

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель
Министра здравоохранения
Республики Беларусь



Д.Л. Пиневич

Регистрационный № 246-1218

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕЛЕВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ ОЦЕНКЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
инструкция по применению

Организации-разработчики: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» (РНПЦ МТ) учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ)

Авторы: И.Н. Кожанова, ведущий научный сотрудник лаборатории основ стандартизации и оценки медицинских технологий (ОС и ОМТ) РНПЦ МТ, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии БГМУ

М.М. Сачек, директор РНПЦ МТ, д.м.н., доцент

Н.Е. Хейфец, зав. лабораторией основ стандартизации и оценки медицинских технологий (ОС и ОМТ) РНПЦ МТ

И.С. Романова, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии БГМУ

Л.Н. Гавриленко, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии БГМУ

Минск 2018

ВВЕДЕНИЕ

Клинико-экономическая экспертиза (КЭЭ), или оценка медицинской технологии (ОМТ), представляет собой оценку зарегистрированной медицинской технологии (лекарственного средства), основанную на анализе информации о сравнительной доказанной клинической и клинико-экономической (фармакоэкономической) эффективности и безопасности медицинской технологии (лекарственного средства), а также экономических, социальных и этических последствий ее применения в целях принятия решений о возможности включения медицинской технологии в клинический протокол, стандарт медицинской помощи, Республиканский формуляр лекарственных средств, перечень основных лекарственных средств, Республиканский формуляр медицинских изделий и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи и ее объем, или исключения медицинской технологии из указанных документов.

При появлении новых медицинских технологий и их внедрении в системе здравоохранения требуется принятие решения об использовании этих технологий в государственных организациях здравоохранения или пациентами льготных категорий (оплата за счет республиканского или местных бюджетов). Соответственно, при принятии управленческого решения о включении новой медицинской технологии в структуру оказания медицинской помощи за счет средств государства необходимо иметь представление об экономическом бремени медицинской технологии, которое напрямую зависит как от стоимости собственно технологии, так и от общественной потребности в этой технологии (число пациентов, нуждающихся в технологии).

Инструкция «Определение целевой популяции пациентов при оценке медицинской технологии» предназначена для экспертов Республиканской

формулярной комиссии, главных специалистов Министерства здравоохранения, организаторов здравоохранения, менеджеров фармацевтических компаний, специалистов фармацевтической индустрии, врачей-клинических фармакологов.

Предложенный подход к определению числа пациентов с определенной нозологией с целью сравнительной оценки применения медицинских технологий может быть использован при:

- формировании Клинических протоколов, стандартов медицинской помощи;
- внесении изменений в Клинические протоколы, стандарты медицинской помощи, перечень основных лекарственных средств (ПОЛС), Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС), Республиканский формуляр медицинских изделий (РФМИ);
- сравнении альтернативных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации;
- проведении сравнительных клинико-экономических (фармакоэкономических) исследований;
- формировании электронных баз данных медико-экономических моделей по динамической оценке и мониторингованию стоимости внедрения и реализации Клинических протоколов, стандартов медицинской помощи;
- адаптации Клинических протоколов под принятые схемы лечения конкретной организации здравоохранения (ОЗ);
- формировании системы тарифов на основании рассчитанной стоимости внедрения (реализации) Клинического протокола, стандарта медицинской помощи.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Для проведения ОМТ в соответствии с настоящей инструкцией необходимы следующие источники информации:

- форма 1 государственной отчетности Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания» и другие статистические формы отчетности, содержащие информацию по интересующей нозологии;
- страновые и международные эпидемиологические данные по интересующей нозологии;
- информация об интересующей медицинской технологии (для лекарственных средств – инструкция по применению, результаты клинических исследований, мета-анализов, систематических обзоров).

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей инструкции используются следующие термины и определения:

анализ чувствительности – оценка влияния изменения исходных параметров проекта на его конечные характеристики;

государственная организация здравоохранения – юридическое лицо, основной целью деятельности которого является осуществление медицинской (фармацевтической) деятельности, финансируемое за счет средств республиканского и местного бюджетов;

клинический протокол – документ системы стандартизации в здравоохранении, утверждаемый Министерством здравоохранения Республики Беларусь и устанавливающий общие требования к оказанию медицинской помощи пациенту при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации;

медицинская технология – любые определенные набор и последовательность динамически взаимосвязанных медицинских услуг, медицинских вмешательств и работ в здравоохранении, которые могут быть использованы для укрепления здоровья, профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации пациентов или обеспечения ухода, включая лекарственные средства, медицинские изделия, процедуры, манипуляции, операции, скрининговые, профилактические программы и организационные системы;

