

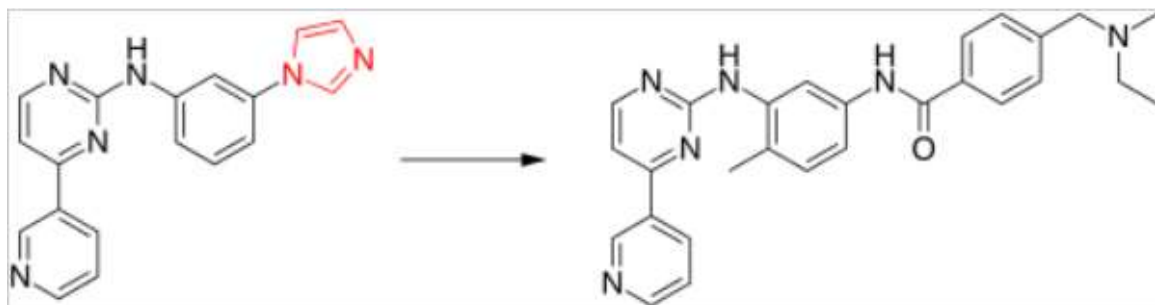
Инновационные лекарственные препараты и проблема оценки сравнительной эффективности терапии

Инновации

- Новые медицинские технологии (лекарства и подходы), например препараты с новым механизмом действия, которые позволяют решить ранее не решенные проблемы пациента
 - «Первые для нозологии»?
 - «Первые в классе»?
 - «Лучшие в классе»?

Уже классический пример инновационного средства

- Иматиниб



Инновации в последние годы

- Ibs|Abs
 - Во многом стимулировано базовыми исследованиями во время War on Cancer и юридическим статусом орфанных лекарств (и специфическим определением редкого «состояния» (condition), не обязательно «болезни»)
 - Разница США/ Европа – США, акцент на инновациях, Европа – на равенстве
 - Резким удешевлением генетических исследований (осознание гетерогенности популяций)

Не стоит забывать, что AZT исходно тоже был орфанным

Проблема гетерогенности

- Злокачественные новообразования, на самом деле, это набор редких заболеваний с различными генетическими истоками (Nature 455, 148; 2008). Таргетная терапия может работать, но только у небольшой группы пациентов. Такие редкие успехи могут быть легко пропущены в КИ, в которых содержится гетерогенные по своему происхождению формы новообразования (Nature, 2012)
 - Амплификация и гиперэкспрессия ErbB2 (продукт – HER 2) в 30% случаев рака молочной железы. Гиперэкспрессия также возникает при ряде раков яичника, желудка, матки
 - 1 из 500 пациентов с ВИЧ-инфекцией относятся к LTNP (мутации FUT2, delta32CCR ??)
 - У 4% пациентов с муковисцедозом имеется мутация (G551D), при которой трансмембранный белок (CFTR) синтезируется, но не функционирует нормально. При других мутациях этот белок укорочен (класс I), или не может принять адекватную конформацию (класс II).
 - Мутации в гене EGFR обнаруживаются в 23% случаев рака легких, но только у 13% курильщиков (настоящих и бросивших)
 - 42,4% пациентов с раком толстой кишки имеют мутации в гене KRAS

Проблема оценки эффективности

- Формирование современной медицины прошло под флагом «излечения»
 - Эффективность:
 - Количество жизни
 - Качество жизни
 - Больше того и/ или другого за те же деньги
- Система здравоохранения исторически ориентировалась на модель острой помощи
 - Быстро оказать помощь
 - Вылечить
- Соответственно, акцент на количестве жизни

Качество жизни

- Считали, что сложно измерить...
- Хотели «объективности», потом пришло понимание, что важно субъективное восприятие ситуации пациентом

QALY

- Для расчета QALY надо располагать данными о количестве и качестве жизни
 - Количество жизни – таблицы дожития или иные методы
 - Качество жизни – специальные инструменты (опросы)

Весовые коэффициенты QALY

- Изучение на группе больных (населении)
 - SG
 - TTO
 - WP
- Опубликованные данные
- Стандартизированные инструменты

