

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
3 октября 2008 г.
Регистрационный № 041-0508

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ДОКАЗАННОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УСЛОВИЯХ
ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. А.В. Хапалюк, канд. мед. наук И.Н. Кожанова,
канд. мед. наук И.С. Романова

Минск 2008

Инструкция «Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных средств с доказанной эффективностью для лечения больных с хроническими заболеваниями в условиях практического здравоохранения» предназначена для клинических фармакологов, организаторов здравоохранения, главных врачей, заведующих отделениями, заведующих аптеками.

Предложенный вариант расчета клинической эффективности и экономической целесообразности применения лекарственных средств (ЛС) для лечения пациентов с хроническими заболеваниями может быть использован при:

- формировании и внесении дополнений (изменений) в национальные клинические протоколы диагностики и лечения, Перечень основных ЛС, формулярные списки учреждений здравоохранения;
- сравнении альтернативных видов фармакотерапии с учетом национальных особенностей системы здравоохранения.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Специального оборудования не требуется.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Представленный в инструкции метод можно разделить на два этапа:

1. *Прогнозирование клинической эффективности ЛС.*
2. *Расчет экономической целесообразности применения ЛС.*

1. Прогнозирование клинической эффективности ЛС основано на математическом моделировании, заключающемся в расчете потенциальной эффективности ЛС, применяемого редко (1), а также оценке потенциальной эффективности нового, не используемого ранее препарата (2).

Источниками информации при проведении моделирования являются данные локального аудита фармакотерапии хронических заболеваний и результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) ЛС.

Для оценки потенциальной эффективности лекарственного препарата, применяемого редко (есть резерв использования у пациентов, имеющих показания), рассчитывается число предотвращенных клинических исходов в популяции — *NEPP (number of events prevented in your population)*:

$$NEPP = n \times P_d \times r_u \times P_{inc} \times RRR \times P_{adh}. \quad (1)$$

Для оценки потенциальной эффективности нового, не используемого ранее препарата, применяется показатель *PPE (number of prevented or postponed events)* — число предотвращенных или отсроченных клинических исходов:

$$PPE = n \times P_d \times P_{e-u} \times r_{e-u} \times RRR \times P_{adh}. \quad (2)$$

В формулах (1) и (2) использованы следующие обозначения:

n (*number*) — размер популяции;

P_d (*prevalence of disease*) — заболеваемость или распространенность заболевания в популяции;

P_{inc} (*incremental*) — доля пациентов, имеющих показания к лечению (*eligible*), у которых возможен прирост эффективности при назначении ЛС. Этот параметр рассчитывается как разность доли пациентов, имеющих показания к лечению P_e (*eligible*), и доли пациентов, которые уже получают ЛС P_t (*treated*) и имеют противопоказания P_{ci} (*contra-indication*) и непереносимость P_{int} (*intolerance*) препарата:

$$P_{inc} = [P_e - (P_t + P_{ci} + P_{int})];$$

r_u (*untreated*) — риск неблагоприятного клинического исхода среди пациентов с интересующим заболеванием, не принимающих лекарственный препарат:

$$r_u = \frac{risk}{(1 - P_t) + [P_t \times (1 - RRR)]},$$

где $(1 - P_t)$ — доля пациентов, не принимающих препарат;

$(P_t \times (1 - RRR))$ — доля пациентов, принимающих препарат, но без эффекта;

risk — значение интересующих клинических исходов у пациентов с заболеваниями в реальной клинической практике;

P_{e-u} — доля пациентов, имеющих показания к лечению, но не получающих лечения. Рассчитывается как разность между долей пациентов, имеющих показания к лечению (P_e), и долями пациентов, имеющих противопоказания (P_{ci}) и непереносимость (P_{int}):

$$P_{e-u} = P_e - (P_{ci} + P_{int});$$

r_{e-u} (*probability of events / mean number of events per patient per eligible but untreated patient*) — вероятность события или среднее число событий для пациентов, имеющих показания к лечению, но не получающих лечения. Величина r_{e-u} при использовании в расчетах потенциального эффекта для ранее не применявшихся препаратов не требует коррекции, и можно использовать среднее число событий у пациента с определенным заболеванием без учета проводимого лечения;

P_{adh} (*adherence*) — приверженность к лечению (соблюдение пациентом назначенного лечения). Если данные о приверженности к лечению отсутствуют, показатель равен единице и считается, что все больные принимают ЛС в соответствии с инструкцией (что на самом деле бывает очень редко);

RRR (*relative risk redaction*) — снижение относительного риска, связанное с лечебным вмешательством. Это отражает уменьшение исходного риска в группе изучаемого вмешательства в отношении интересующего клинического исхода.

