

# Инновационные лекарственные препараты и проблема оценки сравнительной эффективности терапии

# Инновации

- Первый в нозологии
- Первый в классе
- Лучший в классе
- Аналогичный
- Воспроизведенные препараты

# Путь до больного

- Заболевание
  - Механизмы
  - Молекула-кандидат
  - Клинические испытания
  - Разрешение – *клиническая польза*
  - Решение о возмещении – *общественная польза*
  - Повседневная практика
- Здесь изучается эффективность
- Здесь тоже смотрят на эффективность



# Создание инновационных продуктов

- Поиск инновационных продуктов
  - Опора на исторический опыт (выделение химических веществ из лекарственных растений)
  - Счастливая случайность (пенициллин)
  - Клиническая наблюдательность (АЛЛ, налет на Бари и появление современной химиотерапии)
  - «Грубая сила» - скрининг библиотек веществ на взаимодействие с молекулой-мишенью
  - Дизайн лекарственного средства (моноклональные антитела)

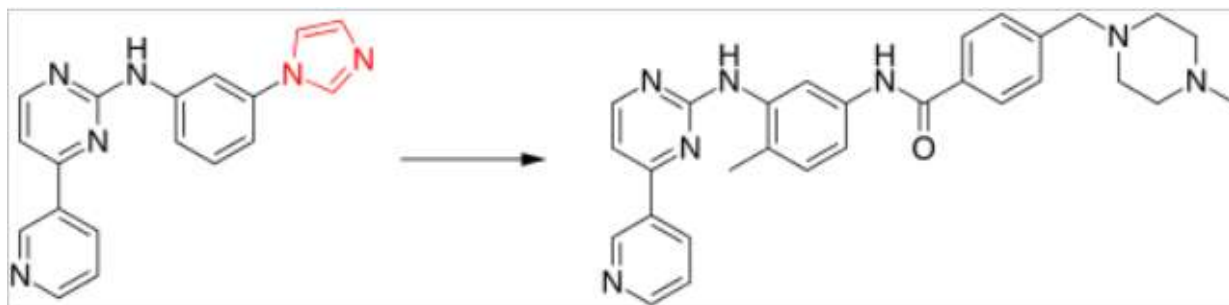
# История одной инновации

- 1911 год – обнаружение вируса саркомы Рауса (P.Rous)
- 1980 – публикация последовательности онкогена v-src
- 1979 – обнаружение c-src (M. Bishop, H. Varmus)
- Выявление того, что продукт гена – тирозинкиназа
- 1960 - обнаружение филадельфийской хромосомы при ХМЛ (P. Nowell)
- 1973 – филадельфийская хромосома как продукт транслокации (J. Rowley)
- Обнаружение, что филадельфийская хромосома является следствием перемещения abl прото-онкогена к точке bcr с формированием нового продукта
  - Abl (онкоген Абельсона – тирозинкиназа)
- Продукт – активированная тирозинкиназа без возможности ее нормального подавления
  - BCR-ABL киназа

Этой киназы в нормальном организме нет

# История одной инновации

- Поиск веществ, взаимодействующих с тирозинкиназой
  - Скрининг библиотек (HTS) – модификация найденного соединения для усиления связывания
- Проведение клинических испытаний -> иматиниб



«Магическая пуля», но против не  
полностью чужеродного  
генетического материала

