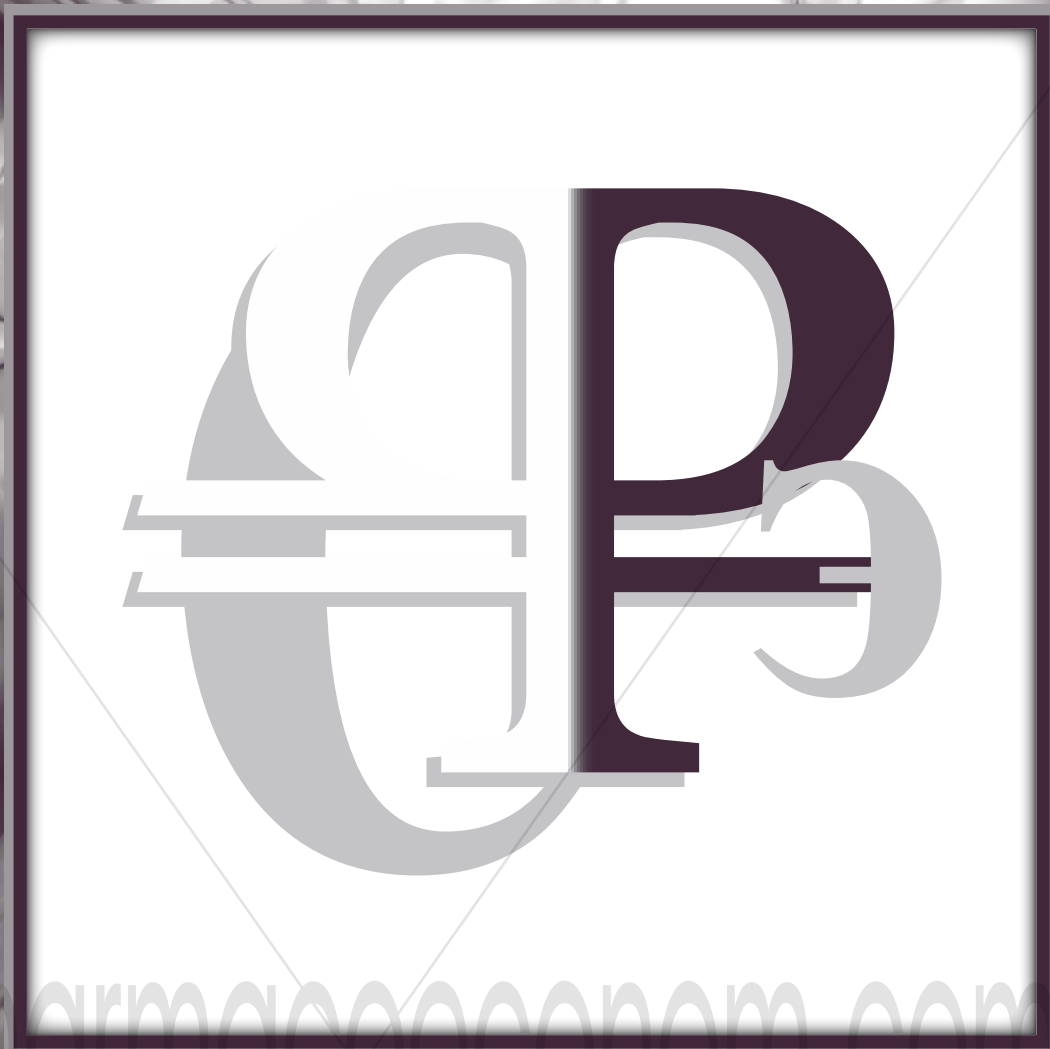


№3 <sup>Том 7</sup>  
2019

**Фармакоэкономика**  
*теория и практика*



**Pharmacoeconomics**  
*theory and practice*

№3 <sup>Volume 7</sup>  
2019

- ❑ АНАЛИЗ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- ❑ ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОЛОГИИ НЕПРЯМЫХ СРАВНЕНИЙ
- ❑ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ТАБАКОКУРЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (С 2009 ПО 2018 Г.Г.)