нозологическая форма – совокупность клинических, лабораторных и функциональных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание (отравление, травму, состояние) и отнести его к группе состояний с общей этиологией и патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению и коррекции состояния;

перечень основных лекарственных средств – утверждаемый Министерством здравоохранения Республики Беларусь список лекарственных средств, удовлетворяющих жизненно важные потребности населения Республики Беларусь в обеспечении лекарственными средствами, а также используемый для льготного, в том числе бесплатного, обеспечения лекарственными средствами при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях;

стандарт медицинской помощи – документ системы стандартизации в здравоохранении, утверждаемый Министерством здравоохранения Республики Беларусь, разрабатываемый на основе клинических протоколов и определяющий объем медицинской помощи пациенту (объем профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных услуг) с учетом возможных видов, форм и условий ее оказания, а также требования к результатам оказания медицинской помощи пациенту при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации;

экспертные оценки – основанные на профессиональном опыте описательные, качественные, количественные оценки процессов, явлений, не поддающихся в принципе или в данной ситуации непосредственному измерению, строгому расчету методами точных наук или иными нормативными инструментами.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Определение целевой популяции пациентов выполняется с целью отражения реального количества пациентов с определенной нозологией, нуждающихся в использовании конкретной медицинской технологии.

ПОРЯДОК ВЫПОЛНЕНИЯ РАСЧЕТОВ

1. На основании формы 1 государственной отчетности Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания» и других статистических форм отчетности, содержащих информацию по интересующей нозологии, устанавливается общее число пациентов с интересующей нозологией на момент проведения исследования (в случае отсутствия других временных рамок).

Анализ чувствительности необходим при определении диапазона значений общей популяции в случае наличия неопределенности данных (то есть, если значения различаются в течение выбранного временного промежутка или в случае получения информации из нескольких источников), а также при использовании статистических методов в случае переноса данных, полученных при анализе выборки, на генеральную совокупность пациентов.

2. Из рассчитанного общего числа пациентов выделяют группу, нуждающуюся в применении определенной медицинской технологии в соответствии с течением, стадией, формой (и т.д.) интересующей

нозологии. Основанием для сужения группы пациентов является инструкция по применению медицинской технологии (лекарственного средства, интервенционного метода и т.д.). В случае отсутствия национальных статистических и эпидемиологических данных о точном числе пациентов соответствующей группы допустимо использовать международные эпидемиологические данные.

Анализ чувствительности необходим при определении диапазона значений количества пациентов в рассчитанной группе в случае неоднозначности используемых для анализа статистических и эпидемиологических данных, а также при использовании статистических методов в случае переноса данных, полученных при анализе выборки, на генеральную совокупность пациентов. Определяется, как правило, диапазон значений, в пределах которого возможно колебание рассчитанных величин.

3. На следующем этапе учитывают противопоказания к назначению интересующей медицинской технологии в рассчитанной популяции пациентов, которые подлежат использованию данной технологии. Для выделения группы пациентов, у которых невозможно использовать интересующую медицинскую технологию (непереносимость, высокий риск осложнений, отсутствие технической возможности использования и т.д.), используются численные значения, полученные при анализе результатов клинических исследований (данные о включении/исключении пациентов из исследования, причины отмены лекарственного препарата или метода лечения, частота развития неблагоприятных исходов применения медицинской технологии и т.д.).

Анализ чувствительности: необходим при определении диапазона значений в случае неоднозначности данных, полученных из литературных источников (клинические исследования, мета-анализы, систематические обзоры) или собственно проведенных клинических испытаний. Определяется, как

правило, диапазон значений, в пределах которого возможно колебание рассчитанных величин.

Приложение 1
к инструкции «Определение целевой
популяции пациентов при оценке
медицинской технологии»

ПРИМЕР ОЦЕНКИ РЕАЛЬНОЙ ЧИСЛЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ,
СТРАДАЮЩИХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И НУЖДАЮЩИХСЯ
В НАЗНАЧЕНИИ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
(на примере дабигатрана этексилата)

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ (ФП)