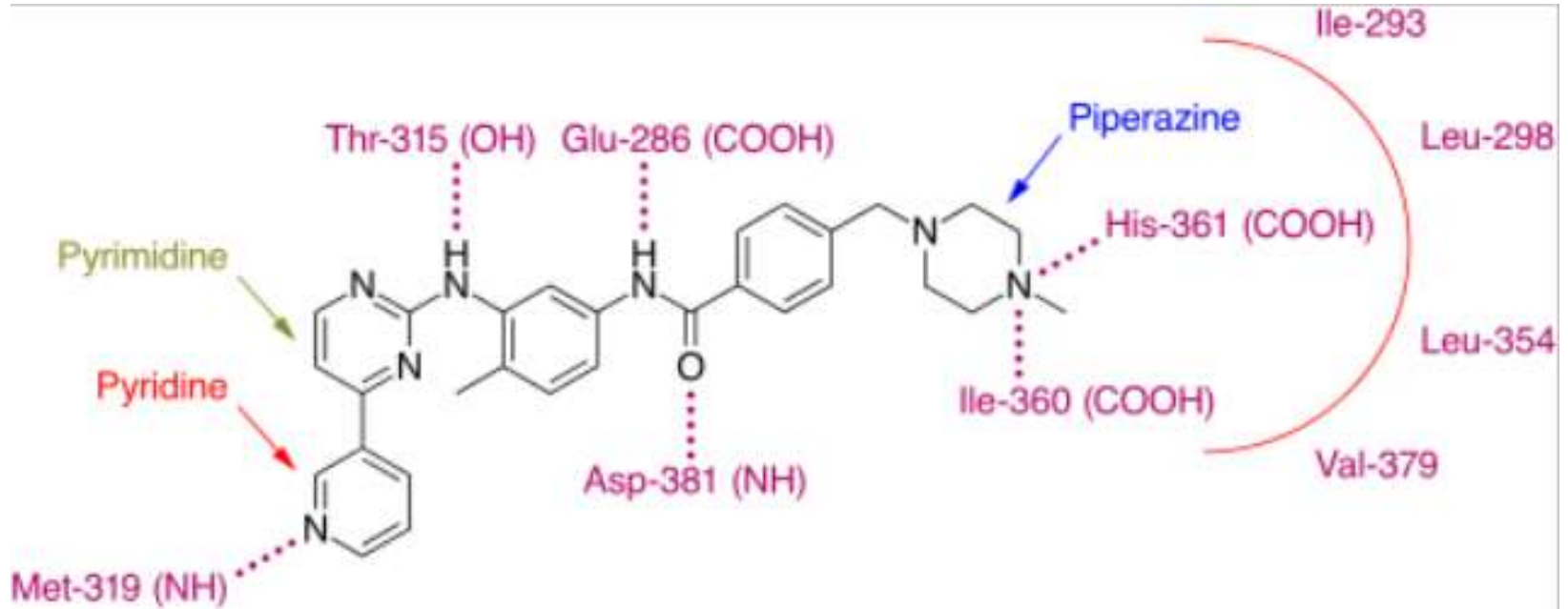


# Однако...

- Иматиниб – обратимый ингибитор, клетки опухоли пытаются с ним «справиться»
  - Увеличение числа копий (гиперэкспрессия)
    - Можно увеличивать дозу, но тогда появляется большая токсичность
  - Мутации в местах связывания
    - Увеличение дозы мало поможет



