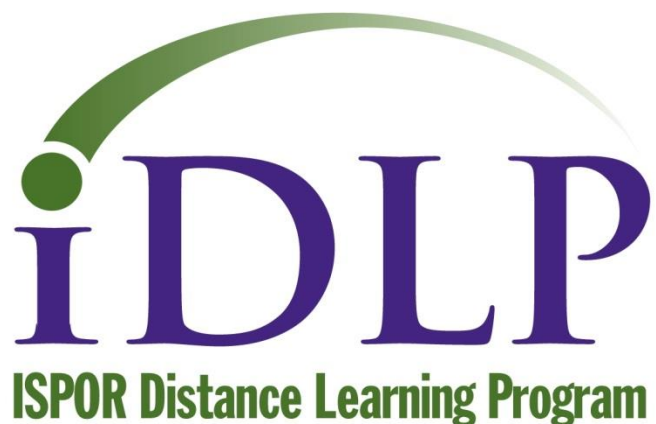


Систематичні Огляди та Мета-Аналізи: Застосування



Сьюзан Д. Росс
Бостон МА

Адаптація модулю

- Перекладач: Олена Мендрік
- Рецензенти: Анастасія Колосовська
- Озвучування: Ольга Заліська



Систематичні Огляди та Мета-Аналізи: Застосування



Модуль 2 програми ISPOR із дистанційної освіти

Сьюзан Д. Росс MD, FRCPC

Бостон МА



Цілі навчального модулю

Оцінити позитивні та негативні сторони використання систематичних оглядів та мета-аналізів щодо ефективності та безпечності медичних технологій для прийняття політичних та практичних рішень у охороні здоров'я.

Вивчити, як систематичні огляди та мета-аналізи використовуються та будуть використовуватись для розвитку лікарських засобів та комерційних дій індустрії.



Хто використовує систематичні огляди?

Політики:

CMS (Центри Послуг для Medicare та Medicaid; англ. Centers for Medicare & Medicaid Services) – федеральна агенція США, що здійснює управління державними Програмами страхування Здоров'я Medicare, Medicaid та страхування здоров'я дітей.

NICE (Національний Інститут клінічної досконалості; англ. - National Institute for Clinical Excellence) – організація у Великобританії, що є відповідальною за розробку національних керівництв щодо промоції доброго стану здоров'я, попередження та лікування захворювань.



CMS слідує загальним принципам доказової медицини

Оцінювати докази щодо: “**розумної та необхідної**” допомоги =

Опубліковані та неопубліковані дослідження, думка експертів, оцінка технологій, професійні суспільства, рекомендації від Радницького Комітету із покриття Medicare (Medicare Coverage Advisory Committee - MCAC).

Основні пріоритетні напрямки включають:

- Методологічні міркування, включаючи дизайн дослідження, впровадження, та аналіз
- Відповідність вибраного параметру результатів; перевага до використання результатів, що повідомляються пацієнтами
- Узагальнення щодо популяції, яка покривається програмою Medicare
- Якісна оцінка чистих ризиків та переваг, основаних на індивідуальних дослідженнях



CMS Приклад: Баріатрична хірургія

Серпень 2004 – Листопад 2004: Група з Аналізу Покриття підготувала огляд доказів та підсумок доказів для презентації у MCAC

Травень 2005: CMS відкрив визначення національного покриття (national coverage determination - **NCD**) на вимогу Американського Суспільства із Баріатричної Хірургії (American Society for Bariatric Surgery), Американської Асоціації із Ожиріння, Етикон Ендо-Хірургії (компанія Johnson & Johnson), INAMED Корпорації, U.S. Хірургії, відділу Tyco Healthcare Group LP, та корпорації Transneuronix.

Січень 2006: CMS визначив, що докази є достатніми, для того, щоб зробити висновок, що певні відкриті та лапароскопічні процедури є розумні та необхідні для бенефіціарів Medicare, що мають індекс маси тіла (body-mass index - BMI) ≥ 35 , мають хоча б одне захворювання пов'язане із ожирінням, та попередньо проходили невдале медичне лікування від ожиріння.



Тим не менш... У прийнятті рішень CMS часто залишаються без відповіді питання

- Відношення затрати – ефективність?
- Побічні ефекти?
- Призначення за показаннями, що не внесені до інструкції по застосуванню препарату чи нових комбінацій ЛЗ, що були дозволені до застосування?
- Ризики та користь для підгруп?
- Результат для того типу пацієнтів та надавачів послуг, яких було виключено із клінічного дослідження?
- Порівняльна ефективність?
- Результати лікування, які не було виміряно клінічним дослідженням?
- Клінічна користь діагностичних тестів?
- Хірургічні втручання, прилади та інші технології, що проходять обмежений регуляторний огляд?



NICE

Нові лікарські засоби одержують ліцензію у Регуляторній Агенції із лікарських засобів та продуктів охорони здоров'я, що відноситься до Європейської Агенції із Оцінки Лікарських Засобів (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency/European Medicines Evaluation Agency – англ.).

NICE доручає незалежним співробітникам академій робити огляди (та Байезіан мета-аналіз) опублікованих доказів обраних нових та існуючих лікарських засобів та втручань

NICE видає керівництва для Національного комітету в Охороні Здоров'я у Великобританії та Вельсу щодо клінічної та економічної ефективності технологій

Фонди Первинної Допомоги (місцеві органи із охорони здоров'я) потім впроваджують керівництва шляхом фінансування даної технології, коли клініцисти її призначають.



NICE приклад: Герцептин

Система NICE призвела до раціоналізації витрат (відкладення доступу) на нові протипухлинні ЛЗ

Гецептин (£20,000/рік) було ухвалено в США до використання у лікуванні прогресуючих стадій раку молочної залози у 1998 році

ЕМЕА ухвалює ЛЗ у 2000 році.

Але керівництво NICE щодо використання HER2+ у лікуванні прогресуючих стадій раку молочної залози було видано лише у Березні 2002 року. Та, навіть тоді, доступ пацієнтів до лікування був перемінний у зв'язку із відмінністю у рішеннях щодо фінансування РКД у Великобританії.



Кому потрібні систематичні огляди?

Платники/формуляри, у тому числі:

Уряд

BC/BS

Kaiser-Permanente

AMCP

Штати використовують систематичні огляди

Університет Орегону із Послуг у Охороні Здоров'я (Oregon Health Services University - OHSU)





Проект Орегону із Огляду Ефективності Лікарського Засобу

- **Порівнює** ефективність ЛЗ всередині кожного із 25 найбільш витратних класів (топ 25 класів, на які припадає більше 50% всіх фармацевтичних витрат штату)
- На початку партнерство між штатом Орегон та Центром Політики Орегону.... Тепер проводиться Центром Політики, що базується на доказах Університету Орегону із Послуг у Охороні Здоров'я ... Деякі Центри Політики продовжують розвивати та оновлювати 25 систематичних оглядів.
- Проект зробить “доступним для уряду, бізнесу, неприбуткових організацій, та громадян найкращий існуючий синтез глобальних досліджень щодо відносної ефективності подібних лікарських засобів. Таке дослідження дозволить цим установам визначати особисто як краще отримати більше користі із своїх витрат на лікарські засоби”



Приклади із Проекту Орегону із Огляду Ефективності Лікарського Засобу

2002: Статини

- всі 5 статинів були подібні у зниженні рівню холестеролу; тільки деякі мали клінічні результати; тільки 1 був генерик – він був обраний до переліку ЛЗ, яким надається перевага.