Ряд значений для вычислений получают из данных локального аудита лекарственной терапии или локального фармакоэпидемиологического исследования: P_e , P_t , *risk*. Данные о доле больных с противопоказаниями (P_{ci}), непереносимостью (P_{int}) и о приверженности (P_{adh}) больных берутся из РКИ либо также могут быть получены при проведении фармакоэпидемиологических исследований. Снижение относительного риска, связанное с лечебным вмешательством (*RRR*) — показатель, который определяется по результатам РКИ.

2. Для расчета экономической целесообразности применения ЛС используется базисный метод клинко-экономического анализа — оценка «затраты-эффективность» (*cost-effectiveness analysis*). Этот тип клинко-экономического анализа позволяет рассчитать затраты, приходящиеся на единицу эффективности. В качестве показателя эффективности медицинской технологии (*Ef*) используется либо рассчитанное число предотвращенных клинических исходов в популяции (*NEPP*), либо число предотвращенных или отсроченных клинических исходов (*PPE*).

При проведении экономического анализа медицинской технологии рассчитывается показатель соотношения «затраты/эффективность» по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef},$$

где *CER* — соотношение «затраты/эффективность», показывающее затраты, приходящиеся на единицу эффективности;

DC — прямые затраты;

IC — косвенные затраты;

Ef — эффективность применения медицинской технологии.

Сравнение соотношения затрат и эффективности двух медицинских технологий показывает стоимость дополнительной единицы конечного результата лечения. При анализе приращения затрат разница между издержками двух альтернативных вариантов лечения делится на разницу в их эффективности:

$$CER_{incr} = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2},$$

CER_{incr} — показатель приращения эффективности затрат;

DC_1 и IC_1 — прямые и косвенные затраты соответственно при применении технологии 1;

DC_2 и IC_2 — прямые и косвенные затраты соответственно при применении технологии 2;

Ef_1 и Ef_2 — эффекты лечения при использовании технологии 1 и 2 соответственно.

Анализ приращения затрат необходим тогда, когда технология 1 эффективнее технологии 2, но затраты на нее выше. Если технология 1 эффективнее технологии 2 и затраты на нее ниже, в этом случае технология 1 является доминирующей.

В связи с тем, что затраты, понесенные сейчас, субъективно воспринимаются как более существенные, чем те, которые предстоит понести в будущем, существует необходимость проведения дисконтирования затрат с включением в экономические расчеты степени дисконта (ставка рефинансирования Национального банка Республики Беларусь на момент исследования). Фактор, на который умножается величина будущих затрат, математически может быть выражен формулой:

$$\frac{1}{(1 + r)^n},$$

где n — число лет, r — степень дисконта.

При моделировании происходит упрощение реальности, что снижает точность расчета показателей клинической эффективности ЛС и затрат на лечение. Для нивелирования возможных погрешностей необходим анализ чувствительности. Он показывает, как изменятся результаты исследования, если изменить включенные в формулы расчета величины параметров. Проверке на чувствительность могут быть подвергнуты любые параметры, вводимые в расчеты. При этом различают одновариантный анализ чувствительности при изменении одного из исходных параметров и многовариантный — при колебании двух и более исходных параметров.

Предложенные методические подходы позволяют проводить перспективное прогнозирование эффективности лекарственных средств и сравнивать альтернативные виды терапии в условиях национальных особенностей системы здравоохранения.

Пример расчетов: По данным ретроспективного анализа медицинской документации 405 пациентов, перенесших инфаркт миокарда и наблюдавшихся в кардиологическом диспансере, установлена низкая частота назначения статинов, в среднем $13,38\% \pm 2,2$ (за три года). Риск развития сердечно-сосудистой смерти в течение трех лет составил 16%, а повторного нефатального инфаркта миокарда — 15%. Рассчитать потенциальную клиническую эффективность статинов в полученной выборке пациентов и стоимость предупреждения одного неблагоприятного исхода.

1. Рассчитываем число неблагоприятных исходов, которые можно предупредить при условии назначения статинов всем пациентам, имеющим показания. Используем формулу (1):

$$NEPP = n \times P_d \times r_u \times P_{einc} \times RRR \times P_{adh},$$

где $n \times P_d$ — 405 пациентов, перенесших инфаркт миокарда;

$$r_u = 0,33$$

$$r_u = \frac{risk}{(1 - P_t) + (P_t \times (1 - RRR))},$$

$P_t = 13,38\%$ или 0,13 (результаты собственного исследования)

$risk = 15\% + 16\% = 31\%$ или 0,31 (результаты собственного исследования)

$RRR = 0,37$ (снижение относительного риска развития сердечно-сосудистой смерти и повторного нефатального инфаркта миокарда в группе принимавших симвастатин, по данным рандомизированного исследования 4S)

$$P_{einc} = 0,81$$

$$P_{einc} = [P_e - (P_t + P_{ci} + P_{int})].$$

$P_e = 100\%$ или 1

$P_t = 13,38\%$ или 0,13 (результаты собственного исследования)

$P_{ci} + P_{int} = 6\%$ или 0,06 (по данным рандомизированного исследования 4S)

$P_{adh} = 80\%$ или 0,8 — уровень приверженности, достаточный для достижения клинически значимых различий между группами сравнения (результаты международных исследований у пациентов, принимающих статины).

