№1 Том3 2015

Фармакоэкономика

теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics

theory and practice

№1 Volume3 2015

- **МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

- **IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» – «ФАРМАКОЭКОНОМИКА – 2015» 16-17 марта 2015 г., УФА, AZIMUT ОТЕЛЬ УФА**

www.pharmacoeconom.com

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ягудина Р.И., Бабий В.В.

Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: *В статье представлены методологические основы проведения анализа эффективности в рамках фармакоэкономической оценки лекарственного средства или оценки медицинской технологии. В частности, подробно описана основная задача, которая стоит перед исследователями - определение критерия эффективности оцениваемых альтернатив. Кроме того, описаны основные положительные и отрицательные стороны использования суррогатных и конечных критериев эффективности, а также даны методологические рекомендации по их выбору и оценке.*

Ключевые слова*: анализ эффективности, критерии эффективности, суррогатная точка, конечная точка, биомаркёр, клиническая точка, фармакоэкономический анализ, QALY, LYG.*

Анализ эффективности является одним из этапов фармакоэкономического анализа (ФЭА) и/или в целом оценки медицинских технологий. С его помощью осуществляется выбор критерия (показателя), который мог бы отражать как можно более точно и полно эффективность, безопасность и полезность изучаемой медицинской технологии. Выбор правильного критерия эффективности позволяет на последующих этапах ФЭА проводить корректно анализ затраты-эффективность.

В качестве основных источников информации об эффектах анализируемой технологии выступают результаты клинических исследований, где эффективность препарата обычно выражается в виде показателей, посредством которых в клинической практике осуществляется контроль за успешностью лечения у конкретного больного (например, биохимические показатели крови), а безопасность в виде смертности пациентов и/или числе нежелательных лекарственных явлений.

Однако, информация, представленная в подобной форме, не всегда является исчерпывающей для лиц, ответственных за принятие решения. Больше того, для обоснованного принятия решения им необходимы результаты ФЭА, который учитывал бы отсроченные во времени эффекты медицинской технологии (например, изменение продолжительности жизни), что при проведении клинических исследований не всегда возможно.

Наиболее оптимальным и распространённым способом преодоления отмеченных трудностей является фармакоэкономическое моделирование. Математические модели позволяют спрогнозировать интересующие последствия применения медицинской технологии (в том числе отсроченные) на основании имеющихся результатов клинических исследований, а также данных о зависимости интересующего последствия применения медицинской технологии от значений показателя эффективности, который был использован в клиническом исследовании. При этом последствия применения медицинской технологии обычно выражаются в виде показателей, отражающих продолжительность и/или качество жизни.

В процессе анализа эффективности медицинской технологии приходится находить ответы на такие вопросы как: Какой критерий эффективности будет наиболее достоверным и будет соответствовать целям проводимой работы? Как производится измерение этого критерия? В каких ситуациях возможно использование выбранного критерия? На какой временной срок выбранный критерий эффективности позволяет производить прогнозирование? А также многие другие вопросы.

В целом, анализ эффективности медицинской технологии включает этапы поиска, анализа и интерпретации данных представленных в результатах клинических исследований (рис. 1). Как уже отмечалось выше, итогом данного вида анализа является выбор критерия эффективности.

Рисунок 1. Этапы анализа эффективности

Ягудина Р.И. - тел.: 8(495)656-27-67, e-mail: yagudina@inbox.ru

Критерии эффективности

Критерий эффективности (точка эффективности) - это показатель, который позволяет численно выразить степень возможной пользы или вреда от использования медицинской технологии. Например, в качестве критериев эффективности могут выступать: уровень гормонов в крови, размер опухоли, оценка самочувствия больного, оценка функциональных способностей больного, ожидаемая продолжительность жизни больного и т.д.

В ФЭА существуют определённые требования к критериям эффективности, а именно, они должны быть достоверными (без искажений отражать последствия, возникающие при применении медицинской технологии), чувствительными к возможным изменениям, общепринятыми и, по возможности, должны отражать отдалённые во времени результаты.