Весовые коэффициенты QALY

Полное здоровье	1,0
Менопаузальные симптомы	0,99
Побочные эффекты гипотезивной терапии	0,95-0,99
Стенокардия легкой степени тяжести	0,90
Пересадка почки	0,84
Стенокардия умеренной степени тяжести	0,70
Кровоизлияние в следствие терапии, в т.ч.	0,63
Тяжелое в ЦНС	0,4
Легкое в ЦНС	0,8
Желудочно-кишечное	0,8
Гемодиализ на дому	0,54-0,64
Тяжелая стенокардия	0,50
Инсульт, в т.ч.	0,50
тяжелый	0,4
легкий	0,8
Депрессия и одиночество	0,45
Слепой или глухой	0,39
Потребность в помощи другого человека для того, чтобы ходить	0,31
Смерть	0,0
Прикован к постели с тяжелыми болями	<0,0
Бессознательное состояние	<0,0

Стандартизованные инструменты

- EuroQol 5D

Подвижность (способность ходить и передвигаться)		
1. нет никаких проблем	2. есть некоторые затруднения	3. вынужден лежать в постели
Уход за собой (способность одеваться или умываться)		
1. нет никаких проблем	2. есть некоторые затруднения	3. не может заботиться о себе
Обычная активность (способность работать или учиться)		
1. нет никаких проблем	2. есть некоторые затруднения	3. не может выполнять свои обычные действия
Боль		
1. нет боли	2. умеренная боль	3. выраженная боль
Тревога /депрессия		
1. нет тревоги, депрессии	2. есть некоторая тревога или депрессия	3. крайне выраженная тревога или депрессия

EuroQol

- Профиль 11223

	1	2	3
Подвижность	0	-0,069	-0,314
Уход за собой	0	-0,104	-0,214
Обычная активность	0	-0,036	-0,094
Боль	0	-0,123	-0,386
Тревога/депрессия	0	-0,071	-0,236
Константа		-0,081	-0,269

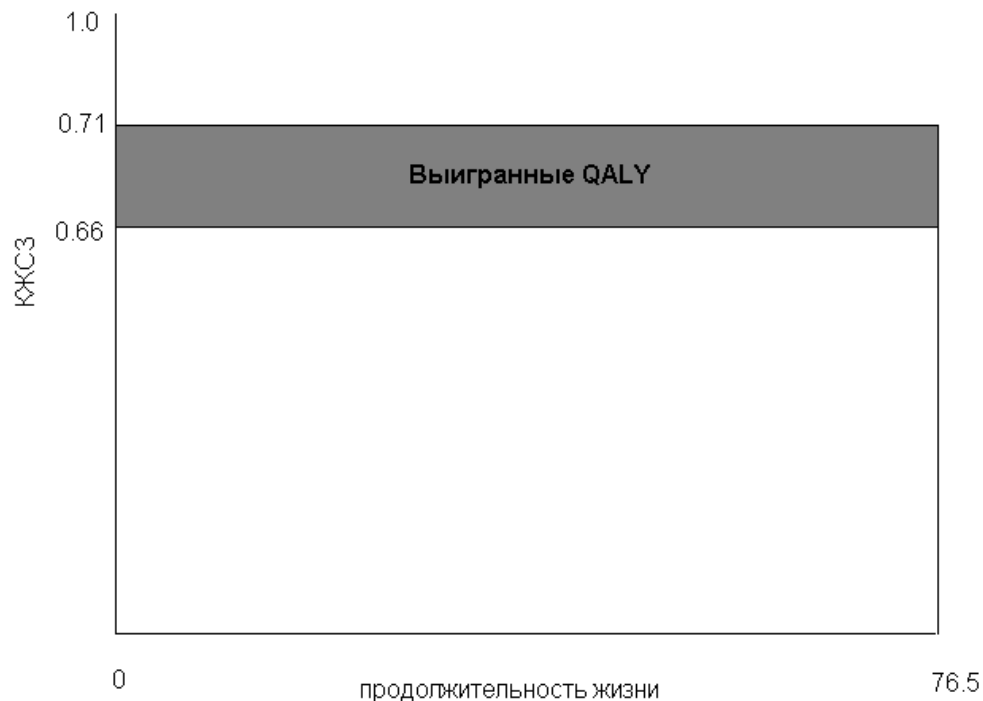
$$\text{КЖ} = 1,0 - 0,081 - 0,269 - 0,036 - 0,123 - 0,236 = 0,255$$

