

Прогноз клинической эффективности на основе клинических исследований

Колбин Алексей Сергеевич

V Всероссийская конференция с международным участием
«Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств,
биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий»,
1.06.2017, Санкт - Петербург



Первый Санкт-Петербургский
государственный
медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

Заведующий кафедрой клинической
фармакологии и доказательной
медицины Первого Санкт-
Петербургского государственного
медицинского университета им.акад
И.П.Павлова



Санкт-Петербургский
государственный
университет

Профессор кафедры фармакологии
Медицинского факультета Санкт-
Петербургского государственного
университета



Международное общество
фармакоэкономических
исследований и
научного анализа исходов

Президент Санкт-Петербургского
отделения Международного общества
фармакоэкономических исследований и
научного анализа исходов (ISPOR)

Прогноз

Заключение о предстоящем развитии и исходе
чего то на основании **каких то** данных.

[Google.com](#)

Научно обоснованное суждение о возможных
состояниях объекта в **будущем** и (или) об
альтернативных путях и сроках их осуществления.

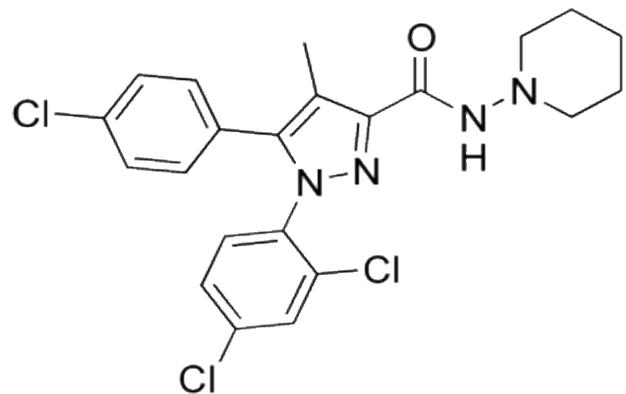
[Википедия](#)

Что меняется после лицензирования?

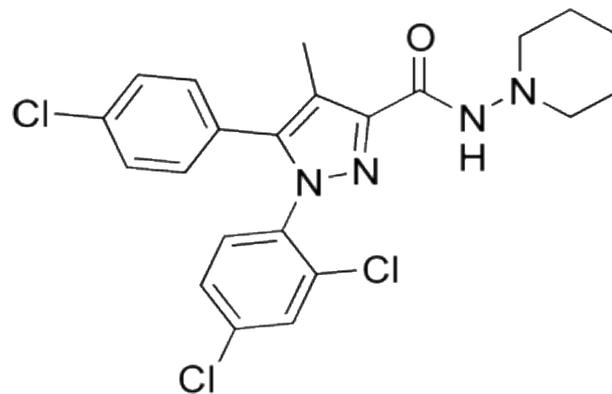
ДО



ПОСЛЕ



?



Что имеем в реальной клинической практике?

Гепатит С генотип 1

Схожие популяции пациентов

Пегилированный интерферон альфа и Рибавирин

РКИ

41-52%

Противовирусный ответ

Негативная вирусемия в
течении 12 недель после
окончания терапии

Обсервационные
исследования

3,5%

**Позитивные эффект
снижен в 12 раз**

Эволюция эффекта от медицинской технологии

● "позитивный ожидаемый эффект"

■ "негативный ожидаемый эффект"