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОЛОГИИ НЕПРЯМЫХ СРАВНЕНИЙ

Крылов В. А.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.3.2019.2>**Резюме**

В статье рассматриваются применяемые в настоящее время способы проведения не прямых сравнений. Изучены возможности контролируемого непрямого сравнения по «методу Бюхера». На примере клинического исследования K.Buhler проведено не прямое сравнение ЛС менотропин и ЛС фоллитропин – альфа + ЛС менотропин. Исследование показало отсутствие статистически значимых различий между ЛС менотропин и ЛС фоллитропин – альфа + ЛС менотропин:  $OR=0,92$  ( $0,68;1,24$ ),  $RR=0,93$  ( $0,71;1,21$ ).

**Ключевые слова**

Оценка технологий здравоохранения, контролируемое не прямое сравнение, «метод Бюхера», контролируемая стимуляция яичников, гонадотропины, ВРТ, ЭКО.

**Актуальность**

«Вершину» пирамиды доказательной медицины занимают систематические обзоры и мета-анализы [1]. Систематический обзор дает ответ на поставленный клинический вопрос на основе синтеза первичных исследований. Мета-анализ является дополнением к систематическому обзору, представляет собой статистическую обработку, которая проводится для объединения и вычисления общего количественного результата в отобранных в ходе систематического обзора исследования в соответствии с установленными критериями [2]. Следующий уровень в иерархии доказательной медицины занимают слепые и открытые рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ). Они являются «золотым стандартом» для оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата (ЛП). В подавляющем большинстве в РККИ проводится прямое сравнение двух медицинских сравнений (head-to-head), причем в качестве препарата сравнения зачастую выступает плацебо. Замыкает тройку лидеров по уровню доказательности сетевой мета-анализ (СМА) и его варианты: не прямое сравнение (НС) и смешанное сравнение. Сетевой мета-анализ – это метод сравнения трех или более вмешательств, проводимых одновременно в рамках одного анализа путем объединения прямых и не прямых сравнений [3]. Не прямое сравнение – вид анализа, применяемый для получения доказательств сравнительной клинической эффективности и безопасности двух или более альтернативных медицинских технологий относительно общего для них контроля [4]. В роли общего контроля может выступать плацебо, стандартная терапия, другой ЛП. Не прямые сравнения целесообразно выполнять в тех случаях, когда по итогам выполненного информационного поиска отсутствуют прямые сравнительные исследования изучаемых ЛП. Смешанное

сравнение – еще один метод мета-анализа, который применяется для объединения результатов как прямых, так и не прямых сравнений. В данной статье мы более детально остановимся на не прямых сравнениях.

В Российской Федерации (РФ) решение о возможности включения препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Перечень ЖНВЛП) принимается на основе проведения комплексной оценки ЛП, включающей в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий его применения. При отсутствии прямых сравнительных исследований оценка экономических последствий применения ЛП может проводиться с помощью фармакоэкономической оценки, основанной на результатах непрямого сравнения. С принятием в 2018 году обновленного Постановления «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (Правила) стало более актуальным проведение НС для получения сравнительной оценки клинической эффективности нескольких видов медицинских технологий [5]. В соответствии с новыми Правилами приведенные в клиническом разделе до сих пор сетевые мета-анализы (в том числе не прямые сравнения и смешанные сравнения) с низкой или средней вероятностью ошибки при наличии убедительных доказательств позволяют набрать достаточное количество баллов (21 балл) для рекомендации к включению в перечень (18 баллов). Когортные исследования с низкой вероятностью ошибок получают пороговое количество баллов (18) в соответствии с Правилами. Результаты исследований, занимающих «основание» пирамиды: случай-контроль, описание случаев, мнение экспертов, не набирают порогового количества баллов и соответственно не могут быть рекомендованы к включению в перечень.