2005: Триптани

Орегон та Вашингтон використовували ті ж самі огляди Триптанів та прийшли до різних висновків

- Орегон відзначив пріоритет клінічного результату для пацієнтів звільнитися від болю через 2 години, тому його політики обрали ризатриптан
- Вашингтон обрав як ризатриптан, так і суматриптан після врахування більш широкого переліку показників клінічного результату.
- 2007: 17 штатів та 2 неприбуткові установи використовують результати DERP у політичних рішеннях щодо відшкодування витрат на ЛЗ у своїх програмах Medicaid



BC/BS використовує (та виробляє) систематичні огляди

- Центр з Оцінки Технологій (AHRQ EPC, разом із Kaiser Permanente)
- **5 Критеріїв** щоб оцінити чи покращує показники здоров'я певна технологія (наприклад, подовженість життя, якість життя, функціональну спроможність):
 1. Технологія повинна мати фінальне ухвалення від відповідного державного регуляторного органу.
 2. Наукові докази мають дозволяти робити висновки щодо впливу технології на кінцеві показники здоров'я
 3. Технологія має покращувати кінцеві показники здоров'я
 4. Технологія повинна мати переваги у порівнянні до іншої існуючої альтернативи
 5. Покращення стану можна досягнути не тільки в умовах проведення дослідження

Kaiser Permanente використовує систематичні огляди ...

Kaiser Permanente це найбільша національна організація із менеджменту у охороні здоров'я

- НЕ прибуткова, заснована у 1945 році
- 9 мільйонів членів у 9 штатах та D.C.
- Розробляє міжрегіональні керівництва використовуючи методи, основані на доказах та команди, що є експертами у пошуку, підсумовуванні та критичному оцінюванні медичної літератури. Kaiser Permanente інвестує > \$80 мільйонів свого річного бюджету у \$17мільярдів у дослідження, включаючи \$12.3m на свій інститут управління допомогою, для того щоб "синтезувати знання щодо найкращих клінічних підходів та створити, впровадити, та оцінити клінічно та економічно ефективні програми охорони здоров'я."

Stiefel M, et al. Kaiser Permanente's national integrated diabetes care management program. In Fox DM, Oxman AD, eds, Informing judgment: case studies of health policy and research in six countries. New York: Milbank Memorial Fund, 2001.

policy and research in



АМСР використовує систематичні огляди...

Академія із Управління Фармацевтичною Допомогою –

У 2000 році, АМСР створила Формат для подачі до Формуляру (“АМСР” досьє), вимагаючи виробників лікарських засобів надавати:

- детальний опис продукту
- обговорення можливих проблем
- чи є дійсним використання за незареєстрованими показаннями
- дані для порівняння ЛЗ з іншими препаратами
- **огляди** та підсумки основних опублікованих та неопублікованих клінічних досліджень
- **витрати**
- таблична модель прогнозування результатів, специфічних до плану



АМСР використовує систематичні огляди ...

До 2008:

- Системи охорони здоров'я, що обслуговують близько 150млн. Американців прийняли АМСР Формат чи подібний процес прийняття рішень, включаючи національні чи регіональні системи управління охорони здоров'я, Управління Користю Фармації, Відділ Захисту, лікарні та агенції Medicaid.
- Формат АМСР досіє наразі розглядається як стандарт індустрії.

Пацієнти використовують систематичні огляди
(дивиться *Best Buy Drugs*) ...

ConsumersUnion.org
Nonprofit Publisher of Consumer Reports



Постачальники послуг використовують систематичні огляди ...

Свідки:

- PDA's повсюди
- EMR's частково
- Керівництва із практики
- *Кокхранівське співтовариство* (www.cochrane.org) - Бібліотека систематичних оглядів

See: Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WMC, Haynes RB. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM. London: Churchill Livingstone; 1997.



Постачальники послуг використовують систематичні огляди ...

Але не настільки часто, як потрібно.....

Свідки:

- Географічні зміни у наданні допомоги, витратах, та результатах
- Низький рівень слідуванню керівництвам, що основані на доказах

Переведення доказів у практику є зараз найбільш складним завданням для доказової медицини.



Щодо використання систематичних оглядів фармацевтичними виробниками?

Клінічні дослідження та розвиток (R&D)

1. Оцінити можливість виконання клінічного дослідження
2. Замінити друге РКД на **мета-аналіз**

Управління Ризиками

3. Сукупні мета-аналізи для моніторингу безпечності

Комерційні дії

4. Пряме та непряме порівняння ефективності та безпечності ЛЗ

Управління Життєвим Циклом

5. **Ефективне управління портфоліо** (сукупні мета-аналізи)



Випадок 1. Можливість виконання клінічного дослідження:

Астма

Питання:

- Чи буде заплановане багатоцентрове дослідження 4ї стадії (оцінене у \$10 мільйонів) успішним у підтвердженні, що ЛЗ Р є кращим за ЛЗ Z? (тобто, чи клінічна ефективність ЛЗ Р переважає за клінічну ефективність ЛЗ Z?)

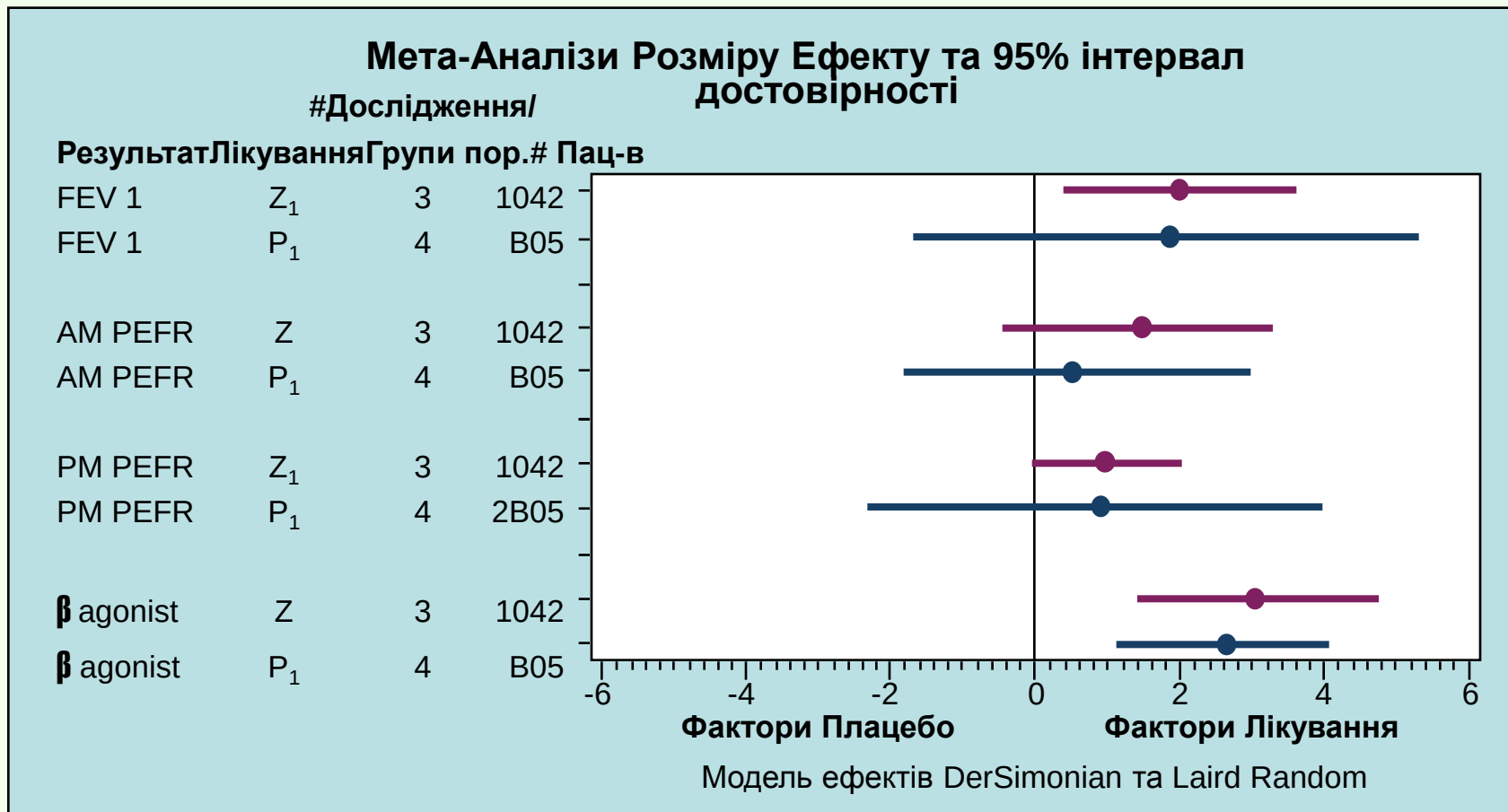
Інструмент доказової медицини:

- Мета-аналіз всіх досліджень спонсора ЛЗ порівняння Р проти всіх досліджень ЛЗ Z.

