

Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий

С. В. Горяйнов, О. Ю. Реброва

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики
Российского национального исследовательского медицинского университета
имени Н. И. Пирогова (РНИМУ) Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации, Москва, Россия

В статье рассмотрены общие вопросы применения методики непрямого сравнения медицинских технологий относительно нового метода синтеза доказательств в процессе принятия решений. Приведён пример его использования: не прямое сравнение пегилированных интерферонов в лечении гепатита С.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: непрямые сравнения, оценка медицинских технологий, гепатит С, пегилированный интерферон.

В клинической медицине врач ежедневно решает вопрос о назначении больному того или иного метода лечения, в частности, лекарственного препарата (ЛП). При этом речь идёт не о соблюдении практических рекомендаций, предлагающих схему принятия решений в зависимости от формы заболевания, его тяжести, характеристик больного и т.д., а о выборе между видами лечения, показанными к применению в одной и той же популяции пациентов. Например, в настоящее время в клинике доступны более десяти ингибиторов АПФ, которые считаются «золотым стандартом» в лечении артериальной гипертензии. Какой из них выбрать для пациента с впервые диагностированным заболеванием? При наличии сопутствующей патологии? У больного старше 70 лет?

Аналогичные вопросы возникают у плательщиков, когда требуется принимать решение о финансировании той или иной медицинской технологии. Научным подходом к принятию таких решений является применение клинико-экономического анализа, при котором сопоставляются две или более медицинские технологии (например, два ЛП) как по их клинической эффективности и безопасности, так и по связанным с их применением финансовым затратам. Поскольку результаты клинико-экономического анализа в настоящее время приобретают все больший вес при оценке медицинских технологий (принятии решений о включении ЛП в ограничительные перечни, при решении вопросов о внедрении новых технологий и т.п.), постольку актуальность сравнительных исследований эффективности ЛП в настоящее время стремительно возрастает.

Общепризнанными источниками надежных доказательств при оценке медицинских технологий являются качественные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), позволяющие получить наиболее объективные данные, пригодные для применения,

в первую очередь, в клинической медицине. При этом разные РКИ, исследующие одни и те же препараты у одних и тех же больных, могут давать разные и иногда противоречивые результаты как в отношении величины эффекта, так и даже в отношении его направленности. Применение методики метаанализа позволяет объединять (синтезировать с помощью статистического анализа) результаты нескольких клинических исследований и, таким образом, получать интегральную оценку эффективности ЛП.

Несмотря на это, зачастую имеющихся РКИ или их метаанализов недостаточно для решения как клинических, так и клинико-экономических задач. Прежде всего это связано с тем, что в подавляющем большинстве в РКИ сравниваются лишь два препарата, тогда как в действительности препаратов для ведения больных с определенной нозологией бывает больше двух, и в этом случае предметом интереса может быть такое сравнение, которое не проводилось в прямых (head-to-head) клинических испытаниях (рис. 1-1). Кроме того, до сих пор чаще всего новый препарат сравнивается в клинических испытаниях с плацебо или со стандартной терапией, тогда как сопоставление его эффекта с конкурентом проводится не так часто, как это необходимо из практических соображений. Это происходит по вполне понятным причинам: практически все клинические испытания препаратов спонсируются их производителями, незаинтересованными в сравнении с потенциально конкурирующим продуктом.

Второй проблемой является то, что имеющиеся результаты РКИ могут быть получены на пациентах, отличающихся от популяции, представляющей интерес при оценке медицинских технологий, например, имеются данные о сравнительной эффективности препаратов у лиц среднего возраста, тогда как стоит вопрос об их применении у пожилых.

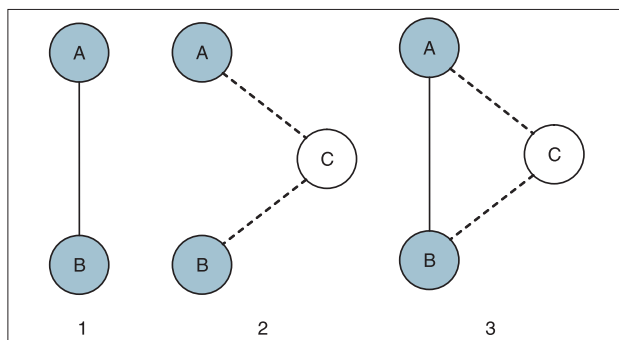


Рис. 1. Схемы возможных сравнений препаратов. Черные круги обозначают препараты интереса, белые — их общий контроль. Сплошные линии обозначают наличие прямых сравнительных исследований препаратов интереса, прерывистые — наличие исследований, сравнивающих их с общим контролем. 1 — прямое сравнение (head-to-head); 2 — не прямое сравнение (indirect treatment comparison); 3 — смешанное сравнение (mixed treatment comparison)