**Методы**

Наиболее часто применяемые виды не прямых сравнений являются: контролируемое НС (англ. adjusted indirect comparison) и скорректированное НС (англ. matching adjusted indirect comparison). Скорректированное НС применяется в тех случаях, когда исследователям доступна первичная информация о пациентах, включенных в исследование. Данный метод позволяет отобрать только тех пациентов, которые наиболее полно соответствуют пациентам из второго прямого исследования. Применение данной методики позволяет уменьшить гетерогенность характеристик популяций и общего контроля в РККИ, включенных в не прямое сравнение, что позволяет добиться сравнения гомогенных групп пациентов. То есть отбираются только те пациенты, которые могли бы оказаться во

втором исследовании: пациенты получают терапию по одному и тому же показанию; в исследовании определены одинаковые критерии эффективности, оценку эффективности проводят в одинаковый временной интервал. Поскольку первичная информация о пациентах не находится в свободном доступе, скорректированные НС проводятся реже, чем контролируемые НС. Известны также и другие виды НС, такие как наивное непрямоe сравнение (англ. naïve indirect comparison). Основным недостатком такого вида НС состоит в том, что сравнение эффекта изучаемых терапий происходит с опусканием из расчетов сравнительного доверительного интервала и без учета результатов контролируемой группы [6].

В таких развитых странах, как Германия, Великобритания, Канада, Франция, имеют опыт применения НС для получения сравнительной оценки эффективности или безопасности медицинских технологий. Экспертные организации, проводящие оценку технологий здравоохранения, опубликовали руководства по проведению непрямыx сравнений [7-10]. Однако, к примеру, в Германии институт по контролю качества и эффективности оказания медицинских услуг не рекомендует применять НС с целью оценки технологий здравоохранения ввиду неразрешенных методологических проблем.

В РФ в 2017 г. также были опубликованы рекомендации Центра экспертизы контроля качества медицинской помощи (ЦЭКМПП) по проведению непрямыx сравнений. За основу российских рекомендаций взята «метод Бюхера», предложенный в 1997 г. [11]. Мы более детально остановимся на применении этого метода, как наиболее полно описанного в рекомендациях ЦЭКМПП.

При проведении НС важно задать критерии включения/исключения КИ для систематического поиска, провести соответствующий поиск и отбор КИ. Затем следует провести оценку возможности построения сети доказательств из отобранных КИ. Для этого необходимо убедиться, что в планируемом НС будут учтены требования, указанные в Правилах для присвоения низкой вероятности ошибки. В соответствии с Правилами для присвоения низкой вероятности ошибок при проведении непрямыx сравнений требуется:

- включение в НС только РККИ или мета-анализы;
- сравнение сопоставимых популяций, медицинских технологий, общей технологии сравнения;
- представление в табличном или графическом виде сети доказательств;
- приведение результатов отдельных КИ, включенных в сеть НС [1].

Следует понимать, что проведение НС в любом случае связано с рядом допущений. Какие критерии являются обязательными для проведения качественного НС, какие могут быть описаны авторами в разделе допущений и не влиять на его качество, является предметом обсуждений.

На следующем этапе проводят оценку методологического качества включенных в непрямоe сравнение РККИ. Данную процедуру необходимо проводить, поскольку методологическое качество включенных исследований в НС может существенно варьировать, что, безусловно, влияет на оценку показателей эффективности и безопасности изучаемого ЛП. Для оценки методологического качества РККИ следует применять руководство, разработанное экспертами Кокрановского сотрудничества. Авторы создали систему оценки возникновения рисков систематической ошибки (СО), основанную на 6 основных доменах: метод рандомизации; сокрытие рандомизационной последовательности; «ослепление» пациентов и медперсонала в процессе лечения; «ослепление» врачей при оценке эффекта вмешательства; выбывание пациентов из исследования; представление результатов в публикации. О.Ю. Реброва и соавторы перевели опросник на русский язык [12]. Для каждого домена (источника СО) риск возникновения СО определяется как низкий (0), неопределенный (1) или высокий (2). Авторы предложили классифицировать РККИ следующим образом. Исследования с низким риском всех рассмотренных СО или с неопределенным риском одной (любой) СО предлагается рассматривать как имеющие низкий общий риск СО (А), с неопределенным риском двух и более СО – как имеющие средний общий риск систематических ошибок (В), с высоким риском одной и более СО – как имеющие высокий общий риск систематических ошибок (С).