Відповідь:

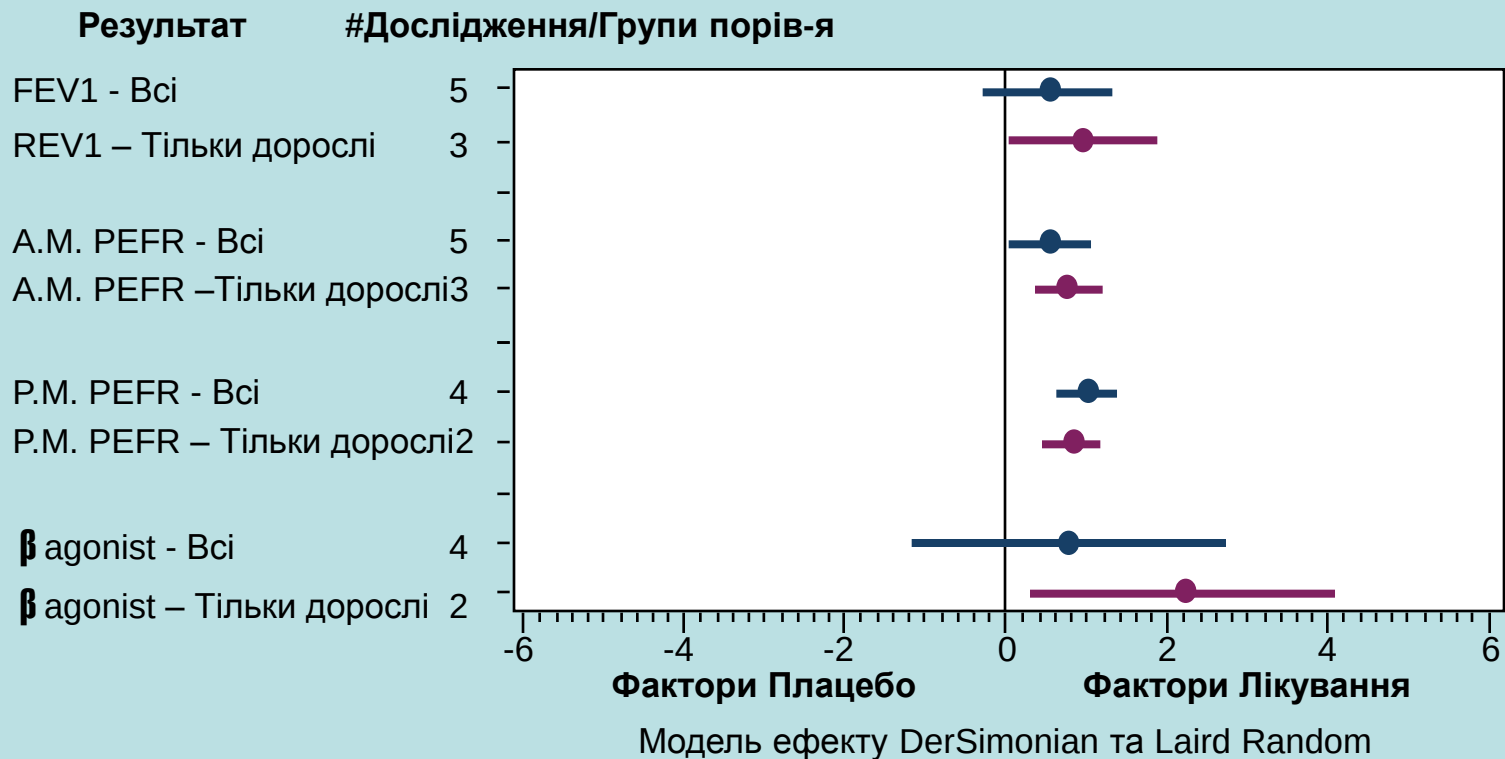
- Ні!

ЛЗ Р чи Z проти Плацебо: Всі Результати

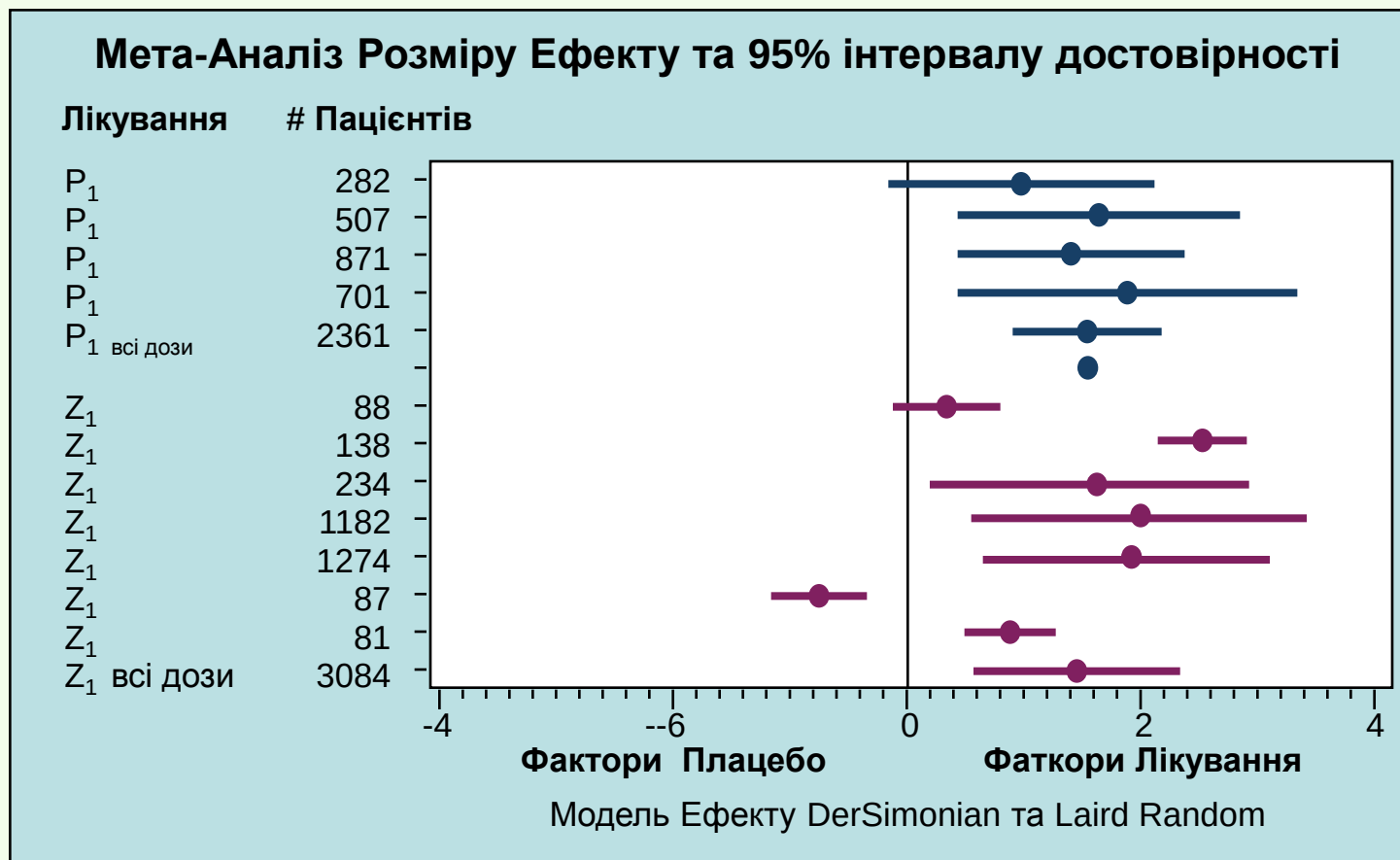


ЛЗ Р чи Z проти Плацебо: Всі Результати, Дорослі пацієнти

Аналіз чутливості для дорослих пацієнтів виключно



ЛЗ Р чи Z проти Плацебо для FEV-1 за дозою





Випадок 2. Заміна 2^{го} рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) на sNDA:

Інгібітори протонної помпи у лікуванні виразки шлунку

Питання:

- Чи можемо ми уникнути клінічного дослідження використовуючи існуючі данні інших досліджень?