Третьей немаловажной проблемой до сих пор остаётся качество имеющихся доказательств. По-прежнему методологическое качество проводимых клинических испытаний остаётся предметом дискуссий и имеющиеся результаты испытаний, к сожалению, могут не обладать достаточной степенью надёжности. Эти же вопросы актуальны и при обсуждении результатов метаанализов. Насколько достоверными являются результаты включённых в них РКИ? Насколько согласуются друг с другом характеристики их выборок? Имеющиеся в большом количестве случаи различия по этим параметрам стали причиной критики методики метаанализа в целом, которая продолжается и по сей день.

В настоящее время при отсутствии прямых сравнительных клинических испытаний ЛП на практике часто используется простое сопоставление абсолютных значений эффектов ЛП, полученных в разных РКИ. Однако такой подход является некорректным, так как лишает РКИ их главного преимущества — рандомизации. Получаемый в любом РКИ результат всегда является относительным (по отношению к контролю — плацебо, стандартной терапии и т.д.) и представляет собой сумму специфического (эффект исследуемого лечения) и неспецифических эффектов (плацебо-эффект, эффект Хотторна и др.). Даже если предположить, что вычисленная разница эффектов (простая разность абсолютных эффектов) сопоставляемых препаратов имела бы место и в прямом сравнительном испытании, не менее важно знать, является она статистически значимой или нет. Вышеописанный подход не позволяет сделать такую оценку.

Для получения научно обоснованных оценок сравнительной эффективности ЛП при отсутствии прямых сопоставительных клинических исследований предложена методика их непрямого сравнения относительно общего для них контроля — adjusted indirect treatment comparison (ITC) [1]. Таким общим контролем может быть как плацебо, так и стандартная (базисная) тера-

пия. На рис. 1-2 показана ситуация, когда имеются сведения о результатах сравнительных исследований вмешательств А и С, а также В и С, в то время как исследователя интересует сравнение эффектов А и В. Заметим, что сравнения А-С или В-С могут представлять собой либо результаты отдельных РКИ, либо данные метаанализа (синтезирующего результаты доброкачественных клинических исследований).

Отметим, что описанная схема непрямого сравнения является наиболее простой. С помощью методики не-прямых сравнений возможен анализ существенно более сложных комбинаций клинических исследований [2].

Методика непрямого сравнения позволяет получить надежные результаты, но только в том случае, если соблюден правильный методологический подход к её применению [3].

Как и в случае метаанализа, при не прямом сравнении требуется, чтобы используемые для непрямого сравнения клинические испытания обладали равной достоверностью и обобщаемостью. Именно решение этих вопросов является самым сложным при проведении непрямого сравнения.

Перечислим **основные этапы непрямого сравнения**:

I этап — поиск публикаций об исследованиях с использованием заранее сформулированных параметров поиска;

II этап — формирование совокупности исследований, подлежащих дальнейшему анализу, в результате применения критериев включения и исключения исследований;

III этап — анализ гетерогенности включенных исследований/метаанализов. При этом определяется:

- соответствуют ли исследуемые популяции друг другу по полу, возрасту, тяжести и стадиям заболевания и др. (если не вполне соответствуют, то оценивается, могут ли влиять различия в популяциях на абсолютную или относительную величину эффекта),
- одинаковы ли в анализируемых исследованиях дозы, режимы введения ЛП и т. д.,
- одинаковые ли модели метаанализа применены (если используются два метаанализа), т. е. применялись ли модели с фиксированными или случайными эффектами и пр.

Строгих критериев для определения гетерогенности исследования в настоящее время не разработано, дискуссия на эту тему продолжается [4];

IV этап — определение относительных эффектов d_{AC} и d_{BC} в прямых исследованиях А-С и В-С соответственно (точечные и интервальные оценки эффектов); обычно изучаемыми эффектами являются отношение шансов, относительный риск, разность величин непрерывных эффектов, отношение угроз (в анализе выживаемости);

V этап — вычисление непрямого относительного эффекта $d_{AB} = d_{AC} - d_{BC}$ (точечная и интервальная оцен-

ки). Заметим, что рандомизация при этом не нарушается, так как относительные эффекты в прямых сравнениях вычисляются до синтеза эффектов. Могут использоваться как вероятностный, так и Байесовский подход;

VI этап — анализ чувствительности результатов к исследованиям, включенным в анализ, но относительно более слабым методологически;

VII этап — описание непрямого сравнения. Может проводиться в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, «Guide to the methods of technology appraisal», June 2008), разделы 5.3.13—5.3.22, а также в соответствии с [2, 4].