Инструментом для оценки методологического качества систематических обзоров и мета-анализов является широко

распространенная и признанная, в том числе Кокрановским сотрудничеством, методика AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess Reviews), предложенная в 2007 г. г. В. J. Shea с соавторами. Система AMSTAR проводит оценку по 11 вопросам-критериям, при этом за каждый ответ «да» присваивается 1 балл, за ответ «нет» или «не ясно» – 0 баллов. Реброва О.Ю. и соавторы перевели данный опросник на русский язык и адаптировали ее к условиям российского здравоохранения [13]. Систематические обзоры классифицируют следующим образом: 8-11 баллов – систематические обзоры высокого методологического качества, 4-7 баллов – среднего, 0-3 балла – низкого.

Следующим этапом проводится собственно непрямоe сравнение, в результате которого оценивается мера исхода и рассчитывается ее доверительный интервал (англ. confidence interval, CI). Принципиальным отличием непрямого сравнения от непрямого наивного сравнения является определение доверительного интервала у величины эффекта непрямого сравнения. В качестве меры исходов высокого уровня бинарные, непрерывные меры исходов или исходы, основанные на времени до наступления события:

- Бинарные меры исходов: отношение шансов (англ. odds ratio) или отношение рисков (англ. relative risk) для бинарных данных (выжившие или умершие, вылечены или нет)
- Непрерывные меры исходов: разность средних (англ. mean difference) для непрерывных данных (уровень гликированного гемоглобина)
- Исходы, основанные на времени до наступления события: отношение угроз (англ. hazard ratio) для данных, основанных на времени до наступления события (выживаемость до прогрессирования)

Бинарные исходы и исходы, основанные на времени до наступления события рассчитываются по формуле:

Мера эффекта А:С=Мера эффекта А:В / Мера эффекта В:С

Исходы, основанные на разности средних рассчитываются по формуле:

Мера эффекта А:С=Мера эффекта А:В-Мера эффекта В:С

На заключительном этапе формируют выводы по проведенному непрямому сравнению. В соответствии с алгоритмом интерпретации результатов непрямого сравнения (рисунок 1) полученные данные нужно понимать следующим образом. Если в качестве меры исхода были выбраны: отношение рисков или отношение шансов, то полученные результаты непрямого сравнения не имеют статистической значимости, если значения CI содержат единицу (к примеру, ДИ min 0,85; max 1,25). Если в качестве меры исхода выбрана разность средних (англ. mean difference), то полученные результаты непрямого сравнения не имеют статистической значимости, если значения CI содержат ноль (к примеру, ДИ min -0,8; max 1,3)

Рассмотрим возможности методологии контролируемого непрямого сравнения, проведенного по «методу Бюхера». Чтобы более точно отразить его преимущества и ограничения мы провели непрямоe сравнение на примере КИ, содержащего прямоe сравнение трех ЛП, применяемых для контролируемой стимуляции яичников в ходе проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Источниками данных об эффективности являлось клиническое исследование Buhler et al., в котором приняло участие 4719 пациентов [14]. Исследование было проведено на основе анализа немецкого регистра пациентов – RecDate, получающих ВРТ, в период с 2007 по 2009 год. В каждой подгруппе было 1573 включено пациента. В исследовании были сравнены три медицинские технологии: ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа; ЛС менотропин; ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин.

Основные характеристики пациентов в исследованиях данные представлены в таблице 1.

Для дальнейшего проведения НС был выбран наиболее значимый критерий эффективности, изучаемый в исследовании К. Buhler – наступление клинически подтвержденной беременности. Результаты представлены в таблице 2.