Інструмент доказової медицини:

- Мета-аналіз не опублікованих РКД спонсора

Відповідь:

- Ефективність доведено мета-аналізами. Клінічного дослідження можливо уникнути. FDA досягло успіху.

Tunis S, Sheinhait IA, Schmid C, Bishop DJ, Ross SD. The efficacy of lansoprazole compared to histamine-2 receptor antagonists in healing gastric ulcers: a meta-analysis. Clinical Therapeutics 1997; 19: 743-757.

Інгібітори протонної помпи у лікуванні виразки шлунку

PPI проти H₂RA зцілення у рандомізованих пацієнтів

		Співвідношення ризиків			Різниця ризиків			Співвідношення шансів		
		Байєз	МВЕ**	МФЕ***	Байєз	МВЕ**	МФЕ***	Байєз	МВЕ**	МФЕ***
4 Weeks	Estimate	1.33	1.32	1.36	0.17	0.17	0.17	2.00	2.00	2.00
	(95% CI)	(1.19-1.49)	(1.21-1.45)	(0.24-1.49)	(0.11-0.22)	(0.12-0.22)	(0.12-0.22)	(1.59-2.52)	(1.63-2.45)	(1.63-2.45)
8 Weeks	Estimate	1.12	1.12	1.14	0.10	0.09	0.09	4.67	4.47	5.20
	(95% CI)	(1.06-1.19)	(1.07-1.17)	(1.08-1.20)	(0.05-0.14)	(0.05-0.14)	(0.06-0.13)	(1.49-2.63)	(1.54-2.57)	(1.53-2.56)

*H₂RA = антагоніст рецептору гістаміну-2

**МВЕ = модель випадкового ефекту

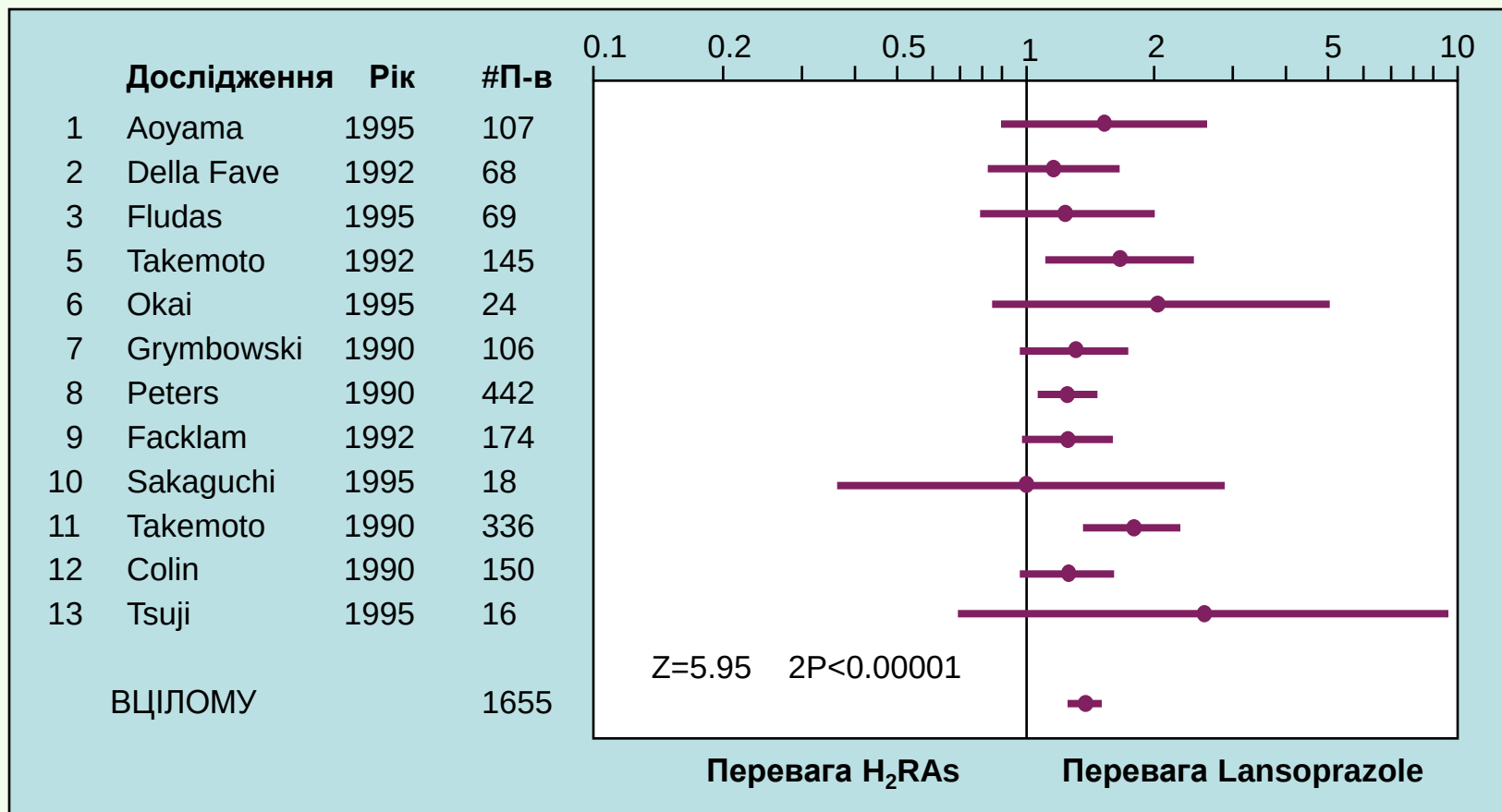
***МФЕ = модель фіксованого ефекту

Інгібітори протонної помпи (ІПП) проти антагоністів H2 рецепторів Заживлення протягом 4 тижнів

Спроби лікування



Співвідношення ризиків: ІПП проти антагоністів H2 рецепторів загоєння протягом 4 тижнів





Випадок 3. Кумулятивний мета-аналізи для моніторингу безпеки

COX-II та інфаркт міокарда

Питання:

- Чи могли проблеми пов'язані із безпекою COX-II's бути виявлені раніше, ніж вони були?

EBM інструмент:

- Кумулятивні мета-аналізи (дійсні) всіх опублікованих та не опублікованих РКД

Відповідь:

- ТАК (можливо)!