Оценка КЖ

- Профили оцениваются для каждого временного промежутка
- Затем продолжительность промежутка и значение коэффициента перемножаются
- Результаты суммируются
- Полученная величина, если промежуток измерялся в годах и есть QALY

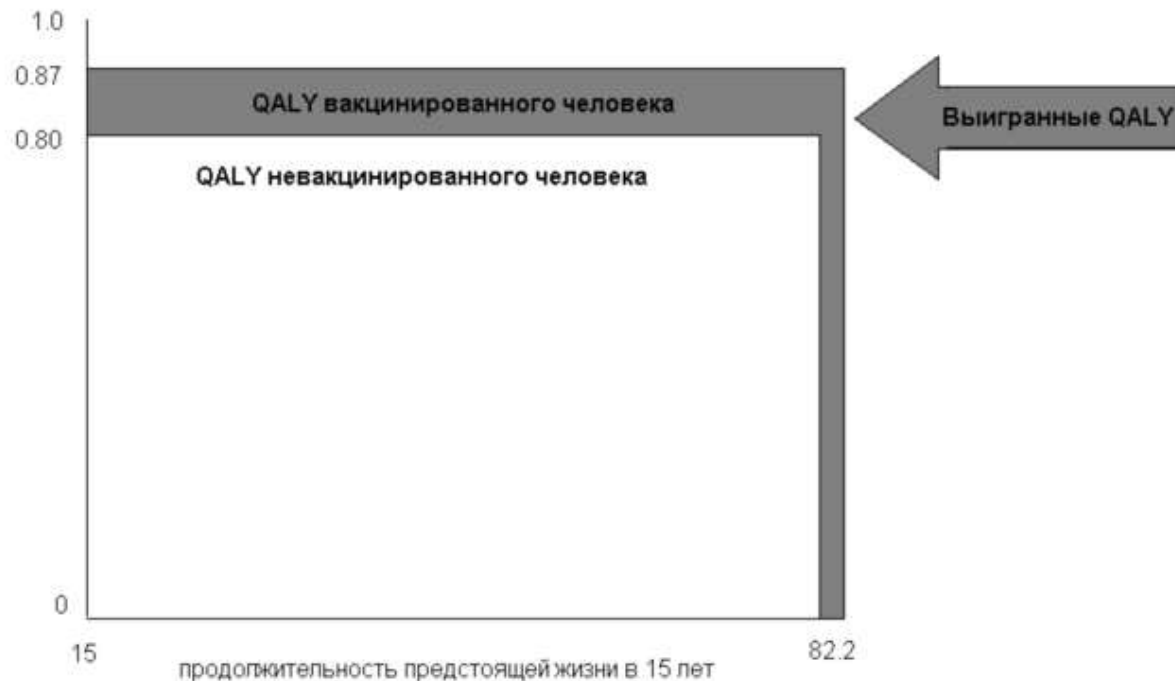
Расчет QALY

- Простейший вариант – состояние стабильно, потери продолжительности жизни нет:
 - $QALY = e_x * (KЖ_2 - KЖ_1)$