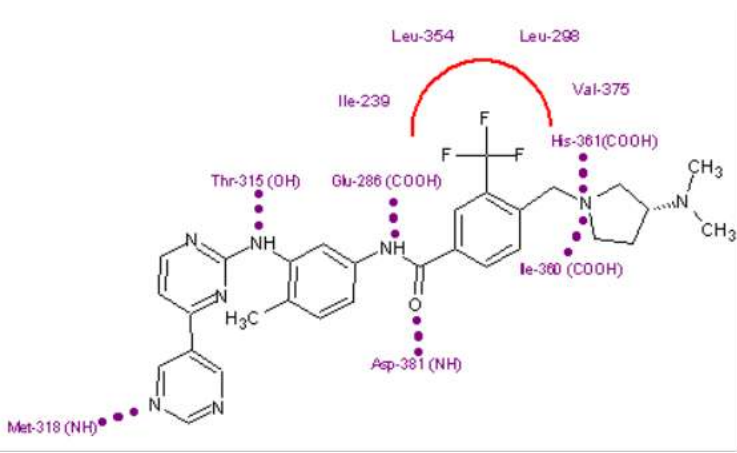
# Назад в лабораторию



Начинается изучение связывания иматиниба с bcr-abl киназой

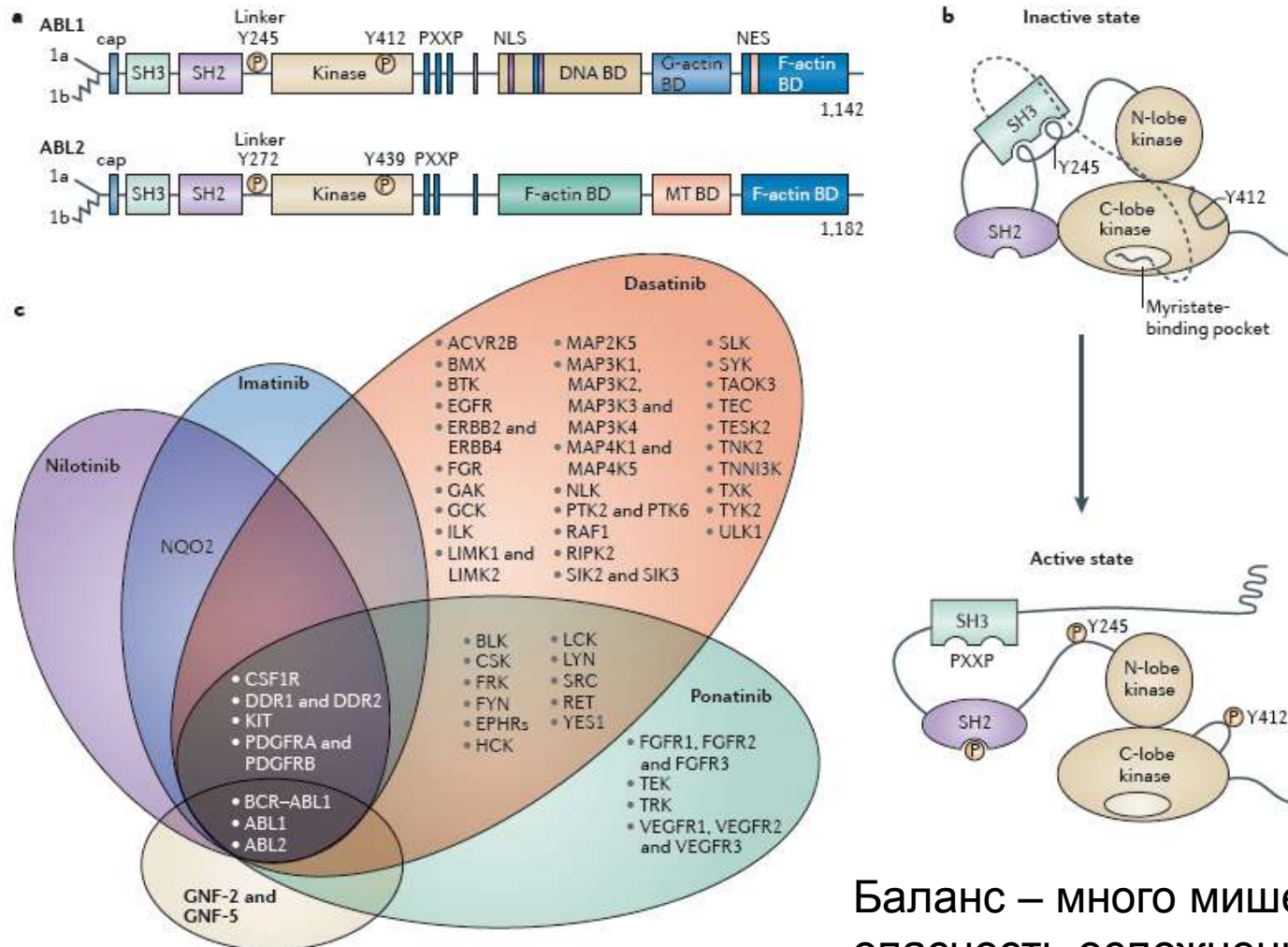
# История одной инновации

- Модификация молекулы иматиниба – нилотиниб
- Поиск других веществ, связывающихся с bcr-abl тирозинкиназой – дазатиниб, борзутениб, бафетиниб, и другие...  
Рациональный дизайн



Но тирозинкиназ много...

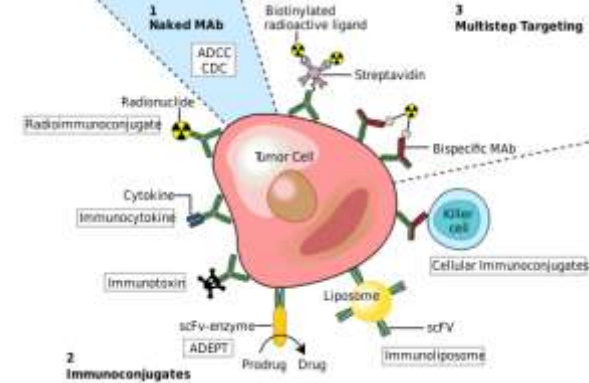
# Множество потенциальных мишеней (abl при солидных опухолях)



Баланс – много мишеней, опасность осложнений

# Моноклональные антитела

- Ренессанс сывороток
- Возможность получения «ключиков» к замкам
  - 1983 г. Senger и соавт. обнаруживают белок, приводящий к увеличению проницаемости сосудов при инъекции в морских свинок (VPF)
  - 1989 г. Ferrara и Henzel выделяют эндотелиальный митоген VEGF
  - VPF=VEGF
  - Выясняется, что VEGF основной фактор ангиогенеза при многих опухолях, стимулируется факторами роста (EDGF/PDGF и др), воспалительными цитокинами, внутренними активационными каскадами (например, *ras*)
  - 1992 г. создаются мышинные моноклональные антитела против VEGF
  - 1997 г. мышинные моноклональные антитела «очеловечиваются» (антиген-связывающие участки «присоединяются» к системе, состоящей из легких и тяжелых цепей)
  - Дополнительные модификации
  - Клинические испытания
  - Бевацизумаб
  - Удаление части молекулы (остается только Fab) для интравитреального введения
  - Ранибизумаб



# Изменение парадигмы

- Точнее, возврат к идее «магической пули» Эрлиха
  - Фундаментальные дисциплины изучают (молекулярные) механизмы болезни
  - Химики идентифицируют соединения, связывающиеся с молекулярными мишенями, «виновными» в развитии заболевания (группы связывания + группы воздействия)
    - Точечное стимулирование или подавление мишени
  - Препарат проходит процесс улучшения на основе знаний о структурно-функциональных соотношениях (влияние на систему цитохромксидаз, корреляция структуры с удлинением QT и т.д.)
  - Минимизация побочных эффектов и максимизация эффекта

# Поиск целей

- Проще всего сильно генетически отличные комплексы (возбудители)
  - Эффективность поиска падает с увеличением изменчивости микроорганизма (поиск широко нейтрализующих антител к ВИЧ)
- Сложнее – собственные вышедшие из-под контроля клетки (опухоли)
  - Чем дальше от запускающего элемента мишень, тем ниже эффективность
- Еще сложнее – психопатология и болезни «стиля жизни»

# Болезни «стиля жизни» и лекарства

- Курение марихуаны вызывает приступы голода
  - Значит, каннабис участвуют в регуляции аппетита
  - Выясняется, что активируется каннабиноидный рецептор 1
  - Создается ингибитор этого рецептора (римонабант)
- Снижается желание есть, побочное действие – снижается желание курить
- У крыс – пить алкоголь и потреблять опиаты и кокаин
- Но – у человека серьезные побочные эффекты (в Европе отозван, в США не разрешен)
  - Депрессия
  - Суициды