В настоящей статье уже отмечалась существующая разница в подходах к оценке эффективности, и как следствии разница в используемых показателях эффективности, при проведении клинических и фармакоэкономических исследований. В англоязычной литературе существует даже три отдельных термина, которые обозначают «эффективность», но используются в различном контексте:

- Efficacy – эффективность медицинской технологии в клинических исследованиях;
- Effectiveness – эффективность медицинской технологии в реальной практике;
- Efficiency – эффективность медицинской технологии в фармакоэкономических исследованиях.

По аналогии с данным разделением критерии эффективности, используемые при проведении ФЭА, также могут быть разделены на:

- Суррогатные точки – показатели, которые отражают прямые и опосредованные клинические эффекты (изменение биохимических показателей, снижение числа госпитализаций и т.п.);
- Конечные точки - показатели, которые отражают изменение показателей здоровья на уровне групп больных (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, качество жизни и т.п.).

Подробное описание характеристик каждой из выделенных групп представлено в таблице 1.

В целом, выбор критериев эффективности (точек эффективности) должен производиться в соответствии с целями исследования, особенностями анализируемой популяции, особенностями заболевания, особенностями лечения например, (паллиативная или терапевтическая помощь), финансовыми и временными возможностями.

Таблица 1. Характеристика критериев эффективности, используемых в фармакоэкономическом анализе

	Суррогатные точки		Конечные точки	
	Прямые клинические эффекты	**Опосредованные клинические эффекты**	**Конечные точки популяционного уровня**	**Конечные точки, индивидуального уровня**
Синонимы	Промежуточные точки		-	
	Биомаркёры	Клинические точки, целевые клинические точки, клинические промежуточные составляющие, клинические индикаторы, клинические результаты	-	-
Описание	Это показатель, который отражает качественные и количественные характеристики биологических процессов, патологических процессов или различных форм фармакологического ответа, возникающих после медицинского вмешательства	Это исходы заболевания или медицинского вмешательства, выраженные в виде определённых клинических состояний или явлений	Это показатели, отражающие, показатели здоровья на уровне групп пациентов	Это показатели, отражающие длительность и/или качество жизни пациентов
Примеры	Уровень глюкозы в крови, артериальное давление, объём форсированного выдоха, интенсивность болевых ощущений	Инфаркт миокарда, ампутация, потеря зрения, нежелательное лекарственное явление	Смертность, заболеваемость, инвалидизация	Количество продлённых лет качественной жизни (QALY), количество продлённых лет жизни (LYG)
Способ определения	Инструментальное измерение. Опросные методы	Наблюдение, статистические методы	Статистические методы	Статистические методы, опросные методы, расчётные методы
Уровень достоверности	Высокий, если определяются инструментально	Достаточно высокий, т.к. результаты сформированы на основании обобщения статистических данных	Достаточно высокий, т.к. результаты сформированы на основании обобщения статистических данных	Средний, т.к. являются расчётными показателями. При проведении расчётов не все аспекты могут быть учтены
Уровень практической значимости	Невысокий -позволяют сделать вывод лишь о стадии заболевания и/или чувствительности биологических процессов к проводимому медицинскому вмешательству -не отражают продолжительность и качество жизни больного - не позволяют напрямую оценить отсроченные результаты	Невысокий -не отражают продолжительность и качество жизни больного - не позволяют напрямую оценить отсроченные результаты	Средний - не позволяют количественно выразить качество жизни больного - позволяют напрямую оценить отсроченные результаты - отражают эффективность терапии в масштабах популяции	Высокий - являются количественным выражением продолжительности и/или качества жизни больного - позволяют напрямую оценить отсроченные результаты - отражают эффективность терапии для усреднённого больного

www.pharmacoeconom.com

Суррогатные клинические точки

Под термином суррогатная или клиническая точка объединяются критерии эффективности, выражающие прямые (биомаркёры) или опосредованные клинические эффекты медицинской технологии.