неуправляемость

желаемые
эффекты

неожидаемые
эффекты

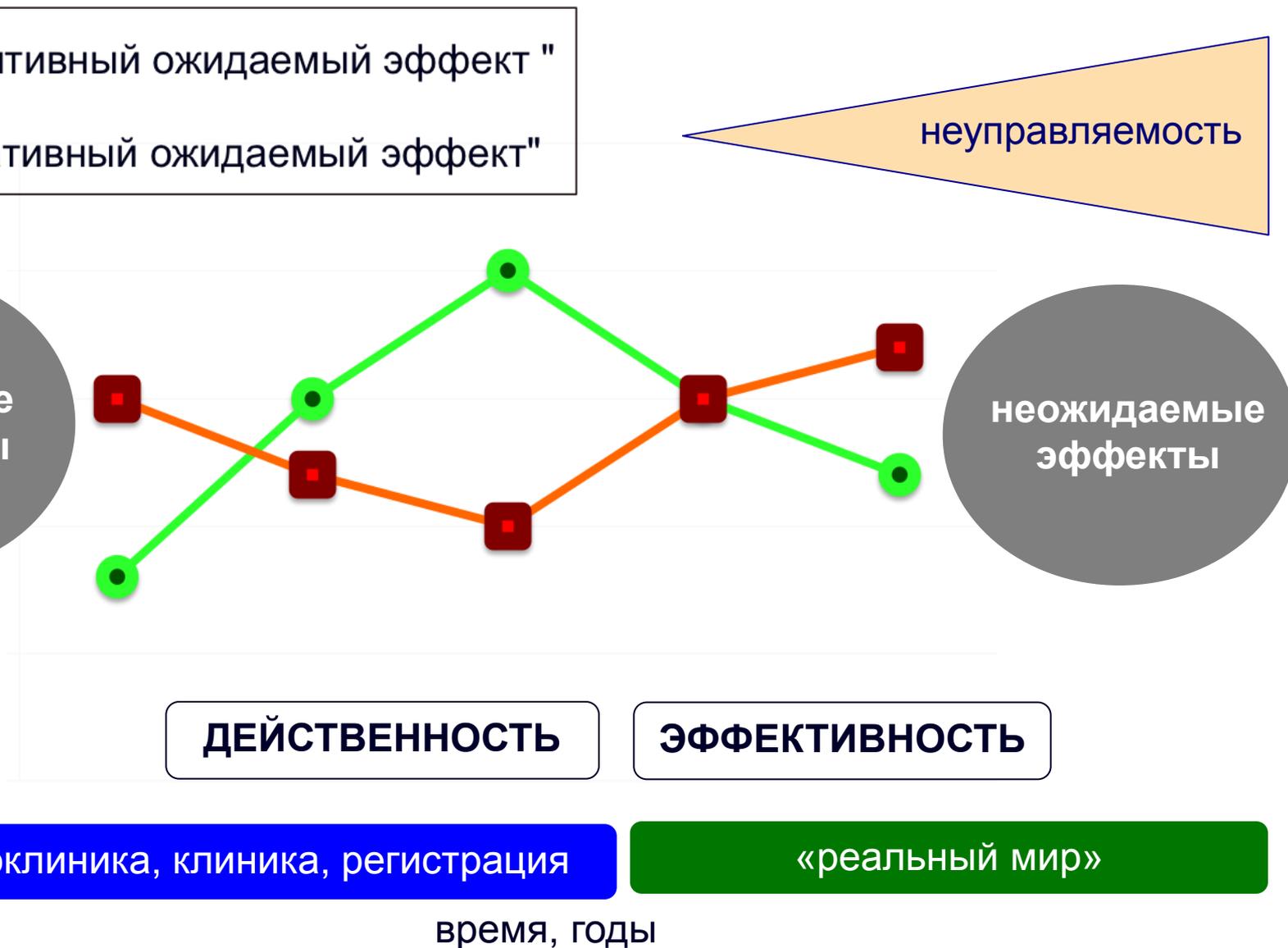
ДЕЙСТВЕННОСТЬ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