Кумулятивний мета-аналіз (порівняння post hoc): Віокс (Vioxx) проти RR у інфаркті міокарда [“наші дослідження свідчать, що рофекоксіб мав бути відізваний із ринку на кілька років раніше”]

Juni, et al. Lancet 2004;364:2021-29

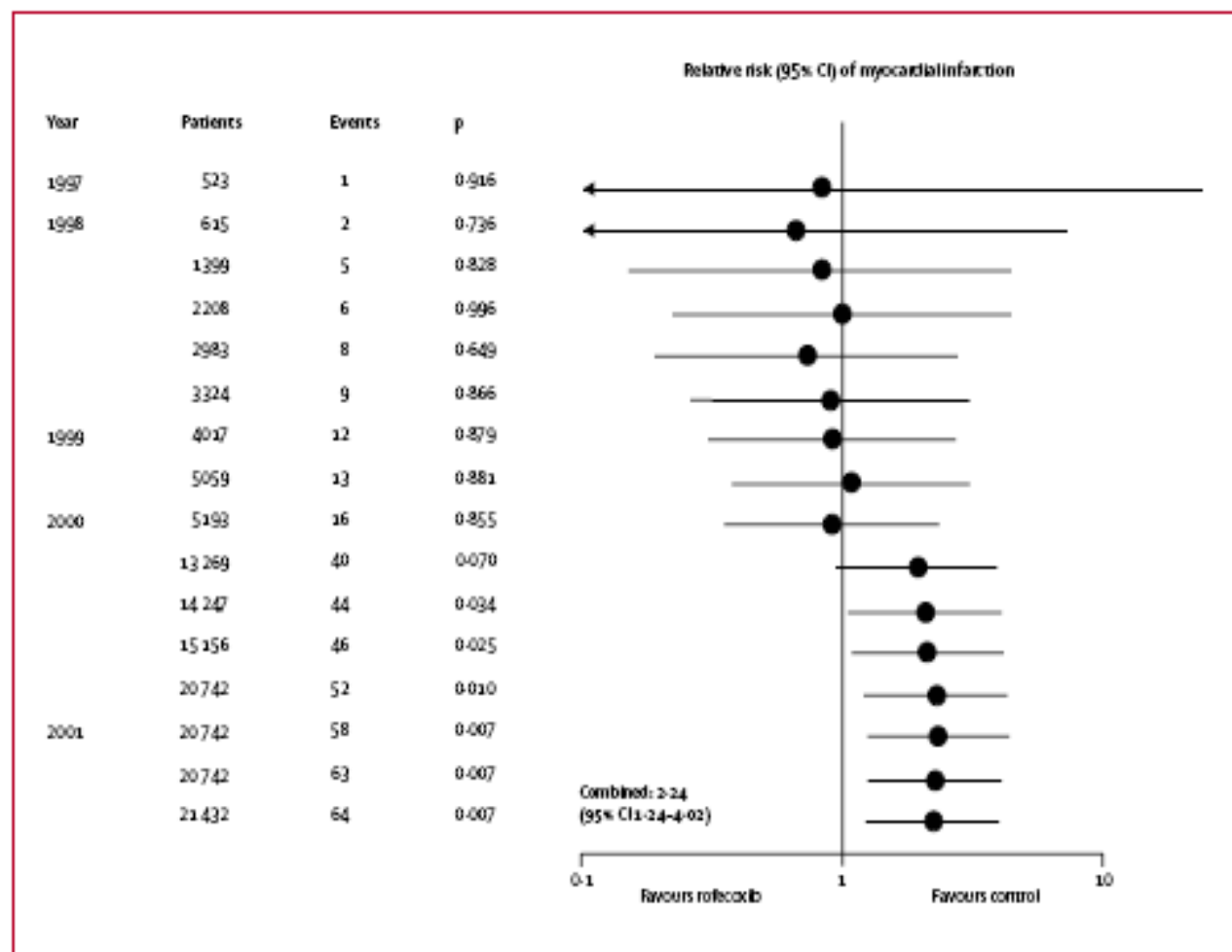


Figure 3: Cumulative meta-analysis of randomised trials comparing rofecoxib with control
See figure 2 for sequence of trials.

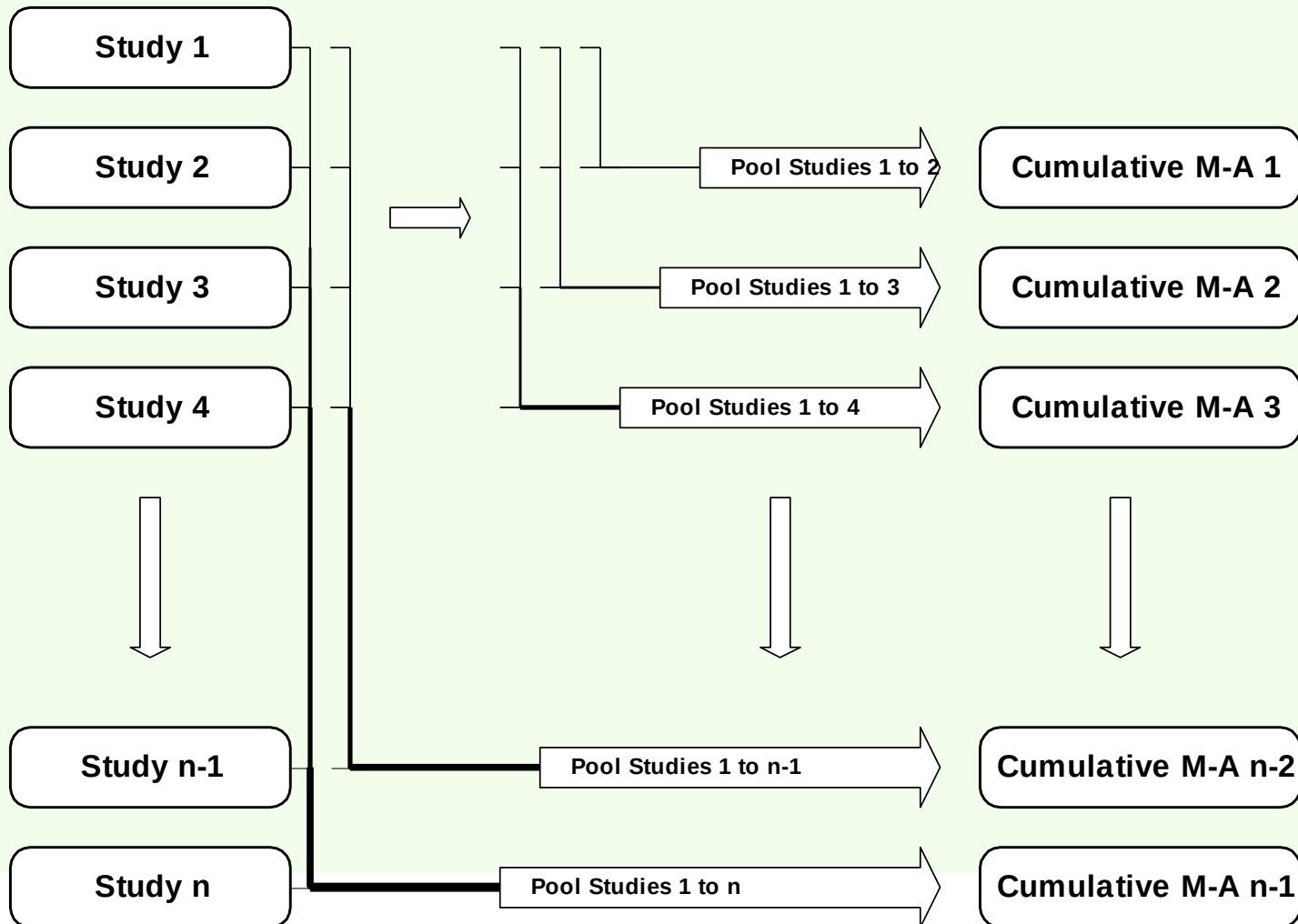


Кумулятивний Мета-аналіз (хронологічно організовані РКД)

- Виконують новий статистичний аналіз вибірки кожного разу коли нове рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) стає доступним.
- Вплив кожного дослідження на аналізовану вибірку оцінюється.
- Показує (тимчасовий) нахил відносно переваг методу лікування, контролю, чи їх рівність.
- Виконується ретроспективно, рік коли лікування могло бути визнане ефективним при визначеному рівні достовірності (зазвичай $P < 0.05$), може бути встановлено.
- Виконується проспективно, ефективне лікування може бути визначене в найбільш ранній, по можливості, момент.