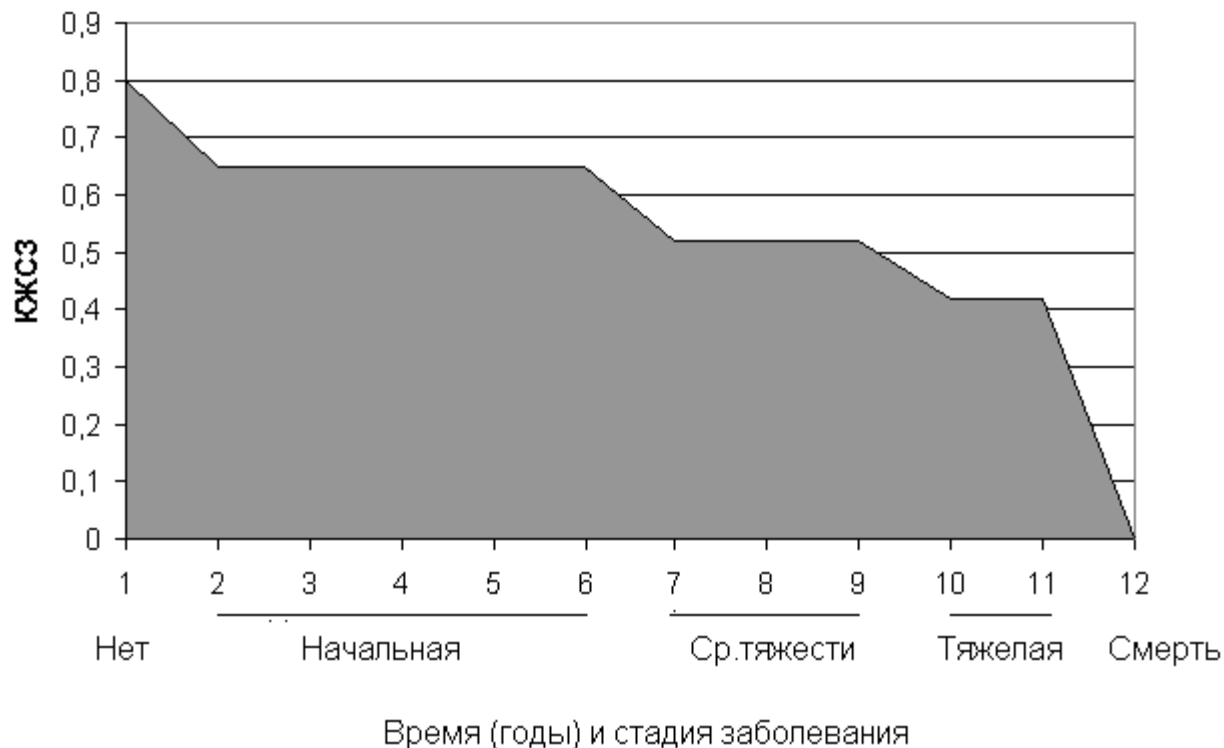
Расчет QALY

- Состояние стабильно, есть потери (выигрыш) продолжительности жизни:
 - $QALY = e_{1x} * (КЖ_2 - КЖ_1) + (e_{2x} - e_{1x})$



Расчет QALY

- Состояние меняется и меняется продолжительность жизни



Конечные точки

- Самооценка состояния пациентом
 - Опросники качества жизни
 - EORTC QLQ C30 с дополнительными модулями, например LC13 для рака легких
 - LCSS (шкала оценки симптомов рака легких)
 - FACT-G с модулем FACT-L

Качество жизни

- На сегодняшний день не рассматривается регуляторами как единственный показатель эффективности, но, согласно рекомендациям ИСН, может быть среди первичных конечных точек
- Важна валидация используемых инструментов
- Их кросс-культуральное соответствие (исследование 60 человек, 12/группу, клиники США, Китая, России, КЖ включено)

