac{dH}{dt} = \beta \cdot \frac{H+A}{N} \cdot S - \delta_H H - \mu H \\ \frac{dA}{dt} = \mu H - \delta_A A \end{cases} \quad (4.28)$$

Рушієм епідеміологічного процесу ВІЛ-інфекції є параметр передачі збудника β , основною складовою якої є параметри передачі вірусного збудника β_1 та β_2 та які визначають швидкість приросту нових випадків

вірусного захворювання у досліджуваній моделі залежно від рівня охоплення ВААРТ та виділяють роль як хворих осіб, які отримують фармако-терапію, так і тих пацієнтів, які не отримують її:

$$\beta = \beta_1 \cdot tr + \beta_2 \cdot (1 - tr). \quad (4.29)$$

Аналогічним чином рівень охоплення лікуванням впливатиме на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у СНІД та рівні смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на СНІД:

$$\mu = \mu_1 \cdot tr + \mu_2 \cdot (1 - tr); \quad (4.30)$$

$$\delta_H = \delta_{H_1} \cdot tr + \delta_{H_2} \cdot (1 - tr); \quad (4.31)$$

$$\delta_A = \delta_{A_1} \cdot tr + \delta_{A_2} \cdot (1 - tr). \quad (4.32)$$

Вхідними даними для дослідження є демографічні показники всього населення України, статистичні дані захворюваності на ВІЛ-інфекцію/СНІД, а також рівень охоплення ВААРТ (Додаток В).

Для визначення параметрів моделі систему рівнянь (4.28) подають як різниці:

$$\begin{cases} S(t+1) = \alpha[S(t) + H(t) + A(t)] - \beta \cdot \frac{H(t)+A(t)}{N(t)} \cdot S(t) \\ H(t+1) = \beta \cdot \frac{H(t)+A(t)}{N(t)} \cdot S(t) - \delta_H H(t) - \mu H(t) \\ A(t+1) = \mu H - \delta_A A(t) \\ N(t) = S(t) + H(t) + A(t) \end{cases} \quad (4.33)$$

З системи рівнянь можна чисельно визначити параметр β , оскільки кількість нових випадків ВІЛ-інфекції $\beta = N(t) \cdot \frac{H(t+1) + \delta_H H(t) + \mu H(t)}{S(t) \cdot (H(t) + A(t))}$, загальна кількість ВІЛ-інфікованих осіб (H) та осіб зі СНІДом (A) в кожен момент часу є відомими за статистичними даними.

Наступним кроком є визначення залежності між визначеним параметром β та рівнем охоплення ВААРТ за формулою (4.29), яке реалізується в Microsoft Excel як мінімізація сумарної похибки між масивами визначених чисельно та модельних значень параметра β (рис. 4.27, Додаток В).

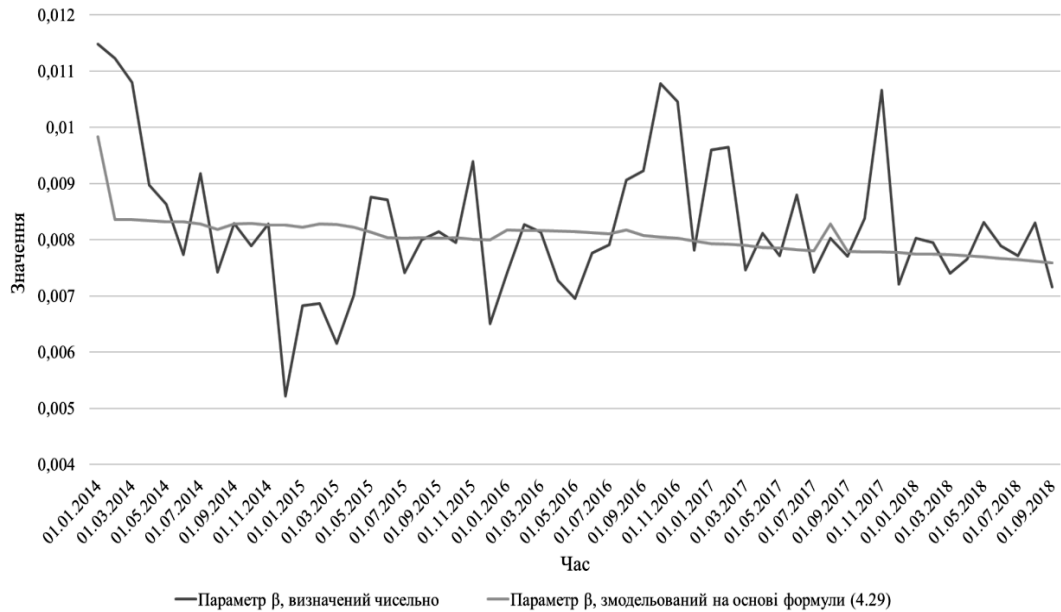


Рис. 4.27. Моделювання параметра β на основі рівня охоплення ВААРТ

Результатом моделювання стало визначення параметрів $\beta_1 = 0,0054$ та $\beta_2 = 0,0098$, на основі чого можна зробити висновок, що під час охоплення ВААРТ параметр передачі збудника, а отже і ймовірність інфікування, знижується фактично в 2 рази.

Завдання 4.16. Самостійно визначити чисельно параметри α , μ , δ_H та δ_A . Провести моделювання цих параметрів на основі рівня охоплення ВААРТ.

Завдання 4.17. Визначити вплив рівня охоплення ВААРТ на систему: на скільки треба збільшити рівень охоплення ВААРТ для зменшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції на 50 %, для зменшення нових випадків СНІДу на 90 %.

4.3.2. Дослідження епідеміологічної та поведінкової складових ефективності вакцинопрофілактики грипу в Україні

Грип є найбільш поширеним та масовим інфекційним захворюванням у світі. За даними ВООЗ, щорічно на грип хворіють майже 100 млн осіб на планеті, а в періоди пандемій їх загальна кількість збільшується у 4–5 разів. Відомо, що щонайменше кожна третя людина у світі щорічно хворіє на грип та гострі респіраторні вірусні захворювання. Грип та інші ГРВІ в Україні

є найбільш поширеною інфекційною патологією. Актуальним залишається питання вчасного виявлення грипу серед інших ГРВІ.

Вакцинацію почали використовувати для боротьби з руйнівними наслідками пандемій грипу із середини ХХ століття, і нині вона залишається високоефективним заходом забезпечення імунітету населення, зокрема під час сезонного підйому захворюваності. Проте через затримки у створенні, виробництві та забезпеченні вакцинами, необхідний глибокий аналіз розподілу наявних вакцин, як тільки вони стануть доступними. Зазвичай виготовлення вакцини триває до шести місяців з моменту виявлення нового вірусу грипу, і лише після цього стає можливим забезпечення вакцинами населення. Як результат, вакцини проти сезонного штаму грипу можуть стати доступними тільки тоді, коли захворюваність населення досягає максимуму, або навіть після того, як хвиля захворюваності почне вщухати. Запаси вакцин мають бути розподілені так, щоб забезпечити їх використання з максимальним ефектом. З огляду на небажання багатьох людей вакцинуватися проти грипу, теоретичні дослідження показують, що відсоток осіб, які потребують вакцинації для забезпечення адекватного захисту всього населення, коливається від 30 до 50 %. Хоча вакцинація рекомендована професіоналами у сфері охорони здоров'я проти багатьох гострих вірусних інфекцій, вибір на користь вакцинації здебільшого залишається за людиною. Однак такий вибір впливає не тільки на захист конкретної особи від захворювання, але і всього населення через формування популяційного імунітету.

В базовому випадку епідеміологічна модель має включати не тільки епідемічний процес гострої вірусної інфекції, але й також можливість вакцинопрофілактики. Усе населення подається сукупністю часток різних епідеміологічних груп. Протягом сезону частка (v) сприйнятливого населення S вакцинується з визначеним рівнем ефективності ef та переходить у групу вакцинованих осіб з набутих поствакцинальним імунітетом V . Невакциновані особи, або особи без набутого поствакцинального імунітету, можуть захворіти із ймовірністю λ , яка є силою інфекції у термінах

математичної епідеміології. Група вакцинованих осіб (V) набуває пост-вакцинального імунного захисту від інфікування та наступного розвитку гострого вірусного захворювання. Втрата набутого імунітету може відбуватись зі швидкістю ω з наступним переходом таких осіб у категорію сприйнятливих осіб (S), які також можуть захворіти із ймовірністю λ . Фармакоекономічна модель передбачає, що всі хворі особи незалежно від того, до якої групи вони належать, одужують протягом одного часового інтервалу.

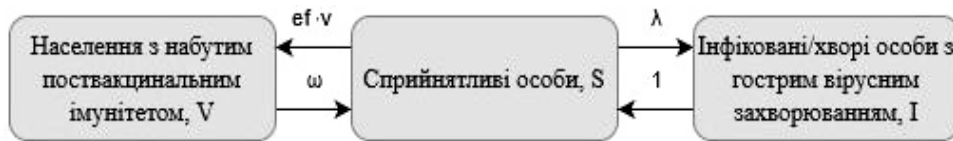


Рис. 4.28. Графічне відображення базової епідеміологічної моделі

Формально описану систему можна подати за допомогою нормованої системи відповідних різницьових рівнянь:

$$\begin{cases} S_{t+1} = S_t - \beta_t \cdot I_t \cdot S_t - ef \cdot v \cdot S_t + w \cdot V_t + I_t; \\ I_{t+1} = \beta_t \cdot I_t \cdot S_t; \\ V_{t+1} = V_t + ef \cdot v \cdot S_t - w \cdot V_t. \end{cases} \quad (4.34)$$

Основне число відтворення R_0 є показником приросту інфікованих/хворих осіб протягом визначеного інтервалу часу та дозволяє зрозуміти ключовий епідеміологічний ефект масової вакцинації, враховуючи, що повністю ефективна вірусна вакцина здатна з певною ефективністю ef забезпечити довічний імунний захист від гострої вірусної інфекції:

$$R_{0t} = \frac{I_{t+1}}{I_t}. \quad (4.35)$$

У разі успішної вакцинації постійної частки v осіб із часом частка сприйнятливих осіб S у популяції прямує до величини $S \rightarrow (1 - ef \cdot v)$, а потенціал передачі збудника гострої вірусної інфекції знижується від R_0 до $R_v = R_0 \cdot (1 - ef \cdot v)$ – вакцинного числа відтворення. За умови поширення вірусної інфекції в популяції оптимальну частку v визначають так, щоб виконувалася нерівність

$$R_{v_t} = \frac{I_{t+1}}{I_t} \cdot (1 - ef \cdot v_t) < 1, \quad (4.36)$$

звідки

$$v_{ef_t} > \frac{1}{ef} - \frac{1}{ef} \cdot \frac{I_t}{I_{t+1}}. \quad (4.37)$$

Нерівність (4.37) характеризує умову елімінації гострої вірусної інфекції, де v_{ef_t} є бажаним з епідеміологічного погляду рівнем охоплення вакцинацією населення. Це свідчить про те, що за досить великого охоплення (але завжди менше за 100 %) вакцинація здатна викоринити інфекцію, порушуючи ланцюгову реакцію, що забезпечується набуттям популяційного імунітету.

Основним рушієм епідемічного процесу гострої вірусної інфекції за запропонованою моделлю є параметр передавання вірусного збудника, який може бути визначений з використанням ретроспективних епідеміологічних даних на основі загальної моделі епідемічного процесу вірусної інфекції (рис. 4.27):

$$I_{t+1} - I_t = \beta_t \cdot I_t \cdot (N_t - I_t) - I_t; \quad (4.38)$$

$$\beta_t = \frac{I_{t+1}}{I_t \cdot (N_t - I_t)}. \quad (4.39)$$

Більшість наявних моделей поведінки населення під час вакцинації ґрунтується на динаміці імітації в межах еволюційної динамічної теорії ігор, що є потужним підходом до моделювання поведінки з використанням ідеї з теорії ігор у межах динаміки популяцій. Загальна феноменологічна структура може бути подана епідеміологічною моделлю з інформаційно-залежним охопленням вакцинацією.