По данным Европейской статистики ФП встречается у 0,8–2% (в среднем 1,4%) населения (ACC/АНА/ESC guidelines; Y.Miyasaka et al. Circulation 2006;114:119–125; J.Heeringa Eur Heart J 2006;27:949–953; ESC Guidelines 2012). Полученная расчетная величина (1,4%) взята в качестве минимального показателя распространенности ФП в популяции Республики Беларусь. **Максимальные показатели распространенности ФП определены в Испании – 4,8%** (CARDIOTENS 1999. Rev Esp Cardiol. 2002;55:943–52; L.Cea-Calvo Rev Esp Cardiol. 2007;60:616–24). Показатель 4,8% определен как максимальный показатель распространенности ФП в популяции Республики Беларусь. При оценке общей популяции пациентов с ФП в Республике Беларусь включена возрастная группа людей с 40-летнего возраста (на основании результатов Фремингемского исследования, где было установлено, что риск развития ФП начиная с 40-летнего возраста составляет 1:4 независимо от возраста и 1:6 независимо от наличия СН или ИМ в анамнезе). В 2012 году в Республике Беларусь проживало 4 625 217 человек старше 40 лет. При расчетах общего количества пациентов с ФП учитывали преобладание заболевания у лиц старше 65 лет – 83% (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, 2011 г. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2011 г.; Приложение к №4, с.3–79).

Следовательно, распространенность ФП в Республике Беларусь могла составить (с учетом европейских данных) 22 242 чел. (при минимальном показателе 1,4%):

распространенность в популяции старше 65 лет: $1\ 299\ 596 \times 1,2\% : 100\% = 15\ 595$ чел.;

распространенность в популяции младше 65 лет: $3\,323\,621 \times 0,2\% : 100\% = 6\,647$ чел.
С учетом максимального показателя (4,8%) распространенность ФП могла составить 80 596 чел.:

распространенность в популяции старше 65 лет: $1\,299\,596 \times 3,9\% : 100\% = 50\,684$ чел.;

распространенность в популяции младше 65 лет: $3\,323\,621 \times 0,9\% : 100\% = 29\,912$ чел.

Установлено, что пароксизмальная форма ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у части пациентов (2–3%), у которых отсутствуют факторы, способствующие прогрессированию заболевания (Jahangi A. Circulation 2007 115: 3050–3056).

$2,5\%$ от 22242=556; $22242 - 556 = 21\,686$;

$2,5\%$ от 80596 = 2014; $80596 - 2014 = 78\,582$.

Следовательно, общее количество пациентов с постоянной формой ФП составит от 21 686 чел. при минимальном показателе распространенности 1,4% до 78 582 чел. при максимальном показателе распространенности 4,8%.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ В НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Учитывая факторы риска по шкале CHADS₂VASc, при наличии одного большого фактора риска или 2 и менее клинически значимых умеренных факторов (≥ 2 балла), предпочтение отдают оральным антикоагулянтам. По результатам эпидемиологического исследования, доля пациентов с наличием по шкале CHADS₂ более 2 баллов составляет 50–60%, в среднем 55% (Van Walraven C. Arch Intern Med. 2003, 163:936).

Рассчитываем долю пациентов, нуждающихся в назначении антикоагулянтов:

$21686 \times 55\% : 100\% = 11\,927$ чел. при среднем показателе 1,4%;

$78582 \times 55\% : 100\% = 43\,220$ чел. при максимальном показателе 4,8%.

Следовательно, общее количество пациентов с постоянной формой ФП и нуждающихся в назначении антикоагулянтов составит 11 927 чел. при распространенности ФП 1,4% и 43 220 чел. при распространенности ФП 4,8%.

Установлено, что варфарин назначается только половине пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии (Go A. Ann Intern Med. 1999. 131:927–34). При лечении варфарином МНО находится в пределах целевых значений 2,0–3,0 у 56% пациентов, ниже 2,0 – у 14% пациентов, выше 3,0 – у 30% больных; такое распределение соответствует данным, полученным в ходе крупных международных исследований, и примерно соответствует данным российских авторов (Roskell N. Thromb Haemost 2010; 104: 1106–1115; Гиляров М.Ю., 2011).

Приверженность к приему варфарина составляет 80% (S.Stewart, *Heart* 2001;86:516–521).

Расчет: $11927 : 2 = 5\,963$ чел. принимают варфарин, с учетом приверженности – 4 770 чел. (80% пациентов привержены к терапии).

$5963 \times 80\% : 100\% = 4\,770$ чел. привержены к варфарину, следовательно:

$5963 - 4770 = 1\,193$ чел. – не привержены к лечению варфарином.

$4770 \times 56\% : 100\% = 2\,671$ чел. имеют показатель МНО в пределах терапевтического уровня, следовательно:

$4770 - 2671 = 2\,099$ чел. показатель МНО не находится в терапевтическом окне.

Из этого количества пациентов исключаем 30% (показатель МНО выше 3)

$2099 \times 30\% : 100\% = 629$,

тогда $2099 - 629 = 1\,470$ показатель МНО не достигает целевых значений.

Итого: 5963 (врачи не назначают варфарин) + 1193 (не привержены к лечению) + 1470 (показатель МНО не достигает целевых значений) = 8 626.

