

С.В. Горяйнов, О.Ю. Реброва

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий

Контактная информация:

Горяйнов Сергей Вадимович, младший научный сотрудник НИЛ доказательной медицины и клинической экспертизы НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14, тел.: (499) 245-38-07, e-mail: niikeef@yandex.ru

Статья поступила: 22.01.2012 г., принята к печати: 01.03.2012 г.

Статья посвящена методикам оценки эффективности нового лекарственного препарата, позволяющим сделать правильный выбор врачу или руководителю лечебного учреждения в пользу применения в своей деятельности той или иной медицинской технологии. Автор рассматривает общие вопросы применения методики непрямого сравнения медицинских технологий относительно нового метода синтеза доказательств в процессе принятия решений. Приведен пример его использования: не прямое сравнение пегилированных интерферонов в лечении гепатита С.

Ключевые слова: непрямые сравнения, оценка медицинских технологий, гепатит С, пегилированные интерфероны.

6

В клинической медицине врач ежедневно решает вопрос о применении больному того или иного метода лечения, в частности назначении лекарственного препарата (ЛП). При этом речь идет 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 ангиотензин-превращающего фермента, которые считаются «золотым стандартом» в лечении артериальной гипертензии. Какой из них выбрать для пациентов с впервые диагностированным заболеванием, или при наличии сопутствующей патологии, или у больного старше 70 лет? Аналогичные вопросы возникают у руководителей разного уровня, когда требуется принять решение о финансировании той или иной медицинской технологии. Научным подходом к принятию подобных решений считается применение клинко-экономического анализа, при котором сопоставляются две или более медицинские технологии

(например, два ЛП) как по их клинической эффективности и безопасности, так и связанным с их применением финансовым затратам. Поскольку результаты клинко-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.), актуальность сравнительных исследований эффективности ЛП в настоящее время стремительно возрастает. Общеизвестными источниками надежных доказательств при оценке медицинских технологий являются качественные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), позволяющие получить наиболее объективные данные, пригодные для применения, в первую очередь, в клинической медицине. При этом разные РКИ, посвященные одним и тем же препаратам у одних и тех же больных, могут давать разные, иногда противоречивые результаты как в отношении величины эффекта, так и его направленности. Применение методики метаанализа позволяет объединять (синтезировать с помощью статистического анализа) результаты нескольких кли-

S.V. Goryajnov, O.Yu. Rebrova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Indirect comparisons in health technology assessment

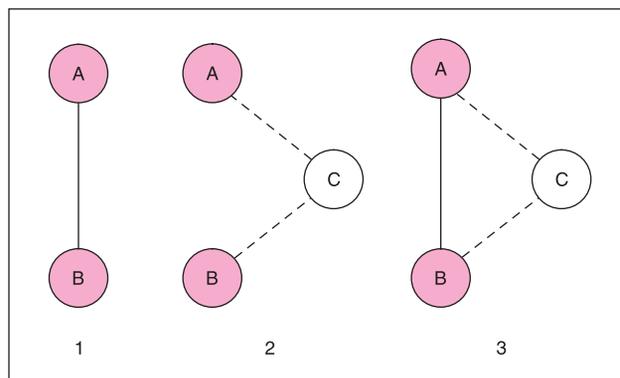
The article is devoted to evaluating methods of the effectiveness of new drugs, allowing the doctor or the head of the hospital to make the right choice in favor of the application of a medical technology in their activities. The author considers the general issues of methodology for indirect comparison of medical technologies for a new method of synthesis of evidence in decision-making process. An example of its use: indirect comparison of the pegylated interferon to treat hepatitis C.

Key words: indirect treatment comparison, health technology assessment, hepatitis C, pegylated interferons.

нических 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 РКИ сравниваются лишь два препарата, тогда как в действительности препаратов для ведения больных с определенной нозологией бывает больше двух. Тогда предметом интереса может быть такое сравнение, которое не проводилось в прямых (head-to-head) клинических исследованиях (рис. 1, часть 1). Кроме того, чаще всего новый препарат сравнивается с плацебо или 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 исследования препаратов спонсируются их производителями, незаинтересованными в сравнении с потенциально конкурирующим продуктом. Другой 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.

Следующей немаловажной проблемой до сих пор остается качество имеющихся доказательств. По-прежнему методологическое качество проводимых клинических исследований — предмет дискуссий, а имеющиеся результаты, к сожалению, не всегда обладают достаточной степенью надежности. Эти же вопросы актуальны и при обсуждении результатов метаанализов. Насколько достоверны результаты включенных в них РКИ? Насколько согласуются друг с другом характеристики их выборок? Многочисленные различия по этим параметрам стали причиной критики методики метаанализа в целом, которая продолжается до сих пор. В настоящее время при отсутствии прямых сравнительных клинических исследований 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 неспецифического эффектов (плацебо-эффект, эффект Хоторна и др.). Даже если предположить, что вычисленная разница эффектов (простая разность абсолютных эффектов) сопоставляемых препаратов имела место и в прямом сравнительном исследовании, не менее важно знать, является ли она статистически значимой. 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

Рис. 1. Схемы возможных сравнений препаратов



Примечание. Розовые 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).