Основний метод кумулятивного мета-аналізу is

Studies ordered
chronologically or
by covariates

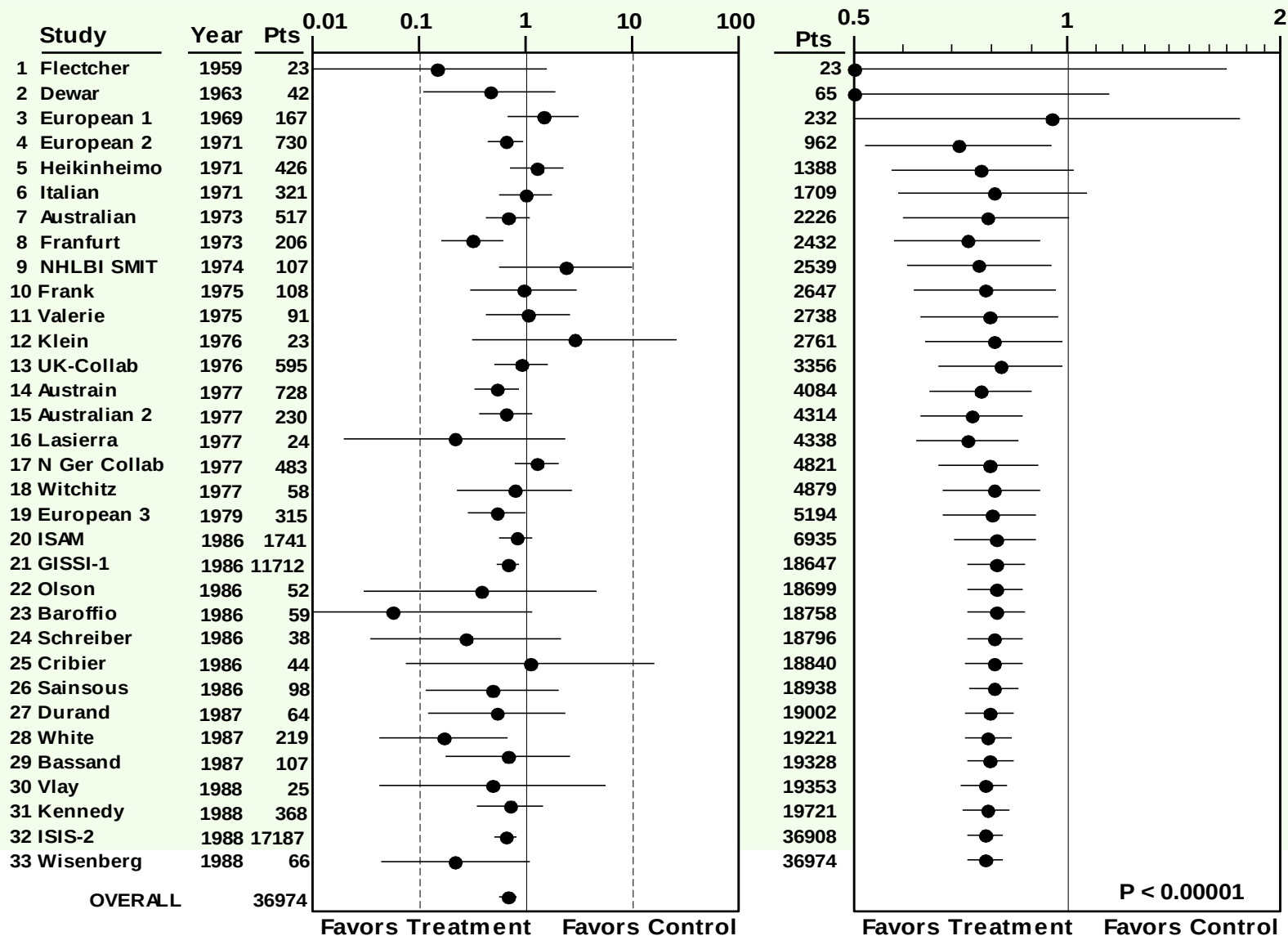


Лікування гострого ІМ стрептокіназою (в\в)

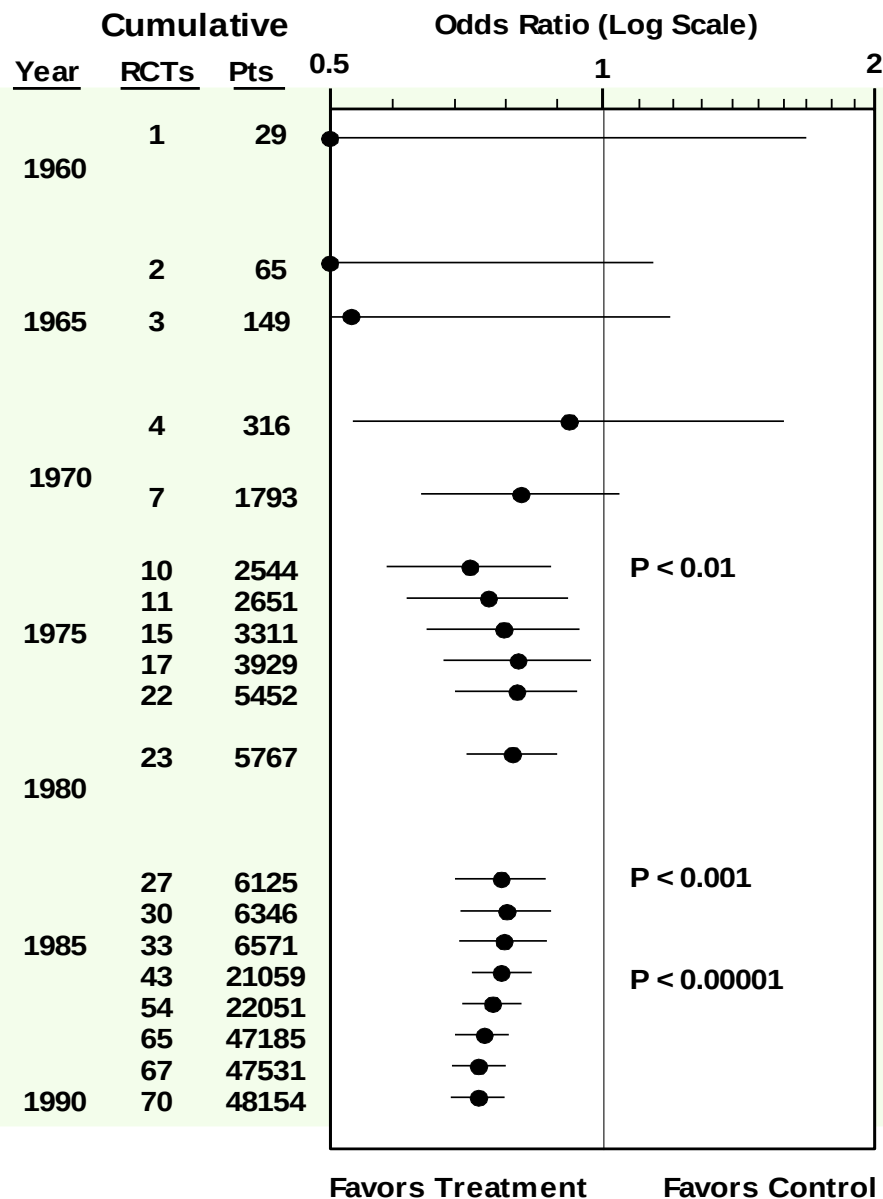
Fixed Effects Model (Mantel-Haenszel)