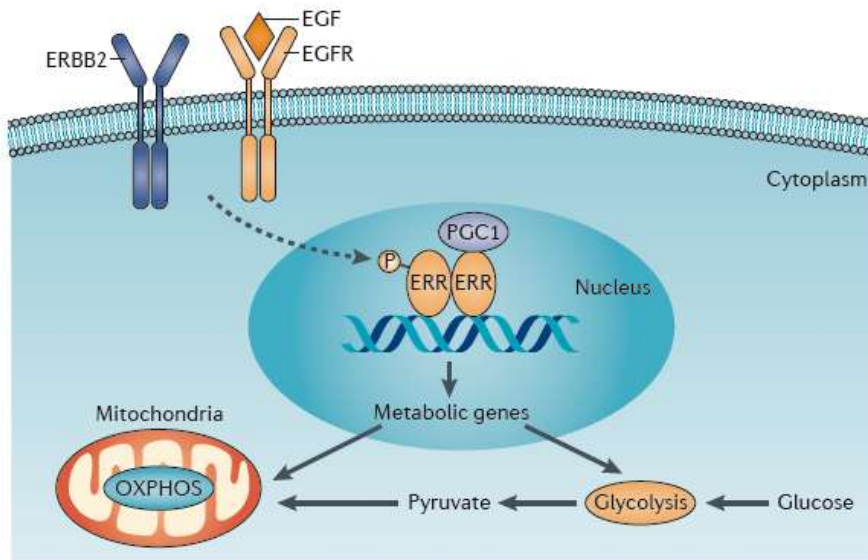
Тем не менее, подход, вроде бы логичный...

# Гетерогенность таргетов и персонализированная медицина

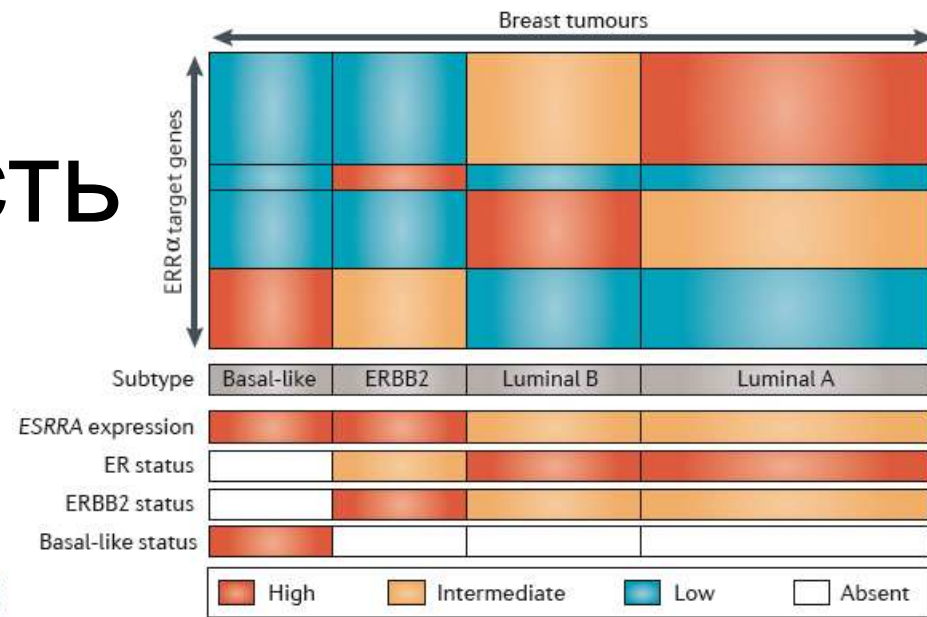
- В реальности термин, скорее маркетинговый, правильнее было бы говорить о «стратифицированной медицине» (Cohen, 2008)
- Идея заключается в нахождении подгруппы пациентов, у которых препарат активен и/или не вызывает побочных эффектов
- Подгруппа выделяется на основании ряда маркеров
- Источник маркеров может использоваться и для поиска ЛС



# Гетерогенность



**Figure 1 | Regulation of ERR transcriptional activity.** The activity of the oestrogen-related receptors (ERRs) is primarily modulated by their interactions with members of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  co-activator 1 (PGC1) family. The transcriptional activities of the ERRs are subject to regulation through post-translational modifications, most notably through phosphorylation (P) events that are induced by the activation of signalling cascades by receptor tyrosine kinases such as ERBB2 and epidermal growth factor receptor (EGFR). PGC1 activity is also modulated by post-translational modifications in response to a wide range of metabolic stressors. ERR-PGC1 complexes preferentially bind to the promoter region of genes that encode proteins involved in mitochondrial biogenesis and enzymes that participate in biochemical pathways generating energy through oxidative phosphorylation (OXPHOS) and glycolysis. EGF, epidermal growth factor.



Активация различных компонент системы ERBB при РМЖ

# Персонализированная медицина

- Появление персонализированной медицины резко повышает важность оценки эффективности на основании общего показателя, поскольку суррогатные маркеры становятся различными для разных подтипов заболевания
- Группы становятся меньше, что может затруднять анализ эффективности (но зато гомогеннее, общий эффект неизвестен)

Однако проверка эффективности все равно идет в КИ!

# Оценка эффективности терапии

- Оценка эффективности (и безопасности) выполняется, чаще всего, в III фазе клинических испытаний
- Очень важно, какие конечные точки будут выбраны для оценки эффективности
  - Уровень АД?
  - Полный цитогенетический ответ?
  - Длительность жизни без прогрессирования (PFS)?
  - Общая продолжительность жизни?

