



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

Исследования сравнительной эффективности - современной запрос в парадигме клинических исследований

Зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины

Алексей Сергеевич Колбин

Санкт –Петербург, 10 -11 июня 2014

“Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и изделий медицинского назначения”

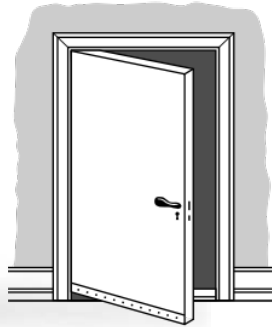
Что будем обсуждать?

- Данные клинических исследований и реальной клинической практике – они равны?
- Причины
- Новые реалии
- Выводы
- Рекомендации



“Движение” лекарства? *Инновационное лекарство*

Информация после исследований



Регулятор

Экспертиза



Общество

Экспертиза?



Предварительная квалификации FDA ;
Надлежащая система Фармаконадзора EMA;
Многовекторная методика управление рисками;
Доказательная медицина



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

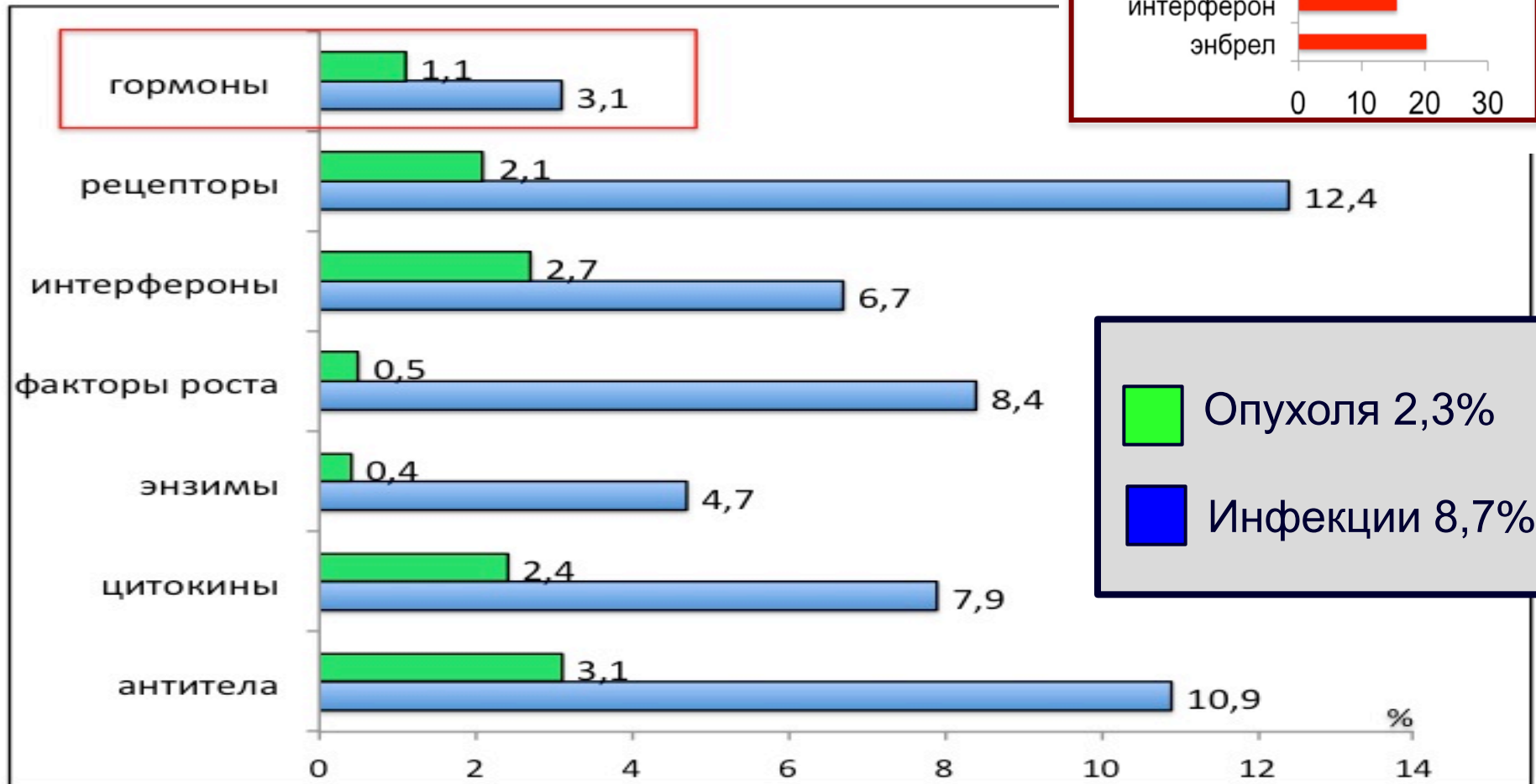
Обсервационные
исследования

3,5%

**Позитивные эффект
снижен в 12 раз**

Данные после регистрации. *Фармаконадзор, ВОЗ*

- База данных Vigibase (ВОЗ) 1995-2008 гг.
- 191004 сообщений о НЛР



Причины. *Экспертное мнение.*

- 1 Критерии регулятора и врачебного сообщества разные
- 2 “Неизлечимые” проблемы РКИ
- 3 Давление фармацевтических компаний
- 4 Многофакторные вмешательства “реального мира” – от приверженности к терапии до качества оказания медицинской помощи
- 5 Российская причина – внедрение западной академической медицины в российское реальное здравоохранения (мед.центры в структуре оказания помощи + базовая подготовка врачей)

Критерии регулятора и врачебного сообщества разные

1

Реальный мир

Эффективность
(effectiveness)

Сравнительная
эффективность
(relative effectiveness)

СИСТЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Предрегистрационные
исследования

Действенность
(efficacy)

