

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель
Министра здравоохранения
Республики Беларусь



Д.Л. Пиневиц

2018 г.
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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра
Республики Беларусь

_____ Д. Л. Пиневиц
28.12.2018
Регистрационный № 246-1218

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕЛЕВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ ОЦЕНКЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: канд. мед. наук И. Н. Кожанова, д-р мед. наук, доц. М. М. Сачек, Н. Е. Хейфец, канд. мед. наук И. С. Романова, канд. мед. наук Л. Н. Гавриленко

Минск 2018

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод определения целевой популяции пациентов при оценке медицинской технологии. Для целей настоящей инструкции используются следующие термины и их определения: **анализ чувствительности** — оценка влияния изменения исходных параметров проекта на его конечные характеристики; **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; **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.

Инструкция предназначена для руководителей организаций здравоохранения, структурных подразделений организаций здравоохранения, врачей клинических фармакологов, главных специалистов Министерства здравоохранения Республики Беларусь, менеджеров по доступу лекарственных средств на рынок, руководителей медицинских отделов представительств фармацевтических компаний, руководителей отделов научно-исследовательских работ предприятий в сфере разработки, производства и реализации лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Статистические данные о состоянии здравоохранения и здоровья населения, содержащие информацию по анализируемой нозологии.
2. Национальные и международные эпидемиологические данные.
3. Информация об анализируемой медицинской технологии (для лекарственных средств — инструкция по применению, результаты клинических исследований, метаанализов, систематических обзоров).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. На основании статистических данных о состоянии здравоохранения и здоровья населения, содержащих информацию по интересующей нозологии, устанавливается общее число пациентов с интересующей нозологией на момент исследования (в случае отсутствия других временных рамок).

Анализ чувствительности необходим при определении диапазона значений общей популяции в случае неопределенности данных (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 числа пациентов в рассчитанной группе в случае неоднозначности используемых для анализа статистических и эпидемиологических данных, а также применении 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, у которых может быть использована данная технология. Для выделения группы пациентов, у которых невозможно использовать интересующую медицинскую технологию (непереносимость, высокий риск осложнений, отсутствие технической возможности использования и т. д.), применяют численные значения, полученные при анализе результатов клинических исследований (данные о включении/исключении пациентов из исследования, причины отмены лекарственного средства или метода лечения, частота неблагоприятных исходов применения медицинской технологии и т. д.).

Анализ чувствительности: необходим при определении диапазона значений в случае неоднозначности данных, полученных из источников литературы (клинические исследования, метаанализы, систематические обзоры), а также собственных клинических испытаний. Определяется, как правило, диапазон значений, в пределах которого возможно колебание рассчитанных величин.

**Пример оценки реальной численности пациентов, страдающих
фибрилляцией предсердий и нуждающихся
в назначении новых пероральных антикоагулянтов
(на примере дабигатрана этексилата)**

Определение числа пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий (ФП)

По данным Европейской статистики ФП встречается у **0,8–2 % (в среднем 1,4 %)** населения (ACC/AHA/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. **Максимальный показатель распространенности ФП определен в Испании — 4,8 %** (CARDIOTENS 1999. Rev Esp Cardiol. 2002; 55: 943–52; L. Sea-Calvo Rev Esp Cardiol. 2007; 60: 616–24). Уровень 4,8 % отмечен 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 г. в Республике Беларусь проживало 4 625 217 человек старше 40 лет. При расчетах общего числа пациентов с ФП учитывали преобладание заболевания у лиц старше 65 лет — 83 % (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, 2011. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2011; приложение к № 4, с. 3–79).

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

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

распространенность в популяции моложе 65 лет: $3\,323\,621 \times 0,2\% : 100\% = 6647$ человек.

С учетом максимального показателя (4,8 %) распространенность ФП могла составить 80 596 человек:

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

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

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 22 242 = 556; 22 242–556 = 21 686;

2,5 % от 80 596 = 2014; 80 596–2014 = 78 582.

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

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:

$21\,686 \times 55\% : 100\% = 11\,927$ человек при среднем показателе 1,4 %;

$78\,582 \times 55\% : 100\% = 43\,220$ человек при максимальном показателе 4,8 %.

Следовательно, общее количество пациентов с постоянной формой ФП и нуждающихся в назначении антикоагулянтов составит 11 927 человек при распространенности ФП 1,4 % и 43 220 человек 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 %; 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: $11\,927 : 2 = 5963$ человека принимают варфарин, с учетом приверженности — 4770 человек (80 % пациентов привержены к терапии).

$5963 \times 80\% : 100\% = 4770$ человек привержены к варфарину, следовательно:

$5963 - 4770 = 1193$ человек — не привержены к лечению варфарином.

$4770 \times 56\% : 100\% = 2671$ человек имеют показатель МНО в пределах терапевтического уровня, следовательно:

$4770 - 2671 = 2099$ человек показатель МНО не находится в терапевтическом окне.

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

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

тогда $2099 - 629 = 1470$ — показатель МНО не достигает целевых значений.

Итого: 5963 (врачи не назначают варфарин) + 1193 (не привержены к лечению) + 1470 (показатель МНО не достигает целевых значений) = 8626.

Следовательно, 8626 человек могут нуждаться в назначении новых антикоагулянтов при распространенности ФП 1,4 %.

Расчет: $43\,220 : 2 = 21\,610$ человек принимают варфарин, с учетом приверженности — 17 288 (80 % пациентов привержены к терапии).

$21\ 610 \times 80\ \% : 100\ \% = 17\ 288$ человек привержены к варфарину, следовательно:

$21\ 610 - 17\ 288 = 4322$ не привержены к варфарину.

$17\ 288 \times 56\ \% : 100\ \% = 9681$ человек имеют показатель МНО в пределах терапевтического уровня, следовательно:

$17\ 288 - 9681 =$ у 7607 человек — показатель МНО не находится в терапевтическом окне.

Из этого числа пациентов исключаем $30\ \%$ (показатель МНО выше 3)

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

тогда $7607 - 2282 = 5325$ показатель МНО не достигает целевых значений.

Итого: $21\ 610$ (врачи не назначают варфарин) + 4322 (не привержены к лечению) + 5325 (показатель МНО не достигает целевых значений) = $31\ 257$.

Следовательно, $31\ 257$ человек могут нуждаться в назначении новых антикоагулянтов при распространенности ФП $4,8\ \%$.

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-либо антикоагулянтом, например, НМГ, НФГ, фондапаринукс, а также 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 инсультов (К. 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 $14\ \%$ — 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 % (К. Carroll. British Journal of General Practice, November 2001; 884–891). Из общего числа пациентов (8626 человек при распространенности ФП 1,4 % и 31 257 при распространенности ФП 4,8 %), нуждающихся в назначении новых антикоагулянтов, исключаем долю лиц, имеющих противопоказания к ЛС:

Из 8626 человек исключаем 1190, получаем 7436:

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

$$8626 - 1190 = 7436.$$

Из 31 257 человек исключаем 4313, получаем 26 944:

$$31\ 257 \times 13,8 \% : 100 \% = 4313;$$

$$31\ 257 - 4313 = 26\ 944.$$

Выводы: следовательно, итоговое число пациентов с ФП и нуждающихся в назначении новых антикоагулянтов, составит 7436 человек при минимальной распространенности заболевания в популяции 1,4 % и 26 944 человека при максимальной распространенности заболевания в популяции 4,8 %.

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 источников литературы, использованных при выполнении исследования.