В исследовании были получены следующие исходы: пациенты младше 35 лет, получающие ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (А), статистически значимо достигли лучшей эффективности по частоте наступления клинически подтвержденной беременности на число переносов эмбрионов в сравнении с ЛС менотропин (В) и ЛС фоллитропин – альфа + ЛС менотропин (С). При этом в исследовании

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование K.Buhler

Описание КИ	ЛС фоллитропин – альфа + лутропин-альфа	ЛС менотропин	ЛС фоллитропин – альфа + ЛС менотропин
Наименование КИ	Многоцентровое обсервационное пост-маркетинговое исследование применения фоллитропина – альфа и лутропина-альфа в соотношении 2:1 в клинической практике ВРТ		
Дизайн КИ	Парное наблюдательное пост-маркетинговое исследование		
Число участников, человек	1573	1573	1573
Число ранее неудачных циклов, n (%)			
0	607 (38,6)	607 (38,6)	606 (38,7)
1	405 (25,8)	405 (25,8)	403 (25,6)
2	255 (16,2)		
3	135 (8,6)	135	137 (8,7)
>4	171 (10,9)	171	169 (10,7)
Средний возраст, годы			
<35 лет	35,9	35,9	35,9
>35 лет	31,8	31,7	31,8
Тип лечения, n (%)			
ЭКО	341 (21,7)	470 (29,9)	272 (17,3)
ИКСИ	1109 (70,5)	927 (58,9)	1155 (73,4)

Таблица 2. Клинические исходы исследования K.Buhler

Критерий эффективности	Возрастная группа	Название ЛП		
		ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа	ЛС менотропин <sup>a</sup>	ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин <sup>b</sup>
Количество клинически подтвержденных беременностей, n	≤35 лет	219	167 p = 0.007	180 p = 0.018

<sup>a</sup> в данной колонке указано сравнение между ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа и ЛС менотропин

<sup>b</sup> в данной колонке указано сравнение между ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа и ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин

K.Buhler не приводится информации о наличии или отсутствии статистической достоверности между группами пациентов, получающих ЛС менотропин и ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин. Ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований об эффективности, обнаруженных в ходе систематического поиска, проведенного с помощью двух электронных библиографических баз Embase и Medline по ключевым словам: «folliotropin alpha+lutropin alpha», «menotropins», «controlled ovarian stimulation», «randomized controlled trials» стало актуальным проведение сравнительной оценки клинической эффективности при помощи непрямого сравнения ЛС менотропин (В) и ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (С).

Представление сети доказательств в графическом виде приведено на рисунке 1.

Для этого мы условно разделили исследование K.Buhler на два квази-исследования так, что в первом исследовании сравнивали эффективность ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (А) с ЛС менотропин (В), во втором: ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (А) с ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (С). Такое разделение обусловлено тем, что в результатах исследования K.Buhler сведения о наличии статистической достоверности приводятся в отношении именно этих сравниваемых альтернатив: В-А и С-А. Целью НС было определение сравнительного эффекта между ЛС менотропин (В) и ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (С). Также нам было интересно соотношение р-значения в группах сравнения В-А и С-А в КИ K.Buhler et al. с полученными результатами НС. Отдельно хотим подчеркнуть, что использование данных из одного КИ в качестве источника информации о каждой паре сравнения полностью нивелирует фактор гетерогенности, который неизбежно бы оказывал влияние на результаты, если бы данные о популяции пациентов, технологий сравнения и общего контроля были взяты из действительно различных КИ.

В нашем случае в качестве меры исходов могли быть выбраны бинарные меры исходов: отношение шансов (OR) или отношение рисков

(RR). Мерой исхода мы выбрали OR. В качестве критерия эффективности, изучаемого в КИ K.Buhler, была выбрана частота наступления клинически подтвержденной беременности.

Было рассчитано  $OR_{BA}$  и его доверительный интервал (CI) пары ЛС менотропин (В) и ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (А).