Сравнительная
действенность
(relative efficacy)

РЕГУЛЯТОР



Исходы разные

”идеальные” исследования

исследования “реального мира”

“реальный мир”

действенность

Измерение реальности

эффективность

Абсолютные
данные

нет
сравнения

vs. плацебо

vs. любая
альтернатива

vs. лучшая
альтернатива

Сравнительные
данные

Сравнительные исследования

Абсолютная
действенность

РКИ (vs. плацебо) –
суррогатные
исходы

РКИ (vs.
альтернативная
технология) –
суррогатные исходы

РКИ (vs. лучшая
альтернатива) – суррогатные
исходы

Сравнительная
действенность

РКИ (vs. плацебо) –
клинические
исходы

РКИ (vs. альтернативная
технология) –
клинические исходы

РКИ (vs. лучшая
альтернатива) –
клинические исходы

Абсолютная
эффективность

Медицинские данные

Пострегистрационные
исследования без
технологии сравнения

Контролируемые
исследования
случаев
Когортные
исследования

Пострегистрационные
исследования со сравнением

Сравнительная
эффективность

- Не знаем насколько лекарство эффективно в общей популяции больных
- Не знаем насколько лекарство безопасно в общей популяции больных
- Ограничены исходы и последствия в течение всего срока наблюдения
- Ограничены данные по общей выживаемости
- Ограничены данные по качеству жизни (если не стоит в задачах)
- Однородная популяция
- Ограничение применения других лекарственных средств
- Селективные дозы

Действенность

РКИ¹

N = 726

до 36 часов
(12 часов)²

Средняя продолжительность течения снижена на 29 часов - 25-32% (p<0,05)

Тяжесть симптомов снижены на 37-40% (p<0,05)

10 РКИ³

N = 2413

Средняя продолжительность снижена на 21 час (12-29 часов, 95% ДИ)

Осложнение: аб + пневмония
снижение на 55%

Эффективность

Когортное⁴

N = 760

Смертность снижена на 3,8 vs 6,8%

Эпидемиологическое⁵

N = 31674

Осложнение: аб + пневмония
снижение на 15-20%

¹Lancet. 2000 27;355(9218):1845-50;