Прикладом моделі, що використовує соціальні та психологічні припущення, є модель, яка включає механістичне моделювання поведінки осіб щодо вакцинації відповідно до еволюційного підходу теорії ігор. Така модель постулює відносно прості правила зворотного зв'язку, за якого інформація та рішення можуть вплинути на поточний попит на вакцинацію, а отже, і на динаміку поширення гострої вірусної інфекції. У такій моделі

особи тільки змінюють стратегії за допомогою соціального навчання після того, як вони взаємодіють з іншими особами, а отже рівень охоплення вакцинацією залежить від кількості вакцинованих осіб. Рівень охоплення вакцинацією населення може бути поданий як функція від загальної кількості всіх вакцинованих осіб:

$$V_{t+1} = v_t \cdot S_t = k_v \cdot \sum V_t, \quad (4.40)$$

де k_v – коефіцієнт, що характеризує інтенсивність вакцинації населення та залежно від обраної стратегії може бути визначений з використанням вхідних ретроспективних даних щодо вакцинованого населення:

$$k_{v_t} = \frac{V_{t+1}}{\sum V_t}. \quad (4.41)$$

Одним із підходів ФА вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій є мінімізація витрат. Якщо витрати на вакцинацію є значними, виникає потреба в ефективному використанні ресурсів. З погляду фармакоекономіки постають два завдання, які потребують вирішення: 1) баланс витрат має бути зміщений на користь вакцинопрофілактики; 2) існує певна мета, наприклад, зниження захворюваності нижче епідемічного порогу, якої необхідно досягти найменш витратними засобами. Вирішення цих завдань дозволяє знизити рівень захворюваності у довгостроковій перспективі або зменшити розмір спалаху гострого вірусного захворювання у короткостроковій. Якщо вірусна вакцина є доступною, сприйнятлива особа може прийняти вакцинацію та понести відповідні витрати чи відмовитися від вакцинації та піддатися ризику інфікування та розвитку вірусного захворювання. Під час прийняття цього рішення треба порівнювати витрати, пов'язані з кожним вибором. Якщо особа відмовляється від вакцинації, вона залишається в сприйнятливому стані, але має ймовірність захворіти, зокрема й з ускладненням у майбутньому, що супроводжується витратами C_i . Між тим якщо особа обирає вакцинацію, вона переходить до імунного стану, але їй доведеться понести витрати на вакцинацію C_v .

Індивідуальні переваги на користь вакцинації є прямими, простими та наочними, але вони не завжди збігаються з інтересами суспільства.

Це відбувається, коли індивідуальні рішення впливають на інших осіб у суспільстві як зовнішні чинники. Іноді зовнішні чинники призводять до кращих, а іноді до гірших результатів для суспільства. Дерево альтернатив дозволяє визначити оптимальні умови вакцинопрофілактики як для однієї особи, так і для всього населення (рис. 4.29).

Ефект вакцинації для населення та окремої особи тому буде різним, оскільки в першому випадку необхідно враховувати можливість того, що невакцинована особа, яка може захворіти, інфікує інших осіб, які потім будуть нести витрати внаслідок інфікування та захворювання. Таким чином, інфіковані особи створюють негативний зовнішній соціально-економічний ефект. Проте з часом частка сприйнятливих осіб буде зменшуватись, оскільки відбувається збільшення частки вакцинованих осіб. Внаслідок цього необхідність вакцинації для особи зменшується, оскільки залишається менше сприйнятливих осіб, які можуть бути інфіковані, що вказує на те, що недоцільно проводити вакцинацію у більш пізній період часу.

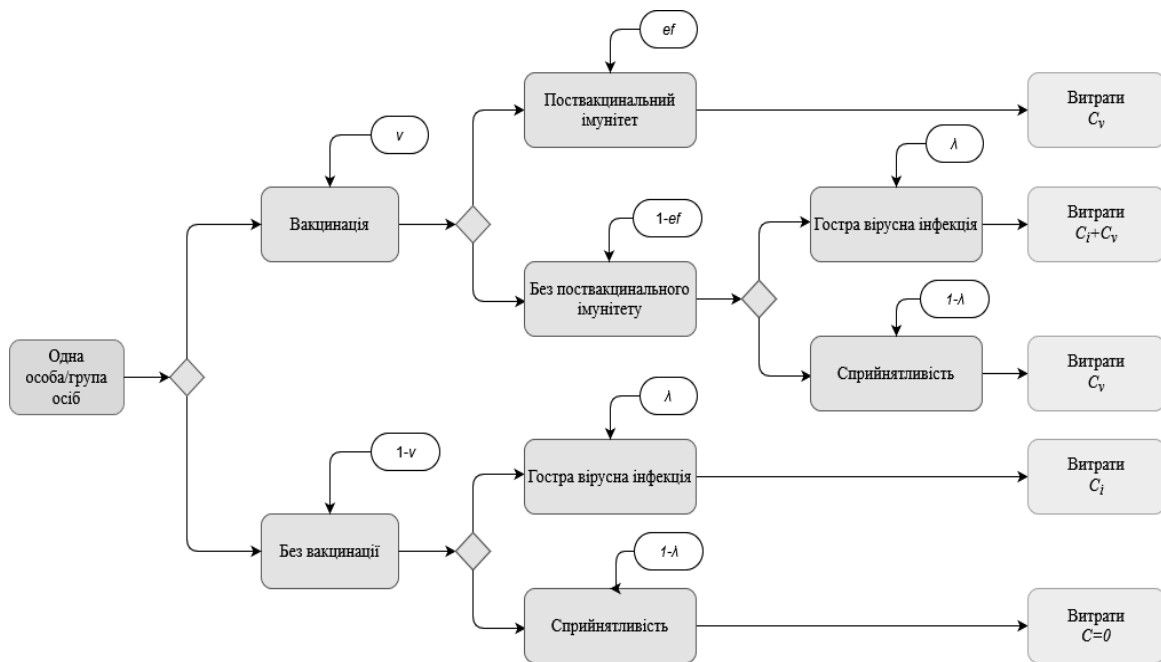


Рис. 4.29. Модель витрат на вакцинопрофілактику гострої вірусної інфекції

У введених поняттях вартості вірусного захворювання C_i та вартості вакцинації C_v^{social} з фармакоеконімічного погляду загальні витрати для групи

усіх вакцинованих осіб S_{v_t} протягом досліджуваного періоду ($C_v^{social} \cdot S_{v_t}$) мають бути меншими, ніж загальна вигода від попереджених випадків вірусного захворювання ($\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t}$) у вартісному еквіваленті:

$$C_v^{social} \cdot S_{v_t} < (\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t}) \cdot C_i; \quad (4.42)$$

$$S_{v_t} = \frac{v}{ef} \cdot S_t, \quad (4.43)$$

де $\sum I_{v=0_t}$ – кумулятивна частка хворих осіб без проведення вакцинопрофілактики протягом досліджуваного періоду;

$\sum I_{v \neq 0_t}$ – кумулятивна частка хворих осіб із проведенням вакцинопрофілактики протягом досліджуваного періоду.

Отже, із соціального погляду фармакоекономічно обґрунтованою буде вакцинація проти вірусної інфекції, якщо виконуватиметься така умова:

$$\frac{C_v^{social}}{C_i} < \frac{\sum I_{v=0_t} - \sum I_{v \neq 0_t}}{S_{v_t}}. \quad (4.44)$$

Оскільки часто вакцинація є добровільною, доцільно проаналізувати її також з індивідуального погляду. Вакцинація буде фармакоекономічно обґрунтованою для окремої особи у випадку витрат на вакцинацію $C_v^{individual}$, менших за очікувану вартість вірусного захворювання ($\sum (\beta_t \cdot I_t) \cdot C_i$), де $\sum \beta_t \cdot I_t = \lambda_t$ – кумулятивна сила інфекції або ймовірність інфікування:

$$\frac{C_v^{individual}}{C_i} < \sum (\beta_t \cdot I_t). \quad (4.45)$$

Параметр передачі вірусного збудника β_t може бути залежним від кількості повторних випадків вірусної інфекції, спадаючи для кожного наступного випадку гострої вірусної інфекції.

Найпоширенішим способом створення ефективного позитивного зовнішнього фактора є відшкодування частини витрат на вакцинацію *Subsidy*, яка може бути у формі забезпечення вакциною меншої вартості. Якщо *Subsidy* дорівнює зовнішньому фактору, тоді оптимальне охоплення вакцинацією на індивідуальному та суспільному рівні буде однаковим.

Із формул (4.44) і (4.45) можна легко визначити рівень відшкодування витрат на вакцинацію як різницю між оптимальною вартістю вакцинації із соціального та індивідуального погляду:

$$\text{Subsidy} = C_i^{\text{social}} - C_v^{\text{individual}} = \left[\frac{\sum I_{v=0t} - \sum I_{v \neq 0t}}{S_{vt}} - \sum \beta_t \cdot I_{v \neq 0} \right] \cdot C_i, \quad (4.46)$$

де $\sum I_{v=0}$ – частка хворих осіб без проведення вакцинопрофілактики;

$\sum I_{v \neq 0}$ – частка хворих осіб із проведенням вакцинопрофілактики.

Український центр Грипу та інших ГРВІ у структурі Центру громадського здоров'я постійно проводить моніторинг епідемічної ситуації щодо грипу та вакцинації населення. Інформаційним підґрунтям дослідження епідемічного процесу грипу та ГРВІ загалом є ретроспективні епідеміологічні дані щомісячної захворюваності в Україні (рис. 4.30), а також кількості вакцинованого проти грипу населення України (рис. 4.31, Додаток Г).

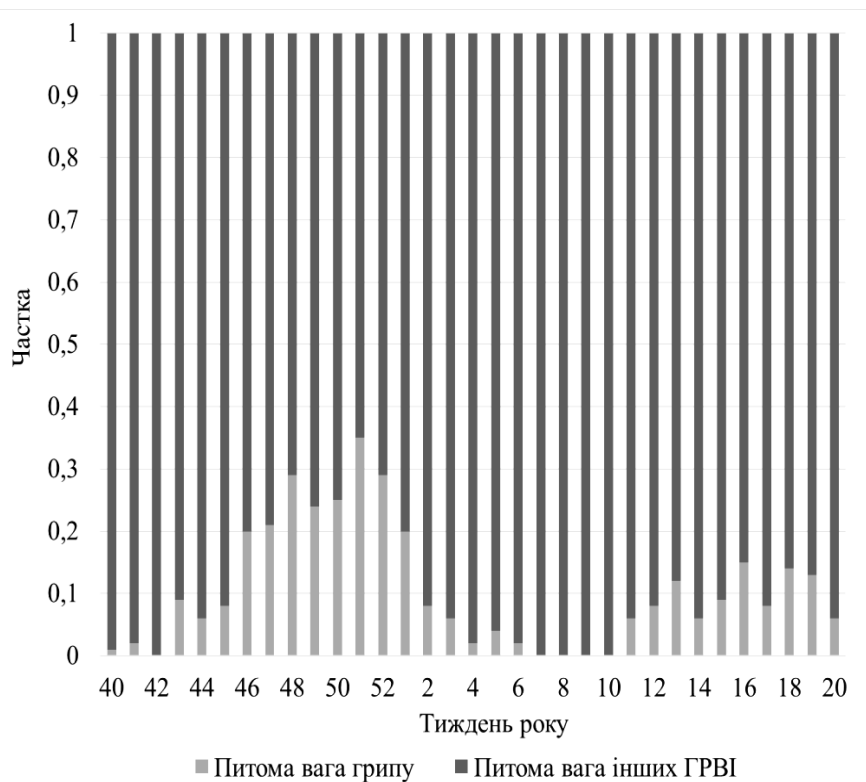


Рис. 4.30. Вхідні ретроспективні епідеміологічні дані захворюваності на ГРВІ та грип

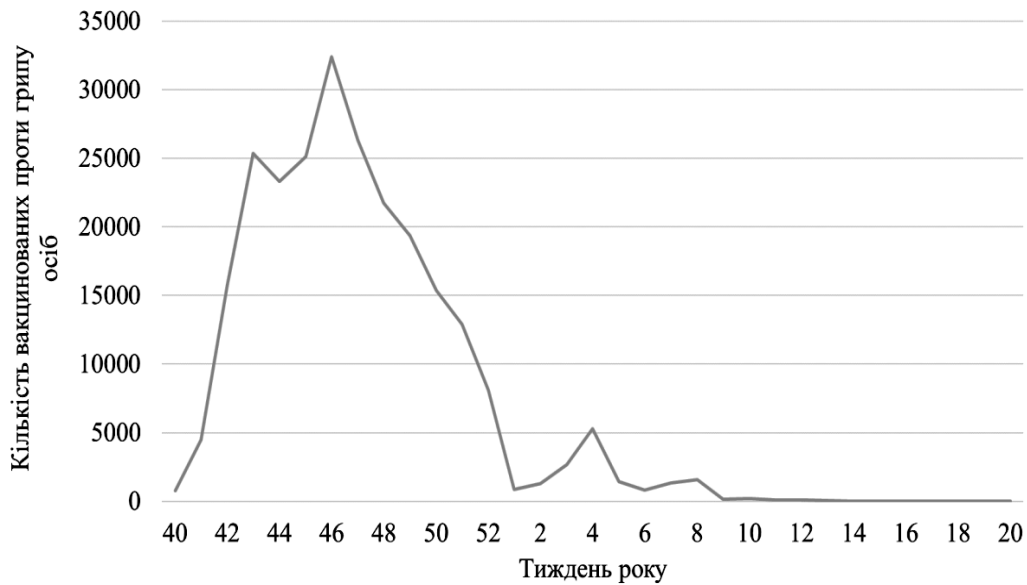


Рис. 4.31. Дані щодо вакцинованого проти грипу населення України

На першому кроці дослідження чисельно покроково визначають параметр передачі збудника β як рушійну силу епідемічного процесу захворювання на основі вхідних даних та за формулою (4.39). Результат розрахунку подано на рис. 4.32 та в Додатку Г.