Вспоминаем различия между процессом разрешения/ оплаты

# Пример: конечные точки, используемые в исследованиях НМРЛ

- Истинные
  - Время дожития
  - Симптомы
  - Отчеты пациентов
- Суррогатные
  - Причина: более быстрое получение разрешения, меньший размер выборки, меньшая стоимость, более короткая продолжительность КИ

# Конечные точки

- Время дожития
  - Общая выживаемость (OS)
  - Выживаемость без прогрессирования (PFS)
  - Время до прогрессирования (TTP)
  - Выживаемость без болезни (DFS)
  - Безрецидивная выживаемость (RFS)
  - Время до отказа терапии (TTF)

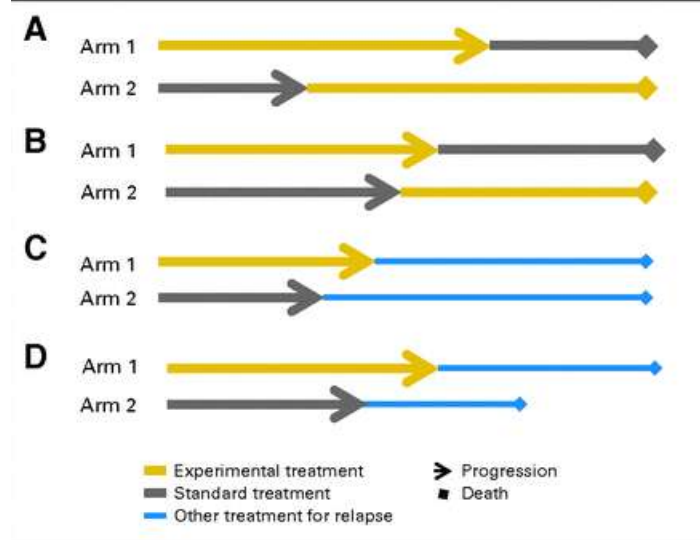
# Конечные точки

- Симптомы
  - Объективная частота ответа (ORR)
  - Боль
  - Потеря массы тела
  - Одышка
  - Функциональный статус

# 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

# Проблема клинических испытаний



- При анализе 18 исследований, в которых изучался бевацизумаб Осапа и соавт. (2011), обнаружили что:
  - диапазон прироста PFS составил от +0,4 до +5,9 месяцев (1,9 в среднем)
    - в 15 исследованиях эффект был статистически значимым
  - диапазон прироста OS составил от -1,7 до +7,8 месяцев (1,2 в среднем)
    - только в 2 исследованиях эффект был статистически значимым