Odds Ratio 95% CI

Odds Ratio 95% CI



Лікування гострого ІМ тромболітиками

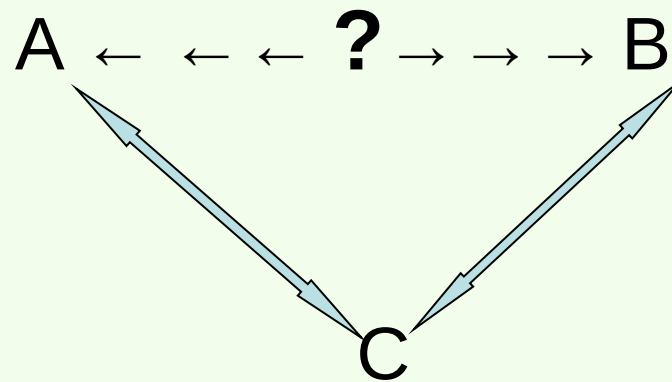


Textbook / Review Recommendations

Routine	Specific	Rare / Never	Experimental	Not Mentioned
				21
				5
			1	10
			1	2
			2	8
				7
				8
	1			12
	1		8	4
	1		7	3
5	2		2	1
15	8			1
6	1			

Випадок 4: Непрямі порівняння

Питання: Чи можу я порівняти лікування (А проти В) коли не існує прямих порівнянь?



Інструмент доказової медицини: мета-аналіз

Відповідь: Так!



Непрямі порівняння

Приклад:

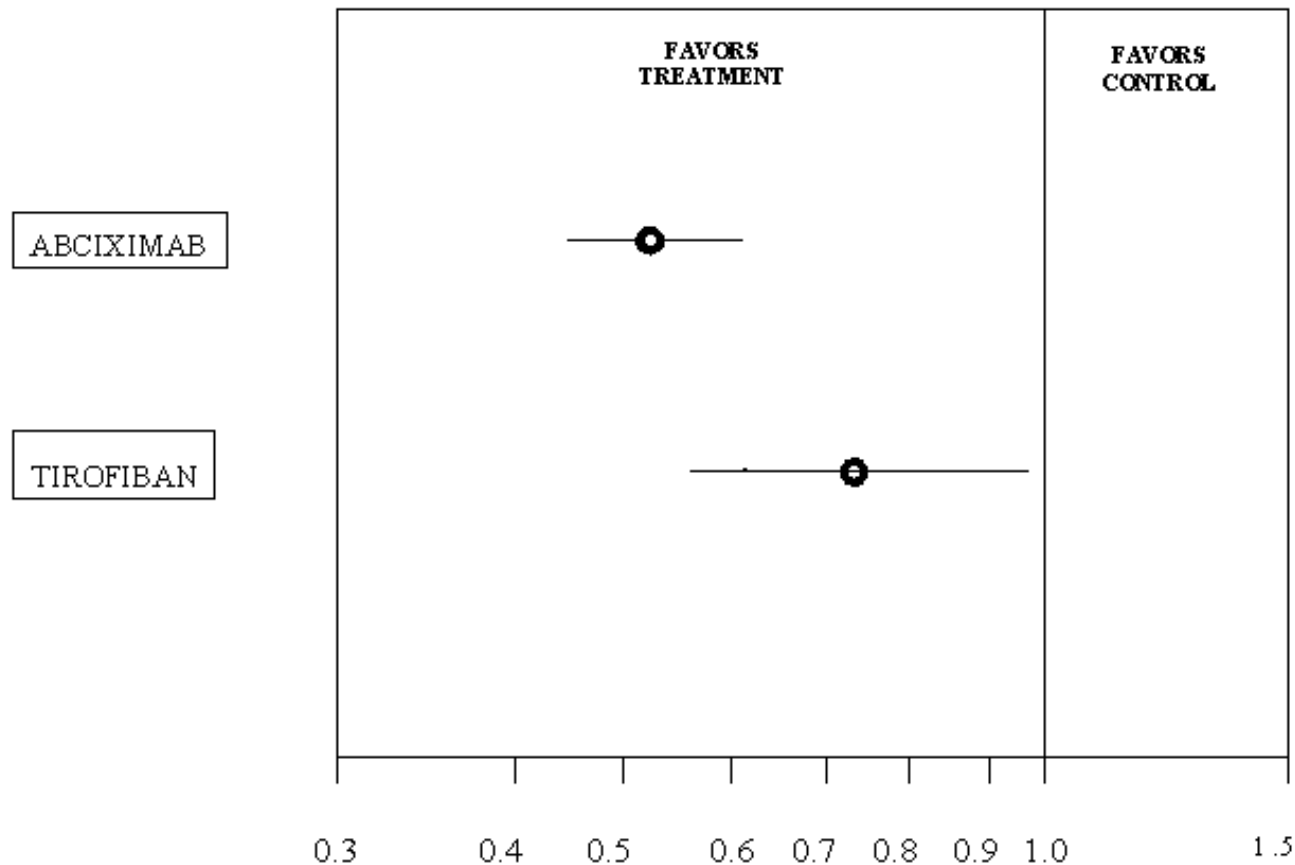
Систематичний огляд та мета-аналіз* опублікованих РКД інгібіторів GPIIb/IIIa у пацієнтів із PCI

- Мета-аналіз співвідношення шансів смертельного чи не смертельного результатів протягом 30 днів для кожного із інгібіторів GPIIb/IIIa

Ross S, Klawansky S, Allen IE. Indirect comparisons of drugs using meta-analysis: validation of results. Value in Health 2001; 4: 55.

**Результати: Смертність протягом 30-и днів/М =
Співвідношення шансів 1.4 (перевага абаксіцімабу)**
(нормалізувати співвідношення шансів щоби виконати простий тест
гіпотези на значущість показника Δ)

Групи порівняння



Відношення шансів



Валідація непрямих порівнянь

ЦІЛЬ*

- Попарне порівняння тірофібану (tirofiban) проти абциксімабу (abciximab) у PCI
- Співвідношення шансів для 30 днів смертність/ІМ = 1.3 ($p=0.04$) (перевага абциксімабу)

* Topol E. TARGET (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial) American Heart Association 2000: 401.