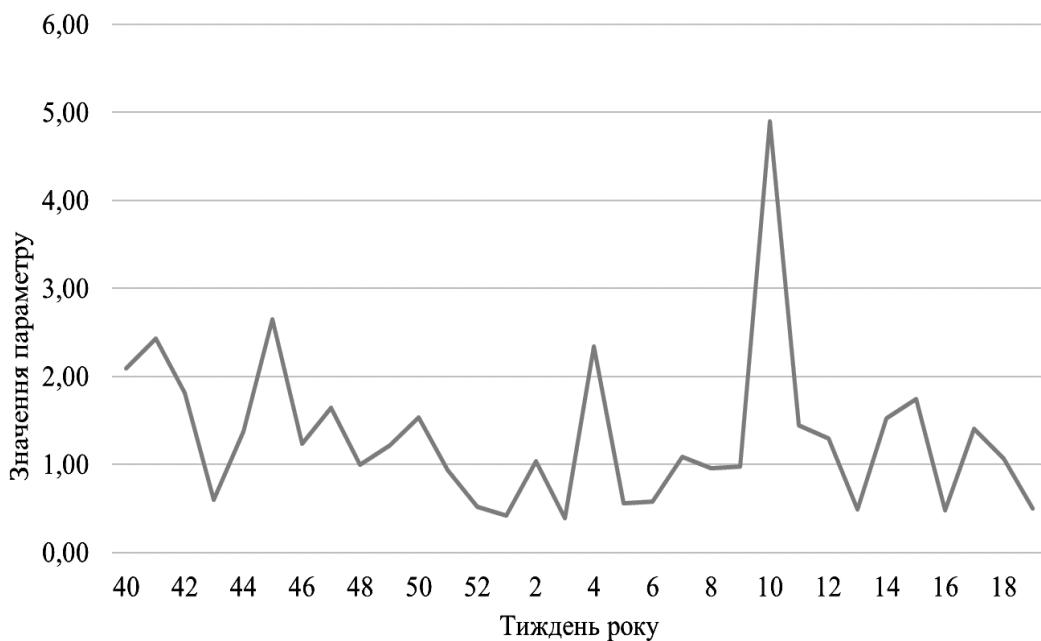


Рис. 4.32. Результат розрахунку параметра передачі збудника

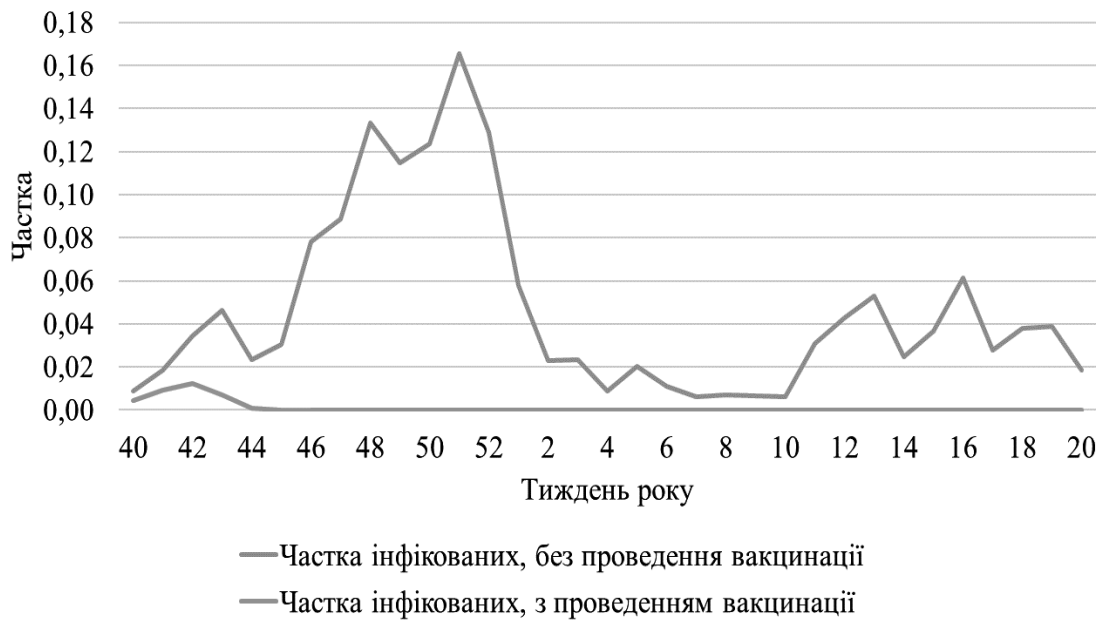


Рис. 4.33. Порівняння частки інфікованих залежно від проведення вакцинації

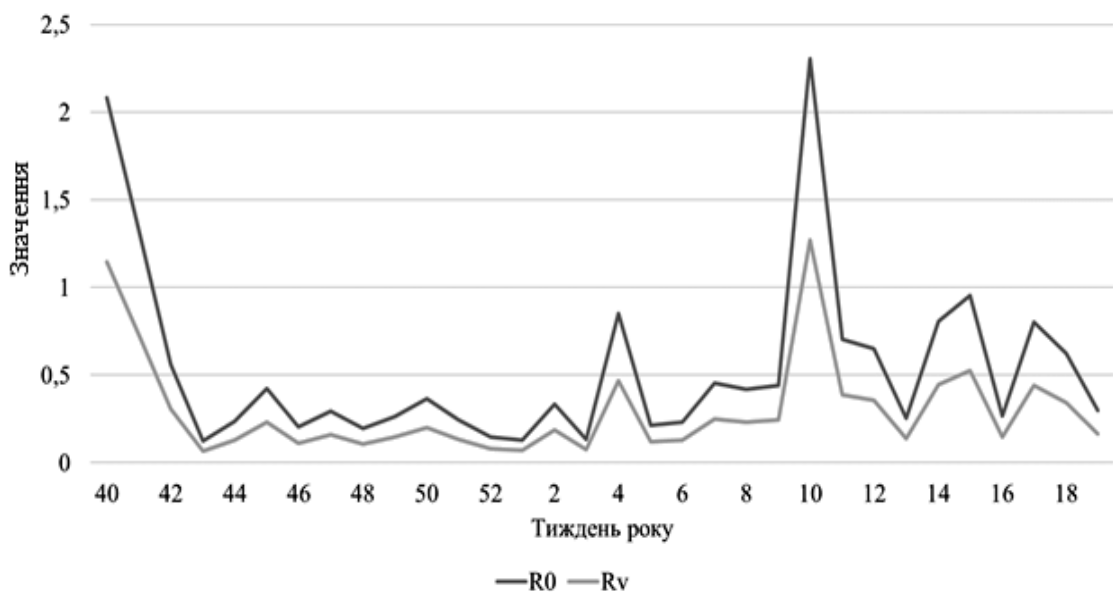


Рис. 4.34. Порівняння основного числа відтворення R_0 та вакцинного числа відтворення R_v

Наступним кроком є моделювання епідемічного процесу грипу за формулою (4.34) з визначеним параметром передачі збудника та такими вхідними параметрами: $\nu = 0$ (для варіанта без вакцинації) або $0,5$ (для варіанта з вакцинацією); $ef = 0,9$; $\omega = 0,03$.

За результатами моделювання з соціального погляду фармакоеконічно обґрунтованою буде вакцинація проти грипу, якщо виконуватиметься така умова:

$$\frac{C_v^{social}}{C_i} < 1,231. \quad (4.47)$$

Вакцинація буде фармакоеконічно обґрунтованою для окремої особи за умови, що

$$\frac{C_v^{individual}}{C_i} < 0,060. \quad (4.48)$$

Тоді рівень відшкодування витрат на вакцинацію як різницю між оптимальною вартістю вакцинації із соціального та індивідуального погляду буде становити

$$\text{Subsidy} = (1,231 - 0,060) \cdot C_i = 1,171 \cdot C_i. \quad (4.49)$$

Завдання 4.18. *Визначити самостійно коефіцієнт інтенсивності вакцинації населення з використанням вхідних ретроспективних даних щодо вакцинованого населення на основі вхідних даних (табл. 2.2) та за формулою (4.41).*

Завдання 4.19. *Самостійно провести моделювання епідемічного процесу грипу за формулою (4.34) з попередньо визначеним параметром передачі збудника (Додаток Г), коефіцієнтом інтенсивності вакцинопрофілактики та вхідними параметрами: $\nu = 0$ (для варіанта без вакцинації) або $0,5$ (для варіанта з вакцинацією); $ef = 0,9$; $\omega = 0,03$.*

Завдання 4.20. *Самостійно на основі побудованої епідеміологічної моделі (завдання 4.19) визначити умови фармакоеконічно обґрунтованої вакцинації проти грипу з соціального та індивідуального погляду та можливий рівень відшкодування витрат на вакцинацію.*

РОЗДІЛ 5. ТЕСТОВІ ВПРАВИ

5.1. Дисконтування

Порівнюються дві технології охорони здоров'я, А і В протягом 5-річного часового горизонту з щорічними витратами, які наведено в табл. 5.1. Очікується, що в результаті реалізації кожної технології буде отримано 25 QALY.

Таблиця 5.1

Витрати на реалізацію медичних технологій

Роки	Витрати на технологію А, грн	Витрати на технологію В, грн
Перший рік	300,000	800,000
Другий рік	400,000	600,000
Третій рік	800,000	300,000
Четвертий рік	500,000	300,000
П'ятий рік	200,000	200,000
Всього	2,200,000	2,200,000

Витрати за 5 років з урахуванням 3 % дисконтування розраховуються за формулою: $\frac{C_1}{1.03^1} + \frac{C_2}{1.03^2} + \frac{C_3}{1.03^3} + \frac{C_4}{1.03^4} + \frac{C_5}{1.03^5}$.

Витрати за 5 років з урахуванням 3 % дисконтування та 2 % інфляції розраховуються за такою формулою:

$$\frac{C_1}{(1.03^1).(1.02^1)} + \frac{C_2}{(1.03^2).(1.02^2)} + \frac{C_3}{(1.03^3).(1.02^3)} + \frac{C_4}{(1.03^4).(1.02^4)} + \frac{C_5}{(1.03^5).(1.02^5)}$$

1. Середній коефіцієнт економічної ефективності (CER) програм А і В без коригування на інфляцію та дисконтування становить:

а. $CER_A = 90,300$ грн/QALY,

$CER_B = 44,333$ грн/QALY;

б. $CER_A = 88,000$ грн/QALY,

$CER_B = 73,333$ грн/QALY;

в. $CER_A = 58,000$ грн/QALY,

$CER_B = 63,333$ грн/QALY;

г. $CER_A = 68,700$ грн/QALY,

$CER_B = 74,233$ грн/QALY.