поиск, доклиника, клиника, регистрация

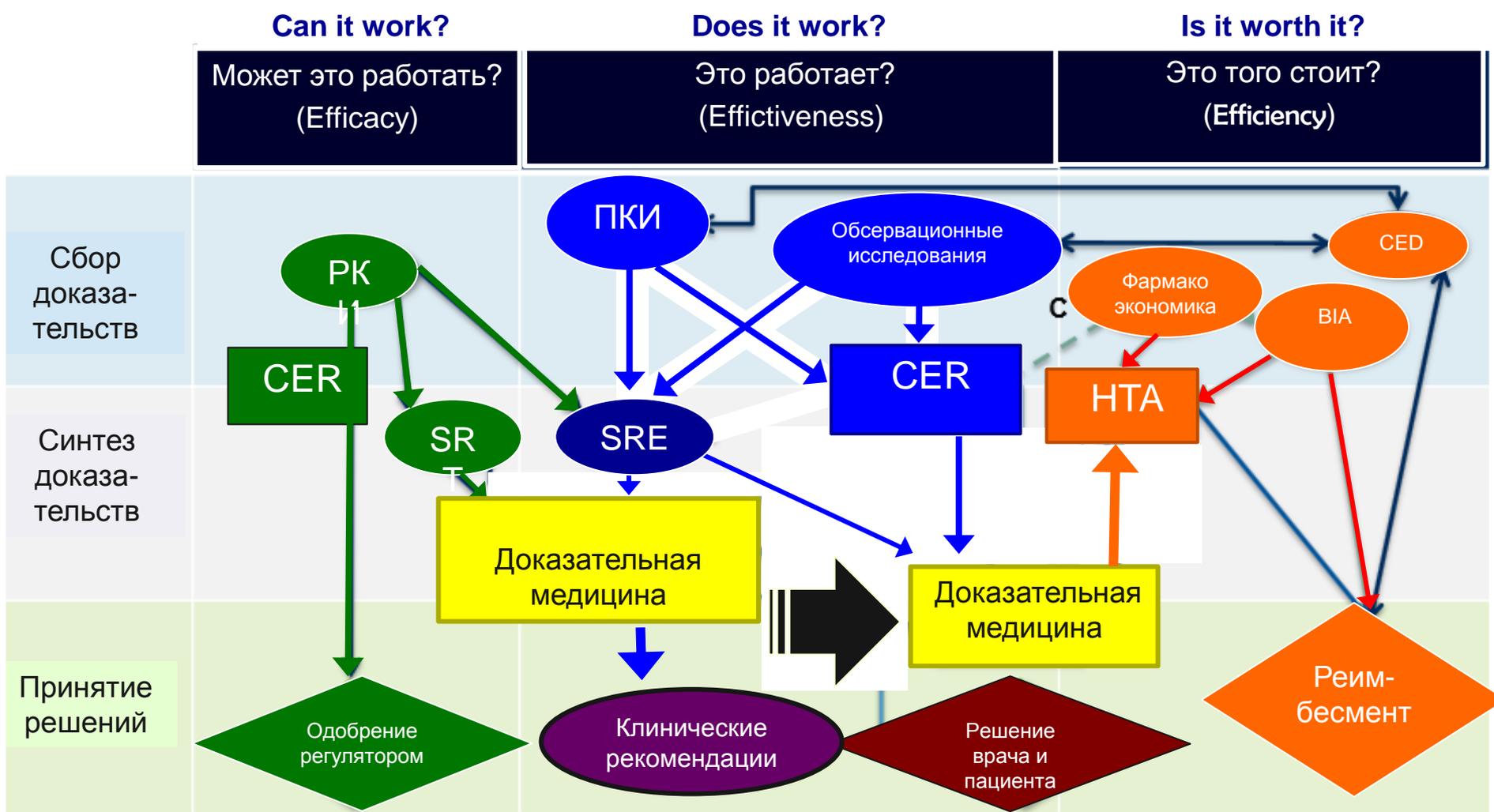
«реальный мир»

время, годы



Определение

термин	действенность	эффективность
Суть	<ul style="list-style-type: none">- ВмешательствоПольза > Вред- Преимущества над текущем состоянием	<ul style="list-style-type: none">- ВмешательствоПольза > Вред- Преимущества над текущем состоянием в реальной клинической практикой КОГДА технология внедрена
Ключевые слова	<ul style="list-style-type: none">• рандомизация в сравнении с плацебо;• селекция пациентов;• специализированные медицинские центры	<ul style="list-style-type: none">• наблюдационное исследование;• гетерогенная популяция; типичная практика (стандарты)



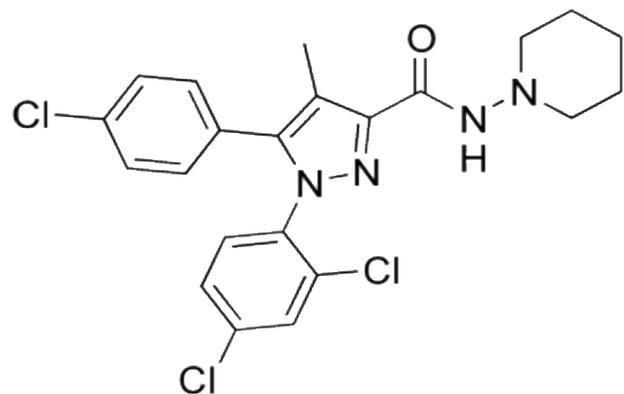
- SRT – синтез данных об РКИ;
- SRE – систематический обзор – мета-анализ обзор;
- ПКИ – прагматичное клиническое испытание;
- CER – использование (технологии) одновременно со сбором доказательств (coverage with evidence development);
- CER-сравнительная эффективность (реже действенность)

Что меняется после лицензирования?