Биомаркёр - это показатель, который отражает качественные и количественные характеристики биологических процессов, патологических процессов или различных форм фармакологического ответа, возникающих после медицинского вмешательства. В качестве биомаркёров могут выступать: биохимические показатели, иммуноферментные показатели, количественные и качественные данные о субстанциях в тканях организма, данные о размере органов/опухолей и др. Необходимо отметить, что биомаркёр используется как некая количественная мера явления, но не само явление.

Естественно, что развитие любого патологического процесса также, как и применение любого медицинского вмешательства, сопровождается изменением огромного числа показателей в организме. Однако, для того, чтобы показатель мог быть использован в качестве биомаркёра (критерия эффективности) медицинской технологии, он должен соответствовать следующим требованиям [4]:

- специфичность - предпочтительно, чтобы маркёр являлся индивидуальной характеристикой конкретного патологического процесса и не был подвержен влиянию внутренних и внешних факторов;
- практичность - наличие простой и однозначной методики измерения, которая позволит снизить вероятность погрешности;
- валидность - выбранные для оценки медицинской технологии биомаркёры должны коррелировать с целевыми клиническими точками (например, с инвалидностью) или, что лучше, с конечными точками (например, с количеством продлённых лет жизни) для обеспечения возможности оценки и прогнозирования результатов. Однако, существуют биомаркёры неустановленной валидности, использование которых построено на общих соглашениях в медицинской и научной практике, и биомаркёры вероятной валидности, т.е. не подвергавшиеся публичной оценке;

К использованию биомаркёров обычно прибегают в тех случаях, когда клинические результаты редки/отсрочены (медленно прогрессирующее заболевание, длительное наблюдение за которым не оправдано/требует больших затрат; редкие заболевания) или, когда анализу подвергаются жизненно-угрожающие заболевания, для которых не существует терапевтических альтернатив. На сегодняшний день не существует перечня биомаркёров, которые признавались бы допустимыми показателями эффективности медицинского вмешательства. Лишь отдельные биомаркёры одобрены к применению в качестве критериев эффективности (например, уровень гликозилированного гемоглобина при сахарном диабете).

При этом использование биомаркёров в качестве критериев эффективности может приводить к затруднениям в процессе принятия решения, т.к. представленная в такой форме выгода от применения анализируемой медицинской технологии не столь очевидна. Поэтому, данный критерий может быть использован для оценки медицинской технологии, в основном, только специалистами в конкретной нозологии (врачи, исследователи).

Клиническая точка (опосредованный клинический эффект) - это исходы заболевания или медицинского вмешательства, выраженные в виде определённых клинических состояний или явлений. Последствия применения медицинской технологии, представленные в виде такого критерия эффективности, обладают более высокой значимостью как для организаторов здравоохранения, так и для врачей. С точки зрения ФЭА клинические точки могут использоваться для более точной оценки медицинской технологии (в сравнении с оценкой, проведённой на основании биомаркёров), т.к. позволяют учесть дополнительное бремя, которое испытывает система здравоохранения по причине нежелательных лекарственных явлений, различных осложнений и т.п.

Как уже отмечалось ранее, в ФЭА суррогатные точки обычно используются в процессе моделирования последствий применения медицинской технологии. Такой подход основывается на предположении о том, что данные об уровне биологических маркёров/клинических точек, изменение которых произошло в результате медицинского вмешательства, позволяют спрогнозировать изменения конечных точек (рис. 2). Наличие обоснованной связи между суррогатной и конечной точками является обязательным условием допустимости такого предположения. В зависимости от источника, связь может иметь 3 ступени доказательности:

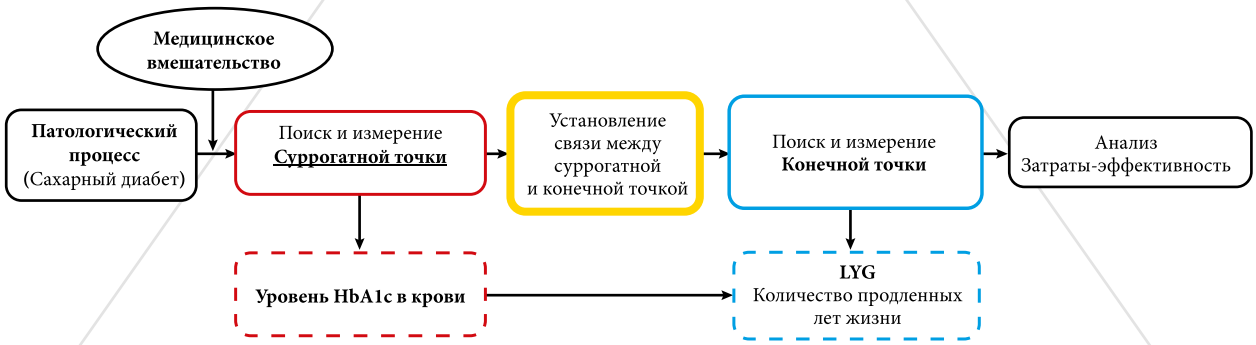
Уровень 1. Связь между суррогатной и клинической точками основывается на результатах клинических исследований;

Уровень 2. Связь между суррогатной и клинической точками основывается на результатах эпидемиологических/наблюдательных исследований;

Уровень 3. Связь между суррогатной и клинической точками основывается на биологической возможности (из патофизиологических исследований или понимания патогенеза заболевания).

www.pharmacoeconom.com

Рисунок 2. Схема использования суррогатной точки в качестве критерия эффективности медицинского вмешательства



В целом, использование суррогатных точек в качестве единственных критериев эффективности медицинских технологий при проведении ФЭА обычно является вынужденной мерой в случае отсутствия необходимых для построения модели данных.

Конечные точки

Конечная точка – это показатель, использующийся для прямой качественной и количественной оценки результатов медицинского вмешательства.

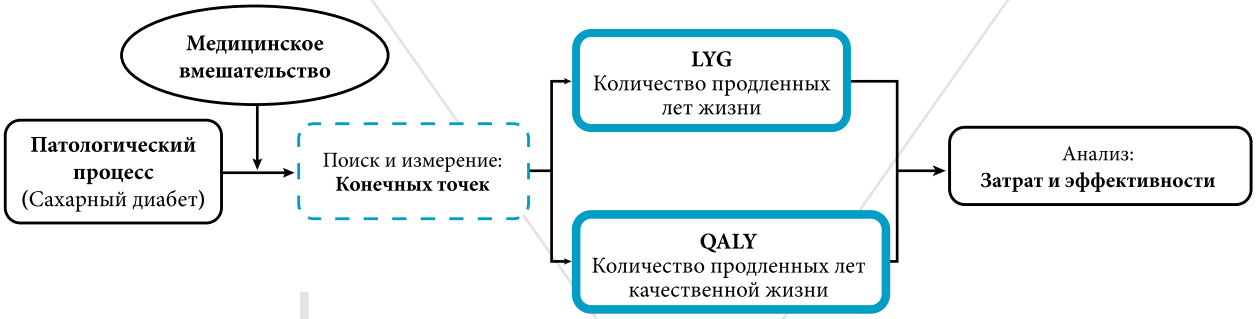
Определение значений конечных точек может осуществляться путём сбора прямых данных о воздействии медицинского вмешательства, например, на продолжительность жизни больных в процессе клинических, эпидемиологических или других типов исследований (рис. 3). Важной характеристикой подобных исследований является их достаточно большая продолжительность, за счёт которой удаётся зафиксировать отдалённые во времени последствия использования какой-либо медицинской технологии. Однако, чаще всего значения конечных точек в фармакоэкономических исследованиях определяют путём моделирования.