$RRR = 0,37$ (снижение относительного риска развития сердечно-сосудистой смерти и повторного нефатального инфаркта миокарда в группе принимавших симвастатин, по данным рандомизированного исследования 4S).

$$NEPP = n \times P_d \times r_u \times P_{einc} \times RRR \times P_{adh}$$

$$NEPP = 405 \times 0,33 \times 0,81 \times 0,37 \times 0,8$$

$$NEPP = 32$$

2. Вычисляем дополнительные затраты на предупреждение одного неблагоприятного исхода при условии назначения симвастатина, где в качестве показателя эффективности (Ef) принимаем рассчитанное при моделировании возможное число неблагоприятных исходов (32). За показатель затрат приняты только прямые расходы на приобретение симвастатина (DC) в дозе, рекомендованной в исследовании 4S (20 мг в сутки).

Устанавливаем среднюю оптовую цену упаковки симвастатина (табл.).

Оптовая цена симвастатина

<i>Фирма поставщик</i>	<i>«Зокор» MERCK SCHARP & DOHME (20 мг № 28)</i>
Доминантфарм	51036 руб.
Титан	53629,8 руб.
Витфарма	51076 руб.
Интерфармакс	51076 руб.
Средняя оптовая цена	51704,45 руб.

Примечание. Цены в белорусских рублях на 11.01.07 по данным информационной службы «Фармсервис».

Стоимость одной дозы ЛС рассчитывается как отношение средней оптовой цены упаковки к количеству доз в упаковке (28 таблеток) и составит 1846,58 бел. руб. для препарата «Зокор».

Стоимость одной суточной дозы препарата совпадает со стоимостью одного дня лечения.

Длительность лечения 405 пациентов статинами в течение одного года составляет 147 825 дней.

Стоимость курса лечения в течение одного года рассчитывается как произведение количества дней лечения в году (147 825 дней) и стоимости одной дозы препарата и составит 272 970 688,5 бел. руб. для препарата «Зокор».

Учитывая длительность исследования (три года) и предполагая, что стоимость в каждом из трех лет будет одинаковая, проводим *дисконтирование затрат*. Степень дисконта принята за 10% (ставка рефинансирования Национального банка Республики Беларусь с 01.12.06 по 29.01.07). Находим фактор дисконтирования:

для первого года фактор дисконтирования 0,90;

для второго года — 0,83;

для третьего года — 0,75.

Принимая во внимание рассчитанный фактор дисконтирования и стоимость одного года лечения, определяем стоимость терапии статинами 405 пациентов за три года:

Прямые затраты на препарат «Зокор» за три года составят: 676 967 307,47 бел. руб.:

$272\,970\,688,5 \text{ бел. руб.} \times 0,90 = 245\,673\,619,65 \text{ бел. руб.}$ в первый год лечения;

$272\,970\,688,5 \text{ бел. руб.} \times 0,83 = 226\,565\,671,45 \text{ бел. руб.}$ во второй год лечения;

$272\,970\,688,5 \text{ бел. руб.} \times 0,75 = 204\,728\,016,37 \text{ бел. руб.}$ в третий год лечения.

Дополнительные прямые затраты на предупреждение одного неблагоприятного клинического исхода – это отношение стоимости курса лечения в течение трех лет к числу неблагоприятных исходов, которые удалось бы предотвратить у 405 пациентов за три года.

Дополнительные прямые затраты на предотвращение одного неблагоприятного исхода за три года составили бы 21 155 228,35 бел. руб. при условии назначения препарата «Зокор» в дозе 20 мг в течение трех лет и показателе приверженности 80%.

Анализ чувствительности модели проводится в соответствии с изменением показателя приверженности пациентов к лечению симвастатином (60, 80 и 100%) и прямых затрат на симвастатин (Вазилип, KRKA и Симвастерол, Polpharma SA).

В ходе расчетов было установлено, что дополнительные прямые затраты на предупреждение одного неблагоприятного клинического исхода (сердечно-сосудистой смерти и повторного нефатального ИМ) у 405 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, при условии назначения 20 мг симвастатина в течение трех лет могут снизиться при увеличении показателя приверженности к лечению с 60 до 100% в 1,7 раза.

Предполагая равную терапевтическую эквивалентность оригинального и генерических ЛС, прямые затраты на стоимость лечения 20 мг симвастатина в течение трех лет в 1,4 раза ниже при условии Вазилипа (KRKA) и в 3,4 раза ниже при использовании Симвастерола (Polpharma SA) по сравнению с терапией Зокором (MERCK SHARP & DOHME).