может быть как плацебо, так и стандартная (базисная) терапия. На рис. 1 (часть 2) представлена ситуация, когда имеются сведения о результатах сравнительных исследований вмешательств А–С и В–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 считается 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 ее применению [3]. Как и в случае метаанализа, при не прямом сравнении требуется, чтобы используемые клинические исследования обладали равной достоверностью и обобщаемостью. Именно решение этих вопросов представляется самым сложным при проведении непрямого сравнения.

Основные этапы непрямого сравнения:

- I — поиск публикаций об исследованиях с использованием заранее сформулированных параметров поиска;
- II — формирование совокупности исследований, подлежащих дальнейшему анализу, в результате применения критериев включения и исключения исследований;
- III — анализ гетерогенности включенных исследований/метаанализов. При этом определяется:
 - а) 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),
 - б) одинаковы ли в анализируемых исследованиях дозы, режимы введения ЛП и т.д.,

в) 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 — определение относительных эффектов dAC и dBC в прямых исследованиях A–C и B–C, соответственно (точечные и интервальные оценки эффектов); обычно изучаемыми эффектами являются отношение шансов, относительный риск, разность величин непрерывных эффектов, отношение угроз (в анализе выживаемости);

V — вычисление непрямого относительного эффекта $dAB = dAC - dBC$ (точечная и интервальная оценки). 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 — анализ чувствительности результатов к исследованиям, включенным в анализ, но относительно более слабым методологически;

VII — описание непрямого сравнения, которое 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 [2, 4]. Таким образом, даже при отсутствии прямых сравнительных исследований препаратов методика непрямого сравнения позволяет синтезировать необходимые доказательства, обладающие не меньшей, а в определенных случаях даже большей достоверностью [5]. При этом вероятна ситуация, когда одновременно имеются как прямые, так и не прямые сравнения. Она носит название «смешанное сравнение» (от англ. mixed treatment comparison; рис. 1, часть 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- α 2а (Пегасис, Roche) и ПегИФ- α 2b (ПегИнtron, MSD). Частота заболеваемости и высокая стоимость терапии делают актуальным вопрос, одинаково ли эффективны оба препарата, или один из них более эффективен. Долгое время имелось большое количество различных мнений по данному вопросу, при этом в качестве основного аргумента приводились данные двух РКИ, выполненных М. Rumi и соавт. и А. Ascione и соавт., 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 нед, при генотипах 2 и 3 — 24 нед; при этом дизайн исследования разрабатывался с целью обнаружения разницы во всей выборке пациентов, хотя инструкция к препаратам рекомендует одинаковую длительность лечения независимо от генотипа вируса. Окончательный ответ на вопрос дали результаты более крупного и качественного исследования IDEAL, хотя в этой ситуации вполне можно было бы применить и методику непрямого сравнения [8]. Продемонстрируем это. Нами были найдены две публикации о РКИ, в которых проводилось сравнение ПегИФ- α 2b (М. Manns и соавт.) и ПегИФ- α 2а (М. Fried и соавт.) с обычным ИФ- α 2b (Инtron AR), 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 немаловажно. Длительность исследований складывалась из 48 нед активного лечения и 24 нед наблюдения. В РКИ, выполненном М. Manns и соавт., для лечения применялись ПегИФ- α 2b в дозе 1,5 мг/кг подкожно (п/к) один раз в нед + рибавирин по 800 мг/сут или ИФ- α 2b по 3 млн ед п/к трижды в неделю + рибавирин по 1000 мг/сут при весе < 75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг. В исследовании М. Fried и соавт. — ПегИФ- α 2а в дозе 180 мкг п/к 1 раз в нед + рибавирин по 1000 мг/сут при весе < 75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг, или ИФ- α 2b по 3 млн ед п/к 3 раза в нед + рибавирин по 1000 мг/сут при весе < 75 кг и 1200 мг при весе > 75 кг. В обоих случаях эффективность оценивали по частоте наступления устойчивого вирусологического ответа (УВО), критерием которого служило 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 выглядели в равной мере достоверными. Выборки исследований также были идентичными. Оба 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 также были близки: 511 и 505 пациентов в экспериментальной и 453 и 444 — в контрольной группах в РКИ М. Manns и соавт. и М. Fried и соавт., соответственно. Более того, сравнение показало сходство характеристик между собой. Затем из публикаций были извлечены данные о количестве лиц, у которых наступил УВО, на основании чего был рассчитан относительный риск (ОР) его наступления и 95% доверительный интервал (ДИ) для него. В обоих случаях вероятность наступления УВО в группе ПегИФ была выше, чем в группе стандартного ИФ: в исследовании М. Manns и соавт. ОР = 1,15 (95% ДИ 1,02–1,30), в исследовании М. Fried и соавт. ОР = 1,28 (95% ДИ 1,20–1,46). Показатели были использованы нами для непрямого сравнения препаратов,

Таблица. 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-коинфекции Отсутствие сопутствующей и/или декомпенсированной соматической и психической патологии | |

показавшего отсутствие разницы между ними 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 клинко-экономическом анализе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G., Walter S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis 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 metaanalysis 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: 417–428.
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 meta analyses. *BMJ.* 2003; 1: 326.
4. Hoaglin D.C., Hawkins N., Jansen J.P. et al. Conducting indirect-treatment-comparison and networkmetaanalysis studies: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices. Part 2. *Value In Health.* 2011; 14: 429–437.
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): 455–463.
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. Peginterferonalpha-2a plus ribavirin is more effective than peginterferonalpha-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; 361 (6): 580–593.
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; 358 (9286): 958–965.
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; 347 (13): 975–982.