2. Інкрементальний коефіцієнт економічної ефективності (ICER) програми В до А без коригування на інфляцію та дисконтування становить:

- а. $ICER = 3000000$ грн/QALY;
- б. $ICER = 458777,1$ грн/QALY;
- в. $ICER = 0$ грн/QALY;
- г. $ICER = 5200300$ грн/QALY.

3. Середній коефіцієнт економічної ефективності програми А і В за ставкою дисконтування 3 % становить:

- а. $CER_A = 80,687$ грн/QALY,
 $CER_B = 68,529$ грн/QALY;
- б. $CER_A = 40,637$ грн/QALY,
 $CER_B = 58,326$ грн/QALY;
- в. $CER_A = 55,784$ грн/QALY,
 $CER_B = 65,524$ грн/QALY;
- г. $CER_A = 89,677$ грн/QALY,
 $CER_B = 45,88$ грн/QALY.

4. Інкрементальний коефіцієнт економічної ефективності (ICER) програми В до А без коригування на інфляцію за ставкою дисконтування 3 % становить:

- а. $ICER = 7,738$ грн/QALY;
- б. $ICER = 458,1$ грн/QALY;
- в. $ICER = 0,2$ грн/QALY;
- г. $ICER = 520$ грн/QALY.

5. Середній коефіцієнт економічної ефективності програми А і В за ставкою дисконтування 3 % та рівнем інфляції 2 % становить:

- а. $CER_A = 46,190$ грн/QALY,
 $CER_B = 85,573$ грн/QALY;
- б. $CER_A = 76,180$ грн/QALY,
 $CER_B = 65,543$ грн/QALY;
- в. $CER_A = 44,450$ грн/QALY,
 $CER_B = 78,222$ грн/QALY;

г. $CER_A = 76,741$ грн/QALY,

$CER_B = 23,144$ грн/QALY.

б. Інкрементальний коефіцієнт економічної ефективності програми А і В за ставкою дисконтування 3 % та рівнем інфляції 2 % становить:

а. $ICER = 12,355$ грн/QALY;

б. $ICER = 10,344$ грн/QALY;

в. $ICER = 14,322$ грн/QALY;

г. $ICER = 18,374$ грн/QALY.

5.2. Аналіз ефективності витрат

Пацієнту (50 років) було проведено комплексне медичне обстеження, під час якого виявили поліп товстої кишки діаметром 8 мм. За словами лікаря, поліп є доброякісним з імовірністю 80 %, хоча залишається ймовірність 20 %, що поліп злоякісний. Очікувана тривалість життя пацієнта становитиме 30 років, якщо поліп доброякісний, і 2 роки у випадку злоякісного. Тому лікар рекомендував пацієнту колоноскопичну поліпектомію.

Успіх колоноскопичної поліпектомії становить 99,9 %, хоча існує ризик недостатності (наприклад, перфорації) через тонку стінку товстої кишки. Якщо процедура буде невдалою, існує 1 % ризик того, що в гіршому випадку це призведе до смерті пацієнта. Навіть якщо невдача не загрожує життю, це може призвести до скорочення очікуваної тривалості життя приблизно на 1 рік, якщо поліп виявиться злоякісним (якщо доброякісний, очікувана тривалість життя буде скорочена приблизно на 5 років). Водночас існує 30 % ймовірність рецидиву, навіть якщо процедура буде успішно завершена. Якщо немає рецидиву, то очікувана тривалість життя пацієнта становитиме 30 років, як і у випадку з доброякісним поліпом. У разі рецидиву поліп матиме ризик злоякісності, що дорівнює поточному ризику та за оцінками, тривалість життя скорочується приблизно на 1 рік, якщо він злоякісний (якщо доброякісний, очікувана тривалість життя скорочується приблизно на 5 років).

Якщо поліп не лікувати, у разі якщо він виявитиметься доброякісним жодних витрат не буде; у разі якщо він виявитиметься злоякісним і в підсумку перейде в рак товстої кишки, це може коштувати пацієнту в майбутньому 5 млн грн за поточною вартістю. Вартість поліпектомії становить 1 млн грн. Якщо поліпектомія не буде результативною, витрати становитимуть додаткову вартість лікування в 2 млн грн, якщо пацієнт вижив, і 3 млн грн, якщо пацієнт помирає (рис. 5.1).

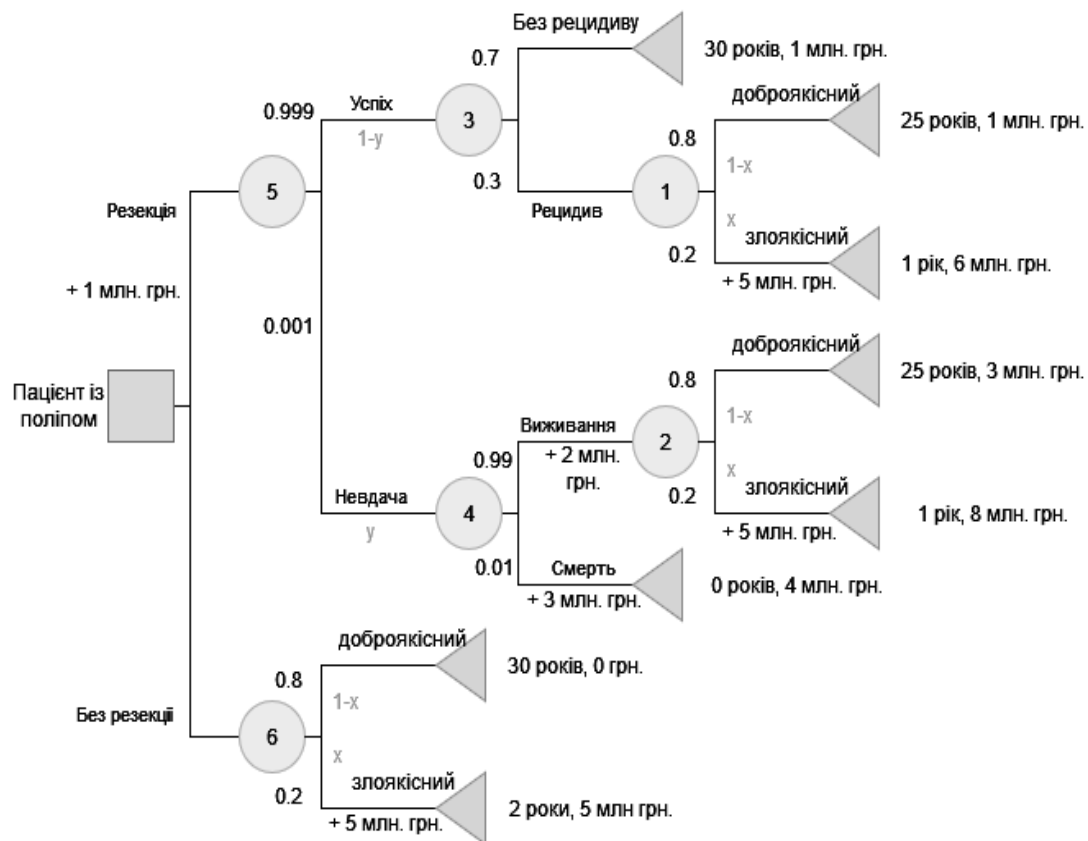


Рис. 5.1. Дерево рішень поліпектомії під час поліпів товстої кишки

1. Визначте очікувану тривалість життя для випадків виконання процедури та відмови від неї:

а. 24,35 років у разі вибору поліпектомії та 21,4 років у разі вибору без поліпектомії;

б. 27,05 років у разі вибору поліпектомії та 24,4 років у разі вибору без поліпектомії;

в. 37,05 років у разі вибору поліпектомії та 14,4 років у разі вибору без поліпектомії;

г. 17,15 років у разі вибору поліпектомії та 19,3 років у разі вибору без поліпектомії.

2. Використовуючи дерево рішень розрахуйте та порівняйте очікувані витрати для випадків виконання процедури та відмови від неї:

а. 1,5 млн грн у разі вибору поліпектомії та 1,8 млн грн у разі вибору без поліпектомії;

б. 2,3 млн грн у разі вибору поліпектомії та 0,8 млн грн у разі вибору без поліпектомії;

в. 2,8 млн грн у разі вибору поліпектомії та 0,5 млн грн у разі вибору без поліпектомії;

г. 1.3 млн грн у разі вибору поліпектомії та 1 млн грн у разі вибору без поліпектомії.

3. На основі відповідей, отриманих для питань 2а і 2б знайдіть ICER колоноскопичної поліпектомії:

а. ICER становить 122 тис. грн за рік життя;

б. ICER становить 114,8 тис. грн за рік життя;

в. ICER становить 114 тис. грн за рік життя;

г. ICER становить 225 тис. грн за рік життя.

4. Якби було призначено корисність, що дорівнює нулю за наявності зляжкісного поліпу, а 0,88 – у разі доброякісного, то якими були б відповіді на запитання 2а–2в для проведення аналізу рішення на основі QALY? Додатково оцініть отриманий ICER:

а. 21,59 QALY у разі вибору поліпектомії та 21,12 QALY у разі відмови від поліпектомії. ICER = 0,644 млн грн/QALY;

б. 36,59 QALY у разі вибору поліпектомії та 23,12 QALY у разі відмови від поліпектомії. ICER = 0,744 млн грн/QALY;

в. 44,59 QALY у разі вибору поліпектомії та 43,12 QALY у разі відмови від поліпектомії. ICER = 0,944 млн грн/QALY;

г. 27,59 QALY у разі вибору поліпектомії та 29,12 QALY у разі відмови від поліпектомії. ICER = 0,574 млн грн/QALY.

5. Нехай x – ймовірність злякисності поліпа, і перерахуйте отримані вище результати. Який вигляд має графік однофакторного аналізу чутливості очікуваних витрат щодо змін x . Знайдіть ймовірність того, що поліп є злякисним, за якого витрати будуть однаковими незалежно від вибору пацієнтом поліпектомії чи відмови від неї.

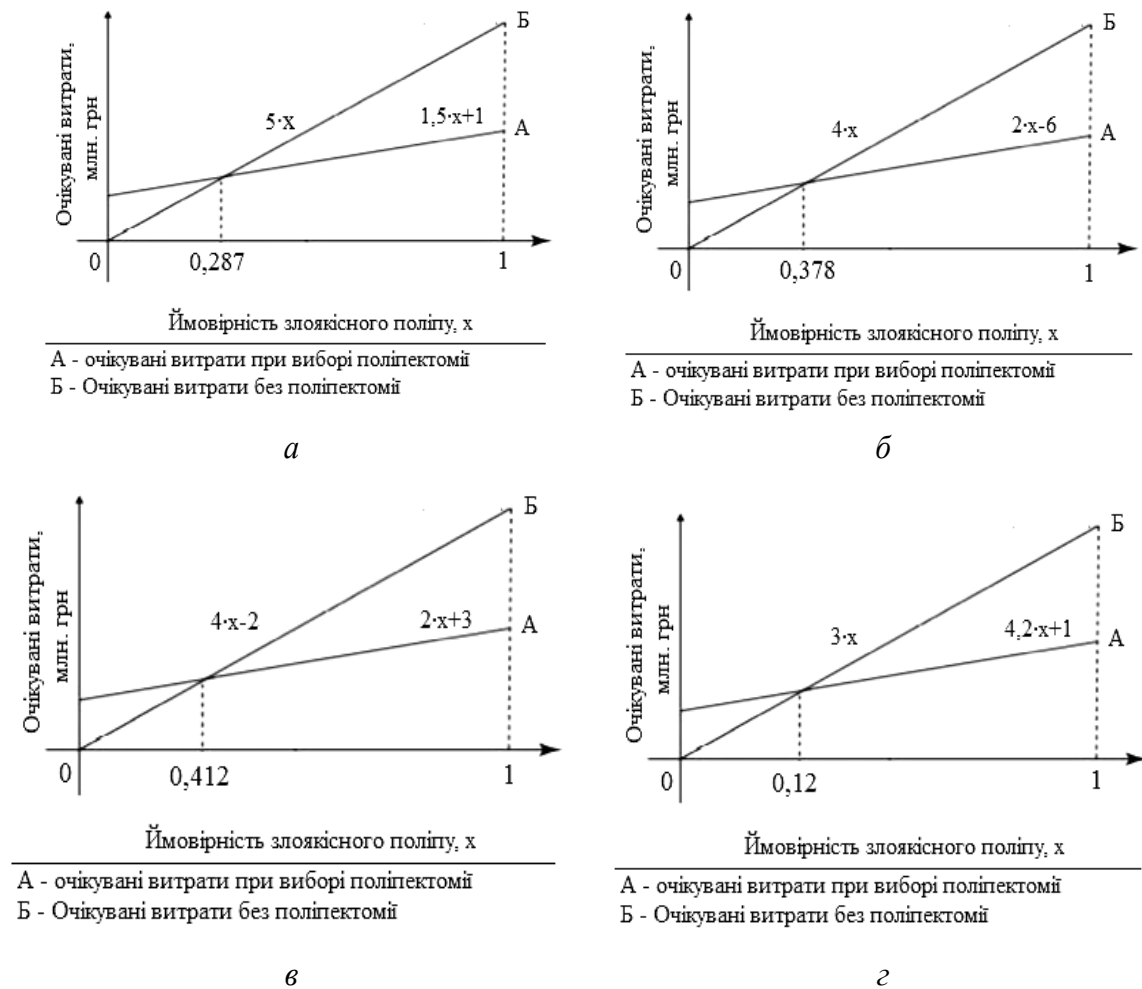


Рис. 5.2. Варіанти однофакторного аналізу чутливості очікуваних витрат

6. Нехай y – ймовірність невдалої поліпектомії. Знайдіть ймовірність невдалої поліпектомії, за якої тривалість життя буде однаковою незалежно від вибору пацієнтом поліпектомії чи відмови від неї:

а. $y = 0,377 \%$;

б. $y = 0,422 \%$;

в. $y = 0,278 \%$;

г. $y = 0,356 \%$.