Методология сравнения

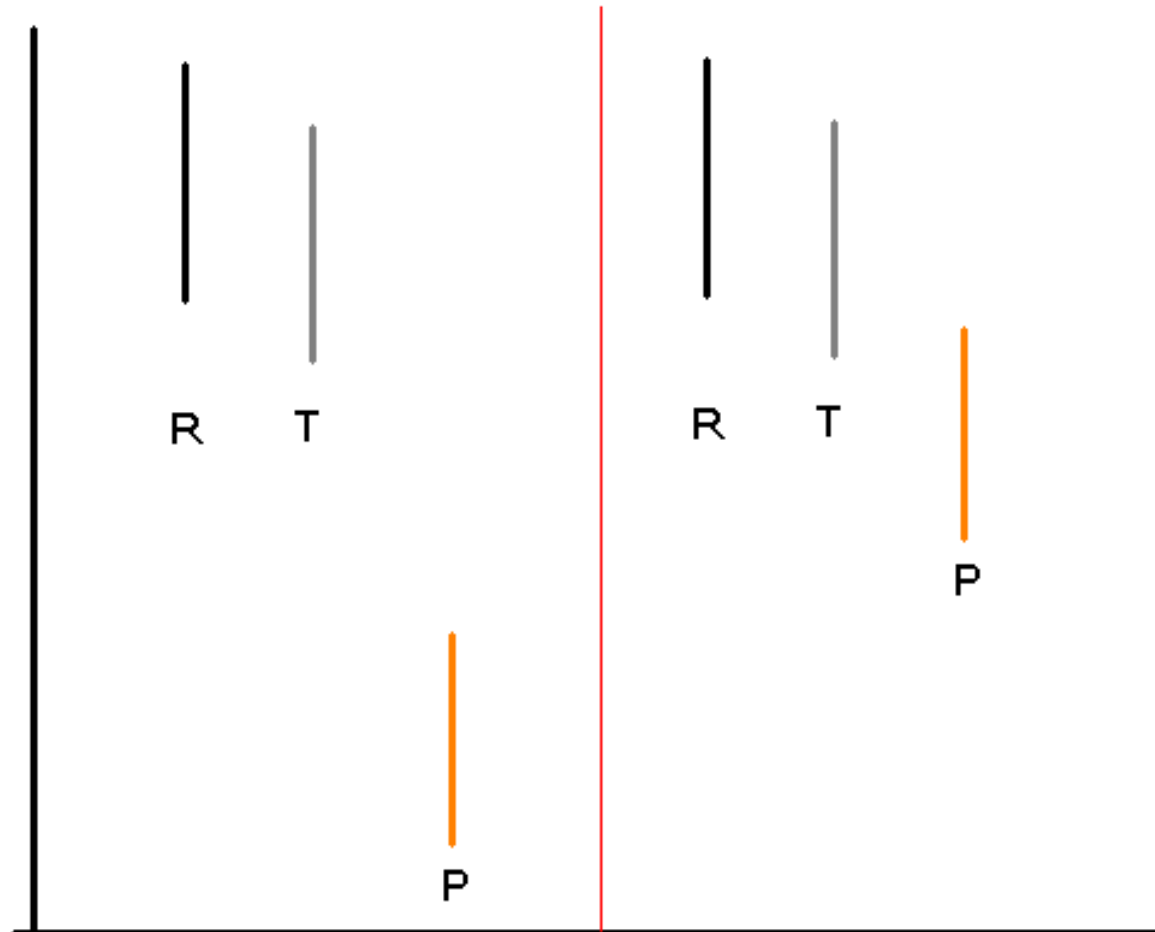
- Обычно РКИ
- Достаточно хорошо отработана для лекарственных препаратов, хотя и тут есть проблемы...

Вмешательства сравнения

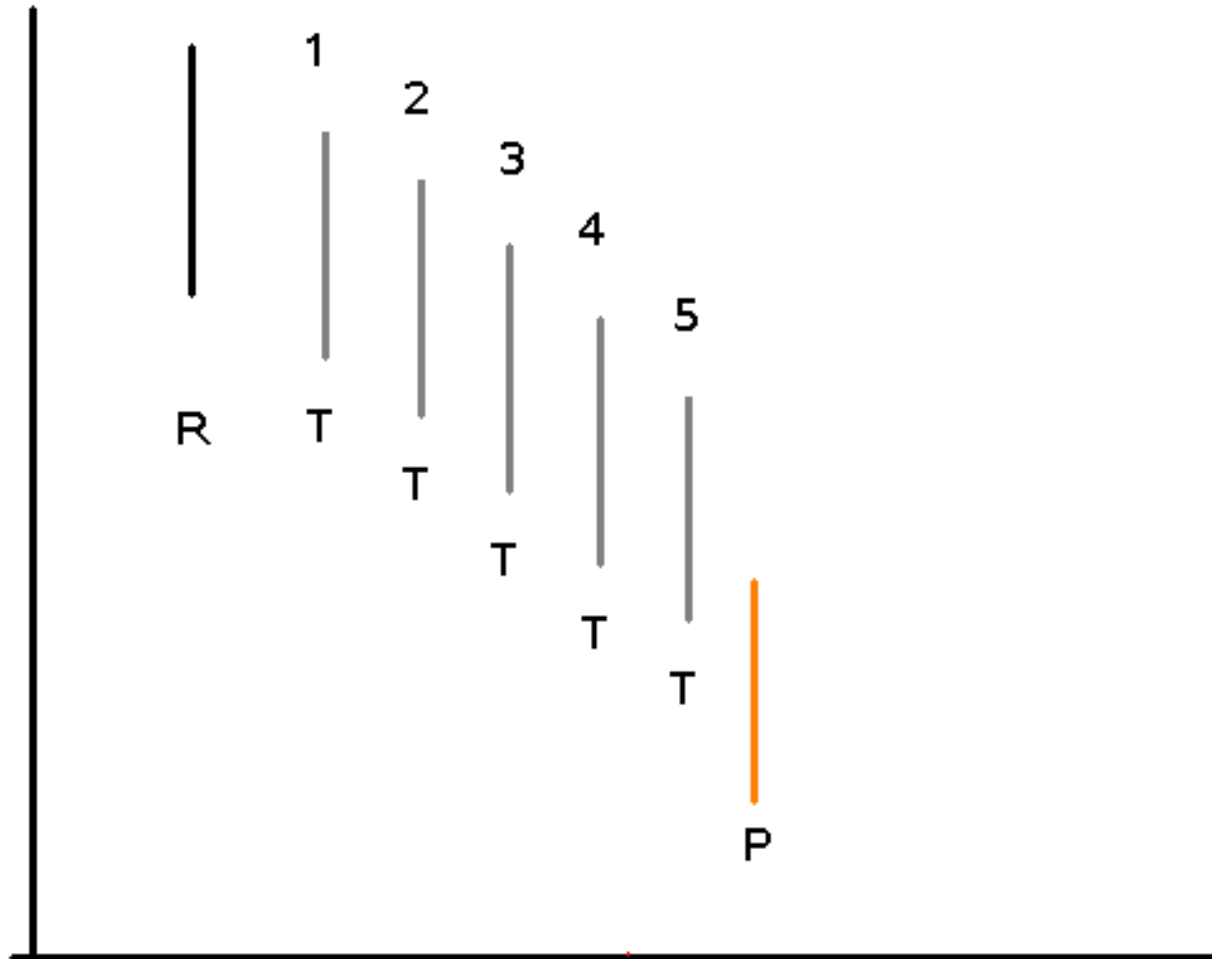
- Плацебо?
 - А если не «первый для нозологии»?
- «Обычная терапия»?
- Наилучшая альтернатива?
 - Большинство новых (2013) средств таргетной терапии направлены либо на CD20, либо на ERBB