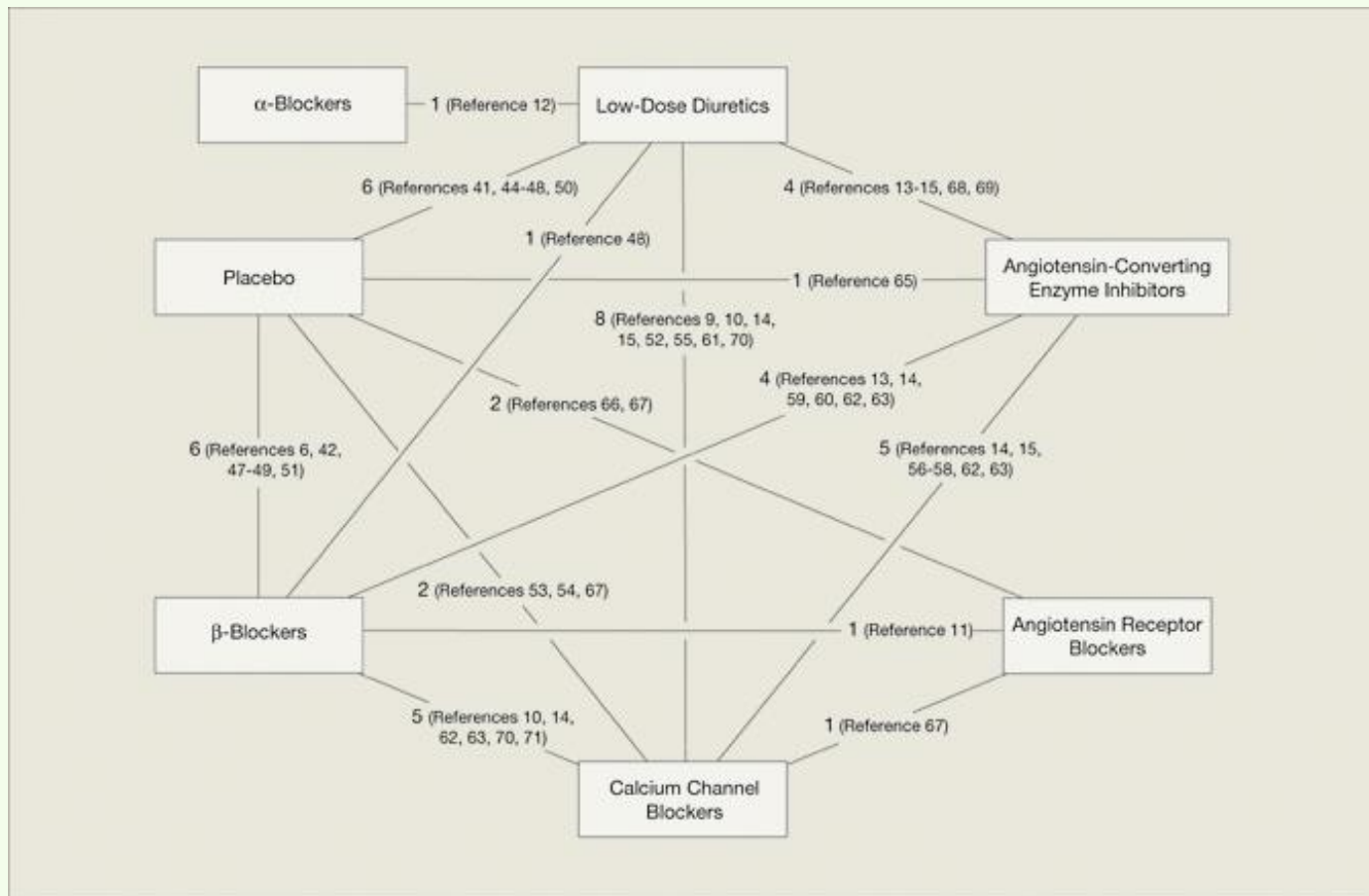
Більш ніж парний метод непрямих порівнянь

Питання: Чи можу я порівняти лікування А, В, С.... Один до одного всі разом?

Інструмент доказової медицини: Мережевий Мета-аналіз (Порівняння Змішаного лікування, “парасолькові” огляди – Кокхран)

Відповідь: Так!

Мережевий Мета-аналіз: Перша лінія антигіпертензивних препаратів Rx та Результати Лікування



Psaty, B. M. et al. JAMA 2003;289:2534-2544.



Випадок 5. Економічно ефективне управління портфоліо

Питання: Чи можу я відслідити “у реальному часі” результати всіх відповідних досліджень (РКД та не-РКД) як тільки вони стають доступні? (та чи можу я зробити корекцію курсу якщо потрібно?)

Інструмент доказової медицини: Проспективний кумулятивний мета-аналіз

Відповідь: Так, ви повинні мати таку можливість.



Планування Проспективного Кумулятивного Мета-Аналізу

- Специфічні цілі гіпотези
- Критерії включення досліджень та пацієнтів у дослідження
- Визначення результату
- Підгрупи
- План аналізу
- Проспективна реєстрація досліджень
- Збір та аналіз даних
- Публікація головних результатів
- Дозвіл додаткових питань (чи досліджень) тільки якщо дані все ще не відомі



Кумулятивний Мета-аналіз

Приклад:

- Зменшення холестеролу (Проект Проспективного Групування Правастатину , Проект переліку досліджень із лікування холестеролу)
- FICSIT (Слабкість та травми: Спільні дослідження Техніки Інтервенції щодо ефективності нововведень у зменшенні спаду сил та слабкості у пацієнтів похилого віку)
- Протитромбічна профілактика фібриляції передсердь (SPORTIF III та V)



Підсумок: Застосування Систематичних оглядів у прийнятті рішень

Переваги

- Дійсно можуть надати найкращі доступні докази
- Прозорі, вичерпні та актуальні
- Покращують процес прийняття рішень
- Покращують рішення
- Покращують результати (?)



Підсумок: Застосування Систематичних оглядів у прийнятті рішень

Недоліки:

- Застосування та інтерпретація результатів може бути непослідовною (чи прозорою) серед зацікавлених осіб (так як локальні ресурси, цінності та переваги також відрізняються)
- Можливість неправильного застосування результатів для підтримки витрато - зберігаючої стратегії
- “Легко” вводить в оману не освічену аудиторію (ховається за ширмою доказовості)
- Належні до використання лише як ‘підготовчий матеріал’: Більшість медичної практики не підтримується опублікованою літературою; Літератури щодо безпечності технологій дуже мало; Використання ЛЗ за незареєстрованими показаннями значно відрізняється; дослідження порівняльної ефективності не часто зустрічаються) та ін.
- Трудозатратні для здійснення та оновлення
- Часто придатні лише для визначення “першочергового” ефекту (тобто, без підгруп) та без інформації щодо витрат чи використання



Систематичні огляди та мета-аналізи: Застосування

Дякую!

Надсилайте Питання чи Коментарії до: sdross720@gmail.com



Ресурси

Систематичні огляди та синтез доказів:

1. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-380
2. Users guide to the medical literature. Series in JAMA.
<http://pubs.ama-assn.org/misc/usersguides>
3. <http://www.cebm.net> (Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, UK)
4. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/>



Ресурси

Не прямі порівняння лікування

1. *Bucher HC, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50:683-691.*
2. *McAlister FA, et al. JAMA 1999; 282: 1371-1377.*
3. *Caldwell DM et al. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331: 897-900.*
4. *Eliot W & Mayer P. Incidence of diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 207-.*
5. *Lu G & Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stats Med 2004; 23: 3105-3114.*
6. *Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. Stats Med 2002; 21: 2313-2324.*



Resources

Байезіан аналіз:

1. *Berger, JO (2000) "Bayesian Analysis: A Look at Today and Thoughts of Tomorrow," Journal of the American Statistical Association. 95(452) 1269-1276.*
2. *Berry, D (2006) "Bayesian Statistics," editorial in Medical Decision Making, Sept-Oct.*
3. *Raudenbush, SW & Bryk, AS (1985) "Empirical Bayes Meta-Analysis," Journal of Educational Statistics. 10(2) 78-98.*
4. *Spiegelhalter, DJ, Myles, JP, Jones, DR, & Abrams, KR (1999) "An introduction to Bayesian methods in health technology assessment," British Medical Journal. 319: 508-512.*
5. *Schmid CH. Using Bayesian Inference to Perform Meta-analysis. Evaluation & the Health Professions, Vol. 24, No. 2, 165-189 (2001)*



Resources

Мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів

1. Stewart LA, Parmar MB. *Meta-analysis of the literature or of individual patient data: Is there a difference? Lancet* 1993; 341:418-422.
2. Steinberg K, Smith S, Stroup D, Olkin I, Lee N, Williamson G, and Thacker S. *Comparison of Effect Estimates from a Meta-Analysis of Summary Data from Published Studies and from a Meta-Analysis Using Individual Patient Data for Ovarian Cancer Studies. Am J Epidemiol* 1997; 145: 917–25.

Кумулятивний Мета-Аналіз

1. Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. *Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. J Clin Epidemiol.* 1995 Jan;48(1):45-57.
2. Berlin JA. Colditz GA. *The Role of Meta-analysis in the Regulatory Process for Foods, Drugs, and Devices. JAMA.* 1999;281:830-834.
3. Hu M, Cappelleri JC, KKG Lan. *Applying the law of iterated logarithm to control type 1 error in cumulative meta-analysis of binary outcomes. Clinical Trials.* 2007; 4:329-340.
4. Lan KKG, Hu M, Cappelleri JC. *Applying the law of iterated logarithm to cumulative meta-analysis of a continuous endpoint. Statistica Sinica.* 2003; 13:1135-1145.