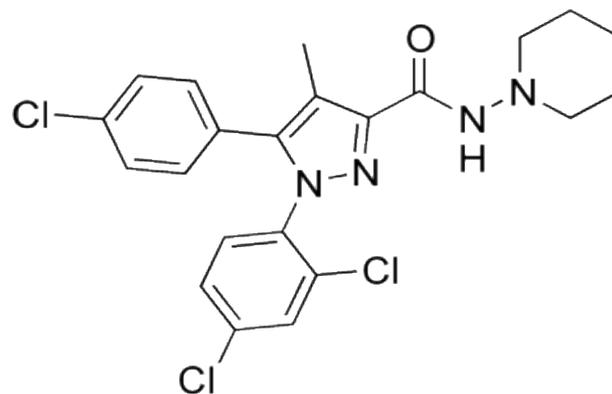
ДО



ПОСЛЕ



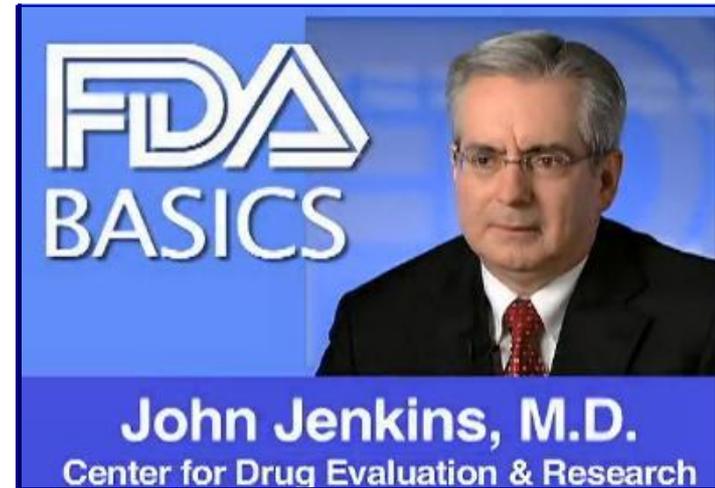
?



Какой пациент
для этого
лекарства?

Какое лекарство
для этого
пациента?

Ситуация сегодня



«В то время, когда мы утверждаем новые лекарства, мы не все о них знаем. И можем узнать все риски и пользу для населения на своем личном опыте у себя дома».

Lawrence J. Lesko День математического моделирования: Инновации в фармацевтике и медицине», Москва, 14.11.2012.

Концепция “efficacy-effectiveness gap” (EEG)

VALUE IN HEALTH 19 (2016) 75–81

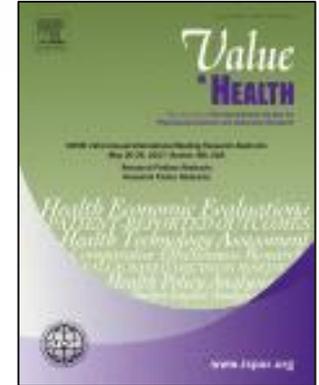


ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Comparative Effectiveness Research/Health Technology Assessment (HTA)

The “Efficacy-Effectiveness Gap”: Historical Background and Current Conceptualization

Clementine Nordon, MD PhD^{1,*}, Helene Karcher, PhD², Rolf H.H. Groenwold, PhD³, Mikkel Zöllner Ankarfeldt, PhD⁴, Franz Pichler, PhD⁵, Helene Chevrou-Severac, PhD⁶, Michel Rossignol, MD, PhD⁷, Adeline Abbe, MSc⁸, Lucien Abenhaim, MD, PhD², on behalf of the GetReal consortium

¹LASER Research, Paris, France; ²LASER Analytica, London, UK; ³Juli Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁴Novo Nordisk Australia; ⁵Takeda Pharmaceuticals International, Glattpark-Opf Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada



Три парадигмы EEG

Nordon C., et al.

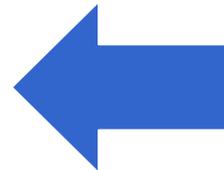
The "Efficacy-Effectiveness Gap": Historical Background and Current Conceptualization. *Value Health*. 2016 Jan;19(1):75-81.