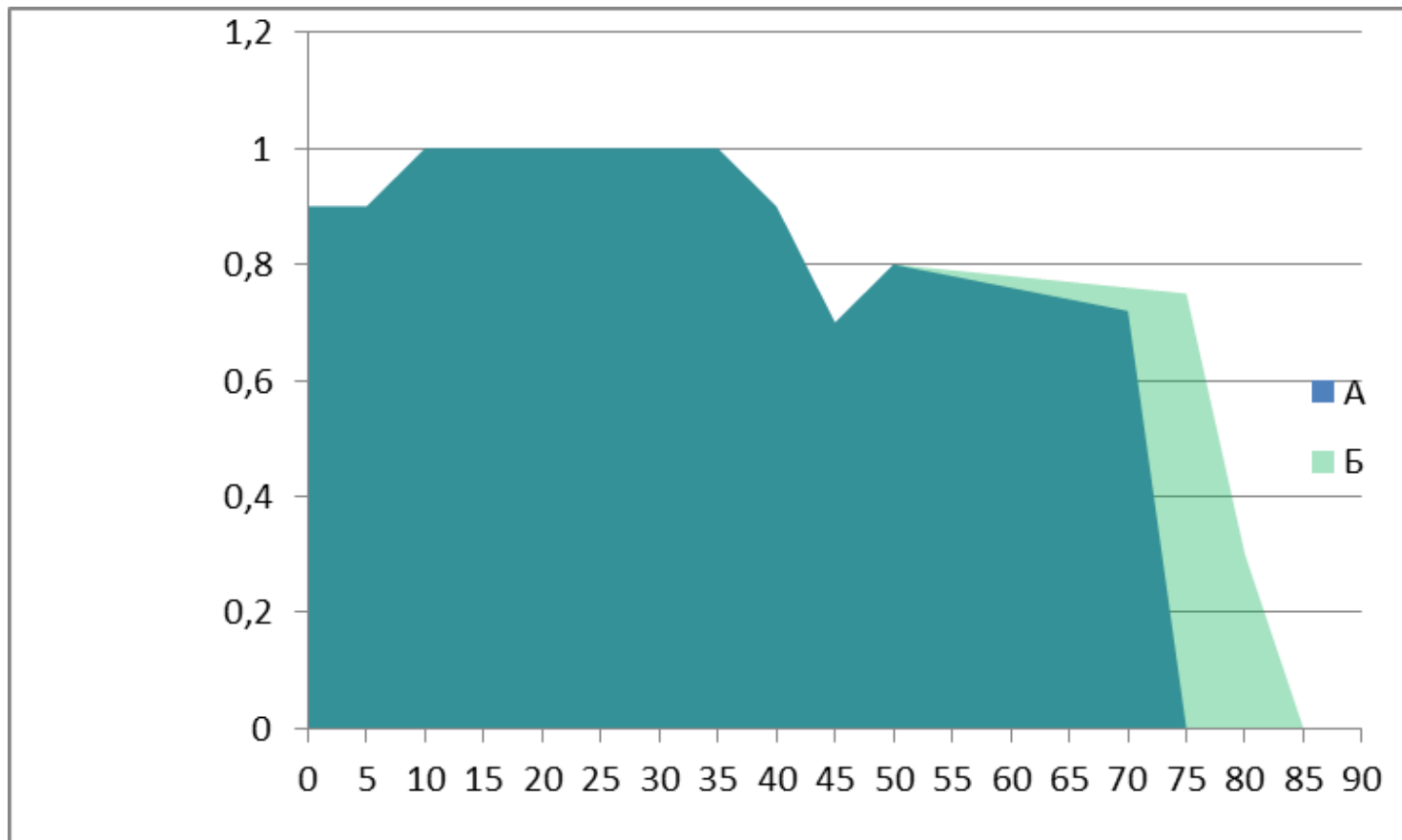


# Как сравнить

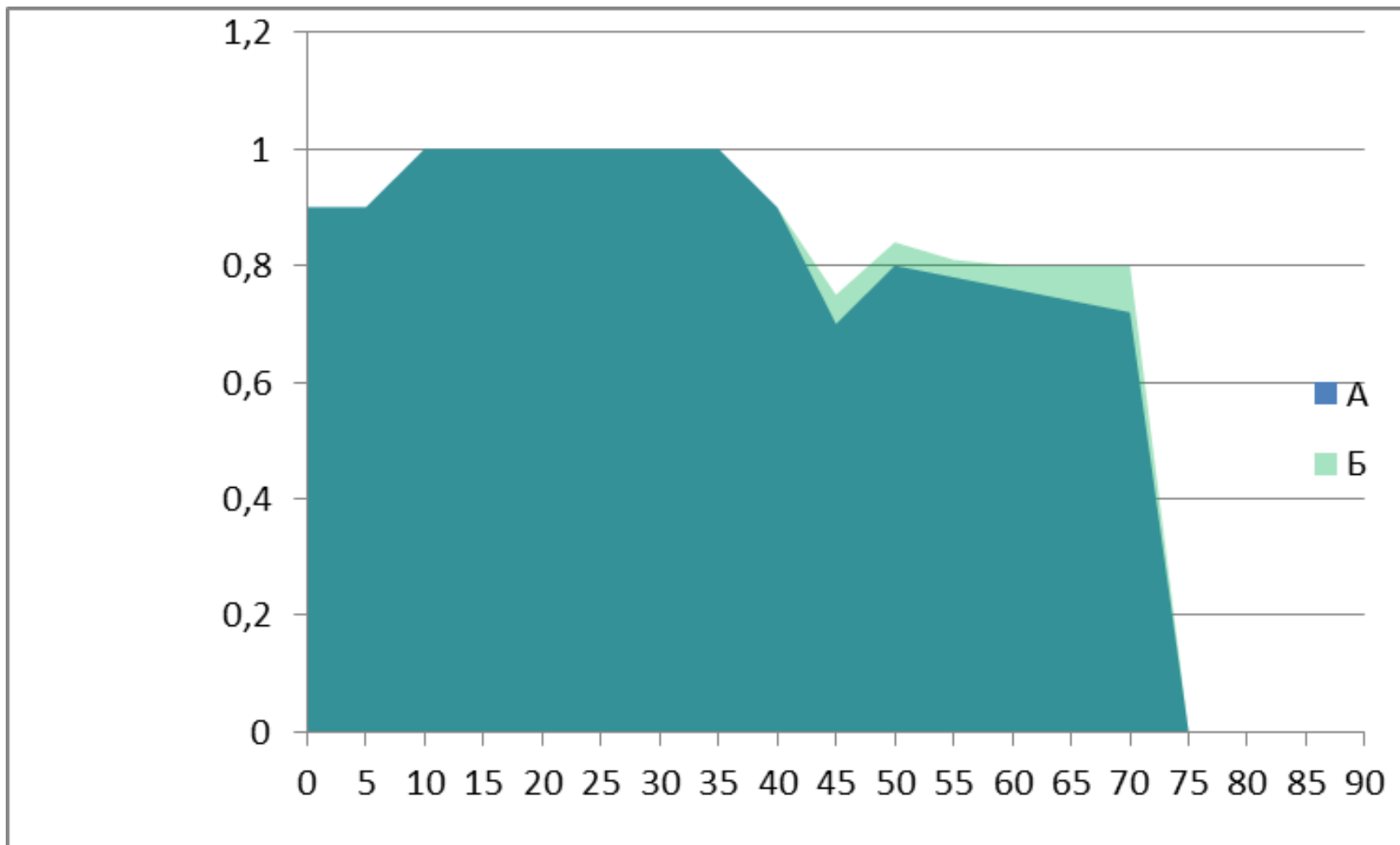
- Увеличение PFS на 5 месяцев
- Увеличение OS на 1 месяц
- Уменьшение суммы баллов по EORTC QLQ C30 на 26
- Или сравнить увеличение OS на 3 месяца при исходной 3 месяца или 10 лет?