Следовательно, 8 626 человек могут нуждаться в назначении новых антикоагулянтов при распространенности ФП 1,4%.

Расчет: $43220 : 2 = 21610$ человек принимают варфарин, с учетом приверженности – 17288 (80% пациентов привержены к терапии).

$21610 \times 80\% : 100\% = 17288$ чел. привержены к варфарину, следовательно:

$21610 - 17288 = 4322$ не привержены к лечению варфарином.

$17288 \times 56\% : 100\% = 9\,681$ чел. имеют показатель МНО в пределах терапевтического уровня, следовательно:

$17288 - 9681 = 7\,607$ чел. показатель МНО не находится в терапевтическом окне.

Из этого количества пациентов исключаем 30% (показатель МНО выше 3)

$7607 \times 30\% : 100\% = 2282$,

тогда $7607 - 2282 = 5\,325$ показатель МНО не достигает целевых значений.

Итого: 21610 (врачи не назначают варфарин) + 4322 (не привержены к лечению) + 5325 (показатель МНО не достигает целевых значений) = 31 257.

Следовательно, 31257 человек могут нуждаться в назначении новых антикоагулянтов при распространенности ФП 4,8%.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ПРОТИВОПОКАЗАНО НАЗНАЧЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Основными противопоказаниями к назначению дабигатрана этексилата являются:

- повышенная чувствительность к основному действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ;

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- продолжающееся клинически значимое кровотечение;
- состояния с высоким риском большого кровотечения: имеющаяся или недавняя гастроинтестинальная язва, злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение спинного или головного мозга, недавняя операция на головном мозге, позвоночнике, офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированный или подозреваемый варикоз вен пищевода, артериовенозная мальформация, аневризмы сосудов или серьезные интраспинальные или интрацеребральные сосудистые нарушения;
- одновременный прием с каким-нибудь антикоагулянтом, например НМГ, НФГ, фондапаринукс, пероральными антикоагулянтами, за исключением случаев перехода к/от терапии Прадакса, или в случае применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- печеночная недостаточность или заболевания печени, которые могут оказать влияние на выживаемость;
- сопутствующее системное лечение кетоконазолом, циклоспорином, итраконазолом, такролимусом, дронедароном.

В группе пациентов с ФП в соответствии с полом и возрастом были установлены сопутствующие заболевания (0,3%), при которых назначение антикоагулянтов противопоказано, а также определены факторы риска развития инсультов (K.Carroll. British Journal of General Practice, November 2001; 884–891). Доля пациентов с хотя бы одним противопоказанием к назначению антикоагулянтов среди мужчин составила 5% в возрасте от 45 до 64 лет и 14% в возрасте старше 75 лет. Среди женщин противопоказания к назначению антикоагулянтов были отмечены у 7% пациенток в возрасте от 45 до 64 лет и 16% – старше 75 лет. В среднем, у пациентов с ФП и одним или несколькими факторами риска развития инсульта распространенность сопутствующих заболеваний, при которых назначение антикоагулянтов противопоказано, составляет 13,8% (K.Carroll. British Journal of General Practice, November 2001; 884–891). Из общего числа пациентов (8626 человек при распространенности ФП 1,4% и 31257 человек при распространенности ФП 4,8%), нуждающихся в назначении новых антикоагулянтов, исключаем долю пациентов, имеющих противопоказания к ЛС:

Из 8626 человек исключаем 1190, получаем 7436:

$$8626 \times 13,8\% : 100\% = 1190,$$

$$8626 - 1190 = 7436.$$

Из 31257 человек исключаем 4313, получаем 26944:

$$31257 \times 13,8\% : 100\% = 4313$$

$$31257 - 4313 = 26\ 944.$$

Выводы: следовательно, итоговое количество пациентов с ФП и нуждающихся в назначении новых антикоагулянтов, составит 7 436 человек при минимальной распространенности заболевания в популяции 1,4% и 26 944 человека при максимальной распространенности заболевания в популяции 4,8%.

Приложение 2
к инструкции «Определение целевой
популяции пациентов при оценке
медицинской технологии»

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ФОРМА ОТЧЕТА

1. Руководитель исследования: фамилия, имя, отчество, место работы, должность, ученая степень и звание.
2. Данные об исследователях: фамилия, имя, отчество; место работы с указанием должности; адрес места работы с указанием индекса, рабочий телефон, факс, электронная почта.
3. База исследования.
4. Анализируемая нозология (описание, классификация).
5. Анализируемая медицинская технология с кратким описанием (показания, противопоказания, осложнения).
6. Порядок расчетов.
7. Выводы.
8. Перечень литературных источников, использованных при проведении исследования.