5.3. Марковське моделювання

Для моделювання змін у стані здоров'я хворого 40 років встановлено діагноз з метаболічним синдромом від поточного стану до цукрового діабету. Розглянемо ланцюг Маркова, що складається з чотирьох клінічних станів: метаболічний синдром, пограничний діабет, цукровий діабет і смерть. Цей пацієнт має 10-відсоткову ймовірність прогресування цього стану цукрового діабету або розвитку цукрового діабету і ймовірності смерті 0,01 % через 1 рік. Пацієнти з цукровим діабетом здебільшого мають 10-відсоткову вірогідність повернення у початковий стан метаболічного синдрому через 1 рік, але також є приблизно 20-відсоткова ймовірність прогресування до цукрового діабету і ризик смерті близько 0,1 %. Пацієнти з діабетом мають ймовірність повернення до пограничного діабету через 1 рік приблизно 10 %, але шанси повернутися до початкового стану метаболічного синдрому без порушень метаболізму глюкози мало. Пацієнти з цукровим діабетом також мають 1 % ризик померти (рис. 5.3).

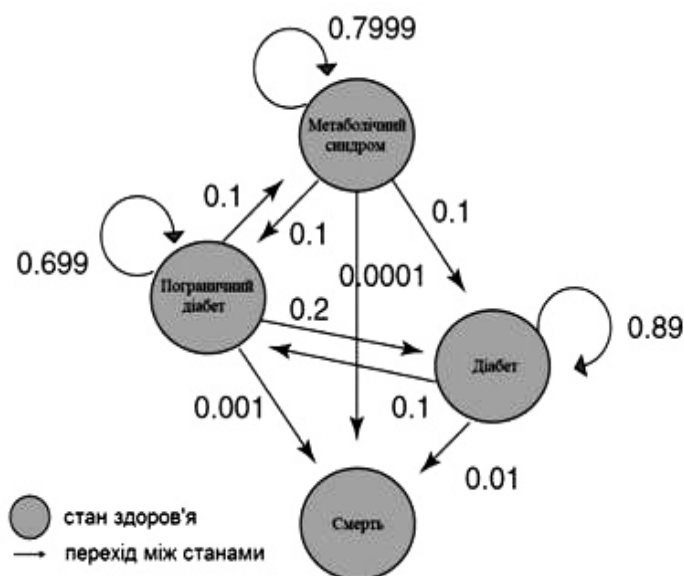


Рис. 5.3. Схема переходів між станами марковської моделі

1. Для когорти з 10 000 пацієнтів таблиця розподілу пацієнтів між станами на 2-й і 3-й роки має вигляд:

Час	Метаболічний синдром	Пограничний діабет	Діабет	Смерть
2	6875	1880	1183	62
3	5002	2124	2858	16

a

Час	Метаболічний синдром	Пограничний діабет	Діабет	Смерть
2	6498	1599	1890	13
3	5358	1956	2652	34

б

Час	Метаболічний синдром	Пограничний діабет	Діабет	Смерть
2	6825	1225	1229	721
3	4547	2166	2393	894

в

Час	Метаболічний синдром	Пограничний діабет	Діабет	Смерть
2	5002	2124	2858	16
3	4481	2169	3287	63

г

2. Припустимо, що корисності чотирьох станів, метаболічного синдрому, пограничного діабету, цукрового діабету та смерті становлять 0,9, 0,8, 0,6 та 0 відповідно. Призначте ці корисності для відповідних станів у таблиці розподілу станів і знайдіть загальну корисність за перші 3 роки:

- a. 33838,7;
- б. 7209,8;
- в. 7978,2;
- г. 69838,7.

3. Припускаючи, що щорічні витрати чотирьох станів становлять 2, 5, 100 (відповідно, $\times 10$ К) і 0, знайдіть загальні витрати за перші 3 роки:

- a. $483\,306 \times 10$ К;
- б. $636\,685 \times 10$ К;

в. $562\,416 \times 10\text{ К}$;

г. $306\,420 \times 10\text{ К}$.

5.4. Діаграми розсіювання

На рис. 5.4 показано діаграму розсіювання, отриману за результатами рандомізованого контрольованого пробного аналізу економічної ефективності. Значення всередині еліпса вказують на кількість точки в кожній області (рис. 5.4).

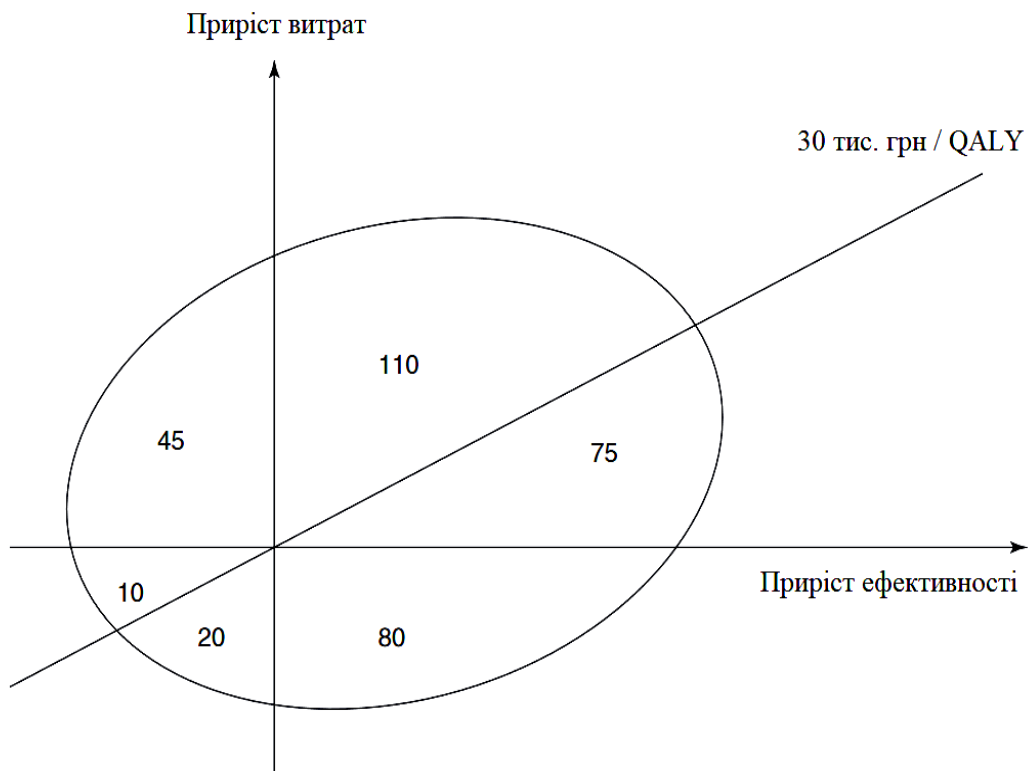


Рис. 5.4. Діаграма розсіювання

1. Яка ймовірність того, що нове втручання буде повністю домінуючим?

а. 23,5 %;

б. 33,4 %;

в. 45,5 %;

г. 12,5 %.

2. Знайдіть ймовірність того, що у разі впровадження нового втручання отриманий ICER не переважає 30 тис. грн/QALY.

- а. 14,7 %;
- б. 25,4 %;
- в. 35,6 %;
- г. 45,6 %.

5.5. Крива прийнятності витрат і ефективності

На рис. 5.5 показано криву прийнятності економічної ефективності, отриману з результатів імовірнісного аналізу чутливості, проведеного в аналізі економічної ефективності.

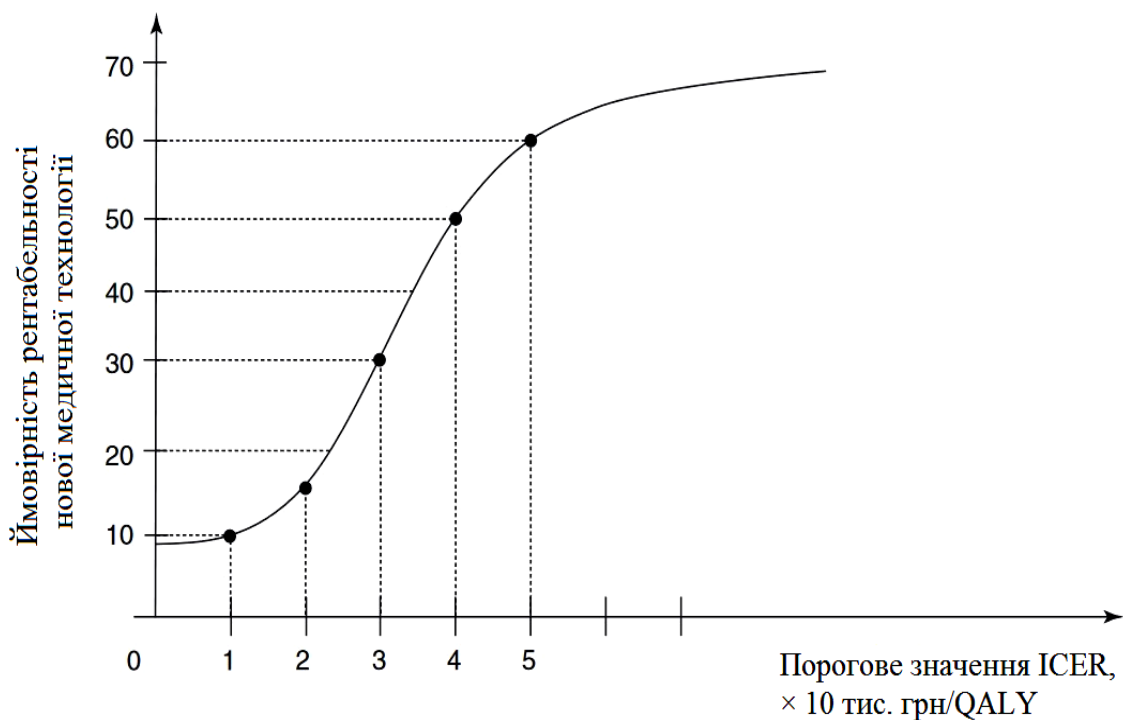


Рис. 5.5. Крива прийнятності економічної ефективності

1. Яка ймовірність того, що нове втручання буде рентабельним у разі порогового значення ICER – 50 тис. грн /QALY?

- а. 0,4 або 40 %;
- б. 0,35 або 35 %;

- в. 0,6 або 60 %;
- г. 0,5 або 50 %.

2. У яких випадках нове втручання буде рентабельним?