Таким образом, даже при отсутствии прямых сравнительных исследований препаратов методика непрямого сравнения позволяет синтезировать необходимые доказательства, обладающие не меньшей, а в определенных ситуациях даже большей достоверностью [5]. При этом вероятна ситуация, когда одновременно имеются как прямые, так и не прямые сравнения. Она носит название «смешанное сравнение» (англ., mixed treatment comparison [MTC], рис. 1-3). В этом случае результаты непрямого сравнения могут быть добавлены в метаанализ и использоваться для проверки «устойчивости» имеющихся доказательств, что лишь повышает их надежность.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕПРЯМОГО СРАВНЕНИЯ

Применение методики непрямого сравнения продемонстрируем на примере сопоставления относительно новых препаратов для лечения хронического вирусного гепатита С — пегилированных интерферонов (ПегИФ). В настоящее время существуют два представителя этой группы — ПегИФ- $\alpha 2a$ (Пегасис®, Hoffmann-La Roche) и ПегИФ- $\alpha 2b$ (Пегинтрон®, Shering-Plough). Высокие заболеваемость и стоимость терапии делают актуальным вопрос о том, равноэффективны ли эти два препарата или один из них обладает большей клинической эффективностью. Долгое время имелось большое количество различных мнений по данному вопросу, при этом в качестве основного аргумента приводились данные двух РКИ, выполненных M.G. Rumi et al. и A. Ascione et al., в которых сравнивались указанные препараты [6, 7]. Эти исследования, однако, имеют ряд ограничений, в частности, длительность лечения варьировала и зависела от генотипа вируса: при генотипах 1 и 4 — 48 недель, при генотипах 2 и 3 — 24 недели; при этом дизайн исследования разрабатывался с целью обнаружить разницу во всей выборке пациентов, и инструкция к препаратам рекомендует одинаковую длительность лечения независимо от генотипа вируса. Окончательный ответ на вопрос дали результаты более крупного и качественного исследования IDEAL, однако в этой си-

туации вполне можно было бы применить и методику непрямого сравнения [8]. Продemonстрируем это.

Нами были найдены две публикации о РКИ, в которых проводилось сравнение ПегИФ- $\alpha 2b$ (M.P. Manns et al.) и ПегИФ- $\alpha 2a$ (M.W. Fried et al.) с обычным ИФ- $\alpha 2b$ (Интрон А®, Shering-Plough), который и может являться общим контролем при не прямом сравнении [9, 10]. Оба исследования обладают идентичным дизайном и представляют собой открытые РКИ. Ориентируясь на дату публикации отчетов (2001 и 2002 гг. соответственно), можно предположить, что проведены они примерно в одинаковое время, что является немаловажным. Длительность исследований складывалась из 48 недель активного лечения и 24 недель наблюдения. В РКИ, выполненном M. P. Manns et al., для лечения применялись ПегИФ- $\alpha 2b$ 1,5 мкг/кг п/к один раз в неделю + рибавирин 800 мг/сут или ИФ- $\alpha 2b$ 3 млн ед п/к трижды в неделю + рибавирин 1000 мг/сут при весе <75 кг и 1200 мг при весе ≥ 75 кг. В исследовании M. W. Fried et al. — ПегИФ- $\alpha 2a$ 180 мкг п/к один раз в неделю + рибавирин 1000 мг/сут при весе ≤ 75 кг и 1200 мг при весе >75 кг или ИФ- $\alpha 2b$ 3 млн ед п/к три раза в неделю + рибавирин 1000 мг/сут при весе ≤ 75 кг и 1200 мг при весе >75 кг. В обоих случаях эффективность оценивалась по частоте наступления устойчивого вирусологического ответа (УВО), критерием которого являлось отсутствие обнаружения РНК вируса гепатита С в крови после окончания периода наблюдения. Оба исследования обладали достаточной мощностью для оценки эффективности по этому параметру. Анализ данных производился согласно назначенному лечению (intention-to-treat). Таким образом, результаты исследования являются в равной мере достоверными. Выборки исследований также являются идентичными. В обоих случаях исследования проведены на базе нескольких центров в нескольких странах мира. В них принимали участие только взрослые пациенты, не получавшие ранее лечения по поводу своего заболевания. Дополнительные критерии включения приведены в таблице. Примечательно, что размеры выборок в исследованиях тоже были близки: 511 и 505 пациентов и 453 и 444 пациентов в экспериментальной и контрольной группах в РКИ M. P. Manns et al. и M. W. Fried et al. соответственно. Более того, сравнение их характеристик показало, что они сходны между собой.