Многие современные исследования – исследования эквивалентности (точнее, non-inferiority), а не превосходства

Вмешательства сравнения и возможное отсутствие эффекта



Вмешательства сравнения и biocreep



Комплекс

- Результаты опубликованного в 2010 году исследования показали, что пациенты с метастазирующим НМКРЛ получавшие раннюю паллиативную помощь не только имели повышенное качество жизни, меньшую выраженность депрессии, но и жили на 2,7 месяца дольше, чем те, кто получал стандартную помощь
 - Temel, J.S., et al., "Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer," N Engl J Med 2010; 363:733-742
- Исследование Kaiser Permanente: удовлетворенность помощью через 90 дней – паллиативная помощь – 93%, обычная – 81%. Умерли дома в соответствии со своим желанием 71%/ 51%; средняя стоимость лечения 12670\$/ 20222\$
 - Brumley, R. D., et al., "Increased satisfaction with care and and lower costs: results of a randomized trial of in-home palliative care" J Am Geriatr Soc, 2007, 55, 993-1000

Проблема глобальных показателей качества жизни при сравнении разных вмешательств (QALY/ DALY)

- Чрезмерное усреднение. Общество не всегда готово платить одинаковую сумму за QALY
- Представим себе ситуацию, при которой за одинаковую стоимость увеличивается продолжительность жизни пациента с раком на один месяц и снижается уровень несильного зуда на протяжении двух лет. Выигрыш в QALY одинаков
 - Но чувство справедливости говорит, что ситуации не равноценны

Индивидуализированная оценка стоимости-эффективности

- Аналогичные показатели стоимости-эффективности, разные показатели стоимости-полезности
 - Разные пациенты, разные состояния
 - Приоритет может быть отдан большему улучшению
 - Различные вмешательства для одного и того же состояния
 - Вариабельность в аверсии к риску
 - Различные индивиды с аналогичным состоянием
 - Вариабельность оценки исходов
- Аналогичные показатели стоимости-эффективности, аналогичные показатели стоимости-полезности, разные выборы
 - Похожие пациенты с аналогичными состояниями
 - Различия в аверсии к риску
 - Один и тот же пациент
 - Разное исходное состояние здоровья
 - Разные личные ситуации