- а. Нове втручання буде рентабельним, коли точка на діаграмі розсіювання, що показує різницю витрат та ефективності, перебуває нижче порогового значення на площині приросту економічної ефективності;
- б. Нове втручання буде рентабельним, коли точка на діаграмі розсіювання, що показує різницю витрат та ефективності, перебуває вище порогового значення на площині приросту економічної ефективності;
- в. Нове втручання буде рентабельним, коли точка на діаграмі розсіювання, що показує різницю витрат та ефективності, перебуває нижче порогового значення та нижче осі абсцис на площині приросту економічної ефективності;
- г. Нове втручання буде рентабельним, коли точка на діаграмі розсіювання, що показує різницю витрат та ефективності, перебуває нижче порогового значення та лівіше осі ординат на площині приросту економічної ефективності.

3. Що показує ймовірність 9 % у разі граничного значення $ICER = 0$?

- а. у 9 % результатів нова технологія буде повністю домінуючою;
- б. у 9 % результатів нова технологія буде повністю нерентабельною;
- в. у 9 % результатів нова технологія буде рентабельною.

5.6. Аналіз впливу на бюджет

Припустимо, що регіон, який підлягає лікуванню від хвороби x , має населення 1 млн. За даними епідеміологічного обстеження, поширеність хвороби x у цьому регіоні становить 10 %. З одного боку, поточне стандартне лікування A для захворювання x коштує 10 тис. грн на пацієнта з додатковими 2000 грн на пацієнта для лікування побічних ефектів. З другого боку,

нове лікування В коштує 30 тис. грн на пацієнта, але очікується, що він матиме клінічні переваги, що призведе до економії 10 тис. грн на пацієнта.

1. Припускаючи, що 10 % суб'єктів переходять на нове лікування В, який очікуваний вплив на бюджет з погляду загальних витрат?

- а. Збільшення загальних витрат на 80 млн грн;
- б. Зменшення загальних витрат на 80 млн грн;
- в. Збільшення загальних витрат на 40 млн грн;
- г. Загальні витрати залишились без змін.

2. Якими були б результати аналізу впливу на бюджет, якби рівень охоплення новим лікуванням становив 90 %?

- а. Збільшення загальних витрат на 420 млн грн;
- б. Збільшення загальних витрат на 720 млн грн;
- в. Збільшення загальних витрат на 920 млн грн;
- г. Збільшення загальних витрат на 350 млн грн.

3. Нехай x – рівень охоплення новим лікуванням. Сформулюйте загальне рівняння для витрат:

- а. $2500 \cdot 10^6 + 700 \cdot 10^6 x$;
- б. $200 \cdot 10^6 + 50 \cdot 10^6 x$;
- в. $1300 \cdot 10^6 + 450 \cdot 10^6 x$;
- г. $1200 \cdot 10^6 + 800 \cdot 10^6 x$.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. HTAi (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://htai.org/about/>.
2. HTA Glossary (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://htaglossary.net/health+technology>.
3. O'Rourke B. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration / B. O'Rourke, W. Oortwijn, T. Schuller // *Int J Technol Assess Health Care*, 2020 Jun. – 36(3). – P. 187–190. – Doi: 10.1017/S0266462320000215. Epub 2020 May 13. PMID: 32398176.
4. Верховна Рада України (2017, Жовтень). Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19?find=1&text=медичні+технології#w2_1.
5. Кабінет Міністрів України (2020, Грудень). Про затвердження порядку проведення державної оцінки медичних технологій [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-п#n21>.
6. Міністерство охорони здоров'я України (2021). Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів : СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: 29631-dn_593_29_03_2021_dod.pdf (moz.gov.ua).
7. UNDP (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.undp.org/uk/ukraine/tsili-staloho-rozvytku/good-health>.
8. WHO (2018). Access to essential medicines, vaccines and health technologies [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.euro.who.int/sdgs.
9. Оцінка медичних технологій і формування політики охорони здоров'я в країнах Європи. Сучасний стан, проблеми і перспективи [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/128525/e91922R.pdf.
10. Білоусова Н. А. Підготовка фахівців з оцінки медичних технологій: досвід зарубіжних країн [Електронний ресурс] / Н. А. Білоусова, О. В. Гетало, О. С. Яковлева // *Фармацевтичний журнал*, 2022. – (1). – С. 63–73. – Режим доступу: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.06>.
11. Білоусова Н. А. Дидактичні засади підготовки фахівців з оцінки медичних технологій у системі післядипломної освіти [Електронний ресурс]. –

Режим доступу: http://tpgnpu.ho.ua/images/my_images/doc_pdf/vidavnictvo/2022/zbirnik_maket_SG-13-05-2022.pdf#page=32.

12. Європейський Парламент. Директива 2011/24/ЄС. Про застосування прав пацієнтів у сфері транскордонної медичної допомоги [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/24/oj>.

13. European Comission (2023). EUnetHTA [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.eunethta.eu>.

14. Верховна Рада України (2022). Закон України. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Електронний ресурс] : закон. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>.

15. Верховна Рада України (2017). Закон України. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення [Електронний ресурс] : закон [від 19.10.2017 р.] – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>.

16. Кабінет Міністрів України (2006). Національний перелік лікарських засобів і виробів медичного призначення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/npras/32796318>.

17. Указ Президента України (2021). Про заходи щодо підвищення конкурентоспроможності закладів охорони здоров'я та забезпечення додаткових гарантій для медичних працівників [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.president.gov.ua/documents/2612021-39229>.

18. Указ Президента України (2021, Липень). Про стан національної системи охорони здоров'я та невідкладні заходи щодо забезпечення громадян України медичною допомогою [Електронний ресурс] : указ [рішення Ради нац. безпеки і оборони України від 30.07.2021 р.] – Режим доступу: <https://www.president.gov.ua/documents/3692021-39713>.

19. Кабінет Міністрів України (2022, Грудень). Про деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/npras/deiaki-rytannia-realizatsii-prohramy-derzhavnykh-harantii-medychnoho-obsluhovuvannia-naselennia-u-2023-rotsi-i271222-1464>.

20. Кабінет Міністрів України (2022). Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України щодо централізованих закупівель лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них [Електронний

ресурс] : постанова. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1301-2022-п#Text>.

21. Кабінет Міністрів України (2022). Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них [Електронний ресурс] : постанова. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-п#Text>.

22. Верховна Рада України (2022). Міністерство охорони здоров'я України. «Порядок включення (виключення) лікарських засобів до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та/або до (з) номенклатури лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, із застосуванням державної оцінки медичних технологій [Електронний ресурс] : наказ. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0095-22#Text>.

23. Міністерство охорони здоров'я України (2023). Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року [Електронний ресурс] : наказ. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0366282-22#Text>.

24. МОЗ України (2023). Стратегія розвитку охорони здоров'я 2030. Бачення майбутнього [Електронний ресурс] : проект. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/Стратегія/UKR%20Health%20Strategy%20Feb%2024.2022.pdf>.

25. Державний експертний центр МОЗ України (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/ua/department-omt/>.

26. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України (2022). Про утворення Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України» [Електронний ресурс] : наказ. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/07/№-79-vid-24.06.2022-1.pdf>.

27. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (2022). Про затвердження складу Експертного комітету з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України» [Електронний ресурс] : наказ. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/№-100-vid-04.08.2022.pdf>.

28. Косяченко К. Л. Впровадження оцінки технологій охорони здоров'я в систему охорони здоров'я України [Електронний ресурс] / К. Л. Косяченко, М. А. Арістов, О. М. Мельничук – Режим доступу: <https://hta.ua/dijalnist/zhurnal-hta/gruden-2019-2.html>.
29. Воробйов К. П. Національні агенства оцінки технологій охорони здоров'я в економічно розвинутих країнах [Електронний ресурс] / К. П. Воробйов // Український медичний часопис. – 2013. – (2). – С. 162–172. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2013_2_33.
30. Мендрік О. Перспективи розширення застосування оцінки технологій охорони здоров'я (HealthTechnologyAssessment) в Україні / О. Мендрік, О. Заглада // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – (2). – С. 128–131.
31. Чумак В. Т. Доказова медицина: клініко-фармакологічний аспект [Електронний ресурс] / В. Т. Чумак, І. С. Чекман, О. В. Шумейко та ін. – Режим доступу: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2007/4%285%29/article-63/dokazova-medicina-kliniko-farmakologichniy-aspekt>.
32. Pigott T. D. Methodological guidance paper: High-quality meta-analysis in a systematic review / T. D. Pigott, J. R. Polanin // Review of Educational Research. – 2020. – 90(1). – P. 24–46.
33. Guyatt G. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine / G. Guyatt, J. Cairns, D. Churchill et al. // Jama. – 1992. – 268(17). P. 2420–2425.
34. Straus S. E. Evidence-based medicine: How to practice and teach it. – 4th ed. / S. E. Straus, P. Glasziou, W. S. Richardson et al. – ChurchillLivingstone, Elsevier: Edinburgh. – 2011.
35. Верховна Рада України (2012). Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс] : наказ Міністерства охорони здоров'я України. – Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12?find=1&text=доказова+медицина#w1_1.
36. Попович В. І. Доказова медицина: нюанси застосування в умовах сучасної клінічної практики [Електронний ресурс] / В. І. Попович. – Режим доступу: <https://health-ua.com/article/44949-dokazova-meditcina-nyuansi-zastosuvannya-v-umovah-suchasno-kljnchno-praktik>.

37. Клінічні випробування в Україні (2023). Дизайн клінічних досліджень [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://crupp.org/uk/dizain-klinichnih-doslidzen/>.

38. Melnyk B. M. Evidence-Based Practice: Step by Step: The Seven Steps of Evidence-Based Practice / B. M. Melnyk, E. Fineout-Overholt, S. B. Stillwell et al. // AJN The American Journal of Nursing. – Jan. 2010. – Vol. 110. – Issue 1. – P. 51–53. – doi: 10.1097/01.NAJ.0000366056.06605.d2.

39. Ahn E. Introduction to systematic review and meta-analysis / E. Ahn, H. Kang // Korean J Anesthesiol. – 2018 Apr. – 71(2). – P. 103–112. – doi: 10.4097/kjae.2018.71.2.103. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29619782; PMCID: PMC5903119.

40. The University of Edinburg. Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.ccace.ed.ac.uk/research/software-resources/systematic-reviews-and-meta-analyses>.

41. Cochrane Library (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-reviews>.

42. Kang H. Statistical considerations in meta-analysis [Електронний ресурс] / H. Kang // Hanyang Medical Reviews. – 2015 – 35(1). – P. 23–32. – Режим доступу: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hanyang +Med +Rev&title=Statistical+considerations+in+meta-analysis&author=H+Kang&volume=35&publication_year=2015&pages=23-32&#d=gs_cit&t=1685268392139&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A_inqagBWaZoJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Duk](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hanyang+Med+Rev&title=Statistical+considerations+in+meta-analysis&author=H+Kang&volume=35&publication_year=2015&pages=23-32&#d=gs_cit&t=1685268392139&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A_inqagBWaZoJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Duk).

43. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/287/farmakoeconomika>.

44. Berger M L et al. Health Care Cost, Quality, and Outcomes / M. L. Berger et al. // ISPOR Book of Terms. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. – 2003.

45. Заліська О. Фармакоеконіміка: термінологія, методи і законодавчі вимоги до фармакоеконімічного аналізу у провідних країнах світу [Електронний ресурс] / О. Заліська, Б. Парновський. – Режим доступу: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2008/1%286%29/article-78/farmakoeconomika-terminologiya-metodi-i-zakonodavchi-vimogi-do-farmakoeconomichnogo-analizu-u-providnih-krajinah-svitu>.

46. Яковлева О. С. Фармакоеконіміка у питаннях та відповідях: навч. посіб. для провізорів- інтернів [Електронний ресурс] / О. С. Яковлева. –

Запоріжжя : [ЗДМУ], 2015. – 88 с. – Режим доступу: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/1112/1/15Farm_pyt_vidp.pdf.

47. Заліська О. М. Фармакоєкономіка і раціональне використання ліків : навч. посіб. / О. М. Заліська ; за ред. Б. Л. Парновського ; [МОЗ України]. – Львів, Афіша, 2014. – 252 с.

48. EuroQoI Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User_Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf.

49. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons [Електронний ресурс] // Bulletin of the World Health Organization. – 2016. – 94. – P. 925–930. – Режим доступу: <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/12/15-164418/en/>.

50. Garattini L. Modeling in pharmaco economic studies: funding sour cesando ut comes / L. Garattini, D. Koleva, G. Casadei // International journal of technology as sessmentin health care. – 2010. – Vol. 26. – No 3. – P. 330–333.