Отношение шансов рассчитывается по формуле:

$$OR = \frac{a}{\frac{b}{\frac{c}{d}}} = \frac{a * d}{b * c}$$

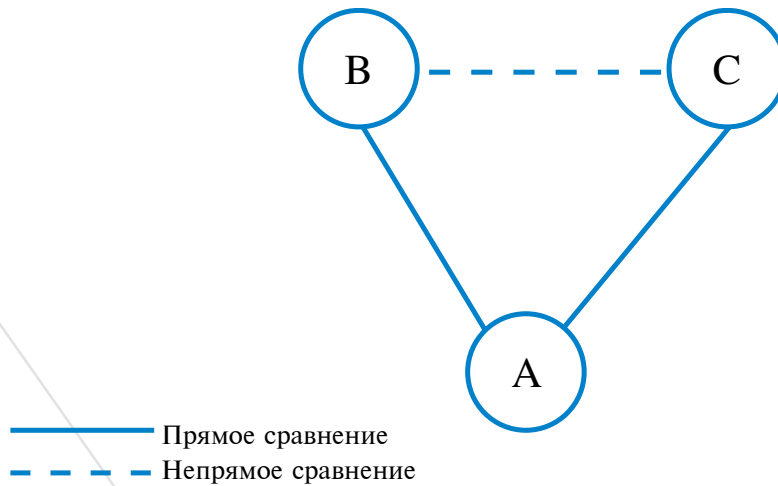
Для наглядности в таблице 3 приводятся исходы исследовании K.Buhler. Положительный эффект – количество пациентов, достигших клинически подтвержденной беременности, отрицательный исход – расчетное значение, получаемое вычитанием из общего количества пациентов пациентов, достигших клинически подтвержденной беременности.

Таблица 3. Распределение исходов КИ K.Buhler (часть 1)

	ЛС менотропин (В)	ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (А)
Положительный исход	167 (a)	219 (c)
Отрицательный исход	1406 (b)	1354 (d)
Общее кол-во пациентов	1573 (a+b)	1573 (c+d)

$$OR(BA) = \frac{(167 * 1354)}{(1406 * 219)} = 0,73$$

Для определения доверительного интервала необходимо рассчитать стандартную ошибку.



**Рисунок 1.** Представление сети непрямого сравнения

Стандартная ошибка (SE) рассчитывается по формуле:

$$SE \ln(OR(BA)) = \left( \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \right)^{0,5}$$

$$SE \ln(OR(BA)) = \left( \frac{1}{167} + \frac{1}{1406} + \frac{1}{219} + \frac{1}{1354} \right)^{0,5} = 0,109$$

Доверительный интервал рассчитывается по формуле:

$$95\%CI = \exp \ln OR(BA) - 1,96 * SE \ln OR(BA) \text{ to } \exp \ln OR(BA) + 1,96 * SE \ln OR(BA)$$

$$95\%CI = 0,59 \text{ to } 0,91$$

Анализируя полученный результат сравнения ЛС менотропин (B) и ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (A), можно сказать, что ЛС менотропин статистически значимо (ДИ не пересекает 1) менее эффективен, чем ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа. В исследовании K.Buhler, также были получены результаты, свидетельствующие о статистически значимой более низкой эффективности B в сравнении с A (таблица 2).

Затем аналогично были рассчитаны отношение шансов и доверительный интервал для второй пары сравнения: ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (C) и ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (A). Исходы КИ K.Buhler приведены в таблице 4.

**Таблица 4.** Распределение исходов КИ K.Buhler (часть 2)

	ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (C)	ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (A)
<b>Положительный исход</b>	180 (a)	219 (c)
<b>Отрицательный исход</b>	1393 (b)	1354 (d)
<b>Общее кол-во пациентов</b>	1573 (a+b)	1573 (c+d)

$$OR_{CA} = (180 * 1354) / (1393 * 219) = 0,80$$

$$SE_{CA} = 0,108$$

$$CI = 0,65 \text{ to } 0,99$$

В данной паре сравнения были получены данные, свидетельствующие о статистически значимой низкой эффективности ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин относительно ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа. При этом статистически значимые различия между C и A, также наблюдались и в исследовании K.Buhler (таблица 2).

В таблице 5 приведены промежуточные результаты, отражающие отношение шансов (OR) в прямых сравнениях BA и CA в рамках КИ K.Buhler.

**Таблица 5.** Результаты расчетов отношения шансов в двух парах сравнения

Пара сравнения	OR	CI	
		min	max
BA	0,73	0,59	0,91
CA	0,80	0,65	0,99

На заключительном этапе было проведено сравнение полученных мер эффектов OR и их доверительных интервалов для определения статистически значимых различий в эффективности ЛС менотропин (B) и ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (C).