Выводы

Проведение качественного анализа эффективности на современном методологическом уровне создаёт необходимый базис для осуществления всех последующих этапов фармакоэкономического анализа. Ввиду того, что любой из существующих критериев эффективности обладает как положительными, так и отрицательными чертами, то во время каждого ФЭА его необходимо подбирать индивидуально. При этом необходимо быть уверенным, что эффективность анализируемых медицинских технологий выражалась в единой форме, была получена в одинаковых или близких условиях, на одинаковых или близких по характеристикам когортах. Следует также отметить важность правильного понимания терминов, которые используются в источниках информации об эффективности медицинской технологии (особенно, если источники написаны на иностранном языке).

На сегодняшний день, наиболее востребованными критериями эффективности при проведении фармакоэкономических исследований можно считать LYG (количество добавленных лет жизни) и QALY geined

Рисунок 3. Схема использования конечной точки в качестве критерия эффективности медицинского вмешательства



Необходимо отметить, что не все конечные точки одинаково полезны в процессе анализа и оценки медицинских технологий. Первостепенное значение, в основном, отдаётся точкам, характеризующим выживаемость/смертность больных, что обусловлено меньшей вероятностью ошибки при измерении/расчёте (относительно других конечных точек), а также тем, что сохранение жизни больного является приоритетной задачей медицинской помощи.

В целом, конечные точки могут быть разделены на две группы [4]:

- Конечные точки популяционного уровня, которые отражают эффективность медицинского вмешательства в масштабах популяции: инвалидизация, заболеваемость, смертность и т.д.
- Конечные точки индивидуального уровня, которые отражают эффективность медицинского вмешательства на уровне отдельного человека: количество добавленных лет жизни (LYG), количество добавленных лет качественной жизни (QALY gained).

Последние два критерия эффективности широко используются в практике ФЭА, особенно при проведении анализа «затраты-эффективность».

Количество добавленных лет жизни (англ.: life years gained (LYG)) – это показатель, позволяющий "взглянуть" на уровень смертности при применении медицинского вмешательства с позиции ожидаемой продолжительности жизни [34]. При этом, данный показатель не учитывает тот факт, что индикатором здоровья является не только продолжительность жизни, но также и её качество. Поэтому, был разработан показатель количества добавленных лет качественной жизни (англ.: quality adjusted life years gained (QALY gained)), который отражает влияния и уровня смертности, и качества жизни на ценность медицинской технологии.

Однако, необходимо быть внимательными при использовании конечных точек, отражающих качество жизни, связанное со здоровьем. Дело в том, что результаты медицинского вмешательства, выраженные в такой форме, могут не отражать клиническую значимость полученного результата (например, в случае симптоматического лечения, а не патогенетического).

Кроме того, качество жизни является субъективным показателем, и не всегда коррелирует с предпочтениями и мнениями всей группы больных или общества в целом. Поэтому, во время исследований качества жизни следует проводить серию измерений для учёта как можно более широкого спектра мнений.

(количество добавленных лет качественной жизни). Именно им необходимо отдавать предпочтение в процессе принятия решений.

Литература

1. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2013. – 416 с.
2. Яблучанский Н. И. Конечные несуррогатные и суррогатные точки в испытаниях лекарственных средств // «Клинические испытания лекарственных средств в Украине» - 3 ноября 2006, Киев.
3. Ягудина Р. И., Юсупова С. Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие // Москва, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003 – 64 с.
4. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика в офтальмологии. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2013. – 304 с.
5. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологиеские основы анализа «затраты-эффективность» // Фармакоэкономика: теория и практика, 2014; Том 2, № 1.
6. Biomarkers Definitions Working Group, Biomarkers and Surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework//Clinical Pharmacology & Therapeutics 2001; 69, 89–95
7. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials// Circulation. 1990; 82:1106-16.
8. Downing G.J. Biomarkers and surrogate endpoints: clinical research and applications// Amsterdam: Elsevier Scientific; 2000; 1-7.
9. Dumont GJ, de Visser SJ, Cohen AF, van Gerven JM. Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects// Br J Clin Pharmacol. 2005;59:495-510.
10. Echt S, Liebson PR, Mitchell LB, Peters R, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial// N Engl J Med. 1991; 324:781-8.
11. European network for health technology assessment. Endpoints used for REA of pharmaceuticals – Clinical endpoints. Guideline. URL: www.ema.europa.eu. Дата обращения: 10.05.14
12. European network for health technology assessment. Endpoints used for REA of pharmaceuticals – Composite endpoints. Guideline. URL: www.ema.