Далее из публикаций были извлечены данные о количестве лиц, у которых наступил УВО, на основании чего был рассчитан относительный риск (ОР) его наступления и 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) для него. В обоих случаях вероятность наступления УВО в группе ПегИФ была выше, чем в группе стандартного ИФ: в исследовании M. P. Manns et al. ОР = 1,15 (95 % ДИ 1,02—1,30), в исследовании M. W. Fried et al. ОР = 1,28 (95 % ДИ 1,20—1,46). Эти показатели были использованы нами для непрямого сравнения препаратов, показавшего отсутствие разницы между ни-

Критерии включения пациентов в клинические испытания пегилированных интерферонов

Критерий включения	M. P. Manns et al., 2001	M. W. Fried et al., 2002
Вирусная нагрузка	«+» РНК вируса гепатита С по ПЦР	РНК вируса гепатита С по ПЦР > 2000
Диагноз	Гепатит С по результатам биопсии печени в течение 6 месяцев до исследования	Гепатит С по результатам биопсии печени в течение 1 года до исследования
АЛТ	Выше верхней границы нормы	
Гемоглобин	>12 г/дл для женщин и >13 г/дл для мужчин	
Нейтрофилы	>1500 мл ³	
Тромбоциты	>90•10 ⁹ /л	>100•10 ⁹ /л
Креатинин плазмы	Не более 1,5 норм	В пределах нормы
Альбумин и билирубин плазмы	—	В пределах нормы
Дополнительные критерии	Отсутствие других заболеваний печени Отсутствие ВИЧ-инфекции Отсутствие сопутствующей и/или декомпенсированной соматической и психической патологии	

ми по частоте УВО: ОР = 1,11 (95 % ДИ 0,95—1,30). В упоминавшемся исследовании IDEAL был показан сходный результат: ОР = 1,03 (95 % ДИ 0,92—1,14). Следовательно, полученные при непрямом и прямом сравнениях точечные оценки эффекта очень близки. Более того, нижние границы ДИ практически совпали. Меньшая верхняя граница в исследовании IDEAL может быть объяснена в два раза большим размером выборки, чем в исследованиях, использованных при непрямом сравнении (примерно 2000 и 1000 пациентов соответственно). При этом, однако, точечные оценки непрямого и прямого сравнений укладываются в ДИ друг друга, что и должно наблюдаться согласно принципам математической статистики.

Таким образом, применение методики непрямого сравнения с правильным методологическим подходом позволяет получить достоверные результаты, которые могут использоваться в процессе принятия решений как в клинической медицине, так и в клинико-экономическом анализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bucher H. C., Gordon H. G., Lauren E. G., Walter S. D. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50 (6): 683—91.
2. Jansen J. P., Fleurence R., Devine B. et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value In Health.* 2011; 14: 417—28.
3. Song F., Altman D. G., Glenny A. M. et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published metaanalyses. *BMJ.* 2003 1; 326 (7387): 472.
4. Hoaglin D. C., Hawkins N., Jansen J. P. et al. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value In Health.* 2011; 14: 429—37.
5. Song F., Harvey I., Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61 (5): 455—63.
6. Rumi M. G., Agemo A., Prati G. M. et al. Randomized Study of Peginterferon- α 2a Plus Ribavirin vs Peginterferon- α 2b Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138: 108—115.
7. Ascione A., Luca M. D., Tartaglione M. T. et al. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Is More Effective Than Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for Treating Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 116—122.
8. McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 2009 6; 361 (6): 580—93.
9. Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 22; 358 (9286): 958—65.
10. Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 26; 347 (13): 975—82.

Сведения об авторах:

Горайнов Сергей Вадимович

младший научный сотрудник НИЛ доказательной медицины и клинической экспертизы НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Реброва Ольга Юрьевна

зав. НИЛ биостатистики НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-3807

E-mail: niikeef@yandex.ru; ocdp@inbox.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Evidence-Based Medicine

Indirect comparisons in health technology assessment

S. V. Goryajnov, O. Yu. Rebrova

General aspects of the relatively new method of indirect treatment comparison in health technology assessment are described. The efficacy of this approach is illustrated by indirect comparison of pegylated interferons for hepatitis C treatment.

KEYWORDS: indirect treatment comparison, health technology assessment, hepatitis C, pegylated interferon.