Три концепция “efficacy-effectiveness gap” (EEG)

Парадигмы	Описание	Причины
EEG связана с реальными характеристиками системы здравоохранения	Идеальный эффект искажается реальными характеристиками системы здравоохранения, связанными с врачами, пациентами и доступом к ресурсам здравоохранения	<ul style="list-style-type: none"> В рутинной практике «соблюдение» врачами медицинских руководств не является оптимальным В рутинной практике приверженность пациентов не является оптимальной В рутинной практике существуют барьеры для доступа к ресурсам здравоохранения
EEG связана с проблемой метода, используемого для измерения эффекта	При исследовании действенности и эффективности используют разные схемы исследований и параметры дизайна	<ul style="list-style-type: none"> Концепция доказательной медицины и иерархия доказательств: действенность – это эффект препарата; РКИ являются критериальным стандартом для измерения действенности
EEG связана с проблемой сложного взаимодействия	Эффект является результатом сложных (и множественных) взаимодействий между биологическим эффектом препарата и «реальными» контекстуальными факторами	<ul style="list-style-type: none"> Некоторые контекстуальные факторы (в значительной степени) взаимодействуют с биологическим эффектом лекарственного средства («факторы эффективности») Дисбаланс в распределении этих факторов между исследованиями действенности и эффективности

Меры по приближению данных РКИ к “реальной жизни”

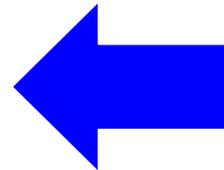
EEG связана с реальными характеристиками системы здравоохранения



Улучшение системы здравоохранения

Нереально?

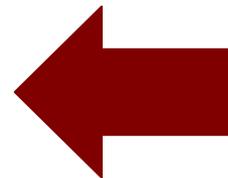
EEG связана с проблемой метода, используемого для измерения эффекта



Разные цели РКИ и “реальной” жизни. Взаимодополняющие

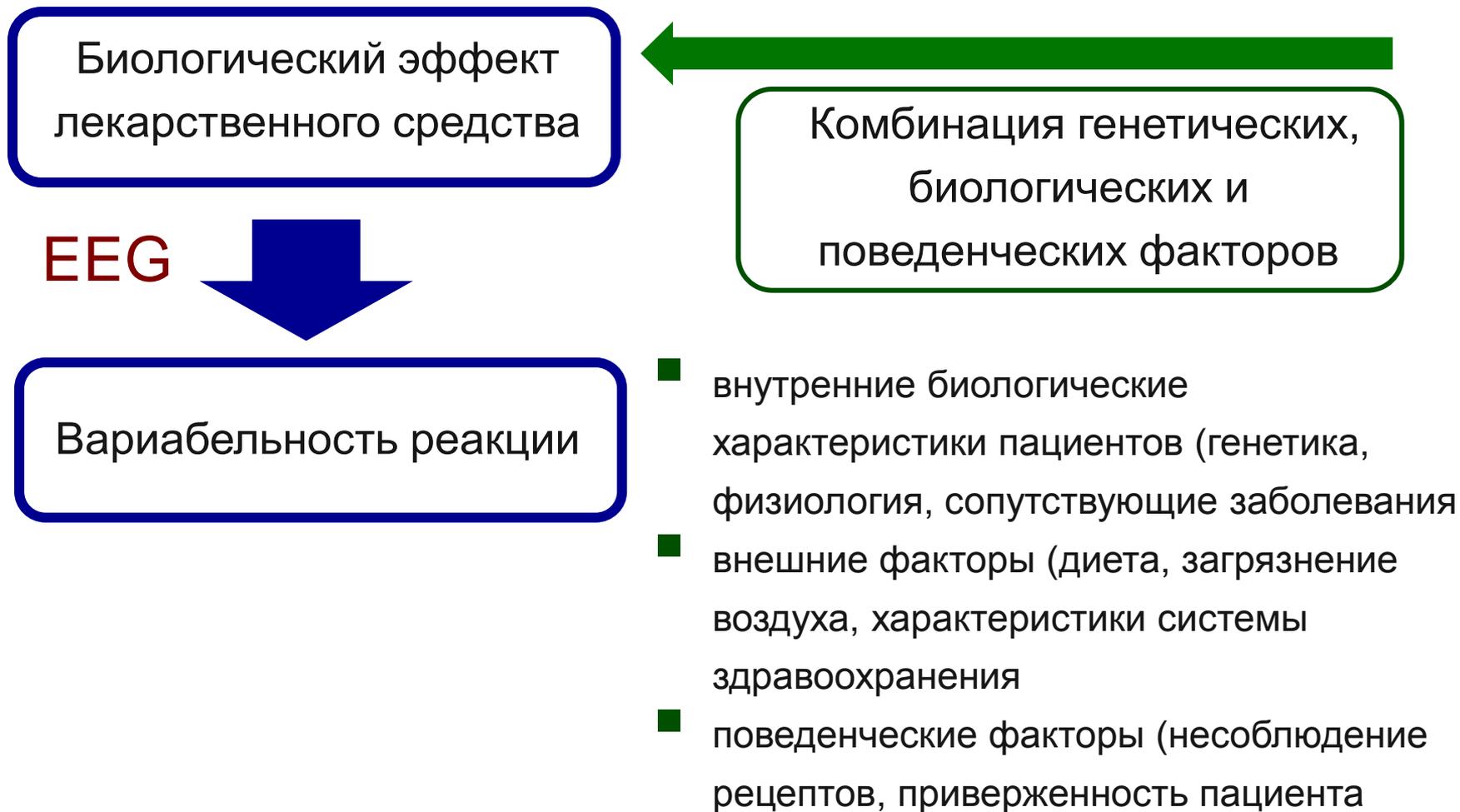
Нереально?