51. Roberts M. S. DecisionModeling / M. S. Roberts, K. J. Smith // Pharmacoeconomics: FromTheorytoPractice. – 2016. – P. 17.

52. Hay J. W. Evaluation an dreview of pharmacoeconomic models / J. W. Hay // Experto pinionon pharmaco therapy. – 2004. – Vol. 5. – No 9. – P. 1867–1880.

53. Соловійов С. О. Прикладне моделювання у фармакоєкономічному аналізі етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії гострих респіраторних вірусних інфекцій : монографія / С. О. Соловійов, В. В. Трохимчук, І. В. Дзюблик. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – 132 с.

54. Національний перелік основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 13 грудня 2017 року № 1081 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF?find=1&text=%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BB%D1%96%D0%BA+%D0%BB%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%80#n15>.

55. Білоусова Н. Теоретико-методичні засади оцінки медичних технологій : монографія / Н. Білоусова, С. Соловійов, А. Кабачна. – Київ : ТОВ «Юрка Любченка», 2023. – 220 с.

56. Соловійов С. О. Наукове обґрунтування фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01. – Київ, 2020. – 324 с.

ДОДАТОК А

Показники стану здоров'я та параметри лікування негоспітальної пневмонії

Температура тіла до лікування	Температура тіла через 3-7 діб	Температура тіла через 14 діб	Загальний стан хворого до лікування	Загальний стан хворого через 3-7 діб	Загальний стан хворого через 14 діб	Противірусний препарат	Кількість ліжок/днів	Вірусний агент	Бактеріальний агент
2	0	0	2	1	1	0	21	7	1
2	0	0	1	1	1	0	22	5	2
2	0	0	2	1	1	0	20	7	2
2	0	0	2	1	1	0	22	7	3
2	2	0	2	2	1	0	20	6	4
2	0	0	2	1	1	0	21	5	3
2	1	0	2	1	1	0	19	1	4
2	2	0	2	2	1	0	21	4	4
2	1	0	2	1	1	0	21	4	4
2	1	0	2	1	1	0	19	3	4
2	0	0	2	1	1	0	20	4	4
2	1	0	2	2	1	0	20	2	3
2	0	0	2	1	1	0	19	0	4
1	0	0	1	1	1	0	20	8	3
2	0	0	2	1	1	0	20	8	3
2	2	0	2	2	1	0	20	8	5
1	0	0	1	1	1	0	20	5	3
2	1	0	2	1	1	0	20	10	1
2	2	0	2	2	1	0	20	4	3
1	0	0	1	1	1	0	20	9	5
2	0	0	1	1	1	0	20	8	3
2	0	2	2	1	1	0	23	4	3
2	0	0	2	1	1	0	21	6	4
2	2	0	2	2	1	0	20	7	2
2	1	0	2	1	1	0	22	9	2
2	2	0	2	2	1	0	21	9	2
2	1	0	2	2	1	0	22	10	5
2	0	0	2	1	1	0	22	1	5
2	0	0	2	1	1	0	20	1	2
2	2	0	2	2	1	0	20	2	2
2	0	0	1	1	1	0	20	6	2

Продовження таблиці

Температура тіла до лікування	Температура тіла через 3-7 діб	Температура тіла через 14 діб	Загальний стан хворого до лікування	Загальний стан хворого через 3-7 діб	Загальний стан хворого через 14 діб	Противірусний препарат	Кількість ліжок/днів	Вірусний агент	Бактеріальний агент
2	0	0	2	1	1	0	20	3	3
2	1	0	2	2	1	0	24	3	3
2	0	2	2	1	2	0	28	5	3
1	0	0	2	1	1	0	22	7	5
2	1	1	2	1	1	0	21	8	4
2	0	0	2	1	1	0	20	2	2
2	1	2	2	1	2	0	19	4	1
2	1	0	2	1	1	0	21	3	0
2	0	0	2	1	1	0	14	5	2
2	1	0	2	1	1	0	19	5	1
1	0	0	1	1	1	0	17	4	4
2	0	0	2	1	1	0	21	8	2
1	0	0	1	1	1	0	12	3	4
2	1	0	2	2	1	0	19	2	3
1	0	0	1	1	1	0	22	9	3
2	0	0	1	1	1	0	13	9	4
0	0	0	1	1	1	0	11	10	4
2	1	0	3	2	1	0	18	5	4
2	0	0	1	1	1	0	15	3	1
2	2	0	2	2	1	0	25	2	4
2	0	0	1	1	1	0	18	2	2
2	0	0	1	1	1	0	15	2	3
2	0	0	2	1	1	0	15	4	4
2	0	0	3	1	1	0	16	7	3
2	0	0	2	1	1	0	17	5	4
2	0	0	2	1	1	0	18	6	1
2	0	0	2	1	1	0	15	3	5
2	0	0	2	1	1	0	17	7	3
2	0	0	1	1	1	0	14	6	1
2	0	0	1	1	1	0	16	5	1
2	1	1	2	1	1	0	32	4	3
2	0	0	2	1	1	0	18	3	4
1	2	2	1	2	1	0	21	0	3
2	1	1	2	1	1	0	20	1	3
1	0	0	1	1	1	0	7	1	4
1	0	0	1	1	1	1	10	4	4
1	0	0	1	1	1	1	8	6	4

Продовження таблиці

Температура тіла до лікування	Температура тіла через 3-7 діб	Температура тіла через 14 діб	Загальний стан хворого до лікування	Загальний стан хворого через 3-7 діб	Загальний стан хворого через 14 діб	Противірусний препарат	Кількість ліжок/днів	Вірусний агент	Бактеріальний агент
2	0	0	2	1	1	1	23	8	4
1	0	0	2	1	1	1	14	5	4
1	1	0	1	1	1	1	20	4	2
2	0	0	2	1	1	1	25	2	3
1	0	0	1	1	1	1	11	3	4
2	0	0	1	1	1	1	9	3	3
1	0	0	1	1	1	1	20	5	3
1	0	0	1	1	1	1	17	5	3
2	0	0	1	1	1	1	11	4	4
1	0	0	1	1	1	1	15	4	2
2	2	0	2	2	1	1	16	1	5
2	0	0	1	1	1	1	16	1	2
1	0	0	1	1	1	1	16	1	3
1	0	0	1	1	1	1	20	2	6
2	0	0	2	1	1	1	16	2	1
2	0	0	2	1	1	1	17	3	3
1	0	0	1	1	1	1	15	4	4
1	0	0	1	1	1	1	20	4	3
2	0	0	2	1	1	1	18	5	2
1	1	1	1	1	1	1	17	6	2
1	0	0	1	1	1	1	11	7	2
1	0	0	1	1	1	1	20	7	3
1	0	0	1	1	1	1	15	7	3
1	0	0	1	1	1	1	15	7	4
1	0	0	1	1	1	1	15	7	3
1	1	0	1	1	1	1	12	7	3
1	0	0	1	1	1	1	10	7	4
2	0	0	2	1	1	1	11	7	5
1	0	0	1	1	1	1	21	7	2
1	0	0	1	1	1	1	12	7	1
1	0	0	1	1	1	1	15	7	3
2	1	0	1	1	1	1	22	7	2
2	2	0	2	2	1	1	18	7	3
2	0	0	2	1	1	1	18	7	1
2	0	0	2	1	1	1	18	7	2
2	0	0	2	1	1	1	19	7	2
2	0	0	2	1	1	1	14	7	3

Закінчення таблиці

Температура тіла до лікування	Температура тіла через 3-7 діб	Температура тіла через 14 діб	Загальний стан хворого до лікування	Загальний стан хворого через 3-7 діб	Загальний стан хворого через 14 діб	Противірусний препарат	Кількість ліжок/днів	Вірусний агент	Бактеріальний агент
2	1	0	2	1	1	1	16	7	2
1	0	0	1	1	1	1	15	8	2
2	0	0	1	1	1	1	12	8	4
1	0	0	1	1	1	1	20	8	3
1	0	0	1	1	1	1	18	8	6
2	1	1	2	1	1	1	13	9	3
1	0	0	1	1	1	1	19	9	1
1	0	0	1	1	1	1	15	10	1
1	0	0	1	1	1	1	13	10	1

Температура тіла	Загальний стан	Вірусний агент	Бактеріальний агент
«0» – <37 °С «1» – 37–38 °С «2» – >38 °С	«1» – задовільний «2» – середньої тяжкості «3» – тяжкий	«0» – Не виявлено «1» – Аденовірус + Метапневмовірус «2» – Аденовірус + Парагрип «3» – Аденовірус + Метапневмовірус «4» – Риновірус «5» – Аденовірус+ Грип А «6» – Аденовірус + РС-вірус «7» – Аденовірус «8» – Коронавірус «9» – Аденовірус + Риновірус «10» – Парагрип «11» – Результат невідомий	«0» – Не виявлено «1» – St. aureus «2» – Str. viridans «3» – Str. pneumoniae «4» – St. Saprothiticus «5» – St. pyogenes «6» – Candida alb. «7» – Результат невідомий

ДОДАТОК Б

Поширеність ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки
без урахування ВПЛ-інфекції як причини розвитку захворювання

Вік	Здорова особа	Стадія CIN I	Стадія CIN II / CIN III
17	1,00	0,00	0,00
18	0,893	0,107	0,000
19	0,813	0,186	0,001
20	0,734	0,264	0,002
21	0,655	0,338	0,007
22	0,515	0,453	0,031
23	0,495	0,451	0,055
24	0,514	0,392	0,094
25	0,472	0,445	0,083
26	0,543	0,333	0,124
27	0,472	0,398	0,130
28	0,380	0,438	0,181
29	0,448	0,327	0,225
30	0,371	0,373	0,256
31	0,458	0,292	0,249
32	0,413	0,331	0,256
33	0,379	0,319	0,303
34	0,326	0,297	0,377
35	0,424	0,322	0,253
36	0,414	0,291	0,295
37	0,336	0,265	0,399
38	0,380	0,254	0,366
39	0,340	0,286	0,373
40	0,386	0,243	0,370
41	0,288	0,254	0,458
42	0,302	0,288	0,410
43	0,303	0,258	0,438
44	0,359	0,223	0,418
45	0,279	0,300	0,422
46	0,359	0,276	0,365
47	0,286	0,279	0,435
48	0,333	0,201	0,466
49	0,286	0,254	0,461
50	0,308	0,217	0,474
51	0,234	0,224	0,543

Закінчення таблиці

Вік	Здорова особа	Стадія CINI	Стадія CIN II / CIN III
54	0,297	0,245	0,457
55	0,300	0,219	0,481
55	0,278	0,248	0,474
56	0,238	0,227	0,535
57	0,287	0,249	0,465
58	0,290	0,260	0,450
59	0,286	0,235	0,478
60	0,313	0,248	0,439
61	0,274	0,247	0,480
62	0,290	0,197	0,513
63	0,241	0,205	0,554

**Поширеність ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки з урахуванням
ВПЛ-інфекції як причини розвитку захворювання**

Вік	Здорова особа	ВПЛ-інфекція (так/ні)	Стадія CIN I	Стадія CIN II / CIN III
17	1,00	0,00	0,00	0,00
18	0,760	0,146	0,095	0,000
19	0,569	0,262	0,166	0,002
20	0,506	0,307	0,178	0,009
21	0,443	0,351	0,191	0,016
22	0,376	0,417	0,163	0,044
23	0,363	0,385	0,194	0,058
24	0,304	0,422	0,181	0,094
25	0,297	0,396	0,176	0,130
26	0,316	0,374	0,189	0,122
27	0,290	0,335	0,194	0,182
28	0,278	0,346	0,165	0,211
29	0,263	0,350	0,157	0,231
30	0,294	0,273	0,155	0,278
31	0,260	0,314	0,143	0,282
32	0,255	0,349	0,155	0,241
33	0,262	0,308	0,121	0,309
34	0,250	0,333	0,148	0,270
35	0,295	0,290	0,130	0,285
36	0,237	0,335	0,130	0,298
37	0,238	0,298	0,116	0,348