И еще

- QALY в случае фармакоэкономического анализа не учитывают
 - Положительные экстерналии
 - Инновационность (потенциал стимулировать другие инновации)
 - Общественные эффекты (влияние на временные затраты/состояние здоровья супруга/ супруги и инвестиции в детей [Christakis и соавт., 2009; Perry, 2008])
 - Зависимости полезности от исходного состояния
 - Люди хотят большого улучшения состояния более тяжелых больных (Dolan и соавт., 2005, 2008). Первая половина шкалы полезностей «стоит» двух третей всей шкалы (Dolan и соавт., 2008)
 - NICE дает большую оценку терапии терминальных больных
 - Эффект отсутствия альтернативного лечения
 - Реальную приверженность терапии
 - Инъекционные и пероральные ЛС для лечения РС

Поэтому...

- Оценка эффективности должна быть более широкой и включать
 - Инновационность продукта/ технологический «перелив» (spillover)
 - Влияние на общество в целом, в первую очередь на ухаживающих
 - Насколько тяжело исходное заболевание
 - Наличие или отсутствие альтернативной терапии
 - Возможность увеличения приверженности терапии

Precision Health Economics, 2009

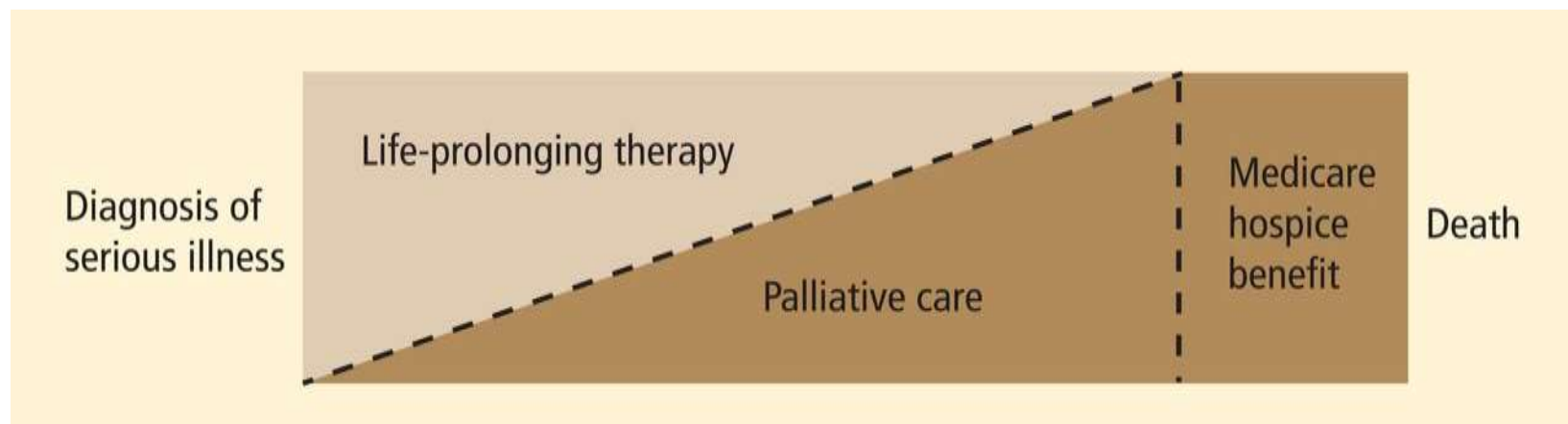
Соответственно

- Кроме количества, следует учитывать количество жизни и
- ... влияние на третьих лиц
 - Семья/ те, кто ухаживает
 - Инновация/ экономика
- Пока при разрешительных испытаниях не учитывается, только иногда анализируется в рамках «оценки технологий» - фармакоэкономическом анализе с точки зрения «общества»
- Может быть, поэтому уже давно нет принципиально новых лекарств для б-ни Альцгеймера или шизофрении: а население стареет...

Оценка инновационных препаратов

- Необходимо стимулировать разработку действительно инновационных препаратов
- Оценка должна быть комплексной, с учетом качества жизни и влияния на окружающих
- Следует оценивать всю технологию, а не только ее отдельные компоненты
- При оценке необходимо также учитывать эффект «перелива»

Место паллиативной помощи за время течения заболевания



LABSON M C et al. Cleveland Clinic Journal of Medicine
2013;80:e-S30-e-S35

Cleveland Clinic Journal of Medicine