Расчет  $OR_{BC}$  в непрямом сравнении проводился по формуле:

$$OR(BC) = \frac{OR(BA)}{OR(CA)}$$

$$OR(BC) = \frac{0,73}{0,80} = 0,92$$

Стандартная ошибка в непрямом сравнении (BC) рассчитывается по следующей формуле:

$$SE \ln(OR(BC)) = ((SE \ln OR(BA))^2 + SE \ln OR(CA))^2)^{0,5}$$

$$SE \ln OR(BC) = (0,109^2 + 0,108^2)^{0,5} = 0,154$$

Доверительный интервал в непрямом сравнении (BC) рассчитывается по следующей формуле:

$$95\%CI = \exp \ln OR(BC) - 1,96 * SE \ln OR(BC) \text{ to } \exp \ln OR(BC) + 1,96 * SE \ln OR(BC)$$

$$95\%CI = 0,68 \text{ to } 1,24$$

Полученные результаты НС позволяют сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий в эффективности терапии ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин и ЛС менотропин  $OR_{BC} = 0,92$  (0,68;1,24).

Таким образом, проведенное нами НС подтвердило полученные исходы в ходе КИ K.Buhler при сравнении по критерию частота наступления клинически подтвержденной беременности на число переносов эмбрионов у пациентов младше 35 лет и выявило отсутствие статистически значимых различий между терапиями ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин и ЛС менотропин.

Дополнительно были проведены расчеты с использованием отношения рисков в качестве меры исходов. При этом были получены аналогичные результаты, как и при выборе отношения шансов в качестве меры исходов. В парах сравнения BA и CA определялась статистически значимая разница между группами в пользу терапии A. В паре BA  $RR_{BA} = 0,76$  (0,63;0,92), во второй паре  $RR_{CA} = 0,82$  (0,68;0,99). При проведении непрямого сравнения BC были получены статистически не значимые результаты  $RR_{BC} = 0,93$  (0,71;1,21). В таблице 6 приведены результаты проведенного НС.



Таблица 6. Результаты непрямого сравнения

Мера эффекта	ЛС менотропин (B) vs ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (A)	ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (C) vs ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (A)	ЛС менотропин (B) vs ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (C)
OR	0,73 (0,59;0,91)	0,80 (0,65;0,99)	0,92 (0,68;1,24)
RR	0,76 (0,63;0,92)	0,82 (0,68;0,99)	0,93 (0,71;1,21)

### Заключение

Проведенное авторами не прямое сравнение подтвердило согласованность с результатами, полученными в прямом КИ К. Buhler. Дополнительно НС позволило определить отсутствие статистически значимых различий между терапиями ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин и ЛС менотропин. В исходах КИ К. Buhler различия в эффективности между ЛС менотропин (B) и ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (A) составляют 23,7%, между ЛС фоллитропин - альфа + ЛС менотропин (C) и ЛС фоллитропин - альфа + лутропин-альфа (A) – 17,8%, оба являются статистически значимыми. При расчете отношения шансов в паре сравнения АС были получены пограничные значения доверительного интервала, указывающие на статистическую значимость между сравниваемыми парами  $OR_{CA}=0,80 (0,65;0,99)$ . Различия между B и C составляют 7,2% и не являются статистически значимыми.

Непрямые сравнения могут использоваться в качестве вспомогательного метода оценки технологий здравоохранения при отсутствии прямых сравнительных исследований. При соответствующем методологическом качестве не прямые сравнения позволяют получить достоверные результаты, способствующие включению технологии в ограничительные перечни в условиях российского здравоохранения.