europa.eu. Дата обращения: 10.05.14
13. European network for health technology assessment. Endpoints used for REA of pharmaceuticals – Surrogate endpoints. Guideline. URL: www.ema.europa.eu. Дата обращения: 10.05.14
14. European network for health technology assessment. Endpoints used for REA of pharmaceuticals – Health-related quality of life. Guideline. URL: www.ema.europa.eu. Дата обращения: 10.05.14
15. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242:2562-71.
16. Fleming T.R. Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process// Health Affairs, 24, no. 1, 2005; 67-78.
17. Fleming T.R., DeMets D.L., Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled?// Annals of Internal Medicine 125, 1996; 7:605–613.
18. Fleming TR. Evaluating therapeutic interventions: some issues and experiences (with discussion and rejoinder)// Statistical Science. 1992; 7:428-56.
19. Fleming TR. Surrogate markers in AIDS and cancer trials// Stat Med. 1994; 13:1423-35.
20. Furberg CD, Berglund G, Manolio TA, Psaty BM. Overtreatment and undertreatment of hypertension// J Intern Med. 1994; 235:387-97.
21. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM, ed. Contemporary Issues in Cholesterol Lowering: Clinical and Population Aspects. New York: Marcel Dekker; 1994.
22. Herson J. The use of surrogate endpoints in clinical trials// Stat Med. 1989; 8:403-4.
23. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction// Arch Intern Med. 1989; 149:2694-8.
24. Kozma C.M., Reeder C.E., Schulz R.M. Economic, clinical and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. ClinTher. 1993;15:1121-32.
25. Mitchell A. Transforming Surrogate Outcomes: An Australian review//6th annual meeting HTAI, 21-24 June 2009, Singapore.
26. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project// J Clin Oncol. 1992; 10:896-903.
27. Packer M, Carver JR, Rodehoffer R, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group// N Engl J Med. 1991; 325:1468-75.
28. Packer M, Rouleau J, Swedberg K, Pitt B, Fisher L, Klepper M, et al. Effect of Flosequinan on survival in chronic heart failure: preliminary results of the PROFILE study [Abstract]// Circulation. 1993; 88(Suppl 1):I-301.
29. Preliminary Report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med. 1989; 321:406-12.
30. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265:3255-64.
31. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Lemaitre R, Smith NL, et al. The risk of incident myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies [Abstract]// Circulation. 1996; 91:925.
32. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)// Lancet. 1994; 344:1383-9.
33. Report from the Surrogate to the Final Outcome Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: a framework for evaluating proposed surrogate measures and their use to the submissions to PBAC, 24 Dec 2009.
34. Robberstad B. QALYs vs DALYs vs LYs gained: What are the differences, and what difference do they make for health care priority setting? Norsk Epidemiologi, 2005; Vol. 15 № 2.
35. Staner L, Clinical Research: Surrogate Outcomes in Neurology, Psychiatry and Psychopharmacology// Dialogues in Clinical Neuroscience, 2006;8:345-352.
36. Staner L, Luthringer R, Le Bon O. Sleep disturbances in affective disorders. In: Pandi-Perumal SR, Monti JM, eds//Clinical Pharmacology of Sleep, Basel, Switzerland: Birkhaüser Verlag; 2006:101-124.
37. Taylor R. The Use of Surrogate outcomes in Model-based Cost-effectiveness Analyses// 6th annual meeting HTAI, 21-24 June 2009, Singapore.

www.pharmacoeconom.com