²J Antimicrob Chemother. 2003; 51 :123-9; ³Cochrane Database Syst Rev. 2012 18;1:CD008965. doi:

⁴J Antimicrob Chemother апреля 2010; 65 (suppl_2) : ii11-ii24; ⁵ Medscape J Med. 2008; 10 : 131

Влияние фармкомпаний на результат. *Действенность*

- Мета-анализ
- MEDLINE (с 1948 г. по сентябрь 2010 г.), EMBASE (с 1980 по сентябрь 2010 года), методология Кокрановского сообщества
- Спонсирование клинических исследований со стороны фармацевтических компаний приводит к более благоприятным результатам и выводам, чем спонсорство со стороны других источников (университеты, фонды и тд).
- Основной показатель - снижение относительно и абсолютного риска (ARR и RRR)

Вмешательства “реального мира”

ПРЕДРЕГИСТРАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ - действенность	РЕАЛЬНЫЙ МИР - эффективность
Целевая популяция	Вся популяция
Критерии выбора – селекция	Нет критериев исключения
Специализированные центры с обученным персоналом	Выбор терапии основывается в том числе и на выборе пациентов
Предсказуемость ответа на лечение	Зачастую “надежды”
Потенциальная возможность избежать НПР категории А	Возможность избежать НПР минимальная (от А до D)
Пиковая преверженность	Непредсказуем (ОРИТ исключение)

Эффективность vs действенность

Немелкоклеточный рак легкого

Гормон-резистентный рак простаты

Эрлотиниб

Доцетаксел / Преднизолон

РКИ

6,7

18,9

Выживаемость, месяцы

Обсервационное

5,1

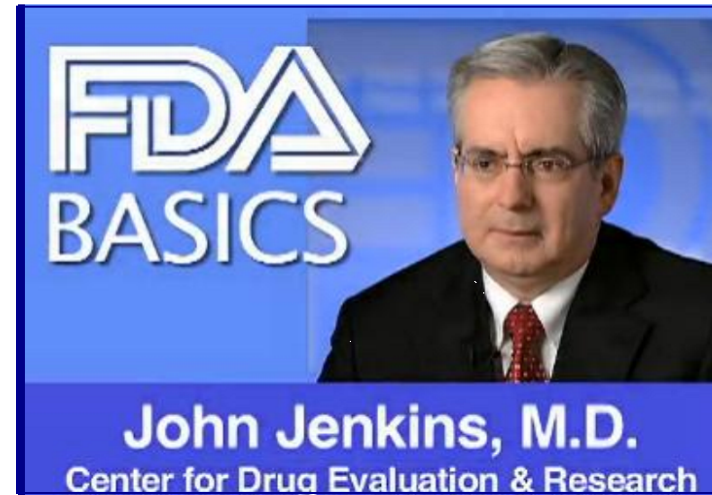
17,22



Sheikh N., et al. Efficacy vs. effectiveness: erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(3):228-36.

Howard H., et al. Efficacy vs. effectiveness- Docetaxel and prednisone in hormone refractory prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2008;14 (1):45-9.

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.

Запрос в клинических исследованиях

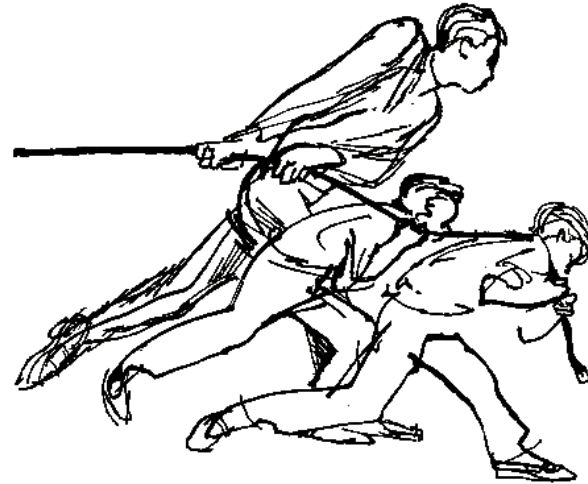
Клинические исследования

Брошюра
исследователя?