### Список литературы

1. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями) | ГАРАНТ [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/70728348/> (дата обращения: 04.12.2019) / Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 «Ob utverzhdanii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimykh dlya okazaniya medicinskoj pomoshhi» (s izmeneniyami i dopolneniyami) | GARANT [Elektronnyj resurs]. URL: <https://base.garant.ru/70728348/> (data obrashheniya: 04.12.2019).
2. Методические рекомендации по проведению мета-анализа 2017. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России» С. 1–28 / Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu meta-analiza 2017. FGBU «CzE'KKMP» Minzdrava Rossii» С. 1–28.
3. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses | Cochrane Training [Электронный ресурс]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-11> (дата обращения: 14.12.2019).
4. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов 2017. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России» С. 1–32 / Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu nepryamykh sravnenij lekarstvennykh preparatov 2017. FGBU «CzE'KKMP» Minzdrava Rossii» С. 1–32.
5. Yagudina R.I. [и др.]. Comparative analysis of the methodology of pharmacoeconomic assessment according to the origin (dated 08.28.2014) and the current (dated 10.29.2018) version of the government degree of the Russian Federation №871 // Pharmacoeconomics: theory and practice. 2019. № 1 (7). С. 7–16.
6. Реброва Ольга Юрьевна, Горьяинов Сергей Вадимович Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013. №4 (14) / Rebrova O'l'ga Yur'evna, Goryajnov Sergej Vadimovich Nepryamy'e i smeshannyye sravneniya medicinskih tehnologij, setevoj meta-analiz // Medicinskie tehnologii. Ocenka i vy'bor. 2013. №4 (14). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nepryamy-e-i-smeshannyye-sravneniya-meditsinskih-tehnologiy-setevoy-meta-analiz> (дата обращения: 26.12.2019).
7. Institute for Quality and Efficiency in Health Care IQWiG - General Methods - Version 4.2.
8. Population-adjusted indirect comparisons (MAIC and STC) – NICE Decision Support Unit [Электронный ресурс]. URL: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjusted-indirect-comparisons-maic-and-stc/> (дата обращения: 08.12.2019).
9. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
10. Indirect comparisons-Methods and validity HAS-Department of Medicines Assessment. 2009.
11. Bucher H.C. [и др.]. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials // Journal of Clinical Epidemiology. 1997. № 6 (50). С. 683–691.
12. Реброва О. Ю., Федяева В.К. Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях [Электронный ресурс] / Rebrova O. Yu., Fedyeva V.K. Xachatryan G.R. Adaptaciya i validizaciya voprosnika dlya ocenki riska sistematiceskix oshibok v randomizirovannyx kontroliruemyx ispy'taniyah. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptatsiya-i-validizatsiya-voprosnika-dlya-otsenki-riska-sistematiceskix-oshibok-v-randomizirovannyh-kontroliruemyh-ispytaniyah/viewer> (дата обращения: 04.12.2019).
13. Реброва О. Ю., Федяева В.К. Мета-анализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. №1 (23) / Rebrova O. Yu., Fedyeva V.K. Meta-analizy i ocenka ix metodologicheskogo kachestva. Russkoyazychnaya versiya voprosnika AMSTAR // Medicinskie tehnologii. Ocenka i vy'bor. 2016. №1 (23). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meta-analizi-i-otsenka-ih-metodologicheskogo-kachestva-russkoyazychnaya-versiya-voprosnika-amstar> (дата обращения: 25.12.2019).
14. Bühler K.F., Fischer R. Recombinant human LH supplementation versus supplementation with urinary hCG-based LH activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol: A matched case control study // Gynecological Endocrinology. 2012. № 5 (28). С. 345–350.

## PRACTICAL IMPLEMENTATION OF INDIRECT COMPARISON METHODOLOGY

*Krylov V.A.*

*2 – First Moscow State medical university (Sechenov University), Moscow, Russia*

**Abstract**

*This article describes the currently used methods of indirect comparisons. The possibilities of using adjusted indirect comparison by the «Bucher method» are considered in detail. An indirect comparison of menotropin vs follitropin - alpha + menotropin is performed on the K. Buhler clinical trial. The indirect comparison showed no statistically significant differences between menotropin and follitropin-alpha + menotropin: OR=0.92 (0.68; 1.24), RR=0.93 (0.71;1.21).*

**Keywords**

*Health technology assessment, adjusted indirect comparison, Bucher`s method, controlled ovarian stimulation, gonadotrophin, assisted reproductive technology, in vitro fertilization*

www.pharmacoeconom.com