Закінчення таблиці

Вік	Здорова особа	ВПЛ-інфекція (так/ні)	Стадія CIN I	Стадія CIN II / CIN III
38	0,235	0,295	0,124	0,346
39	0,209	0,278	0,119	0,393
40	0,234	0,249	0,110	0,408
41	0,214	0,279	0,121	0,386
42	0,178	0,240	0,116	0,466
43	0,198	0,240	0,103	0,459
44	0,219	0,243	0,130	0,408
45	0,160	0,247	0,114	0,479
46	0,200	0,192	0,117	0,491
47	0,175	0,256	0,131	0,438
48	0,157	0,242	0,101	0,500
49	0,174	0,212	0,115	0,499
50	0,172	0,245	0,094	0,488
51	0,159	0,261	0,116	0,464
54	0,173	0,266	0,092	0,470
55	0,205	0,198	0,106	0,491
55	0,213	0,230	0,098	0,460
56	0,210	0,215	0,088	0,488
57	0,213	0,221	0,105	0,460
58	0,178	0,217	0,090	0,514
59	0,179	0,197	0,080	0,544
60	0,202	0,217	0,095	0,486
61	0,157	0,206	0,105	0,532
62	0,242	0,197	0,117	0,444
63	0,176	0,224	0,108	0,492

ДОДАТОК В

Епідеміологічні дані ВІЛ/СНІД

Період	Сприйнятливе населення (S)	ВІЛ-інфекція (H)	СНІД (A)	Нові випадки ВІЛ-інфекції (β)	Нові випадки СНІДу (μ)	Нові випадки смерті від СНІДу (δ_A)	Всі (N)	Частка охоплення ВААРТ
01.01.2014	454262000	141513	29877	1940	872	274	454433664	0
01.02.2014	454101000	141541	30091	1968	1086	291	454272923	0,333821781
01.03.2014	453956000	141499	29898	1926	893	291	454127688	0,33427948
01.04.2014	453776000	142908	31157	1850	1003	293	453950357	0,337835509
01.05.2014	430093000	144103	32131	1561	829	262	430269496	0,341926076
01.06.2014	429955000	144063	32254	1521	952	261	430131578	0,341765116
01.07.2014	429880000	143905	32011	1363	709	215	430056131	0,350809477
01.08.2014	429819000	135956	31947	1614	815	231	429987134	0,373846804
01.09.2014	429774000	145900	33522	1245	657	259	429953681	0,349845615
01.10.2014	429737000	147952	34705	1486	675	276	429919933	0,349436375
01.11.2014	429651000	147907	34821	1441	791	261	429833989	0,356365746
01.12.2014	429539000	147978	34904	1512	874	386	429722268	0,35606566
01.01.2015	429289000	147420	34540	954	510	186	429471146	0,364964827
01.02.2015	429109000	139185	34095	1241	621	263	429282543	0,350565559
01.03.2015	428957000	139133	34121	1189	647	248	429130502	0,353250141
01.04.2015	428736000	139010	34075	1066	601	204	428909289	0,363578589
01.05.2015	428541000	132210	32659	1213	624	217	428706085	0,383973846
01.06.2015	428369000	125492	31292	1443	697	227	428526011	0,406100112

Продовження таблиці

Період	Сприйнятливє населення (S)	ВІЛ-інфекція (H)	СНІД (A)	Нові випадки ВІЛ-інфекції (β)	Нові випадки СНІДу (μ)	Нові випадки смерті від СНІДу (δ _A)	Всі (N)	Частка охоплення ВААРТ
01.07.2015	428232000	125644	32242	1365	733	194	428390080	0,407635889
01.08.2015	428136000	126998	32883	1170	629	195	428296076	0,405695486
01.09.2015	428057000	127881	33273	1278	646	232	428218385	0,408152501
01.10.2015	428005000	128689	33691	1312	692	222	428167602	0,407106787
01.11.2015	427895000	128281	34198	1290	690	215	428057693	0,412566624
01.12.2015	427746000	128323	34633	1526	871	330	427909286	0,415480252
01.01.2016	427605000	127664	34555	1060	539	161	427767380	0,374512233
01.02.2016	427381000	128732	35265	1202	641	222	427545219	0,3773922
01.03.2016	427220000	129348	35715	1356	787	245	427385308	0,378400401
01.04.2016	427086000	129797	35991	1342	759	253	427252041	0,3801783
01.05.2016	426924000	130639	36454	1206	601	240	427091333	0,382593474
01.06.2016	426739000	131082	36748	1161	584	219	426907049	0,386272398
01.07.2016	426581000	131713	37121	1303	647	243	426750077	0,390685525
01.08.2016	426502000	132897	37823	1335	630	183	426672903	0,374464035
01.09.2016	426424000	133684	38304	1546	751	244	426596232	0,397197471
01.10.2016	426351000	134300	38650	1586	738	262	426524212	0,402792715
01.11.2016	426200000	134694	39292	1864	971	299	426374285	0,408706473
01.12.2016	426039000	134706	39608	1819	1082	591	426213905	0,420121763
01.01.2017	425845000	134306	39495	1361	765	269	426019070	0,430262196
01.02.2017	425583000	135848	40289	1668	831	261	425759398	0,432363536

Закінчення таблиці

Період	Сприйнятливє населення (S)	ВІЛ-інфекція (H)	СНІД (A)	Нові випадки ВІЛ-інфекції (β)	Нові випадки СНІДу (μ)	Нові випадки смерті від СНІДу (δ _A)	Всі (N)	Частка охоплення ВААРТ
01.03.2017	425416000	136496	40695	1699	873	262	425593453	0,438025123
01.04.2017	425228000	136735	40983	1321	797	230	425405948	0,445239087
01.05.2017	425018000	137631	41603	1441	748	255	425197489	0,448331367
01.06.2017	424820000	137959	41857	1382	667	219	425000035	0,454759942
01.07.2017	424670000	138546	42307	1581	783	247	424851100	0,458162154
01.08.2017	424560000	139522	42755	1342	660	224	424742501	0,350722666
01.09.2017	424449000	140249	43046	1462	665	282	424632576	0,461389269
01.10.2017	424348000	140805	43335	1411	669	263	424532403	0,462398175
01.11.2017	424182000	141926	44070	1543	829	299	424368295	0,462581084
01.12.2017	424030000	142860	44540	1983	1011	503	424217902	0,464991189
01.01.2018	423864000	142722	44600	1351	784	197	424051519	0,471220679
01.02.2018	423649000	144072	45151	1503	733	290	423838512	0,472080413
01.03.2018	423463000	144671	45439	1504	721	280	423653391	0,47364033
01.04.2018	423220000	145172	45742	1406	723	249	423411163	0,479823376
01.05.2018	423007000	145478	46097	1461	691	277	423198852	0,483013136
01.06.2018	422796000	145734	46384	1591	785	278	422988395	0,490585827
01.07.2018	422639000	145784	46475	1516	683	250	422831509	0,495311013
01.08.2018	422481000	145934	46808	1483	690	235	422673976	0,501372308
01.09.2018	422340000	146141	47074	1599	794	305	422533520	0,508112724
01.10.2018	422208000	146016	47071	1383	628	277	422401364	–

ДОДАТОК Г

Визначення залежності між змодельованим значенням параметра β та його реальним значенням

Параметр β , визначений чисельно	Параметр β , змодельований на основі формули (4.29)	Абсолютна похибка
0,011487	0,00983307	0,0016539
0,011226	0,00835649	0,0028694
0,010798	0,00835447	0,0024433
0,008971	0,00833874	0,0006327
0,008634	0,00832064	0,0003135
0,007734	0,00832136	0,0005878
0,009179	0,00828135	0,0008972
0,007418	0,00817945	0,0007616
0,008286	0,00828561	3,209E-10
0,007892	0,00828742	0,000395
0,008278	0,00825677	2,134E-05
0,005219	0,0082581	0,0030394
0,006823	0,00821874	0,0013957
0,006865	0,00828243	0,0014179
0,006155	0,00827055	0,0021152
0,007011	0,00822487	0,0012139
0,008756	0,00813466	0,0006212
0,008709	0,00803679	0,0006727
0,007413	0,00802999	0,0006168
0,007996	0,00803858	4,214E-05
0,008144	0,00802771	0,0001167
0,007947	0,00803233	8,499E-05
0,009396	0,00800818	0,0013874
0,006507	0,00799529	0,001488
0,007413	0,00817651	0,000764

Параметр β , визначений чисельно	Параметр β , змодельований на основі формули (4.29)	Абсолютна похибка
0,008272	0,00816377	0,0001079
0,008133	0,00815931	2,595E-05
0,007277	0,00815144	0,0008743
0,006951	0,00814076	0,0011898
0,007767	0,00812449	0,0003576
0,00791	0,00810497	0,0001947
0,009059	0,00817672	0,0008827
0,009225	0,00807616	0,0011492
0,010782	0,00805141	0,0027306
0,010459	0,00802526	0,0024339
0,007811	0,00797476	0,0001638
0,009601	0,00792991	0,0016712
0,00965	0,00792062	0,0017293
0,007458	0,00789557	0,0004372
0,008112	0,00786366	0,0002481
0,007714	0,00784999	0,0001361
0,008796	0,00782155	0,0009745
0,007424	0,0078065	0,0003829
0,008024	0,00828173	0,0002575
0,007701	0,00779223	9,089E-05
0,008383	0,00778776	0,0005954
0,010666	0,00778696	0,0028793
0,007212	0,00777629	0,0005639
0,008027	0,00774874	0,0002784
0,007952	0,00774494	0,000207
0,007399	0,00773804	0,000339
0,007656	0,00771069	5,457E-05
0,008309	0,00769658	0,0006121

Параметр β , визначений чисельно	Параметр β , змодельований на основі формули (4.29)	Абсолютна похибка
0,007895	0,00766308	0,0002315
0,007717	0,00764218	7,488E-05
0,0083	0,00761537	0,0006845
0,007161	0,00758556	0,0004244
		$\Sigma = 0,04853467$

Результат розрахунку параметра передачі збудника

Тиждень року	Частка пацієнтів з грипом серед усього населення	Параметр передачі збудника β
40	0,00444	2,09
41	0,00924	2,43
42	0,02225	1,81
43	0,039348	0,60
44	0,02268	1,37
45	0,0304	2,65
46	0,0781	1,23
47	0,088746	1,65
48	0,133255	0,99
49	0,11472	1,22
50	0,1235	1,53
51	0,16555	0,93
52	0,12876	0,51
1	0,05772	0,42
2	0,02296	1,04
3	0,02322	0,39
4	0,00878	2,34
5	0,02036	0,56

Закінчення таблиці

Тиждень року	Частка пацієнтів з грипом серед усього населення	Параметр передачі збудника β
6	0,01122	0,58
7	0,00638	1,09
8	0,00688	0,95
9	0,00652	0,97
10	0,00631	4,90
11	0,03072	1,44
12	0,04296	1,29
13	0,05316	0,49
14	0,02466	1,52
15	0,03654	1,75
16	0,0615	0,48
17	0,02768	1,40
18	0,0378	1,07
19	0,03874	0,50

ДОДАТОК Д

Відповіді до тестових вправ

5.1. Дисконтування

- 1) б
- 2) в
- 3) а
- 4) а
- 5) б
- 6) а

5.2. Аналіз ефективності витрат

- 1) б
- 2) г
- 3) в
- 4) а
- 5) а
- 6) а

5.3. Марковське моделювання

- 1) б
- 2) а
- 3) б

5.4. Діаграми розсіювання

- 1) а
- 2) г

5.5. Крива прийнятності витрат і ефективності

- 1) в
- 2) а
- 3) б

5.6. Аналіз впливу на бюджет

- 1) а
- 2) б
- 3) г

Навчальне видання

Соловйов Сергій Олександрович
Білоусова Наталя Анатоліївна
Трохимчук Віктор Васильович

**Оцінка медичних технологій:
від теорії до практики
математичного моделювання**

Навчальний посібник

Комп'ютерне верстання А. М. Мушницького

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Свідоцтво про державну реєстрацію: серія ДК № 5354 від 25.05.2017 р.
просп. Берестейський, 37,
м. Київ, 03056

Підп. до друку 14.03.2024. Формат 60×84¹/₁₆. Папір офс. Гарнітура Times.
Спосіб друку – електрографічний. Ум. друк. арк. 8,17. Обл.-вид. арк. 5,64. Наклад 100 пр.
Поз. 24-1-2-001. Зам. № 24-012.

Видавництво «Політехніка» КПІ ім. Ігоря Сікорського
вул. Політехнічна, 14, корп. 15
03056, м. Київ
тел. (044) 204-81-78