GCP /
GSP

ЭК

БС



Предрегистрационный этап

Для регулятора при
регистрации

Клиническая практика

Для регулятора при принятии
решений + Система
здравоохранения + Пациент

Новые требования

Исследования, ***напрямую сравнивающие***
выгоду и вред от ***различных медицинских технологий*** для
профилактики, диагностики, лечения и мониторингования
здоровья в «реальном мире».

*U.S. Department of Health and Human
Services, Federal Coordinating Council for Comparative
Effectiveness Research. Report to the President and the Congress, 2009.*

Это дорого? США

- Заказчик - American Reinvestment and Recovery Act
- 1 млрд.\$
- Исполнитель - U.S. Secretary of Health and Human Services, National Institutes of Health, Agency for Healthcare Research and Quality
- Поддержка – Конгресс
- 100 приоритетных направлений
- Степень внедрения - система реформирования здравоохранения США



Основной вид исследований при проведении сравнительной эффективности

- Прагматические клинические исследования
- Обсервационные клинические исследования

Прагматические клинические исследования

- Рандомизированное проспективное исследование
- Рандомизацию осуществляет врач
- Проводится среди пациентов, имеющих характерные сопутствующие заболевания или состояния (например, пожилой возраст)
- Получающих сравниваемые варианты лечения в обыденной практике
- Исследуются демографические группы по данным заболеваниям
- Сравняются текущие терапии, проводимые в стационарах и амбулаторных условиях.

Jönsson B.

Relative effectiveness and the European pharmaceutical market. Eur J Health Eco 2011; 12:97–102.

Обсервационные исследования

- Исследование, в котором участники не рандомизированы
- Выбор лечения, в данном случае, осуществляется пациентом или его лечащим врачом
- Может быть проспективным или ретроспективным.

Может быть обойдемся без сравнительных исследований? *Спрячемся от проблем*

- 1 Перенос данных из страны в страну
- 2 Адаптация действенности к эффективности
- 3 Трансляционные исследования



Перенос данных из страны в страну. *Возможно?*

ИСТОЧНИК
ИНФОРМАЦИИ

РЕЗУЛЬТАТ

ВОЗМОЖНОСТЬ
ПЕРЕНОСА
ДАнных

МИНИМИЗАЦИЯ
ОШИБОК

РКИ в
специализиро-
ванных
центрах.
Мета-анализы.

Действенность

Допустимо,
т.к. плацебо
«универсально»,
ошибки - общие
для стран

Анализ
чувствитель-
ности

Обсерваци-
онные
исследования.
Фармакоэпи-
демиология.
Real-world.

Эффективность

Почти не
допустимо,
разные системы
здравоохране-
ния, стандарты,
протоколы

- Анкетиро-
вание,
- Адаптация,
- Анализ
чувствитель-
ности

Адаптация действенности к эффективности

Действенность

Рандомизация в сравнении с плацебо;
селекция пациентов;
специализированные
медицинские центры

Эффективность

Обсервационное
исследование;
гетерогенная
популяция; типичная
практика (стандарты)

Непрямые сравнительные исследования
ИЛИ
Фармакометрия

Трансляционные исследования. *Первый вариант*

Трансляционные (операционные) исследования – технологии, позволяющие адаптировать результаты научных исследований к клинической практике

от лабораторного стола к постели больного (**фаза T1**)



фундаментальные и клинические исследования



к системе здравоохранения в целом (**фаза T2**)



реальная практика



организационные вопросы



Выводы

- Действенность – эффект для регулятора при регистрации продукта
- Эффективность – реальность в системе здравоохранения
- Разные критерии для регулятора и врачей (суррогатные / клинические)
- Как правило позитивный эффект действенности выше эффективности
- Негативный эффект – наоборот
- Для протокольных заболеваний (онко) разница не высокая
- Возможно переносить действенность страна-страна – регион
- Эффективность – не возможно переносить
- В РФ создана методологическая, экспертная и административная платформы для запуска проектов по Сравнительной эффективности

Рекомендации

- Необходимы наблюдательные сравнительные исследования 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