EEG связана с проблемой сложного взаимодействия



Выделение факторов эффективности на которые можно влиять (для разных заболеваний разные)

EEG связана с проблемой сложной модификацией и взаимодействия эффекта



EEG связана с проблемой сложной модификацией и взаимодействия эффекта

Оперативный уровень

Если EEG связана с увеличивающейся изменчивостью (или модификацией) реальных факторов, что в статистическом отношении соответствует модификации эффекта и взаимодействия, то этот разрыв может быть предвиден и предсказан

EEG связана с проблемой сложной модификацией и взаимодействия эффекта

Методика

- пациенты получающие статины
- применяли критерии приемлемости пациентов для РКИ
- популяция в реальной клинической практики
- последовательно исключали пациентов с противопоказаниями или пациентов с низкой приверженностью
- оценка коэффициента смертности за 1 год

Результат

- подтвердили, что использование более ограничительных критериев приемлемости изменило оценки коэффициента смертности на уровни, обнаруженные в РКИ.

Способы минимизации разницы

Снизить ожидания до
уровня реальности



Действенность



Эффективность



Поднять реальность до
уровня ожиданий

Когда ожидания (эффективность) не соответствуют
реальности (эффективности)

Снизить ожидания до уровня реальности:

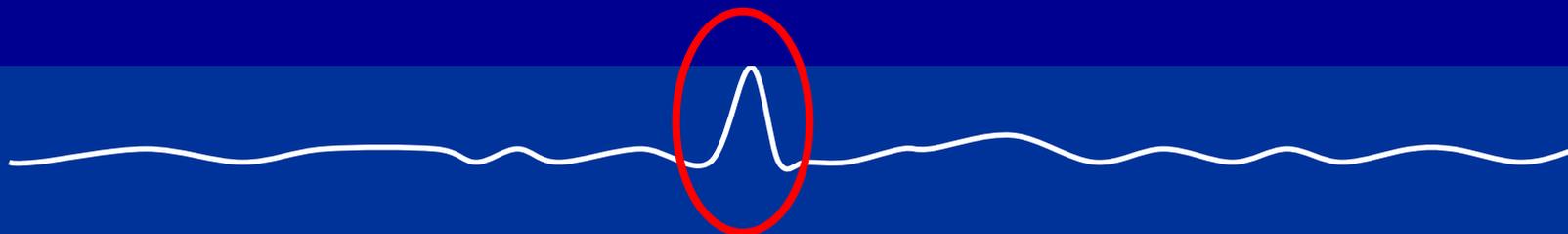
Регулирующим органам следует
рекомендовать индустрии
проводить исследования с более
высокой внешней достоверностью
(прагматические / наблюдательные
исследования)

Поднять реальность до уровня ожиданий:

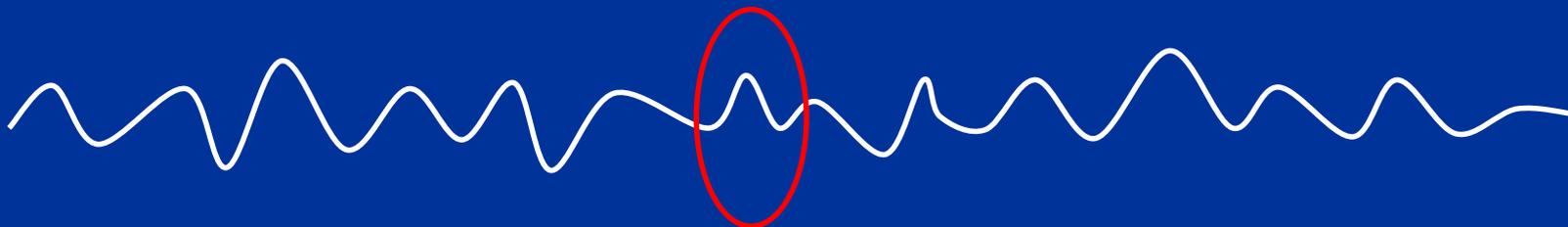
Проблема с лекарствами
или проблема с доставкой
медицинских услуг?

Снизить ожидания до уровня реальности

«Чистое» - исследование действительности



«Шумное» - прагматическое исследование
(исследование эффективности)

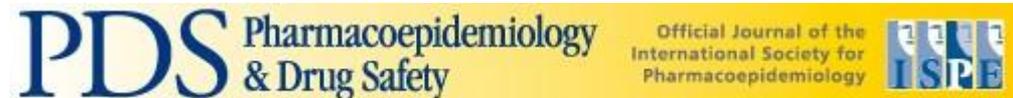


Прагматические клинические исследования

- Это рандомизированное проспективное исследование
- Рандомизацию осуществляет врач – специалист
- Проводится среди пациентов, имеющих характерные сопутствующие заболевания или состояния (например, пожилой возраст)
- Получающих сравнимые варианты лечения в обычной практике
- Также исследуются демографические группы по данным заболеваниям
- Сравняются текущие терапии, проводимые в стационарах и амбулаторных условиях.

Консенсус рекомендаций по исследованию сравнительной эффективности (2016)

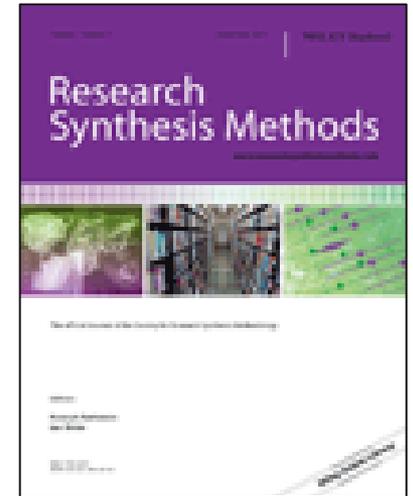
- систематический обзор на 2014 год
- 312 рекомендаций
- 9 из них – возможны для адаптации с ясной интерпретацией для заинтересованных сторон
- авторы предлагают использовать их данные для единого документа



*Morton J.B., et al.
Consensus of recommendations guiding comparative effectiveness
research methods. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Dec;25(12):1354-1360.*

GetReal: от действенности к эффективности.

- 3 публикация за 2016 год
- сначала описание методов GetReal в области математического моделирования
- затем мета-анализ и пакет GetReal
- в данной публикации описана комбинация сетевого мета-анализа + индивидуальных данных пациента
- для прогнозирования эффекта РКИ в реальных условиях



*Egger M., et al.
GetReal: from efficacy in clinical trials to
relative effectiveness in the real world. Research Synthesis Methods. 2016;7(3):278–281*

- Действенность – эффект для регулятора при регистрации продукта
- Эффективность – реальность в системе здравоохранения
- Как правило позитивный эффект действенности выше эффективности
- Для протокольных заболеваний (онко) разница не высокая
- Возможно переносить действенность страна-страна – регион
- Эффективность – не возможно переносить

Рекомендации

- В РФ необходимы прагматические и обсервационные сравнительные исследование в натуральных прагматических условиях
- Важно – единая технология и методологии их проведения (в ЕС уже 9 руководств)
- Для некоторых заболеваний РФ единолично не сможет провести такие исследования, но пассивный перенос данных невозможен
- Необходима кооперация со странами со схожей системой здравоохранения