# Иными словами

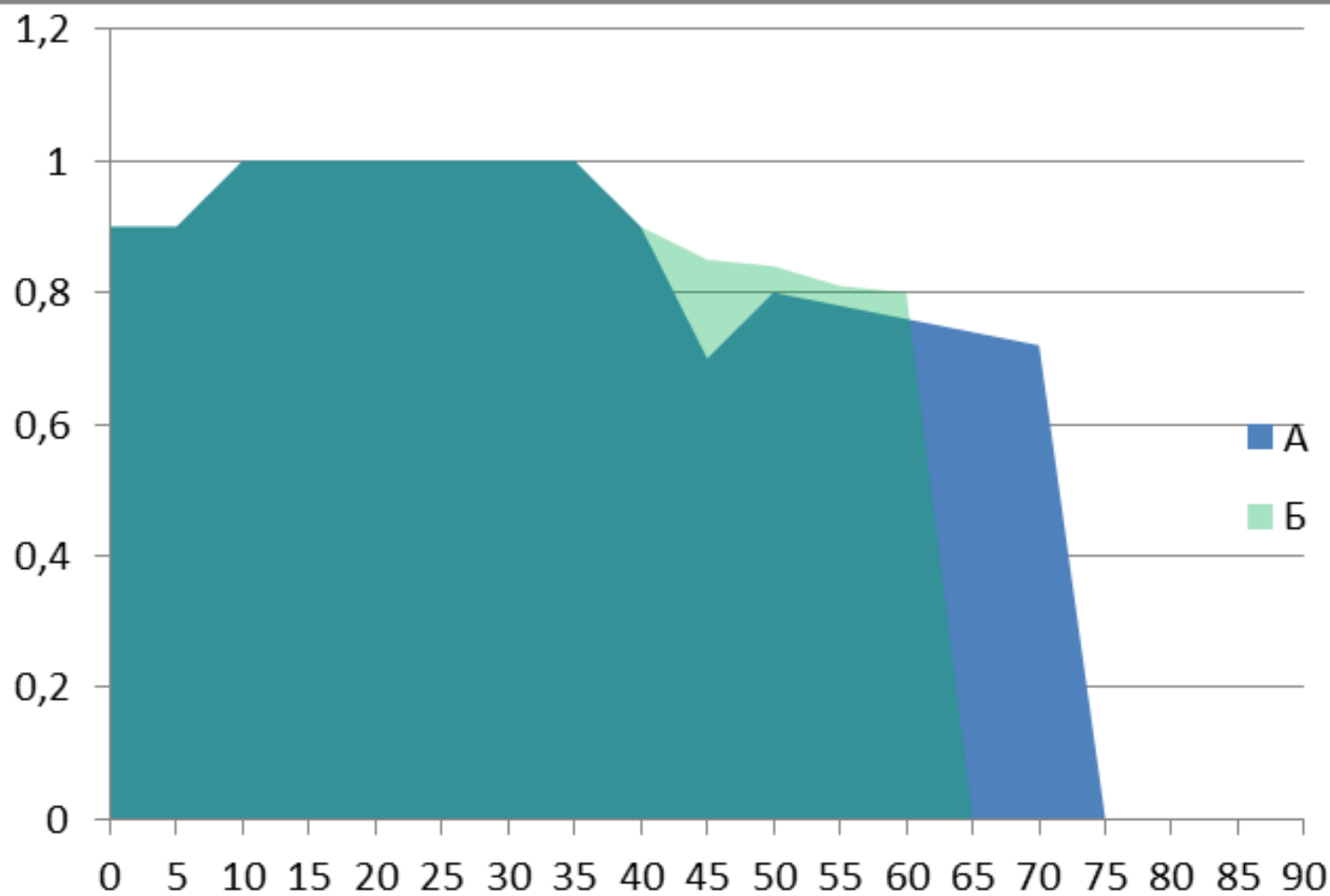
- Тут понятно



# И тут, наверное...



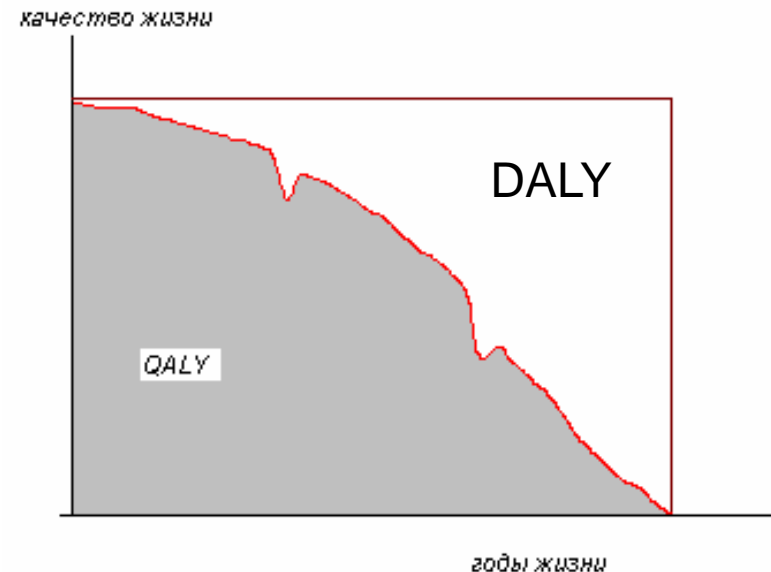
# Но как тут?



# Enter QALY

- Учитываем количество жизни
- Учитываем качество жизни
- Дисконтируем на удаленность
- Комбинируем в единый индекс – QALY

Все приходится делать модельным путем



# Но кто оценивает качество?

- Человек, который сам испытал данное состояние
- Человек, которому дали описание состояния и предлагают представить, что он в нем находится
- Человек, которому дали описание состояния и просят оценить, что делать, чтобы его предотвратить у других

# Качество жизни....

- Во многом восприятие, отношение
- Эффект привыкания к любому состоянию
- Эффект стигматизации



# QALY

- Много нареканий, но...
- Альтернативы еще хуже...



Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. N 871 г. Москва «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»

- 24. Оценка информации заявителя о безопасности, качестве и эффективности лекарственного препарата осуществляется на основе интегральных шкал оценки лекарственного препарата, которые приведены в приложении N 6.
- Проведение клинико-экономической оценки представленных заявителем клинико-экономических исследований лекарственного препарата и обоснованности полученных при их проведении клинико-экономических характеристик, обуславливающих целесообразность включения (исключения) лекарственного препарата в перечни, осуществляется в том числе на основании расчета стоимости курса (года) терапии предлагаемым лекарственным препаратом по сравнению с лекарственными препаратами, включенными в действующие перечни, исходя из расчетной цены, представляющей статистическую медиану зарегистрированных в установленном порядке цен соответствующих воспроизведенных лекарственных препаратов (при наличии).

**Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014  
г. N 871 г. Москва «Об утверждении Правил формирования перечней  
лекарственных препаратов для медицинского применения и  
минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых  
для оказания медицинской помощи»**

5. Обоснования для включения лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов:

5.1. эпидемиологические данные (при наличии) - данные по заболеваемости, смертности, инвалидности в отношении заболевания, синдрома или состояния, для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации которых показан лекарственный препарат (представляются на основании результатов государственного статистического наблюдения, других официальных источников и эпидемиологических исследований распространенности заболевания);

5.2. клинические данные - полнотекстовые версии клинических исследований (статьи, отчеты на русском языке или переведенные на русский язык, заверенные заявителем) (указываются авторы, наименование, дизайн исследования, количество пациентов, включенных в исследование, период наблюдения, показание к медицинскому применению лекарственного препарата, которое изучалось в исследовании, критерии оценки эффективности (безопасности), лекарственные препараты, с которыми сравнивался предлагаемый лекарственный препарат (при наличии), плацебо-контроль или отсутствие лечения, результаты исследования с указанием количественных данных, заключение, список литературы по схеме: автор, наименование исследования, выходные данные. По каждому клиническому исследованию указывается уровень доказательности эффективности лекарственного препарата согласно приложению № 6 к Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871);

# Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. N 871 г. Москва «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»

5.3. данные о терапевтической эквивалентности (при необходимости) - полнотекстовые версии сравнительных клинических исследований (статьи, отчеты на русском языке или статьи, отчеты, переведенные на русский язык, заверенные заявителем) (указываются авторы, наименование, дизайн исследования, количество пациентов, включенных в исследование, период наблюдения, показание к медицинскому применению лекарственного препарата, результаты исследования с указанием количественных данных, заключение, список литературы по схеме: автор, наименование исследования, выходные данные);

5.4. данные о клинико-экономических (фармакоэкономических) характеристиках лекарственного препарата - полнотекстовые версии клинико-экономических исследований (статьи, отчеты на русском языке или статьи, отчеты, переведенные на русский язык, заверенные заявителем) (указываются сведения об авторах, наименование исследования, ссылки на исследование, дизайн исследования (ретроспективное, проспективное, моделирование\*\*), вид анализа, сведения о лекарственных препаратах, которые использовались для сравнения с предлагаемым лекарственным препаратом, затраты, которые учитывались в исследовании, и количественные значения затрат в рублях, эффективность сравниваемых лекарственных препаратов (критерии оценки эффективности и количественные значения), результаты исследования, список литературы - автор, наименование исследования, выходные данные)\*\*\*;

5.5. данные о стоимости и цене лекарственного препарата:

# Далее надо оценить стоимости

$$ICER = \frac{\cos t_2 - \cos t_1}{QALY_2 - QALY_1}$$

Общественная эффективность или общественная полезность

# Какие ICER хороши?

- Garber & Phelps (1987) считают, что эффективными считаются вмешательства, при которых стоимость QALY составляет менее удвоенного годового дохода
- Другие подходы
  - Стоимость года программного гемодиализа
  - Стоимость года программного гемодиализа \* 1,2
  - Трехкратный ВВП/ душу населения («стандарт ВОЗ»)
  - Стоимость статистической жизни/ количество лет качественной жизни у среднего человека

# Проблема 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

# Индивидуализированный анализ стоимости-эффективности

- Эффект в QALY или днях для каждого человека
- Стоимость на человека
- Оценка данных по подгруппам на основании хорошо документированных и валидизированных подгрупп с известными источниками гетерогенности
- Разброс (дисперсия) эффектов в целом и по подгруппам
- Разброс (дисперсия) расходов в целом и по подгруппам



# 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

# Однако: End of Life or End of The Road

- ICER еще не все: проблема конца жизни
- Без контроля расходов и прозрачного определения критериев стоимости-эффективности, система здравоохранения задохнется в спросе на лекарства



Sie ist ein Model

Выглядит снгосшибающе  
Крайне дорога  
Доступна немногим  
И практически не имеет общественной  
ценности...

# Выводы

- Инновационные методы лечения требуют инновационных методов оценки сравнительной эффективности
  - Индивидуализированная оценка стоимости-эффективности
  - Учет технологического «перелива» (ibs/abs)
  - Учет гетерогенности заболеваний и несовершенности классификаций
  - Развития методов суммарной оценки, стандартизации используемых протоколов оценки и моделей
  - Использование мультикритериальных методов принятия решений